

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Katja Becker
des Fachbereichs für Medizin der Philipps-Universität Marburg

Diagnostik bei Autismus-Spektrum-Störungen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinwissenschaften
(Dr. rer. med.)

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Sarah Wittkopf
geboren in Ingolstadt

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
09.03.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner
Referentin: Frau Prof. Dr. I. Kamp-Becker
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Jansen

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
4.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Klassifikation.....	3
1.2 Komorbiditäten und Differentialdiagnosen	4
1.3 Diagnostik.....	6
2 Zielsetzung der Dissertation	8
2.1 Taxonomie.....	8
2.2 Differenzierung von ASD und emotionalen oder Angststörungen	9
3 Kurzzusammenfassung der Manuskripte	10
Studie 1	10
Studie 2.....	14
4 Diskussion und Ausblick.....	18
4.1 Stärken und Limitationen	20
4.2 Ausblick und Fazit.....	22
5 Zusammenfassung	25
6 Abstract.....	26
7 Literaturverzeichnis.....	28
Anhang	38
A Studie 1	39
B Studie 2	52
C Erklärung zum eigenen Anteil an den vorgestellten Artikeln.....	67
D Lebenslauf	68
E Verzeichnis der akademischen Lehrenden.....	70
F Danksagung.....	71
G Ehrenwörtliche Erklärung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADI-R	Diagnostisches Interview für Autismus - Revidierte Fassung (engl. Autism Diagnostic Interview – Revised)
ADOS	Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen (engl. Autism Diagnostic Observation Schedule)
AIC	Akaike information criteria
APA	American Psychological Association
ASD	Autismus-Spektrum-Störung (engl. Autism spectrum disorder)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften
BIC	Bayesian information criteria
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
MAD	Emotionale und Angststörungen (engl. Mood and anxiety disorders)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RDoC	Research Domain Criteria
RRV	Restriktive und repetitive Verhaltensweisen
SA	Sozialer Affekt
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Differentialdiagnosen der Autismus-Spektrum-Störung im Kindes- und Jugendalter und Erwachsenenalter	5
---	---

1 Einleitung

Die Autismus-Spektrum-Störung (engl. Autism spectrum disorder, ASD) ist eine tiefgreifende Entwicklungsstörung mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 1 % (Lord et al., 2020). Sie ist charakterisiert durch Defizite in der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie durch restriktive, repetitive oder stereotype Verhaltensweisen und Interessen (APA, 2013; World Health Organisation WHO, 2019). Die Auffälligkeiten beginnen meist in der frühen Kindheit und zeigen eine lebenslange Persistenz, während sich einzelne Symptome im Verlauf der Entwicklung und der wachsenden sozialen Anforderungen verändern können.

Die ASD zeigt ein breites Spektrum an Manifestationen. Als komplexes und heterogenes Störungsbild bestehen deutliche Überlappungen in der Symptomatik mit weiteren psychischen Störungen. Gleichzeitig wird die Diagnostik durch ein hohes Maß an Komorbiditäten erschwert, sodass der Weg zur Diagnose herausfordernd ist und meist sehr lange dauert (Koelkebeck et al., 2014). Eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung beeinflusst die Behandlung sowie den Störungsverlauf deutlich. Daher ist die ASD-Diagnostik ein relevantes Thema sowohl in der klinischen Praxis wie auch in der Forschung. Eine Verbesserung des diagnostischen Prozesses könnte die Zeit bis zu einer korrekten Diagnose verkürzen, sodass geeignete Therapien und flankierende Maßnahmen wie die Unterstützung der Eltern oder der Schule früher einsetzen könnten. Die vorliegende Dissertation beschäftigte sich daher mit verschiedenen Aspekten der Diagnostik und Differentialdiagnostik bei ASD, um den diagnostischen Prozess zu vereinfachen.

Im Folgenden wird zunächst die Klassifikation von ASD beschrieben. Danach erfolgt eine Beschreibung der Komorbiditäten und es wird auf Differentialdiagnosen eingegangen. Daran schließt sich die Beschreibung des diagnostischen Prozesses bei Verdacht auf eine ASD an, bevor im nachfolgenden Kapitel die Zielsetzungen der Studien, die im Rahmen der Dissertation durchgeführt wurden, hergeleitet werden.

1.1 Klassifikation

Als die Diagnosesysteme ICD-9 und DSM-III eingeführt wurden, fand der frühkindliche Autismus als „typische Psychosen des Kindesalters“ erstmals Einzug in die Klassifikationssysteme (APA, 1987; World Health Organisation WHO, 1985). Mit der fortschreitenden Forschung und der Weiterentwicklung der Diagnosekriterien veränderten sich auch die Kriterien der ASD. Im ICD-10 sowie DSM-IV wurde die ASD den

tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zugeordnet und ließ sich in diagnostische Subkategorien differenzieren (z.B. Frühkindlicher Autismus und Asperger-Syndrom). Hauptkriterien der ASD-Diagnose waren das Vorliegen von Defiziten in der reziproken sozialen Interaktion, qualitative Einschränkungen in der sozialen Interaktion sowie das Vorliegen von restriktiven und repetitiven Verhaltensweisen (World Health Organisation WHO, 2019). Aufgrund der Evidenz, dass sich die Subkategorien in Studien nicht verlässlich abgrenzen lassen (Coghill & Sonuga-Barke, 2012; Frazier et al., 2010; Frazier et al., 2012; McPartland et al., 2012), wurden in der weiterentwickelten Version des DSM-5 die Subkategorien zu einer Kategorie als Autismus-Spektrum-Störung zusammengefasst, sodass ASD seitdem als Spektrum klassifiziert wird (APA, 2013). Die Defizite der sozialen Interaktion und Kommunikation wurden zu einem Diagnosekriterium kombiniert. Das DSM-5 ermöglicht eine Einteilung der ASD-Symptomatik anhand eines Schweregrads, lässt das Vorliegen von Komorbiditäten und potentiell einen späteren Störungsbeginn als das Alter von drei Jahren zu. Diese Veränderungen werden auch für das ICD-11 erwartet, wobei die kognitive Entwicklung und sprachliche Beeinträchtigungen in den Diagnosen berücksichtigt werden (World Health Organisation WHO, 2022).

1.2 Komorbiditäten und Differentialdiagnosen

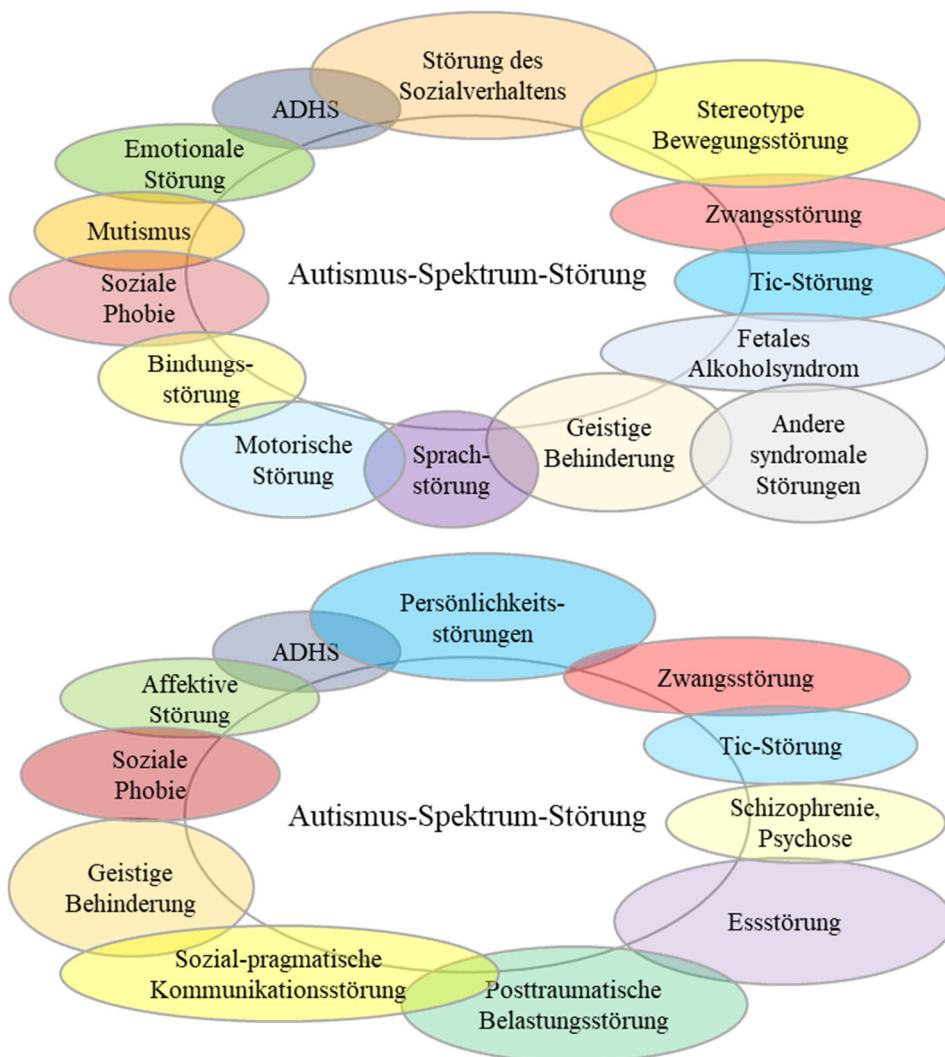
Komorbiditäten bei ASD wurden bereits durch viele Studien untersucht und in zahlreichen Reviews und Meta-Analysen publiziert (Hossain et al., 2020). Insgesamt haben bis zu 70 % der Personen mit ASD mindestens eine komorbide Störung und etwa 50 % sogar mehrere (Lai et al., 2019). Zu den häufigsten Komorbiditäten gehören Entwicklungsstörungen der Sprache, Motorik und kognitiven Entwicklung (bei >50 %) (AWMF, 2016), aber auch emotionale Probleme, Angststörungen sowie oppositionelles Verhalten sind häufige komorbide Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit ASD. Lai und Kollegen (2019) fanden geschätzte gepoolte Prävalenzen von 28 % für ADHS, 20 % für Angststörungen, 12 % für Störungen des Sozialverhalten sowie 11 % für depressive Störungen. Im Erwachsenenalter liegen die aktuelle und die Lebenszeitprävalenz bei 27 % und 42 % für Angststörungen und bei 23 % und 37 % für Depressionen (Hollocks et al., 2019).

Komorbidite Störungen erschweren nicht nur den diagnostischen Prozess, sondern beeinflussen auch den Verlauf der Störung, sodass sie bei einer angemessenen Behandlung miteinbezogen werden sollten. Demnach ist eine exakte Diagnose auch für den Behandlungserfolg wichtig. Ein systematisches Review mit Meta-Analyse konnte zeigen,

dass lediglich eine von fünf Personen mit ASD ein gutes Outcome im Erwachsenenalter zeigen, welches sich durch ein unabhängiges Leben, Freundschaften und Teilhabe in einer beruflichen Anstellung kennzeichnet (Steinhausen et al., 2016).

Neben einer hohen Rate an komorbiden Störungen erschwert auch die Zahl der Differentialdiagnosen die Diagnostik. Die Symptome einer ASD sind als einzelne Symptome nicht Autismus-spezifisch. Defizite in der sozialen Kompetenz, Schwierigkeiten in der Emotionsregulation oder das Beharren auf gleiche Abläufe sind ebenfalls Teil anderer psychischer Erkrankungen. In der Heterogenität an Manifestationen zeigt die ASD somit Symptomüberschneidungen zu vielen anderen psychischen Störungen, was eine Abgrenzung deutlich erschweren kann. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht an möglichen Differentialdiagnosen im Kindes- und Jugendalter sowie im Erwachsenenalter.

Abbildung 1. *Differentialdiagnosen der Autismus-Spektrum-Störung im Kindes- und Jugendalter (oben) und Erwachsenenalter (unten)*



(modifiziert nach Kamp-Becker & Bölte, 2021)

1.3 Diagnostik

Für die Diagnostik der ASD stehen deutsche Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF, 2016) zur Verfügung, die in Anlehnung an die britischen Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2007) verfasst wurden. Die Leitlinie sieht ein stufenweises Vorgehen bei bestehendem Verdacht auf eine ASD vor: Zunächst soll ein klinisches Screening-Instrument eingesetzt werden. Verstärkt sich hierbei der Verdacht, soll an einer spezialisierten Stelle eine ausführliche Diagnostik und Differentialdiagnostik durchgeführt werden.

Im Rahmen dieser Autismus-spezifischen Diagnostik empfiehlt die Leitlinie neben der Symptomerfassung in Anlehnung an das Klassifikationssystem ICD-10 die ausführliche Erhebung der Anamnese, eine direkte Verhaltensbeobachtung, eine standardisierte Entwicklungsdiagnostik, die Erfassung des Funktionsniveaus sowie eine (kinderärztliche) Untersuchung auf internistisch-neurologische sowie psychiatrisch komorbide Störungen (AWMF, 2016). Dieser Prozess findet in einem multidisziplinären Team statt, in welchem alle Informationen gesammelt werden, um nach klinischer Einschätzung eine Diagnose zu stellen.

Das Goldstandard-Diagnostikinstrument, welches zur Verhaltensbeobachtung eingesetzt wird, ist die Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen (ADOS) (Lord et al., 2000; Lord et al., 2012; Poustka et al., 2015; Rühl et al., 2004). Der ADOS ist eine halbstrukturierte und standardisierte Verhaltensbeobachtung, die aus vier verschiedenen Modulen (und einem zusätzlichen Kleinkind-Modul) besteht, welche anhand des Alters und der sprachlichen Fähigkeiten des Patienten¹ ausgewählt werden: Modul 1 (vorsprachliches Entwicklungsniveau bis zu einzelnen Worten, ab 31 Monaten), Modul 2 (Sprache in Sätzen), Modul 3 (Kinder und Jugendliche, die flüssig sprechen) und Modul 4 (Jugendliche und Erwachsene, die flüssig sprechen). Ein Kliniker, der ein spezielles Training zur Durchführung der Verhaltensbeobachtung erhalten hat, beurteilt während der Durchführung die soziale Interaktion, Kommunikation sowie das Spielverhalten der Person mit Verdacht auf eine ASD. Mithilfe verschiedener Aufgaben sollen gezielt kommunikative und interaktive Verhaltensweisen (z.B. Konversation, beschreibende Gesten, mimischer Ausdruck) angeregt werden, die im Sinne einer ASD zu

¹ In dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit nur die männliche Form genannt, welche sich zugleich immer auf weibliche und männliche Personen bezieht.

beobachten wären. Das beobachtete Verhalten wird während der Beobachtungssituation protokolliert und anschließend anhand von verschiedenen Merkmalen kodiert. Hierbei werden sowohl konkretes Verhalten (z.B. auf etwas Deuten, Blickkontakt) als auch qualitative Merkmale (z.B. Qualität der sozialen Reaktionen) beurteilt. Die Beurteilung findet auf einer Skala von 0 (keine Auffälligkeiten im Sinne der ASD) bis 2 (deutliche Hinweise auf abnormes Verhalten) oder 3 (deutliche Beeinträchtigung) statt. Auch sonstiges abnormes Verhalten kann kodiert werden. In der überarbeiteten Version des ADOS werden nach Abschluss der Beobachtung und der Kodierung die Werte in einen Algorithmus übertragen, der in Anlehnung an das DSM-5 die beiden Bereiche „Sozialer Affekt“ (SA) und „restriktive und repetitive Verhaltensweisen“ (RRV) beinhaltet. Die Summenwerte, die aus dem Algorithmus resultieren, lassen eine Einteilung nach Schweregrad zu, sodass Cut-off Werte zwischen „Autismus“, „Autismus-Spektrum“ und „unterhalb des Spektrums“ unterschieden werden können. Weiterhin können diese Summenwerte in Vergleichswerte umgerechnet werden, die einen Vergleich über die verschiedenen Module hinweg zulassen.

Ein systematisches Review mit einer Meta-Analyse konnte zeigen, dass der ADOS ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität aufweist und ein gutes Instrument zur Evaluation von ASD-Symptomen ist (Lebersfeld et al., 2021). Allerdings fordert die Durchführung der Verhaltensbeobachtung ein spezielles Training sowie klinische Erfahrungen, um das Verhalten reliabel zu beurteilen und ist auch mit einem zeitlichen Aufwand verbunden (Kamp-Becker et al., 2018; Lord et al., 2020).

Ergänzend zum ADOS wird die Durchführung des diagnostischen Interviews für Autismus in der revidierten Fassung (ADI-R; Bölte et al., 2006; Rutter et al., 2003) in den Leitlinien empfohlen (AWMF, 2016). Hierbei handelt es sich um ein halb-strukturiertes, standardisiertes Interview, welches mit Bezugspersonen der Personen, bei denen ein ASD-Verdacht besteht, durchgeführt wird. Es werden Fragen zu drei Bereichen (qualitative Auffälligkeiten in der reziproken sozialen Interaktion, der Kommunikation und restriktive, repetitive und stereotype Verhaltensweisen) gestellt, deren Antworten in 93 Items durch einen trainierten Untersucher eingeschätzt werden. Für die drei Bereiche lassen sich ebenfalls Summenwerte bilden, die mit Cut-off Werten verglichen werden und eine Einschätzung zwischen „Autismus“ und „Non-Autismus“ zulassen. Das ADI-R zeigt insgesamt eine geringere Sensitivität und Spezifität als der ADOS (Lebersfeld et al., 2021). Werden jedoch beide Diagnostikverfahren zusammen eingesetzt, verbessert sich die diagnostische Genauigkeit (z.B. Kim & Lord, 2012; Risi et al., 2006). Auch die

Durchführung des ADI-R erfordert ein intensives und regelmäßiges Training zur Erhaltung einer hohen Inter-Rater-Reliabilität (AWMF, 2016).

2 Zielsetzung der Dissertation

2.1 Taxonomie

Das Störungsbild der ASD wird in Klassifikationssystemen definiert und beschrieben. Die Erforschung der Symptome und der diagnostischen Kriterien resultierten in verschiedenen Veränderungen der Klassifikation der ASD (Constantino & Charman, 2016). Was der Klassifikation zugrunde liegt, ist ein theoretisches Konzept, die sogenannte taxonomische oder auch latente Struktur. Diese beeinflusst das Design, die Analysen sowie die Interpretationen von Studien, die sich mit der Erfassung, Klassifikation und der Behandlung von ASD beschäftigen (Frazier et al., 2012). Die Studienergebnisse zu der Frage, welche taxonomische Struktur der ASD zugrundeliegt, sind heterogen. Diskutiert werden folgende mögliche taxonomische Strukturen:

- a) ASD als kategoriales Konstrukt, bei welchem es eine klare Trennung zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten gibt (z.B. James et al., 2016),
- b) ASD als dimensionales Modell, bei welchem die Symptome einer ASD kontinuierlich über die gesamte Bevölkerung hinweg verteilt sind (z.B. Kim et al., 2019; Lundstrom et al., 2011; Robinson et al., 2011),
- c) ASD als hybrides Modell, welches neben klaren Kategorien auch Dimensionen, d.h. Verteilungen, innerhalb der Kategorien zulässt (z.B. Abu-Akel et al., 2019; Elton et al., 2016; Frazier et al., 2010; Frazier et al., 2012).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde, wurde die ASD in den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV zunächst als multi-kategorielle Störung beschrieben, die verschiedene Subtypen (z.B. frühkindlicher Autismus, Asperger-Syndrom, atypischer Autismus) umfasst (APA, 1987; World Health Organisation WHO, 2019). Nachdem Studienergebnisse zeigten, dass sich die Subkategorien nicht verlässlich abgrenzen lassen (Coghill & Sonuga-Barke, 2012; Frazier et al., 2010; Frazier et al., 2012; McPartland et al., 2012), wurden in der weiterentwickelten Version des DSM-5 die Subkategorien zu einer Kategorie als Autismus-Spektrum-Störung zusammengefasst, sodass die ASD als hybrides Modell konzeptualisiert wurde: dimensionale, individuelle Unterschiede im Schweregrad und generelle Beeinträchtigung unter der Autismus-Spektrum-Störung (APA, 2013; Frazier et al., 2012; Grzadzinski et al., 2013).

Das Verständnis der zugrundeliegenden Struktur ist relevant, um den herausfordernden diagnostischen Prozess zu verbessern und prognostische Instrumente entwickeln zu können. Studien, die die taxonomische Struktur der ASD bislang untersucht haben, basierten auf Daten von Fremdurteilen, welche jedoch vulnerabel für verschiedene Beurteilungsverzerrungen sind (siehe z.B. Jones et al., 2015; Ozonoff et al., 2011). Ziel der ersten Studie war die Untersuchung der taxonomischen Struktur auf Grundlage von Daten der standardisierten Verhaltensbeobachtung (ADOS). Da die Durchführung der standardisierten Verhaltensbeobachtung mittels des ADOS eine intensive Vorbereitung und ein regelmäßiges Training fordert und das beobachtete Verhalten von zwei Klinikern beurteilt wird, reduziert sich das Risiko für verschiedene Beurteilungsverzerrungen und erhöht die Reliabilität. Gleichzeitig können sowohl konkretes Verhalten als auch qualitative Merkmale der Interaktion und Kommunikation berücksichtigt werden, um die Taxonomie der ASD mittels ADOS-Daten zu untersuchen.

2.2 Differenzierung von ASD und emotionalen oder Angststörungen

Das Maß an komorbiden Störungen ist bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer ASD erhöht (Hossain et al., 2020). Punkprävalenzen für eine komorbide Angststörung bei ASD werden auf bis zu 27 % und für eine Depression auf bis zu 23 % geschätzt (Hollocks et al., 2019). Forschungsergebnisse und klinische Beobachtungen konnten gleichzeitig Überlappungen in der Symptomatik zwischen ASD und emotionalen und Angststörungen feststellen, wie z.B. reduzierter Blickkontakt, Vermeidung von sozialen Situationen und Beeinträchtigung in der reziproken sozialen Interaktion (Hartley & Sikora, 2009; Towbin et al., 2005; Tyson & Cruess, 2012; van Steensel et al., 2013). Somit stellen diese Störungsbilder ebenfalls relevante Differentialdiagnosen dar, sodass eine Abgrenzung zwischen den Störungsbildern erschwert wird.

Sowohl die Häufigkeit an komorbiden Angst- und emotionalen Störungen (mood and anxiety disorders, MAD) als auch das Maß an Symptomüberlappungen erschweren den diagnostischen Prozess deutlich. Gerade bei Auftreten von Symptomen, die bei MAD charakteristisch sind, sollte gut evaluiert werden, ob soziale Probleme durch z.B. Ängstlichkeit erklärt werden können, um eine Überschätzung der Symptome bei der differentialdiagnostischen Einschätzung zwischen ASD und MAD zu vermeiden. Um eine genaue Diagnose zu stellen, an die sich eine adäquate Behandlung anschließt, werden diagnostische Instrumente benötigt, die eine Unterscheidung zwischen ASD und MAD als relevante Differentialdiagnose erleichtern. Ziel der zweiten Studie war es daher, anhand

der Verhaltensbeobachtung (ADOS) und des Interviews (ADI-R) Merkmale zu identifizieren, die für eine akkurate Klassifizierung zwischen ASD und MAD geeignet sind. Gleichzeitig sollte untersucht werden, wie gut sich die beiden Störungsbilder differenzieren lassen.

3 Kurzzusammenfassung der Manuskripte

Studie 1: Konzeptualisierung der latenten Struktur der Autismus-Spektrum-Störung

Wittkopf, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L., Nenadic, I., Stroth, S., & Kamp-Becker, I. (2022). Conceptualization of the Latent Structure of Autism: Further Evidence and Discussion of Dimensional and Hybrid Models. *European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02062-y>

Theoretischer Hintergrund

Das Forschungsinteresse an Autismus ist in den vergangenen Jahren immer weiter angestiegen. Aus der Erforschung der diagnostischen Kriterien resultierten verschiedene Veränderungen in Bezug auf die zugrundeliegende Struktur von ASD (Constantino & Charman, 2016). Diese theoretische Konzeptualisierung, die sogenannte Taxonomie, beeinflusst das Design, die Analysen sowie die Interpretationen von Studien, die sich mit der Erfassung, Klassifikation und der Behandlung von ASD beschäftigen (Frazier et al., 2012). Die Studienergebnisse zu der Frage, welche taxonomische Struktur der ASD zugrundliegt, sind heterogen.

Einige Forschungsergebnisse unterstützen die Hypothese, dass ASD ein kategoriales Konstrukt ist, bei welchem es eine klare Trennung zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten gibt (James et al., 2016). Unter ICD-10 und DSM-IV wurde die ASD als multi-kategorielle Störung mit verschiedenen Subtypen klassifiziert (APA, 1987; World Health Organisation WHO, 2019). Eine klare Einteilung in Kategorien entspricht den Forderungen von gesundheitlichen Dienstleistern, wird im klinischen Kontext jedoch dadurch erschwert, dass die ASD viele Symptomüberlappungen zu anderen Störungen und eine hohe Rate an Komorbiditäten aufweist.

Andere Forschungsergebnisse unterstützen die Ansicht, dass die ASD ein rein dimensionales Konstrukt ist (z.B. Kim et al., 2019; Lundstrom et al., 2011; Robinson et al., 2011). Dies würde bedeuten, dass die Symptome einer ASD kontinuierlich über die

gesamte Bevölkerung hinweg verteilt sind. Eine diagnostische Entscheidung erfordert dann einen Grenzwert für einen Schweregrad, ab wann die ASD behandlungsbedürftig ist.

Eine dritte Perspektive der zugrundeliegenden Struktur der ASD beschreibt ein Hybridmodell, welches neben klaren Kategorien auch Dimensionen, d.h. Verteilungen, innerhalb der Kategorien zulässt (z.B. Abu-Akel et al., 2019; Elton et al., 2016; Frazier et al., 2010; Frazier et al., 2012). Aufgrund der Forschungsergebnisse, dass sich die Subgruppen nach DSM-IV und ICD-10 empirisch nicht als unabhängige Subgruppen differenzieren lassen (z.B. Coghill & Sonuga-Barke, 2012; Frazier et al., 2012; McPartland et al., 2012), konzeptualisierten die Autoren des DSM-5 die ASD als hybrides Störungsbild, welches eine generelle Beeinträchtigung mit individuellen Unterschieden in der Symptomschwere zugrunde legt (Frazier et al., 2012; Grzadzinski et al., 2013).

Studien, die die taxonomische Struktur der ASD bislang untersucht haben, verwendeten Daten von Fremdurteilen. Ziel dieser Studie war es, die taxonomische Struktur zu identifizieren, die den Daten der Verhaltensbeobachtung (ADOS) zugrunde liegt. Weiterhin setzten sich die Stichproben zumeist aus gesunden Probanden oder Geschwistern von Kindern mit ASD zusammen. In dieser Studie sollte daher ein klinisch relevanter Datensatz genutzt werden, der neben ASD auch viele Differentialdiagnosen von ASD enthielt.

Methode

Eingeschlossen wurden Personen, die einen diagnostischen Prozess auf Basis der Leitlinienempfehlungen (AWMF, 2016) erhielten und für die vollständige Datensätze in Bezug auf die Verhaltensbeobachtung des ADOS vorlagen. Hierbei handelt es sich um einen Teildatensatz des deutschen Forschungsnetzwerks ASD-Net (Kamp-Becker et al., 2017). Die Verwendung der Daten wurde durch den Ethikrat der Philipps-Universität Marburg geprüft und genehmigt (AZ: 92/20). Insgesamt konnten 2920 Patientendaten über die vier Module verteilt eingeschlossen werden, welche entweder eine ASD oder eine andere psychische Störung (z.B. ADHS, Angststörungen oder Persönlichkeitsstörungen) erfüllten. 11.4 % der eingeschlossenen Personen erhielten nach dem diagnostischen Prozess keine psychische Störung auf der Achse I des multiaxialen Klassifikationschemas für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters (Remschmidt et al., 2017).

Zur Untersuchung der latenten Struktur der Verhaltensbeobachtungsdaten aus dem ADOS wurden verschiedene Analysen eingesetzt: die Latent Class Analysis (LCA)

zur Berechnung einer kategorialen Struktur, eine konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA) zur Überprüfung einer dimensional Struktur und Factor mixture model (FMM) zur Berechnung eines Hybrid-Modells. Zur Evaluation der Ergebnisse wurde ein Bewertungsmaßstab erstellt, welcher eine Kombination verschiedener Parameter umfasst, um die Grenzen der einzelnen Parameter nicht zu überschätzen. Die Analysen wurden für jedes der vier Module des ADOS getrennt berechnet, da sich einzelne Item-Zuordnungen zu den Dimensionen SA und RRV zwischen den Modulen unterscheiden.

Ergebnisse

Ein Vergleich der verschiedenen Modelle innerhalb der Module zeigte, dass die Annahme einer kategoriellen Modellstruktur die Daten unabhängig von der Anzahl der Kategorien nicht adäquat darstellt. Die Ergebnisse der verschiedenen Parameter zur Entscheidung zwischen dem dimensional oder dem Hybrid-Modell wichen voneinander ab. Während das dimensionale Modell mit den Faktoren „sozialer Affekt“ (SA) und „restriktiven, repetitiven Verhaltensweisen“ (RRV) im Wert eines Parameters (dem Bayesian information criteria, BIC; Schwarz, 1978) dem Hybrid-Modell überlegen war, war das Hybrid-Modell jedoch im Wert eines anderen Parameters (dem Akaike information criteria, AIC; Akaike, 1974) und in der Interpretierbarkeit überlegen, sodass das Hybrid-Modell als das passendste Modell ausgewählt wurde.

Für die Module 1 und 2 konnten je zwei Klassen (ASD und Nicht-ASD) für die beiden Dimensionen SA und RRV unterschieden werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich eher in der Quantität der Auffälligkeiten, als dass es deutliche qualitative Unterschiede in der Symptomatik gab. Dennoch scheinen diese minimalen qualitativen Unterschiede vor allem bei kleinen Kindern, mit denen die Module 1 und 2 durchgeführt werden, von Relevanz zu sein.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit guten sprachlichen Fähigkeiten (Module 3 und 4) stellten sich Modelle mit drei Klassen (Nicht-ASD, ASD Subtyp A und ASD Subtyp B) mit beiden Dimensionen SA und RRV als am besten geeignet heraus. Die Nicht-ASD Klasse zeigte jeweils minimale bis sehr gering ausgeprägte Auffälligkeiten in der Verhaltensbeobachtung. Der ASD-Subtyp A zeigte deutliche Auffälligkeiten für ein breites Maß an Merkmalen, während der ASD-Subtyp B vor allem Auffälligkeiten mit mittlerer Intensität für „Konversation“ und „Ausmaß der wechselseitigen sozialen Kommunikation“ zeigte. Subtyp B zeigte insgesamt eher Auffälligkeiten in der reziproken sozialen Kommunikation bei geringer Ausprägung von Auffälligkeiten im Bereich RRV.

Diskussion

Auf Basis der Auswahlkriterien der Modelle, der Modellpassungen, der Interpretierbarkeit und Anwendbarkeit scheint das Hybrid-Modell die ASD anhand der Daten der Verhaltensbeobachtungen am besten zu konzeptualisieren und erfassen. Die Ergebnisse der Studie zeigen insgesamt eine Evidenz für zwei bis drei Klassen mit quantitativen und qualitativen Unterschieden in der Symptomausprägung, und stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, welche zwischen zwei und vier Subtypen fanden (für ein Review siehe Agelink van Rentergem, J. A. et al., 2021).

Im Forschungs- wie im klinischen Bereich wird häufig das dimensionale Modell bevorzugt, weil es eine hohe Identifikation der Betroffenen schafft und mit geringer Stigmatisierung einhergeht (Bachmann et al., 2019; Dubreucq et al., 2020; Stronach et al., 2019). Dabei bleiben die Ergebnisse der Taxonomie-Forschung (Haslam et al., 2020) sowie der Auswahl der Bewertungskriterien der Modelle (Dziak et al., 2020) unberücksichtigt und ASD wird als ein Kontinuum zwischen „Autismus“ und „Neurotypisch“ angesehen. Aus dieser Sichtweise entwickelte sich eine zunehmende Erforschung „autistischer Züge“, was in einer großen Heterogenität des Phänotyps resultierte, eindeutige Studienergebnisse erschwerte und gleichzeitig die Effektstärken verringerte (Mottron & Bzdok, 2020; Rodgaard et al., 2019). Insgesamt besteht die Gefahr, dass ASD nicht mehr als Störung, sondern als breites Spektrum an Psychopathologie angesehen wird (Allegrini et al., 2020; Baron-Cohen, 2017), was weitreichende Konsequenzen für die Behandlung der ASD haben könnte.

Das Gesundheitssystem fordert klare Kategorien, die zwischen ASD und Nicht-ASD unterscheiden können. Für die Diagnose „Autismus“ wurde daher die Dimension in Kategorien übersetzt, indem bestimmte Grenzwerte festgelegt werden, anhand derer zwischen „behandlungsbedürftig“ und „nicht behandlungsbedürftig“ unterschieden wird. Allerdings zeigt sich, dass die Grenzwerte willkürlich gesetzt werden bzw. unter Klinikern lediglich eine geringe Reliabilität erreichen (Mottron & Bzdok, 2020).

Nicht nur die Diagnostik, sondern auch das Verständnis der ASD sollte genau definiert werden, um zu identifizieren, welche individuellen (biologischen, psychologischen und sozialen) Mechanismen und psychopathologischen Merkmale der Störung zugrunde liegen und wie diese funktional zusammenhängen. Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie repetitive Verhaltensweisen und Interessen können durch viele biologische, behaviorale, psychosoziale und kulturelle Mechanismen entstehen, die in komplexer Art miteinander interagieren und die durch die individuellen

Lebenserfahrungen verändert werden können (Clark et al., 2017). Viele weitere Aspekte, wie z.B. Komorbiditäten, Alter bei Diagnose und Hauptsymptome, scheinen eine Rolle zu spielen und können dazu führen, dass sich die Wahrscheinlichkeit für auffällige Merkmale erhöht. Die Symptome, die in der Verhaltensbeobachtung auffällig werden, können demnach aus einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren resultieren und sich somit in verschiedenen Subgruppen in taxonomischen Studien niederschlagen.

Eine rein kategoriale Unterteilung erscheint durch die Heterogenität der Symptome einer ASD nicht angemessen zu sein. Das Hybrid-Modell, welches die ASD auf Basis der Verhaltensbeobachtung am besten konzeptualisiert, entspricht den aktuellen Klassifikationssystemen (DSM-5 und ICD-11) und hat das Potential, spezifischer zu sein als dimensionale Modelle, weil es sensibel für die Heterogenität des Störungsbildes ist und klare Kategorien beinhaltet, die das Gesundheitssystem, z.B. für die Erbringung von Dienstleistungen, fordert. Gleichzeitig können die Raten an falsch-positiven ASD-Diagnosen reduziert werden. Weiterhin verdeutlichen die Symptomprofile der Klassen Überlappungen, aber auch Unterschiede in den Merkmalsausprägungen, die innerhalb einer Dimension nicht sichtbar werden würden, und scheinen somit für die frühe Identifizierung von ASD in Differenzierung zu vielen anderen psychischen Störungen geeignet zu sein. Das Modell unterstreicht den dringenden Bedarf, Subtypen der ASD zu untersuchen (Grzadzinski et al., 2013). Die Ergebnisse dieser Studie sollten noch an einer unabhängigen Stichprobe validiert werden, da die Erkenntnisse über Subgruppen wichtig für die Ätiologie und die Behandlung von ASD sind.

Studie 2: Differenzierung von Autismus-Spektrum-Störung und emotionalen oder Angststörungen

Wittkopf, S., Stroth, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L. & Kamp-Becker, I. (2022). Differentiation of autism spectrum disorder and mood or anxiety disorder. *Autism*, 26(5), 1056-1069. <https://doi.org/10.1177/13623613211039673>

Theoretischer Hintergrund

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einer ASD zeigen erhöhte Prävalenzraten für komorbide Störungen. Relevante Komorbiditäten sind sowohl Angststörungen, die bei bis zu 40 % der Betroffenen auftreten (van Steensel et al., 2011), als auch emotionale Störungen wie Depression, für die eine Lebenszeitprävalenz von 14.4 % besteht (Hudson et al., 2019). Gleichzeitig konnten Forschungsergebnisse und klinische Beobachtungen Überlappungen in der Symptomatik zwischen ASD und emotionalen oder

Angststörungen (mood and anxiety disorder, MAD) feststellen, die eine Abgrenzung bzw. Zuordnung zu einem jeweiligen Störungsbild erschweren. Sowohl Individuen mit einer ASD als auch mit einer MAD zeigen einen reduzierten Blickkontakt, vermeiden soziale Situationen, sind in der reziproken sozialen Interaktion beeinträchtigt (Hartley & Sikora, 2009; Towbin et al., 2005; Tyson & Cruess, 2012; van Steensel et al., 2013) und zeigen restriktive, repetitive und stereotype Verhaltensweisen (Hartley & Sikora, 2009; Postorino et al., 2017). Bei allen Störungsbildern sind Defizite in der Emotionserkennung bekannt (Cath et al., 2008; Collin et al., 2013). Des Weiteren stehen Defizite in der Emotionsregulation und Selbstregulation sowie das Beharren auf gleiche Strukturen und Abläufe in Zusammenhang mit Angst bei ASD, emotionalen und Angststörungen (Cai et al., 2018; Uljarević et al., 2017). Das Niveau der ängstlichen und depressiven Symptomatik bei Personen mit Angst- und emotionalen Störungen steht positiv mit der Anwesenheit autistischer Züge in Zusammenhang (Jackson & Dritschel, 2016; Kanne et al., 2009; Liew et al., 2015). Auch in der frühen Kindheit zeigen sich überlappende Prädiktoren, wie z.B. Verhaltensinhibition, die ein Risikofaktor für die Entwicklung von Angst sowohl für internalisierende Störungen als auch für ASD darstellt (Sandstrom et al., 2020; Schiltz et al., 2018; Shephard et al., 2019; Simms, 2017). Dementsprechend ist es nicht überraschend, dass Kinder mit einer Angststörung höhere Werte für autistische Züge vorweisen als normal entwickelte Kinder (van Steensel et al., 2013).

Die Häufigkeit an komorbiden Störungen sowie die Symptomüberlappungen zu anderen Störungen führen zu einem herausfordernden diagnostischen Prozess. Da eine reliable und valide Diagnose als Ergebnis des differentialdiagnostischen Prozesses die Behandlung und somit den Störungsverlauf deutlich beeinflusst, werden diagnostische Instrumente benötigt, die eine Unterscheidung zwischen ASD und MAD als relevante Differentialdiagnose erleichtern und zu einer akkuraten Diagnose führen. Die vorliegende Studie versuchte, die diagnostische Genauigkeit der nach Leitlinien empfohlenen Verhaltensbeobachtung (ADOS) und des ADI-R für die Differenzierung zwischen ASD und MAD zu bestimmen und versuchte, Items zu identifizieren, die für eine akkurate Klassifizierung zwischen ASD und MAD geeignet sind.

Methode

Zur Untersuchung der Fragestellungen wurde ein Teildatensatz des deutschen Forschungsnetzwerks ASD-Net analysiert (Kamp-Becker et al., 2017). Hierfür lag ein positives Ethikvotum des Ethikrats der Philipps-Universität Marburg vor (AZ: 92/20). Eingeschlossen wurden Personen, die nach dem ausführlichen diagnostischen Prozess,

welcher sich an den Leitlinien orientierte, eine ASD-Diagnose oder eine Diagnose im Bereich MAD auf Basis des Kriterienkatalogs nach ICD-10 (World Health Organisation WHO, 2019) erhielten. Neben den Ergebnissen des ADI-R sowie des ADOS wurden alle verfügbaren Informationen aus Vorbefunden von zwei geschulten Untersucherinnen beurteilt. Die ASD-Gruppe, in der die verschiedenen Subtypen der ASD nach ICD-10 (F84.0, F84.1, F84.5) zusammengefasst wurden, umfasste Daten von 586 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die MAD-Gruppe umfasste Daten von 261 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die eine affektive Störung, eine Angststörung oder eine emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit erhielten. Alle Personen wurden mit den ADOS-Modulen 3 (Kinder und Jugendliche, fließende Sprache) oder 4 (Jugendliche und Erwachsene, fließende Sprache) getestet. Weiterhin lagen für 428 der 847 Personen ebenfalls vollständige ADI-R Daten vor.

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte wurden Gruppenunterschiede hinsichtlich der Gesamtwerte und auf Item-Ebene untersucht. Weiterhin wurde anhand eines Kriteriums zur adäquaten Differenzierung (siehe Grzadzinski et al., 2013), einer logistischen Regression und einer Ensemble Feature Selection (EFS; Neumann et al., 2017) untersucht, welche Merkmale zur Klassifikation und Differenzierung zwischen ASD und MAD geeignet sind.

Ergebnisse

Personen mit einer ASD zeigten bedeutsam höhere Werte in den Bereichen des ADOS und des ADI-R als Personen der MAD-Gruppe, dennoch zeigten auch Personen der MAD-Gruppe Merkmale, die nach Beurteilung durch den ADOS und den ADI-R im auffälligen Bereich für ASD lagen. Ein geringer Anteil an Personen aus dieser Gruppe überschritt sogar die Cut-offs der Gesamtwerte, was eine Symptomüberlappung verdeutlicht. Über die verschiedenen Analysen hinweg zeigte sich, dass eine Kombination aus kommunikativen und sozial-interaktiven Merkmalen zur Differenzierung zwischen ASD und MAD geeignet ist. Insbesondere Auffälligkeiten in der Konversation und dem Ausmaß wechselseitiger Kommunikation als auch Auffälligkeiten in der Qualität der sozialen Annäherung, dem mimischen Ausdruck sowie der sozialen Einsichtsfähigkeit sind Merkmale, die zur Differenzierung geeignet sind und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ASD erhöhen. Ängstlichkeit ist hingegen ein starker Indikator für MAD und sollte daher in der Verhaltensbeobachtung Beachtung finden.

Insgesamt liefert der ADOS mehr Items, die gut zwischen den Gruppen differenzieren, als der ADI-R, sodass die retrospektiven Informationen aus dem ADI-R nicht als

alleiniges Instrument zur Differenzierung zwischen ASD und MAD geeignet zu sein scheinen. Allerdings können die anamnestischen Informationen die Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung mit dem ADOS gut ergänzen. Das Vorhandensein von restriktiven, repetitiven Verhaltensweisen scheint nicht charakteristisch für ASD zu sein und lieferte keine verlässlichen Hinweise darauf, ob eine Person eine ASD oder MAD-Diagnose erfüllt.

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der diagnostische Prozess insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit guten sprachlichen Fähigkeiten, die soziale und andere Verhaltensprobleme zeigen, herausfordernd ist. Zwar konnte eine Kombination an sozial-kommunikativen Merkmalen identifiziert werden, die eine Differenzierung zwischen ASD und MAD zulassen, allerdings wurden auch viele Symptomüberlappungen deutlich (s.a. Collin et al., 2013; Towbin et al., 2005; van Steensel et al., 2013). Dadurch, dass einige Merkmale in beiden Gruppen erhöht sind, besteht die Gefahr, dass hohe Werte in der Verhaltensbeobachtung (ADOS) und dem Interview (ADI-R) fehlerinterpretiert werden und zu einer falsch-positiven ASD-Diagnose führen. Gerade bei dem Auftreten von Symptomen, die bei MAD charakteristisch sind, sollte gut evaluiert werden, ob soziale Probleme durch z.B. Ängstlichkeit erklärt werden können, um eine Überschätzung der Symptome bei der differentialdiagnostischen Einschätzung zwischen ASD und MAD zu vermeiden. Der ADOS und das ADI-R können zur Differenzierung zwischen MAD und ASD eingesetzt werden, liefern jedoch weit mehr Informationen, als sich in den Werten und Gesamtwerten beschreiben lässt. Daher sollten immer auch die Diagnosekriterien verschiedener Störungsbilder herangezogen werden, um diejenige Diagnose zu identifizieren, die die vorliegenden Einschränkungen am besten erklärt. Eine Behandlung sollte immer auch MAD-Symptome berücksichtigen und diese mit einbeziehen sowie das Ziel haben, den Leidensdruck der Patienten und die Belastung der Familien zu reduzieren. Durch die deutliche Überlappung und die gegenseitige Beeinflussung der Symptome der ASD und MAD kann es manchmal sinnvoll sein, relevante MAD-Symptome (wie z.B. Ängste oder gedrückte Stimmung) zunächst zu behandeln, bevor die Klassifikation unternommen werden kann, ob MAD-Symptome komorbid zu ASD oder ob soziale Defizite komorbid zu MAD vorliegen.

4 Diskussion und Ausblick

Die vorliegende Arbeit versuchte anhand von Daten der Verhaltensbeobachtung, die taxonomische Struktur der ASD zu explorieren, und untersuchte die Abgrenzung zwischen ASD und MAD als einen wichtigen differentialdiagnostischen Störungsbereich. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studien noch einmal zusammengefasst und vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung diskutiert werden. Weiterhin werden Stärken und Schwächen der Studien diskutiert und ein Ausblick auf nachfolgende Forschungsarbeiten gegeben.

Die erste Studie widmete sich der Untersuchung der zugrundeliegenden Struktur der ASD. Hierzu wurde mittels verschiedener Analysen untersucht, ob sich die ASD im Rahmen der Verhaltensbeobachtung als Kategorien präsentiert, ob sie eine Dimension anhand eines Schweregrades abbildet oder ob sie sich in einem Hybrid-Modell niederschlägt, welches Kategorien beschreibt, die sich in ihren Verteilungen der Dimensionen unterscheiden. Die Präferenz der dimensionalen Modellstruktur und die Gefahren, die damit einhergehen, wurden diskutiert. Insgesamt scheint das hybride Modell am besten dazu geeignet zu sein, die ASD zu beschreiben. Vor allem bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit guten sprachlichen Fähigkeiten zeigten sich drei Klassen, von denen eine Klasse geringe Merkmalsausprägungen zeigte, die zweite Klasse eine generelle Symptombelastung zeigte und die dritte Klasse Personen abbildete, die mittelstark ausgeprägte Schwierigkeiten im Bereich der sozial-kommunikativen Aspekte zeigten und weniger im Bereich restriktiver, repetitiver Verhaltensweisen.

Die hybride Struktur mit drei Subtypen steht in Einklang mit den Ergebnissen eines Reviews zu Subtypen bei ASD (Agelink van Rentergem, J. A. et al., 2021). Dieses Review zeigte, dass zwischen zwei und vier Subtypen der ASD identifiziert wurden, die meist einen Gradienten entlang der Schweregrades zeigten. Demnach gab es Subgruppen, die kaum beeinträchtigt waren (vgl. Studie 1, Nicht-ASD-Gruppe), bis hin zu Subgruppen, die eine hohe Beeinträchtigung über verschiedene Variablen hinweg zeigten (vgl. Studie 1, ASD Subtyp A).

Gleichzeitig unterscheiden sich die Ergebnisse jedoch auch von denen anderer Studien, die die Taxonomie auf Basis von Screening-Fragebögen untersuchten (Frazier et al., 2012; Uljarević et al., 2021). Uljarević und Kollegen (2021) identifizierten bei dem Vergleich der kategorialen, dimensionalen und Hybrid-Modell ein dimensionales als das überlegene Modell. Die Stichprobensammensetzung unterscheidet sich jedoch deutlich von der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stichprobe. Während in Studie 1 die

Daten einer klinischen Inanspruchnahme-Population analysiert wurden, bestand die Stichprobe der Arbeitsgruppe um Uljarević größtenteils aus Kindern und Jugendlichen mit ASD und deren Geschwisterkinder. Lediglich 6.8 % der Probandinnen und Probanden zeigten eine andere psychische Störung als eine ASD. Auch Frazier und Kollegen (2012) untersuchten die Taxonomie anhand einer Stichprobe, die neben Kindern und Jugendlichen mit ASD auch Geschwisterkinder umfasste. Sie identifizierten ebenfalls ein Hybrid-Modell und wählten zwei Kategorien zu den beiden Faktoren SA und RRV, da nach ihrer Auffassung die dritte Kategorie keinen informativen Mehrwert lieferte. In Studie 1 lieferte die dritte Subgruppe zusätzliche diagnostische Informationen in dem Sinne, dass es auch eine Kategorie zu geben scheint, die vor Allem Defizite in dem sozial-kommunikativen Bereich zeigt. Dieser Subtyp könnte insbesondere bei differentialdiagnostischen Untersuchungen relevant sein. Eine weitere Studie, die Fragebogendaten anhand einer Stichprobe untersuchten, in der die Prävalenzrate von ASD in der Gesamtbevölkerung berücksichtigt wurde, identifizierte ebenfalls ein Hybrid-Modell mit zwei Klassen (Abu-Akel et al., 2019). Die Klassen unterschieden sich in der Anwesenheit und Abwesenheit von ASD-Symptomen. Die Autoren diskutierten jedoch auch, dass sich die Gruppenunterschiede je nach Anteil an ASD in der Stichprobe verschieben. Dies könnte ein möglicher Grund für die Ergebnisse der Studie 1 sein, da hier die Stichprobe aus einer klinischen Inanspruchnahme-Population stammte.

Im Rahmen der Merkmalsprofile, die sich für die verschiedenen Gruppen der Studie 1 erstellen ließen, wurden sowohl überlappende als auch unterscheidende Merkmale deutlich, die dafür geeignet zu sein scheinen, frühe ASD-Fälle in Differenzierung zu anderen psychischen Erkrankungen zu identifizieren. Diese Ergebnisse lassen sich mit denen aus Studie 2 der vorliegenden Dissertation in Verbindung bringen. Diese Studie untersuchte die Abgrenzung zwischen ASD und emotionalen sowie Angststörungen, indem Merkmale in der Verhaltensbeobachtung und im Eltern-Interview identifiziert werden sollten, die eine valide Unterscheidung zwischen diesen Störungsgruppen zulassen. Es zeigte sich insgesamt eine deutliche Symptomüberlappung, sodass nur wenige Merkmale identifiziert werden konnten, die eine Differenzierung zulassen. Dieser Grad an Symptomüberlappung steht in Einklang mit früheren Forschungsergebnissen (Collin et al., 2013; Towbin et al., 2005; van Steensel et al., 2013). Eine Studie, in der die Abgrenzung zwischen ASD und ADHS untersucht wurde (Grzadzinski et al., 2013), konnte ebenfalls eine deutliche Symptomüberlappung feststellen, wobei sich andere Merkmale als differenzierend darstellten als in der vorliegenden Studie zu ASD und MAD.

In Hinblick auf die Bereiche, in denen die Symptomüberlappungen auftreten, unterscheidet sich die Studienlage. Während van Steensel und Kollegen (2013) eine deutliche Symptomüberlappung im Bereich der restriktiven und repetitiven Verhaltensweisen bei Kindern mit Angststörungen feststellten, fiel in der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit eine Abgrenzung insbesondere im Bereich der sozial-kommunikativen Defizite schwer. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Forschergruppe um van Steensel (2013) eine deutlich kleinere und jüngere Stichprobe mit Angstpatienten untersuchte. Die Ergebnisse der zweiten Studie könnten einen Hinweis darauf geben, dass die im Verlauf der Entwicklung steigenden sozialen Anforderungen dazu führen, dass erst später sozial-kommunikative Defizite deutlich werden, die dafür verantwortlich sein können, dass vermehrt der Verdacht auf eine ASD gestellt wird. Die Ergebnisse, dass die restriktiven und repetitiven Verhaltensweisen nicht spezifisch für eine ASD sind, konnten ebenfalls durch andere Studien gezeigt werden (z.B. Guttman-Steinmetz et al., 2010; Pine et al., 2008; Postorino et al., 2017). Das Risiko für eine falsche Klassifikation zu ASD statt MAD war in der zweiten Studie insbesondere bei Personen mit Angststörungen erhöht, wohingegen eine weitere Studie ein hohes Risiko einer falschen Klassifikation bei Depression berichtete (Sikora et al., 2008).

Die Studienergebnisse tragen zum Verständnis einer wichtigen Differentialdiagnose bei und heben hervor, dass es bedeutsam ist, diagnostische Kennwerte, die aus der Verhaltensbeobachtung resultieren, nicht zu überschätzen, wenn Symptome einer emotionalen, affektiven oder Angststörung vorhanden sind. Gleichzeitig sollte der ADOS aufgrund der deutlichen Symptomüberschneidungen, wie sie in beiden Studien der vorliegenden Dissertation deutlich wurden, nicht als alleiniges Entscheidungskriterium genutzt werden. Daher ist es auch notwendig, weitere Informationen, z.B. über die Entwicklungsgeschichte, zu erfassen. Dieses Vorgehen ist wichtig, damit die Erkenntnisse aus der Verhaltensbeobachtung nicht überschätzt werden und eine korrekte Diagnose gestellt werden kann.

4.1 Stärken und Limitationen

Ein Herausstellungsmerkmal dieser Arbeit ist der verwendete Datensatz, der Daten einer klinischen Inanspruchnahme-Population umfasst, die im Rahmen einer Routinediagnostik in Spezialambulanzen für ASD erhoben wurden (Kamp-Becker et al., 2017). Daraus resultierte eine klinisch relevante Stichprobe, die die Population derer, die überlappende Symptome einer ASD zeigen und somit eine Verdachtsdiagnose erhalten, gut

repräsentiert. Insgesamt konnten verhältnismäßig große Stichproben untersucht werden, wodurch sich die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht. Bisherige Studien zu Subtypen der ASD basierten bislang zum Großteil auf Stichproben, die nur Personen mit ASD untersuchten und selten auf Daten von diagnostisch diversen Gruppen basierten (Agelink van Rentergem, et al., 2021).

Die vorliegende Arbeit untersuchte nach jetzigem Wissensstand die genannten Fragestellungen erstmalig anhand von Verhaltensbeobachtungsdaten. In vorangegangenen Studien wurden oftmals Fremdbeurteilungsbögen verwendet, deren Ergebnisse durch verschiedene Verzerrungen beeinflusst sein können. Gerade anamnestische Informationen zu Verhaltensweisen, die Jahre zurückliegen, sind vulnerabel für Verzerrungen, was die Validität von retrospektiven Informationen von Bezugspersonen reduzieren könnte (Hus et al., 2014; Jones et al., 2015; Ozonoff et al., 2011). Dadurch, dass die Verhaltensbeobachtung mittels ADOS von geschulten Klinikern durchgeführt wird, erhöht sich die Qualität und Reliabilität der Daten. Es fand jedoch keine Kontrolle einer möglichen Beurteilungsverzerrung durch die Untersucher statt.

Zusätzlich wurden in beiden Studien verschiedene methodische Ansätze miteinander kombiniert, um möglichst objektive und valide Ergebnisse zu erhalten. In der ersten Studie wurde die Modellauswahl anhand einer Kombination an Bewertungskriterien sowie der Interpretierbarkeit durchgeführt, nachdem jeweilige Vorteile und Schwächen einzelner Bewertungskriterien im Methodenteil diskutiert wurden. In der zweiten Studie wurde eine qualitative Analyse zur Identifizierung von unterscheidenden Merkmalen (nach Grzadzinski et al., 2013) durch datengestützte Analysen (logistische Regression und Ensemble Feature Selection) ergänzt. Insbesondere die Ensemble Feature Selection hat den Vorteil, dass verschiedene Kriterien miteinander kombiniert werden, um ein möglichst unverzerrtes Ergebnis zur Wichtigkeit der Merkmale zu erhalten.

Die Untersuchung der Modellstruktur von ASD in der ersten Studie forderte eine Aufteilung der Gesamtstichprobe in Teilstichproben anhand der jeweiligen Module, wodurch einerseits die statistische Power reduziert wurde, sich andererseits jedoch der Informationsumfang verbesserte. Da die Module des ADOS nur einen Teil an überlappenden Merkmalen erfassen und in jedem Modul teilweise andere Merkmale bewertet werden, wären bei Analysen mit dem Gesamtdatensatz Informationen verloren gegangen. Gleichzeitig gab es in der ersten Studie keine Daten von gesunden Kontrollprobanden, sondern lediglich von einigen Personen, die keine psychische Störung diagnostiziert bekommen hatten.

Für die jeweiligen Teilstichproben, die untersucht wurden, standen kleinere Stichprobengrößen zur Verfügung. In der zweiten Studie ließ die MAD-Gruppe daher keine weitere Unterteilung in spezifische Diagnosegruppen, wie z.B. Soziale Phobie oder Depression, zu, sodass eine Exploration von sehr spezifischen Merkmalsunterschieden nicht möglich war, sondern diese Unterschiede nur auf Basis der Gruppen ASD und MAD untersucht werden konnten. Weiterhin ist die Stichprobe der Personen mit MAD nicht repräsentativ für alle Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit MAD, da nur Personen eingeschlossen wurden, die einen Verdacht auf ASD erhielten. Interessant wäre herauszufinden, ob sich differenzierende Merkmale deutlicher zeigen, wenn eine repräsentative Gruppe an Personen mit einer MAD-Diagnose, die nicht nur Personen mit ASD-Verdacht umfasst, eine Verhaltensbeobachtung durchlaufen würden. Da es sich in der zweiten Studie um eine Untersuchung von differenzierenden Merkmalen zwischen ASD und MAD handelte, wurden Personen mit komorbider ASD und MAD aus den Analysen ausgeschlossen, um Effekte wie eine Maskierung oder deutliche Beeinflussung von Symptomen zu berücksichtigen. Die Studienergebnisse lassen sich daher nicht auf diese Subgruppe übertragen.

Eine Einschränkung bei der Auswertung der ADOS-Daten ist die begrenzte Variabilität der Werte. Die jeweiligen Merkmale werden auf einer Skala zwischen 0 und 2 beurteilt, was die Varianz der Merkmalsausprägungen einschränkt. Dementsprechend sollten nachfolgende Studien weitere diagnostische Verfahren berücksichtigen, die mehr Intensitätsstufen umfassen und somit die Symptomatik der ASD noch breiter erfassen bzw. besser differenzieren.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Analysen keine Informationen zu konfundierenden Variablen wie der Intelligenz, den adaptiven Funktionen und weiteren psychischen oder medizinischen Komorbiditäten berücksichtigten. Neue komplexe Forschungsnetzwerke wie das Research Domain Criteria (RDoC) untersuchen das Verständnis von Störungsbildern, indem sie sich auf die komplexe überlappende Multidimensionalität von psychischen Erkrankungen fokussieren und versuchen, deren Schlüsselmechanismen zu identifizieren (Hofmann & Curtiss, 2018; Robinaugh et al., 2020).

4.2 Ausblick und Fazit

Trotz der genannten Limitationen liefert die vorliegende Dissertation bedeutsame Informationen zur Taxonomie und Differentialdiagnostik von ASD, aus denen wertvolle Empfehlungen für die klinische Praxis und Forschung abgeleitet werden können. Im

(differential-)diagnostischen Prozess bei Verdacht auf eine ASD sollte der Kliniker sich dem Maß an Symptomüberlappung mit Differentialdiagnosen und der Rate an Komorbiditäten bewusst sein. Die Ergebnisse der ersten Studie geben Hinweise auf eine Modellstruktur von ASD mit drei Subtypen, die sich in ihrer Ausprägung hinsichtlich sozial-kommunikativer Defizite (SA) und restriktiven Verhaltensweisen (RRV) unterscheiden. Die weitere Untersuchung von Subgruppen und potentiell differenzierender Merkmale zu relevanten Differentialdiagnosen ist von höchster Relevanz für die Verbesserung des diagnostischen Prozesses. Studie 2 zeigte, dass die Symptomatik im Bereich sozialer Defizite gerade bei Vorliegen von Angst- oder emotionalen Symptomen kritisch interpretiert werden soll, um nicht zu einer Symptomunter- oder -überschätzung der ADOS-Ergebnisse zu gelangen.

Um die Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zur taxonomischen Struktur zu erhöhen, sollten nachfolgende Forschungsprojekte die klinische Stichprobe durch gesunde Kontrollprobanden ergänzen. Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise auf eine Hybrid-Struktur mit drei Subtypen, die sich in der Verteilung auf zwei Dimensionen unterscheiden. Um diese Subtypen genauer beschreiben und klassifizieren zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen an unabhängigen Stichproben. Ziel sollte sein, Subgruppen so zu definieren, dass eine diagnostische Entscheidung zwischen ASD und relevanten Differentialdiagnosen in Kombination mit Schweregraden erleichtert wird. Hierfür erscheint eine Erweiterung der Daten durch diagnostische Verfahren relevant zu sein, die ein breiteres Maß an Intensitätsstufen umfassen und somit die Symptomatik der ASD besser differenzieren lassen.

Neben MAD sollten auch weitere relevante Differentialdiagnosen und Komorbiditäten hinsichtlich der Differenzierung zu ASD untersucht werden. Ziel sollte sein, das Verständnis des Störungsbildes der ASD in Abgrenzung zu anderen psychischen Störungen zu verbessern, um die Sensitivität und Spezifität des diagnostischen Prozesses zu erhöhen. Die identifizierten Merkmale, die zur Differenzierung zwischen MAD und ASD geeignet sind, sollten weiter untersucht werden, um diese als Grundlage zur Entwicklung von spezifischen Screening-Instrumente zu verwenden, mit denen Trainings zur Evaluation von ASD-Indikatoren für KlinikerInnen erstellt werden können (Stroth et al., 2021).

Weitere Erkenntnisse zur Abgrenzung zwischen Differentialdiagnosen und ASD könnten Verlaufsmessungen insbesondere bei Subgruppen liefern, bei denen die Differenzierung im Rahmen des ADOS aufgrund hoher Werte trotz anderer Grunderkrankung oder sogar Komorbidität verschiedener Störungen schwierig ist. Längsschnittstudien

wären insbesondere für die Verbesserung des Verständnisses wichtig, wie sich beispielsweise sozial-kommunikative Defizite im Lebensverlauf entwickeln und verändern. Wie die Ergebnisse der ersten Studie andeuten, zeigen sich hier verschiedene quantitative und qualitative Symptomunterschiede in Abhängigkeit vom Alter. Eine Untersuchung über Verläufe über die Lebensspanne könnte mögliche Pfade für die Früherkennung von ASD-spezifischer Symptomatik identifizieren.

Im Rahmen von Forschungsnetzen wie dem RDoC, die sich mit der Multidimensionalität von psychischen Erkrankungen auseinandersetzen, erscheint eine Verknüpfung von Verhaltensbeobachtungen mit weiteren übergreifenden Konzepten des psychischen Erlebens sehr relevant zu sein. Eine Verknüpfung von ADOS-Daten mit z.B. Konzepten des Funktionsniveaus wäre wünschenswert. Diese Forschungsrichtung ist von vielversprechender Relevanz für Diagnostik, Prävention, Prognose und Therapie (Clark et al., 2017; Holmes et al., 2018).

Die Erkenntnisse, die aus der Durchführung des ADOS resultieren, sollten immer im Rahmen des ganzheitlichen Prozesses betrachtet werden, der weitere anamnestische Informationen berücksichtigt, um zu einer validen Diagnose zu gelangen. Die Studien zur Exploration des ADOS liefern wichtige neue Informationen in Ergänzung zu Studien mit Fremdurteilen, da die Symptome der ASD noch einmal auf Basis von Verhaltensbeobachtungen beschrieben werden. Zwar ist diese Beurteilung nicht frei von Verzerrungen durch die Beurteiler, allerdings sichern ein regelmäßiges Training, klinische Erfahrung und Supervision der Durchführung eine reliable Einschätzung der beobachteten Symptomatik und reduzieren Verzerrungen, wie sie z.B. in Elternurteilen präsent sein können. In Spezialambulanzen für Autismus kann der Bandbreite an Differentialdiagnosen und den damit einhergehenden Herausforderungen im diagnostischen Prozess durch geschultes und erfahrenes Personal begegnet werden.

Weitere Forschungsprojekte sollten sich mit der Untersuchung des Verständnisses von ASD befassen, damit dieses Verständnis über den Zusammenhang grundlegender Mechanismen verbessert wird. Weiterhin sollte der diagnostische Prozess weiter untersucht werden, um den Herausforderungen des klinischen Alltags zu begegnen und diagnostische Verfahren zu entwickeln, die sensibel für die Heterogenität der ASD sind. Denn mit der Stellung einer korrekten Diagnose können zeitnah adäquate Behandlungen und Unterstützungen der Betroffenen initiiert werden, die langfristig im Erwachsenenalter in reduziertem Leidensdruck, Teilhabe an der Gesellschaft, Unabhängigkeit und Lebenszufriedenheit münden.

5 Zusammenfassung

Die Autismus-Spektrum-Störung ist eine tiefgreifende Entwicklungsstörung mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 1 %. Sie ist charakterisiert durch Defizite in der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie durch restriktive, repetitive oder stereotype Verhaltensweisen und Interessen. Deutliche Symptomüberlappungen zu anderen psychischen Störungen und ein hohes Maß an komorbiden Störungen führen zu einem herausfordernden diagnostischen Prozesse. Damit dieser Prozess verbessert werden kann und akkurate Diagnosen vergeben werden können, ist eine Untersuchung der Genauigkeit der Autismus-spezifischen Diagnostikinstrumente essenziell.

Der vorliegende Kumulus stellt zwei Studien zu Aspekten der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Autismus-Spektrum-Störung vor. Die erste Studie untersuchte die zugrundeliegende Struktur der Autismus-Spektrum-Störung anhand verschiedener Analysen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine rein kategoriale Einteilung das heterogene Störungsbild nicht adäquat darstellen kann. Ein hybrides Modell der Autismus-Spektrum-Störung, welches sowohl Kategorien als auch Dimensionen berücksichtigt, scheint besser zur Beschreibung und Interpretation geeignet zu sein als ein rein dimensionales Modell, welches Autismus als ein Spektrum definiert. Die Ergebnisse der Studie zeigen insgesamt eine Evidenz für drei Klassen mit quantitativen und qualitativen Unterschieden in der Symptomausprägung. Diese latente Struktur scheint dafür geeignet zu sein, früh Fälle mit einer Autismus-Spektrum-Störung in Differenzierung zu anderen psychischen Störungen zu identifizieren.

Die zweite Studie untersuchte die Abgrenzung zwischen Autismus-Spektrum-Störung und emotionalen sowie Angststörungen als relevante Differentialdiagnosen. Dazu wurden Daten einer Verhaltensbeobachtungsskala von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen analysiert, um Merkmale zu identifizieren, die eine Abgrenzung zwischen diesen beiden Störungsgruppen vereinfachen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Kombination an sozial-kommunikativen Merkmalen zur Klassifikation zwischen Autismus-Spektrum-Störung und emotionalen sowie Angststörungen geeignet ist. Gleichzeitig wird eine breite Symptomüberlappung deutlich, sodass die Gefahr einer Fehlinterpretation der Ergebnisse besteht, was sich langfristig auf die Behandlung und den Störungsverlauf auswirken würde. Die Diagnosestellung sollte daher alle verfügbaren Informationen berücksichtigen, damit eine adäquate Behandlungsform ausgewählt wird, bei welcher affektive und ängstliche Symptome berücksichtigt werden.

Zusammengefasst liefern die Studien auf Basis von Verhaltensbeobachtungsdaten wichtige neue Informationen in Ergänzung zu Studien mit Fremdurteilen. Weitere Untersuchungen zur Diagnostik der Autismus-Spektrum-Störung sind notwendig, um diagnostische Verfahren zu entwickeln, die sensibel für die Heterogenität des Störungsbildes sind und adäquate Behandlungen zu initiieren. Die Verbesserung des Verständnisses ist essenziell für die Einleitung geeigneter Behandlungsformen.

6 Abstract

The autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder with a worldwide prevalence of 1 %. It is characterized by impairments in social communication and the presence of restricted, repetitive or stereotypic behaviors and interests. A high amount of symptom overlaps as well as high rates of comorbidities lead to a challenging diagnostic process. Thus, there is an essential need to study the diagnostic accuracy of autism-specific instruments to improve the diagnostic process leading to accurate diagnoses.

The present cumulus introduces two studies focusing on aspects of diagnostics and differential diagnostic of autism spectrum disorder. The first study explored the latent structure of autism spectrum disorder by the performance of several analyses. Results indicate that a categorical classification is not able to adequately represent autism as heterogenous disorder. A hybrid model of autism spectrum disorder taking both categories and dimensions into account seems to be more appropriate than a dimensional model, which defines autism as a spectrum. Results show evidence for three classes of autism with quantitative and qualitative differences in the severity of symptoms. This latent structure seems suitable for early detection of cases with autism spectrum disorder in differentiation to other mental disorders.

The second study examined the differentiation of autism spectrum disorder and mood as well as anxiety disorder. As these disorders are relevant differential diagnoses, data of the autism diagnostic observation schedule and caregiver interviews of children, adolescents and adults were analysed. The study aimed to identify behavioral items that are able to differentiate between autism and mood or anxiety disorders. Results indicate a combination of social-communicative items to be suitable for classification between both disorders. High rates of symptom overlap increase the risk of misinterpretation of present symptoms. Therefore, all available information should be taken into account for the diagnosis so that an adequate form of treatment is selected taking affective and anxious symptoms into account.

In summary, the studies based on behavioral observation data provide important new information in addition to studies based on external judgments. Further investigations on diagnostic process of autism spectrum disorder are necessary in order to develop diagnostic instruments that are sensitive to the heterogeneity of autism and to initiate adequate treatments. Improving the understanding is essential für initiating suitable forms of treatment.

7 Literaturverzeichnis

- Abu-Akel, A., Allison, C., Baron-Cohen, S. & Heinke, D. (2019). The distribution of autistic traits across the autism spectrum: evidence for discontinuous dimensional subpopulations underlying the autism continuum. *Molecular Autism*, *10*, 24. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0275-3>
- Agelink van Rentergem, J. A., Deserno, M. K. & Geurts, H. M. (2021). Validation strategies for subtypes in psychiatry: A systematic review of research on autism spectrum disorder. *Clinical psychology review*, *87*, 102033. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102033>
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, *19*(6), 716–723. <https://doi.org/10.1109/tac.1974.1100705>
- Allegrini, A. G., Cheesman, R., Rimfeld, K., Selzam, S., Pingault, J. B., Eley, T. C. & Plomin, R. (2020). The p factor: genetic analyses support a general dimension of psychopathology in childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *61*(1), 30–39. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13113>
- APA. (1987). *Diagnostic and statistical manual*, 3rd edn. APA Press.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. American Psychiatric Publishing.
- AWMF (2016). S3-Leitlinie: Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter: Teil 1: Diagnostik. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-018.html>
- Bachmann, C. J., Höfer, J., Kamp-Becker, I., Poustka, L., Roessner, V., Stroth, S., Wolff, N. & Hoffmann, F. (2019). Affiliate stigma in caregivers of children and adolescents with autism spectrum disorder in Germany. *Psychiatry Research*, 112483. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112483>
- Baron-Cohen, S. (2017). Editorial Perspective: Neurodiversity - a revolutionary concept for autism and psychiatry. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *58*(6), 744–747. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12703>
- Bölte, S., Rühl, D., Schmötzer, G. & Poustka, F. (2006). *ADI-R - Diagnostisches Interview für Autismus - Revidiert*. Huber.
- Cai, R. Y., Richdale, A. L., Dissanayake, C. & Uljarevic, M. (2018). Brief Report: Inter-Relationship between Emotion Regulation, Intolerance of Uncertainty,

Anxiety, and Depression in Youth with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 48(1), 316–325.

<https://doi.org/10.1007/s10803-017-3318-7>

Cath, D. C., Ran, N., Smit, J. H., van Balkom, A. J. L. M. & Comijs, H. C. (2008).

Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: A preliminary case-controlled study. *Psychopathology*, 41(2), 101–110.

Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernandez, R., Narrow, W. E. & Reed, G. M. (2017).

Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*, 18(2), 72–145.

<https://doi.org/10.1177/1529100617727266>

Coghill, D. & Sonuga-Barke, E. J. S. (2012). Annual research review: categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders—implications of recent empirical study. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 53(5), 469–489.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02511.x>

Collin, L., Bindra, J., Raju, M., Gillberg, C. & Minnis, H. (2013). Facial emotion recognition in child psychiatry: A systematic review. *Res Dev Disabil*, 34(5), 1505–1520.

Constantino, J. N. & Charman, T. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet Neurology*, 15(3), 279–291. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00151-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00151-9)

Dubreucq, J., Plasse, J., Gabayet, F., Faraldo, M., Blanc, O., Chereau, I., Cervello, S., Couhet, G., Demily, C., Guillard-Bouhet, N., Gouache, B., Jaafari, N., Legrand, G., Legros-Lafarge, E., Pommier, R., Quiles, C., Straub, D., Verdoux, H., Vignaga, F., . . . Franck, N. (2020). Self-stigma in serious mental illness and autism spectrum disorder: Results from the REHABase national psychiatric rehabilitation cohort. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e13. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.12>

Dziak, J. J., Coffman, D. L., Lanza, S. T., Li, R. & Jermiin, L. S. (2020). Sensitivity and specificity of information criteria. *Briefings in Bioinformatics*, 21(2), 553–565. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz016>

- Elton, A., Di Martino, A., Hazlett, H. C. & Gao, W. (2016). Neural Connectivity Evidence for a Categorical-Dimensional Hybrid Model of Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, *80*(2), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.020>
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Sinclair, L., Kubu, C. S., Law, P., Rezaei, A., Constantino, J. N. & Eng, C. (2010). Autism spectrum disorders as a qualitatively distinct category from typical behavior in a large, clinically ascertained sample. *Assessment*, *17*(3), 308–320.
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J. N., Findling, R. L., Hardan, A. Y. & Eng, C. (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(1), 28-40.e3.
- Grzadzinski, R., Huerta, M. & Lord, C. (2013). DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Molecular Autism*, *4*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-12>
- Guttman-Steinmetz, S., Gadow, K. D., DeVincent, C. J. & Crowell, J. (2010). Anxiety symptoms in boys with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder, or chronic multiple tic disorder and community controls. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, *40*(8), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0950-x>
- Hartley, S. L. & Sikora, D. M. (2009). Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism*, *13*(5), 485–509.
- Haslam, N., McGrath, M. J., Viechtbauer, W. & Kuppens, P. (2020). Dimensions over categories: a meta-analysis of taxometric research. *Psychological Medicine*, *50*(9), 1418–1432. <https://doi.org/10.1017/S003329172000183X>
- Hofmann, S. G. & Curtiss, J. (2018). A complex network approach to clinical science [Review]. *European Journal of Clinical Investigation*, *48*(8), e12986. <https://doi.org/10.1111/eci.12986>
- Hollocks, M. J., Lerh, J. W., Magiati, I., Meiser-Stedman, R. & Brugha, T. S. (2019). Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *49*(4), 559–572. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002283>

- Holmes, E. A., Ghaderi, A., Harmer, C. J., Ramchandani, P. G., Cuijpers, P., Morrison, A. P., Roiser, J. P., Bockting, C. L., O'Connor, R. C., Shafran, R., Moulds, M. L. & Craske, M. G. (2018). The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science [Review]. *The Lancet*, 5(3), 237–286. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30513-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30513-8)
- Hossain, M. M., Khan, N., Sultana, A., Ma, P., McKyer, E. L. J., Ahmed, H. U. & Purohit, N. (2020). Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research*, 287, 112922. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112922>
- Hudson, C. C., Hall, L. & Harkness, K. L. (2019). Prevalence of Depressive Disorders in Individuals with Autism Spectrum Disorder: a Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 47(1), 165–175. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0402-1>
- Hus, V., Gotham, K. & Lord, C. (2014). Standardizing ADOS domain scores: separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviors. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 44(10), 2400–2412. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1719-1>
- Jackson, S. . J. & Dritschel, B. (2016). Modeling the impact of social problem-solving deficits on depressive vulnerability in the broader autism phenotype. *Research in Autism Spectrum Disorders*(21), 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.10.002>
- James, R. J. E., Dubey, I., Smith, D., Ropar, D. & Tunney, R. J. (2016). The Latent Structure of Autistic Traits: A Taxometric, Latent Class and Latent Profile Analysis of the Adult Autism Spectrum Quotient. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 46(12), 3712–3728. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2897-z>
- Jones, R. M., Risi, S., Wexler, D., Anderson, D., Corsello, C., Pickles, A. & Lord, C. (2015). How interview questions are placed in time influences caregiver description of social communication symptoms on the ADI-R. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 56(5), 577–585. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12325>
- Kamp-Becker, I., Albertowski, K., Becker, J., Ghahreman, M., Langmann, A., Minge-bach, T., Poustka, L., Weber, L., Smidt, J., Stehr, T., Roessner, V., Kucharczyk, K., Wolff, N. & Stroth, S. (2018). Diagnostic Accuracy of the ADOS

- and ADOS-2 in clinical practice. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27, 1193–1207.
- Kamp-Becker, I. & Bölte, S. (2021). *Autismus* (3. Aufl.). *utb-studi-e-book Psychologie, Pädagogik: Bd. 3567*. UTB; Ernst Reinhardt Verlag. <https://elibrary.utb.de/doi/book/10.36198/9783838556246>
<https://doi.org/10.36198/9783838556246>
- Kamp-Becker, I., Poustka, L., Bachmann, C. J., Ehrlich, S., Hoffmann, F., Kanske, P., Kirsch, P., Krach, S., Paulus, F. M., Rietschel, M., Roepke, S., Roessner, V., Schad-Hansjosten, T., Singer, T., Stroth, S., Witt, S. & Wermter, A.-K. (2017). Study protocol of the ASD-Net, the German research consortium for the study of Autism Spectrum Disorder across the lifespan: from a better etiological understanding, through valid diagnosis, to more effective health care. *BMC Psychiatry*, 17(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1362-7>
- Kanne, S. M., Christ, S. E. & Reiersen, A. M. (2009). Psychiatric symptoms and psychosocial difficulties in young adults with autistic traits. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 39(6), 827–833.
- Kim, H., Keifer, C., Rodriguez-Seijas, C., Eaton, N., Lerner, M. & Gadow, K. D. (2019). Quantifying the Optimal Structure of the Autism Phenotype: A Comprehensive Comparison of Dimensional, Categorical, and Hybrid Models. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(9), 876-886.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.431>
- Kim, S. H. & Lord, C. (2012). Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 53(2), 143–151. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02458.x>
- Koelkebeck, K., Riedel, A., Ohrmann, P., Biscaldi, M. & van Tebartz Elst, L. (2014). Autismspektrumstörungen mit hohem Funktionsniveau im Erwachsenenalter [High-functioning autism spectrum disorders in adulthood]. *Nervenarzt*, 85(7), 891-900; quiz 901-2. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4050-6>
- Lai, M.-C., Kasse, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P. & Ameis, S. H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)

- Lebersfeld, J. B., Swanson, M., Clesi, C. D. & O'Kelley, S. E. (2021). Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Utility of the ADOS-2 and the ADI-R in Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Children. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 51(11), 4101–4114. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04839-z>
- Liew, S. M., Thevaraja, N., Hong, R. Y. & Magiati, I. (2015). The relationship between autistic traits and social anxiety, worry, obsessive-compulsive, and depressive symptoms: specific and non-specific mediators in a student sample. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 45(3), 858–872. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2238-z>
- Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T. W., Jones, E. J. H., Jones, R. M., Pickles, A., State, M. W., Taylor, J. L. & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A. & Rutter, M. (2000). *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*. Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., Risi, S., Gotham, K. & Bishop, S. L. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part 1) Modules 1-4*. Western Psychological Services.
- Lundstrom, S., Chang, Z., Kerekes, N., Gumpert, C. H., Rastam, M., Gillberg, C., Lichtenstein, P. & Anckarsater, H. (2011). Autistic-like traits and their association with mental health problems in two nationwide twin cohorts of children and adults. *Psychological Medicine*, 41(11), 2423–2433.
- McPartland, J. C., Reichow, B. & Volkmar, F. R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 368–383. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.007>
- Mottron, L. & Bzdok, D. (2020). Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Molecular Psychiatry*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y>
- Neumann, U., Genze, N. & Heider, D. (2017). EFS: an ensemble feature selection tool implemented as R-package and web-application. *BioData Mining*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0142-8>

- NICE (Hrsg.). (2013). *Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum* (Clinical Guideline No. 170). National Institute for Health and Care Excellence.
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Young, G. S., Hepburn, S., Thompson, M., Colombi, C., Cook, I. C., Werner, E., Goldring, S., Baguio, F. & Rogers, S. J. (2011). Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(8), 796-806.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.03.012>
- Pine, D. S., Guyer, A. E., Goldwin, M., Towbin, K. A. & Leibenluft, E. (2008). Autism spectrum disorder scale scores in pediatric mood and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(6), 652–661. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31816bffa5>
- Postorino, V., Kerns, C. M., Vivanti, G., Bradshaw, J., Siracusano, M. & Mazzone, L. (2017). Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 19(12), 92. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0846-y>
- Poustka, L., Rühl, D., Feineis-Matthews, S., Bölte, S., Poustka, F. & Hartung, M. (2015). *ADOS- 2: Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - I*. Huber.
- Remschmidt, H., Schmidt, M. H. & Poustka, F. (Hrsg.). (2017). *Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10: Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 und DSM-5®* (7., aktualisierte Auflage). Hogrefe. http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm?bok_id/2347466
- Risi, S., Lord, C., Gotham, K., Corsello, C., Chrysler, C., Szatmari, P., Cook, E. H., Leventhal, B. L. & Pickles, A. (2006). Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(9), 1094–1103. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000227880.42780.0e>
- Robinaugh, D. J., Hoekstra, R. H., Toner, E. R. & Borsboom, D. (2020). The network approach to psychopathology: a review of the literature 2008-2018 and an agenda for future research [Review]. *Psychological Medicine*, 50(3), 353–366. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003404>

- Robinson, E. B., Koenen, K. C., McCormick, M. C., Munir, K., Hallett, V., Happe, F., Plomin, R. & Ronald, A. (2011). Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5%, 2.5%, and 1%). *Arch Gen Psychiatry*, 68(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.119>
- Rodgaard, E. M., Jensen, K., Vergnes, J. N., Soulieres, I. & Mottron, L. (2019). Temporal Changes in Effect Sizes of Studies Comparing Individuals With and Without Autism: A Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 76(11), 1124–1132. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1956>
- Rühl, D., Bölte, S., Feineis-Matthews, S. & Poustka, A. (2004). *Diagnostische Beobachtungsskale für Autistische Störungen (ADOS)*. Huber.
- Rutter, M., Le Couteur, A. & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Western Psychological Services.
- Sandstrom, A., Uher, R. & Pavlova, B. (2020). Prospective Association between Childhood Behavioral Inhibition and Anxiety: a Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 48(1), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00588-5>
- Schiltz, H. K., McVey, A. J., Barrington, A., Haendel, A. D., Dolan, B. K., Willar, K. S., Pleiss, S., Karst, J. S., Vogt, E., Murphy, C. C., Gonring, K. & van Hecke, A. V. (2018). Behavioral inhibition and activation as a modifier process in autism spectrum disorder: Examination of self-reported BIS/BAS and alpha EEG asymmetry. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 11(12), 1653–1666. <https://doi.org/10.1002/aur.2016>
- Schwarz, G. (1978). Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*, 6(2). <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>
- Shephard, E., Bedford, R., Milosavljevic, B., Gliga, T., Jones, E. J., Pickles, A., Johnson, M. H., Charman, T. & BASIS, T. (2019). Early developmental pathways to childhood symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder, anxiety and autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 60(9), 963–974. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12947>
- SIGN (Hrsg.). (2007). *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders.: A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Sikora, D. M., Hartley, S. L., McCoy, R., Gerrard-Morris, A. E. & Dill, K. (2008). The performance of children with mental health disorders on the ADOS-G: A

- question of diagnostic utility. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(1), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2007.05.003>
- Simms, M. D. (2017). When Autistic Behavior Suggests a Disease Other than Classic Autism. *Pediatric Clinics of North America*, 64(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.009>
- Steinhausen, H.-C., Mohr Jensen, C. & Lauritsen, M. B. (2016). A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(6), 445–452. <https://doi.org/10.1111/acps.12559>
- Stronach, S., Wiegand, S. & Mentz, E. (2019). Brief Report: Autism Knowledge and Stigma in University and Community Samples. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 49(3), 1298–1302. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3825-1>
- Stroth, S., Tauscher, J., Wolff, N., Küpper, C., Poustka, L., Roepke, S., Roessner, V., Heider, D. & Kamp-Becker, I. (2021). Identification of the most indicative and discriminative features from diagnostic instruments for children with autism. *JCPP Advances*, 1(2). <https://doi.org/10.1002/jcv2.12023>
- Towbin, K. E., Pradella, A., Gorrindo, T., Pine, D. S. & Leibenluft, E. (2005). Autism spectrum traits in children with mood and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(3), 452–464.
- Tyson, K. E. & Cruess, D. G. (2012). Differentiating high-functioning autism and social phobia. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 42(7), 1477–1490.
- Uljarević, M., Frazier, T. W., Phillips, J. M., Jo, B., Littlefield, S. & Hardan, A. Y. (2021). Quantifying Research Domain Criteria Social Communication Subconstructs Using the Social Communication Questionnaire in Youth. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 50(5), 609–618. <https://doi.org/10.1080/15374416.2019.1669156>
- Uljarević, M., Richdale, A. L., Evans, D. W., Cai, R. Y. & Leekam, S. R. (2017). Interrelationship between insistence on sameness, effortful control and anxiety in adolescents and young adults with autism spectrum disorder (ASD). *Molecular Autism*, 8, 36. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0158-4>
- van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M. & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child*

and family psychology review, 14(3), 302–317. <https://doi.org/10.1007/s10567-011-0097-0>

van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M. & Wood, J. J. (2013). Autism spectrum traits in children with anxiety disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 43(2), 361–370.

World Health Organisation WHO. (1985). *ICD-9. International Classification of Diseases 9th Revision*. World Health Organisation.

World Health Organisation WHO. (2019). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organisation.

World Health Organisation WHO. (2022). *ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision*. <https://icd.who.int/en>

Anhang

A Studie 1

B Studie 2

C Erklärung zum eigenen Anteil an den vorgestellten Artikeln

D Lebenslauf

E Verzeichnis der akademischen Lehrenden

F Danksagung

G Ehrenwörtliche Erklärung

A Studie 1: Konzeptualisierung der latenten Struktur der Autismus-Spektrum-Störung

Wittkopf, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L., Nenadic, I., Stroth, S., & Kamp-Becker, I. (2022). Conceptualization of the Latent Structure of Autism: Further Evidence and Discussion of Dimensional and Hybrid Models. *European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02062-y>



Conceptualization of the latent structure of autism: further evidence and discussion of dimensional and hybrid models

Sarah Wittkopf¹ · Anika Langmann¹ · Veit Roessner² · Stefan Roepke³ · Luise Poustka⁴ · Igor Nenadić⁵ · Sanna Stroth¹ · Inge Kamp-Becker¹

Received: 18 January 2022 / Accepted: 1 August 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) might be conceptualized as an essentially dimensional, categorical, or hybrid model. Yet, current empirical studies are inconclusive and the latent structure of ASD has explicitly been examined only in a few studies. The aim of our study was to identify and discuss the latent model structure of behavioral symptoms related to ASD and to address the question of whether categories and/or dimensions best represent ASD symptoms. We included data of 2920 participants (1–72 years of age), evaluated with the Autism Diagnostic Observation Schedule (Modules 1–4). We applied latent class analysis, confirmatory factor analysis, and factor mixture modeling and evaluated the model fit by a combination of criteria. Based on the model selection criteria, the model fits, the interpretability as well as the clinical utility we conclude that the hybrid model serves best for conceptualization and assessment of ASD symptoms. It is both grounded in empirical evidence and in clinical usefulness, is in line with the current classification system (DSM-5) and has the potential of being more specific than the dimensional approach (decreasing false positive diagnoses).

Keywords Autism spectrum disorder · Autism classification · Latent structure hybrid model · Factor mixture modeling

Introduction

There has been a long-lasting and unresolved debate whether mental disorders are best conceptualized by a continuum of severity in one or more dimensions or as discrete categories of distinct disorders. Similarly, the concept of autism

spectrum disorder (ASD) has shifted from a strictly defined “childhood condition” usually associated with profound deficits, challenges in language and intellectual functioning, to a wider concept including individuals with mild symptoms or autistic traits and to a lifelong condition including individuals who are not diagnosed until adulthood [1]. Associated with this conceptual shift, there is considerable heterogeneity across the ASD phenotype concerning the expression and severity of symptoms, adaptive functions, cognitive and speech skills as well as co-occurring conditions [1]. Research on diagnostic criteria in ASD has resulted in several adaptations emerging different conceptualizations of ASD [2]. In an ongoing debate, ASD is either conceptualized as essentially dimensional (i.e., symptoms are continuously distributed across the general population) [3–5], categorical (i.e., dichotomous delineation between affected and unaffected individuals) [6] or a condition that combines categorical and dimensional attributes, the so-called hybrid model [7–11]. In previous classification systems DSM-IV [12] and ICD-10 [13], ASD was conceptualized as a multi-categorical disorder with different subtypes. However, growing evidence has shown that these subtypes cannot be differentiated as distinct, empirically defined subgroups according

Sanna Stroth and Inge Kamp-Becker: Shared last authorship.

✉ Sanna Stroth
stroth@staff.uni-marburg.de

- ¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Medical Clinic, Philipps-University, Marburg, Germany
- ² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Technical University Dresden, Dresden, Germany
- ³ Department of Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany
- ⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany
- ⁵ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Clinic, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

to the specified criteria [14]. Consequently, the authors of the DSM-5 conceptualized a hybrid approach for ASD: Dimensional individual differences in symptom severity and general impairment are considered within a categorical umbrella term of ASD [11, 15, 16].

The conceptualization of ASD symptoms as dimensional or categorical has immediate implications for the design, analysis and interpretation of (biological) studies on assessment, classification and treatment of ASD [11] and is thus of great importance to both, the clinical and neurobiological understanding of ASD. The *categorical* model makes a dichotomous distinction between diagnostic groups (i.e., condition is absent or present) indicating a clear diagnostic decision. However, due to the fact that ASD shares symptoms with other disorders and is accompanied by several comorbidities, this decision is quite difficult in many cases. In research contexts, case-control-designs (ASD versus Non-ASD) are applied, revealing group differences in, for example, brain structure and function [17]. If a *dimensional* model is assumed, the presence of symptoms is continuously distributed across the general population and severity thresholds are needed in order to make a diagnostic decision. This conceptualization is in line with the results of studies indicating that signs of ASD occur frequently in the general population [18]. In clinical practice, the nature of the diagnostic threshold is of great importance but thresholds are necessarily arbitrary and/or do not reach reliability among clinicians [19]. In research designs, ASD symptoms are measured as quantitative traits and regression or latent factor approaches are appropriate. Graded alterations in, e.g., brain development and overlapping typical brain trajectories can be postulated. The *hybrid* model [20] assumes qualitative differences between individuals with and without ASD (categorical aspect), and, at the same time, dimensional heterogeneity concerning the intensity of one or more-dimensional constructs within the ASD and non-ASD groups. For clinical purposes, accurate characterization of different constructs (e.g., social communication and repetitive, stereotyped behaviors) is required to decide on the presence versus absence of ASD. In research contexts, hybrid models examine whether ASD symptoms measure one or more dimensions as well as whether individual differences in those dimensions result from one or more groups of individuals [11]. A further important line of research, beyond the scope of the current work, addresses the latent structure of ASD investigating whether the symptoms of ASD itself should be conceptualized as a unitary or multidimensional construct (see [21]).

To our knowledge, the conceptualization of the distribution of ASD symptoms as dimensional or not has explicitly been examined in only a few studies and results are contradictory. While Frazier et al. [11] and Georgiades et al. [22] found evidence for the hybrid model, Kim et al.

[5] and Uljarevic et al. [23] described ASD symptoms as being dimensional. A key design element in evaluating the latent (taxonomic) structure is the selection of assessment instruments and samples. In all studies so far, parent report (screening) measures were used. However, said measures may be vulnerable to several biases (recall- or confirmation-bias, halo-, contrast- or expectancy-effects, social desirability, etc.), which could likely impact results. Additional studies are needed, incorporating different types of symptom assessments, such as behavior observations by trained examiners, to inform the debate on the taxonomic nature of the ASD psychopathology. Another key aspect concerns the composition of the sample as it is important to assess the full range of heterogeneity and severity of ASD symptoms in ASD as well as in other mental disorders. In previous research, mostly healthy controls, siblings of children with ASD or their parents were examined as control groups. However, another highly relevant sample includes individuals with other mental disorders showing some ASD symptoms. The aim of our study was to further enrich the existing debate about the latent structure of ASD with findings on observed behavioral data. Therefore, we analyzed data of a large, clinically referred and well characterized sample of individuals with ASD and a group of individuals with symptom overlap with ASD but other mental disorders or no clinical diagnosis. Based on behavior observations in a large clinical sample, this study aims to model the latent structure of ASD symptoms as dimensional, categorical or hybrid and to discuss the clinical implications of each model.

Method

Participants

For analyses, a subsample which only contained complete datasets was extracted from ASD-Net, a research network including a large clinical database [24]. For all subjects, a diagnosis of ASD or non-ASD based on “gold standard” best-estimate clinical diagnosis (BEC) was available. BEC diagnoses rely on the evaluation of two trained and experienced clinicians following extensive examination and review of all available information (IQ, neuropsychological testing, reports from other institutions, home videos, standardized examination, differential diagnostic examination with established structured questionnaires, structural clinical interviews) to arrive at a clinical consensus diagnostic decision. Diagnoses were based on ICD-10 [13]. The procedure was approved by the local ethics committee (AZ: 92/20). Due to the retrospective nature of data collection and analysis based on anonymized data, the need for informed consent was waived by the ethics committee.

The non-ASD group consisted of individuals with other mental (e.g., anxiety, mood, attention deficit and hyperactivity or personality disorder), or no axis one diagnoses (11.4% of the sample), but other developmental disorders or delays (see table S1, available online). Comorbid disorders were no exclusion criterion. The study included data of 2920 participants (1–72 years of age, 19.0% female). Table 1 shows further descriptive data on age, IQ and IQ level.

Measures

The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G and ADOS-2) [25–29] was administered to all participants in order to assess ASD symptoms and severity. The ADOS is a semi-structured and standardized observation tool that consists of four modules to be administered on the basis of the individual's level of expressive language and chronological age. Substantial interrater and test–retest reliability for individual items, excellent interrater reliability within domains and excellent internal consistency was found for the ADOS [29]. Data for this study were checked for inappropriate administrations along the ADOS manual criteria and deviating datasets were excluded. Coding indicates increasing symptom severity (0, 1, 2 and 3). Behavioral items which are part of each modules' diagnostic algorithm were used for analyses and grouped into two domains: Social Affect (SA) and Restricted and Repetitive Behaviors (RRB). SA and RRB scores represent expected a posteriori factor scores [30]. 438 participants (58.7% with a diagnosis of ASD) were tested with Module 1, 555 participants received Module 2 (39.5% ASD), whereas 1003 individuals were observed with Module 3 (44.3% ASD) and 924 with Module 4 (54.4% ASD).

Analyses

Following ADOS manual conventions, item codes were calculated. Analyses were conducted in MPlus (version 8.4) [30]. To avoid circularity, data-based analyses were carried out without considering assigned diagnoses. Model selection was conducted along the lines of previously published recommendations [31], relying on the Bayesian information criteria (BIC) [32], the Akaike information criteria (AIC) [33],

inspection of factor value distributions (via density plots [34] and Q–Q plots) to judge whether factor scores were normally distributed or not, and item plots (i.e., interpretability). The following analyses were carried out separately for each of the ADOS modules, because the dimensions SA and RRB are partly covered by different items.

To test for a categorical structure of the data, latent class analyses (LCA) were performed for polytomous variables [35]. Based on literature review, we modeled LCA models with 2 to 5 classes to explore how well correlations between observed ADOS-variables can be explained by categories. LCA models were evaluated based on the Vuong-Lo-Mendell-Rubin test (LMR) [36] and BIC [37], with lower values indicating better model fit.

To test for dimensionality, a confirmatory factor analysis (CFA) was performed with categorical Maximum Likelihood Estimation as it is recommended for ordinal variables [38]. According to the model of Lord et al. [28], two factors (Social Affect (SA) and Repetitive and Restricted Behaviors (RRB)) with respective factor-item-assignment were assumed. To evaluate CFA models, we calculated the comparative fit index (CFI) [38] and root mean square error of approximation (RMSEA) [39]. Lower values of RMSEA but higher values of CFI indicate better model fit. To compare the CFA models to LCA and FMM, dimensions were additionally tested with a robust maximum likelihood estimator (ML) (= hybrid factor mixture model with one class) to compute the BIC and AIC. Additionally, the distributions of factor values were computed. In case of non-normal distribution of factor values, the model was rejected, as it is commonly assumed that the underlying dimensionality is normally distributed [40–42].

In a further step, CFA and LCA were combined into a hybrid factor mixture model (FMM) to test whether categories and dimensions are both needed to represent the structure of ASD symptoms [31]. We performed FMM with two and three classes combined with the two-factor structure (SA and RRB) with respect to the results of LCA and LMR test. FFM models were evaluated based on the LMR p values and BIC. For comparison of the different FMM models, the use of the BIC has been advocated [37], although it penalizes model complexity [43] and thus reduces the chance for hybrid models to show a low and, therefore, good BIC value

Table 1 Sample characteristics

	<i>n</i>	<i>Age Mean (SD)</i>	<i>n</i>	<i>IQ Mean (SD)</i>	<i>n</i>	<i>IQ-level Mean (SD)</i>
Module 1	438	5.52 (3.92)	61	70.00 (20.00)	187	5.07 (1.05)
Module 2	555	6.31 (3.34)	264	80.69 (19.31)	363	3.91 (1.02)
Module 3	1003	10.00 (2.60)	820	98.96 (17.73)	886	3.01 (0.83)
Module 4	924	26.83 (11.71)	792	104.42 (15.81)	843	2.89 (0.73)

IQ-level: 1 = > 129; 2 = 115–129; 3 = 85–114; 4 = 70–84; 5 = 50–69; 6 = 35–49

n Sample size

compared to less complex models. Clark and colleagues [31] thus based their model selection on the BIC value, and additionally evaluated “substantive interpretation of the models using item plots” [31] (p. 9). Along this line, we complemented the BIC by an inspection and evaluation of factor value distributions, since a non-normal distribution can indicate the existence of multiple classes where there are none [41], and examined the item plots for interpretation and evaluation of the optimal model. Furthermore, the AIC was used, because it outperforms the BIC in cases of small sample sizes or difficult-to-distinguish classes [44]. Dziak et al. [43] recommend the AIC since “the most likely error in a simulation is underfitting, so the criteria with lower underfitting rates, such as AIC, often seem better. For very large n and easily distinguished classes, the most likely error is overfitting, so more parsimonious criteria, such as BIC, often seem better” (p. 560). Thus, we examined whether both criteria suggested the same model to best explain the data.

To allow for more appropriate comparisons of BIC, we conducted all LCA, CFA and FFM models with the Maximum Likelihood Estimation (MLR) and predefined the variables as categorical beforehand as recommended by [31, 45]. Altogether, we first identified the model with the lowest BIC and AIC. In case of CFA, we tested if factor values were normally distributed and, if not, we identified the model with the next lowest BIC and examined item plots for substantive interpretation. Additionally, to detect the correct number of latent classes we evaluated the LCA and FFM models based on the LMR test. To identify site effects within the data that are predictive of subclass membership we conducted regression analysis. As no side effects were observed, results are not further reported.

Results

Model fit information for categorical, dimensional and hybrid models of the structure of ASD symptoms are presented in Table 2. Comparing LCA, CFA and FMM models, the dimensional two-factor CFA models show the lowest BIC value for each module (fit statistics of CFA were reported in table S2, available online). However, factor values on both factors (SA and RRB) are not normally distributed showing bi- and multimodal distributions (see density plots in Fig. 1) indicating that classes might be present going beyond the one-class dimensional CFA-based models. Additionally, Q–Q plots reject normal distributions (see Figure S1 in supplement). According to AIC values, the hybrid model with two or three classes achieves the lowest values in each module. In the following, we discuss the best overall models for each module separately.

Module 1

The model with the next lowest BIC compared to the CFA model is the two-class FMM model (BIC = 8038.45). Figure 2a demonstrates that item endorsement may be higher in class 1 (60.3% of the sample) than in class 2. For class 2, the probability of high symptom values is in a medium range, i.e., individuals of this class show lower symptom values than in class 1. This class is more likely to match the non-ASD group. In class 1, probabilities of clear evidence for abnormality according to SA lay in a high range whereas abnormalities in RRB lay in a medium range. A large proportion of this class is likely to meet criteria of an ASD diagnosis. The item plots indicate quantitative as well as qualitative differences in symptom manifestation patterns between both classes. In class 1, the probabilities of endorsement for the items “Eye Contact”, “Integration of Gaze and Other Behaviors During Social Overtures”, “Shared Enjoyment in Interaction” and “Initiation of Joint Attention” are especially low whereas endorsement probabilities for all SA items in class 2 are uniformly high. Inspection of the LMR p -value indicates preference for the dimensional model. The three-class FMM model has the lowest AIC value, but as the third class comprises only 4.8% of the sample, this model does not add substantial information and is thus rejected. In summary, BIC and LMR indicate preference of the dimensional model, whereas density plots (see Fig. 1), Q–Q plots (see figure S1, available online) as well as interpretability suggest a hybrid model with two classes.

Module 2

The model with the next lowest BIC is the two-class FMM model (BIC = 11,413.60). This model has the lowest AIC value and also the LMR p value indicates preference for this hybrid model with two classes over the dimensional model. Class 1 (64.3% of the sample) might represent individuals with low to medium item endorsement. Probabilities of item endorsement (see Fig. 2b) are overall lower in class 1 than in class 2 with quantitative differences with regard to “Quality of Social Overtures”, “Amount of Reciprocal Social Communication” and “Overall Quality of Rapport” as well as RRB-Items. Qualitative differences in the item patterns can be observed for “Pointing”, “Showing” and “Initiation of Joint Attention” with class 2 having higher symptom endorsements. Thus, class 2 seems to represent individuals with evidence for ASD diagnoses. The three-class FMM model has the next lowest AIC value to the two-class FMM, and LMR p values indicate that two classes are superior to three classes. Additionally, the item plots (see Figure S2, available online) are difficult to interpret, further indicating superiority of the more conservative hybrid model with two classes.

Table 2 Model fit information subdivided into ADOS modules

Model	No. Classes	Log-likelihood	Parameter	BIC	LMR p-value	AIC
Module 1						
CFA		-3863.11	37	7951.27		7800.23
LCA	2	-4151.93	49	8601.89	<0.001	8401.86
LCA	3	-3896.69	74	8243.47	<0.001	7941.39
LCA	4	-3830.92	99	8263.98	0.394	7859.84
LCA	5	-3803.75	124	8361.69	0.869	7855.50
FMM*	2	-3830.68	62	8038.45	0.157	7785.36
FMM	3	-3804.73	87	8138.61	0.787	7783.46
Module 2						
CFA		-5569.83	43	11,411.37		11,225.65
LCA	2	-5739.50	57	11,839.17	<0.001	11,592.99
LCA	3	-5596.37	86	11,736.16	0.761	11,364.73
LCA	4	-5532.46	115	11,791.60	0.802	11,294.92
LCA	5	-5477.50	144	11,864.93		11,243.00
FMM*	2	-5479.32	72	11,413.60	0.013	11,102.64
FMM	3	-5446.02	97	11,530.25	0.604	11,122.26
Module 3						
CFA		-9213.46	42	18,717.17		18,510.92
LCA	2	-9664.97	55	19,710.03	<0.001	19,439.94
LCA	3	-9282.92	83	19,139.44	<0.001	18,731.85
LCA	4	-9194.26	111	19,155.61	0.480	18,610.52
LCA	5	-9137.26	139	19,235.12	0.147	18,552.53
FMM	2	-9132.28	69	18,741.40	0.011	18,402.57
FMM*	3	-9066.00	96	18,795.43	0.043	18,324.00
Module 4						
CFA		-9082.62	47	18,486.19		18,259.24
LCA	2	-9521.70	63	19,473.61	<0.001	19,169.40
LCA	3	-9165.33	95	18,979.39	0.760	18,520.66
LCA	4	-9050.68	127	18,968.60	0.760	18,355.35
LCA	5	-9000.74	159	19,087.25	0.760	19,319.49
FMM	2	-9005.61	78	18,543.85	0.268	18,167.21
FMM*	3	-8935.24	109	18,614.82	0.783	18,088.49

Numbers in bold font indicate the best value of all models compared with respect to BIC and AIC (lower values indicate better fit)

CFA Confirmatory factor analysis, LCA latent class analysis, FMM factor mixture model, No. Classes number of classes, BIC Bayesian information criterion, AIC Akaike information criterion

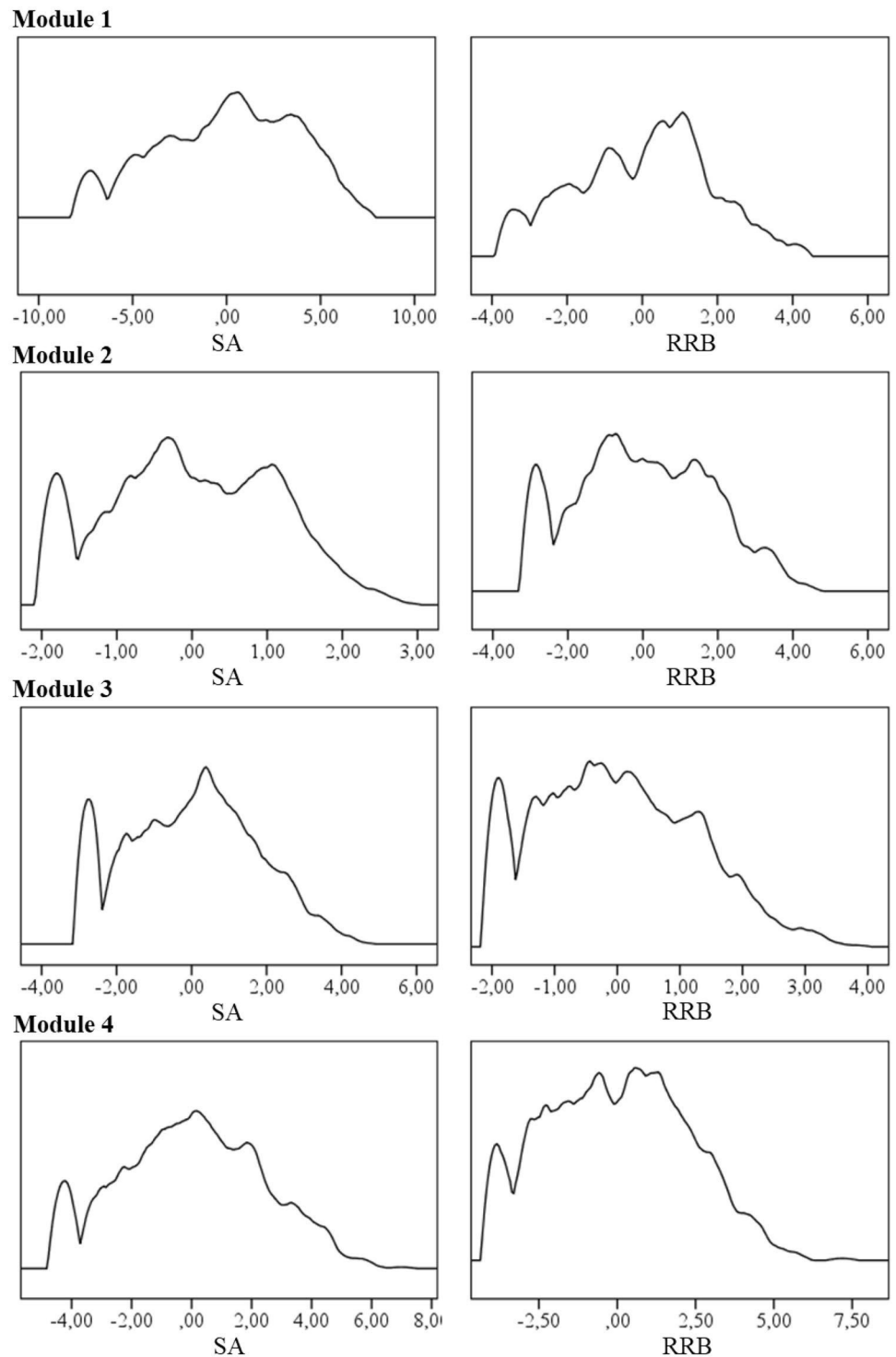
*Rows with best overall models

Module 3

The two-class FMM model (BIC = 18,741.41) is the model with the next lowest value after the CFA model and, according to the LMR test, the hybrid model with two classes is superior to CFA. Inspection of model parameters did not lead to good interpretability, because the probabilities of item endorsement are quite similar (see Figure S3, available online). Thus, AIC and LMR test suggest the FMM three-class solution (BIC = 18,795.43). Class 3 (51.3% of the sample) has low to medium probabilities for endorsement of items (see Fig. 3a). A comparison of the classes'

item endorsement profiles shows lower values in class 3 compared to classes 1 and 2 and differences in profiles except for "Eye-Contact". Thus, class 3 seems to represent the asymptomatic class (non-ASD). Class 1 (23.1%) scores higher on the items "Shared Enjoyment", "Quality of Social Response" and "Overall Quality of Rapport". Class 2 (25.5%) scores higher on the items "Conversation" and "Amount of Reciprocal Social Communication". Probabilities for endorsement of all three items of the RRB domain and "Reporting of Events" are similar. Thus, individuals in class 1 may have higher symptom scores than those in class 2 and may meet criteria for ASD diagnosis (ASD subgroup

Fig. 1 Density plots for factor distributions. Note. Density plots show the probability density of factor distribution. SA Social affect, RRB Restricted repetitive behavior



A). Class 2 might represent individuals with symptom scores in a medium range (ASD subgroup B). In summary, results for Module 3 indicate that the hybrid model with three classes fits best.

Module 4

The two-class FMM model has the lowest BIC with 18,543.85 next to the CFA model, but the LMR test suggests preference for the dimensional model. Class 1 (37.1% of the sample) shows qualitative differences to class 2 due to a different profile of item endorsement probability. However,



Fig. 2 Item Profiles of the two-class FMM-Model with two Factors for ADOS module 1 **a** and module 2 **b**. **a** Item profiles for ADOS module 1. **b** Item profiles for ADOS module 2. The y axis presents item endorsement probabilities for item values > 0. The x axis presents ADOS items (a full list of items abbreviations/ADOS keys is presented in Table S2 available online)

some items differ only slightly between these classes (see figure S4, available online). The model with the next lowest BIC and the lowest AIC is the FMM model with three classes (class 1 = 9.9% of the sample, class 2 = 47.5%, class 3 = 42.6%). Individuals in class 3 show low to medium item endorsements (see Fig. 3b) and might comprise asymptomatic individuals (non-ASD). Classes 1 and 2 differ concerning the domain Social Affect. Class 1 is the highly endorsed symptom class, with particularly high probabilities for endorsement of the items “Conversation” and “Amount of Reciprocal Social Communication” (see Fig. 3b). This class might represent individuals meeting the diagnostic criteria for ASD (ASD subgroup A). Class 2 might show endorsed symptoms but in a lower range than class 1 (ASD subgroup B), except for “Communicating of Affect” and “Insight”. In summary, considering BIC and AIC values, interpretability and LMR tests, we found mixed evidence for a hybrid model to explain behavioral data in adolescents and adults.

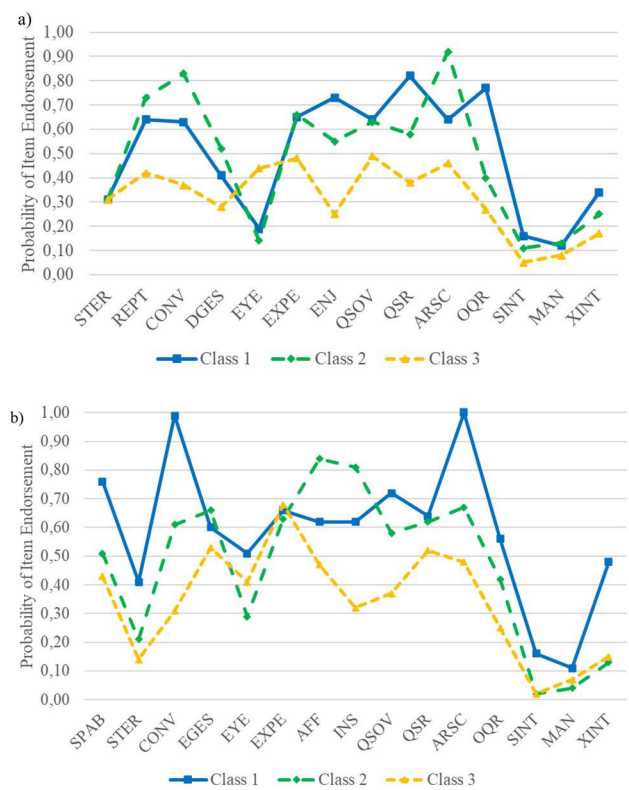


Fig. 3 Item Profiles of the three-class FMM-3 Model with two Factors for ADOS module 3 **a** and 4 **b**. **a** Item profiles for ADOS module 3. **b** Item profiles for ADOS module 4. The y axis presents item endorsement probabilities for item values > 0. The x axis presents ADOS items (a full list of items abbreviations/ADOS keys is presented in Table S2 available online)

Overall

Taking BIC, AIC, value distribution, LMR test and examination of item pattern plots for substantive interpretation into account when comparing LCA, CFA and FMM models, we found mixed results. We did not find conclusive evidence for a dimensional distribution of ASD symptoms. Instead, our results hint at a hybrid latent structure. Beyond evaluation criteria, our results suggest that the percentage of individuals with high probabilities for item endorsement in the FFM

Table 3 Proportion of the sample with and without a diagnosis of autism across the classes

Module	ASD diagnoses (%)	Class with evidence for ASD (%) in FFM model
1	58.7	60.3
2	39.5	35.7
3	44.3	48.6
4	54.4	57.7

Subtype-classes A and B in module 3 and 4 were added up

models match the amount of ASD cases in the respective ADOS module (for example: module 1 included 58.7% cases with a diagnosis of ASD and in the class with high symptom profiles were 60.3% of all cases; see Table 3).

Discussion

A fundamental, yet unresolved, question is whether ASD is a qualitatively distinct condition (= categorical), has a dimensional latent structure along a continuum of severity, or whether it is best described as a hybrid model combining categorical and dimensional attributes. In the present study, considering the BIC value, the dimensional models demonstrated the best fit suggesting a dimensional latent structure of the ASD symptoms. Evaluation of factor values, however, showed multimodal distributions leading to the rejection of entirely dimensional models. Furthermore, AIC values indicated a consistent preference of the hybrid models. Therefore, models with the next lowest BIC values and with the lowest AIC were evaluated regarding their implications about the latent structure of ASD symptoms. Based on our results combined with clinical considerations, we conclude that the hybrid models best represent the latent structure of ASD behavior symptoms.

For Modules 1, the FMM model achieves good interpretability with regard to what is observed in clinical practice. One group of patients shows abnormalities with some symptom overlap to ASD (= class 2), whereas another group shows significant behavioral problems according to SA and RRB, especially in those symptoms which were found to be predictive for a diagnosis of ASD (e.g. “Eye Contact”, “Integration of Gaze and Other Behaviors During Social Overtures”, “Initiation of Joint Attention” (for review see [46])). In Module 2, we also found two classes, but with more similarities and some probability for item endorsement. In class 2, we found higher probabilities for endorsement of items from the SA and RRB domains. Thus, there is evidence for hybrid models with two classes (ASD and non-ASD) and two factors (SA and RRB) which is in line with the DSM-5 proposed hybrid approach and with findings by Frazier et al. [11]. Again, we found qualitative differences in the most consistent features of young children with ASD: Behaviors associated with joint attention—which is considered to be one of the first steps of a cascade leading to social cognition deficits [47]. Altogether, our non-ASD sample consists of individuals drawn from a clinical sample including other mental and developmental disorders sharing symptoms with ASD. Qualitative differences in younger children (Module 1 and 2) might be minimal but nevertheless meaningful.

The hybrid models for Modules 3 and 4 suggest three classes (non-ASD, ASD subgroup A and ASD subgroup

B) and two factors (SA and RRB). This is in contrast to Frazier and colleagues [11] who also found a three-class model—comparing children with ASD with their mostly healthy siblings—but argued that this model did not add substantial information regarding different subgroups of ASD (e.g., autism, Asperger). The three classes can be described as follows: one class with a minimal to low symptom profile and two classes with mild to high symptom profiles that differ in their pattern. In Module 4, the ASD subgroup A class shows item endorsement for a broad range of items. The ASD subgroup B shows probabilities for general endorsement in a medium range and high peaks for the items “Conversation” and “Amount of Reciprocal Social Communication”. This profile may represent individuals with a Social Communication Disorder according to DSM-5, as their impairment occurs mainly in the domain of communication and severity in the domain of RRB is low (with the exception of “Excessive Interest”). However, this interpretation has to be taken with caution as it is based solely on behavioral observation data. Interestingly, whereas in younger children the item “Eye Contact” clearly differs between the classes, in verbally fluent children, adolescents and adults it does not, but instead, differences in verbal aspects do.

Altogether, we found evidence for at least two classes: One non-ASD class and one to two ASD subgroup-classes that are qualitatively different from each other due to characteristic patterns of symptoms. Additionally, it has to be taken into account that we examined difficult-to-distinguish classes (ASD and a non-ASD group with symptom overlap with ASD). This aspect is also visible in Fig. 3a, 3b as there is no class with low probability for all ADOS items. Nevertheless, we found evidence for clinically relevant differences between the groups. These differences are more visible in the younger (Modules 1 and 2) than the older sample (module 3 and 4). This corresponds with clinically results that higher functioning individuals present milder symptoms and usually come to clinical presentation later in life [48] and individuals with other mental disorder also present symptoms of ASD or autistic traits [49–51].

Whereas we found evidence for the hybrid model with two classes for the younger children with no fluent speech (module 1 and 2), we found three classes for the older children, adolescents and adults (module 3 and 4). This could indicate that the developmental course of ASD results in the differentiation of subgroups of ASD. However, this suggestion is still to be investigated by longitudinal studies. On the other hand, our results could imply that the subgroups are due to age, cognitive and/or language level of participants or based on differential severity level as found by Georgiades et al. [22]. The finding of subgroups of ASD is in line with many other studies (e.g. [22]) finding two to four subtypes

(see [52] for review), but will have to be validated in independent samples and follow-up data. Nonetheless, this result is highly relevant as the identification of different subtypes has important implications for both, the understanding of etiology and interventions for ASD.

Clinical implications

Despite the results of empirical analyses [53] and the insights regarding the best criteria for the decision on the best fitting model [43], many clinicians and researchers advocate the use of a dimensional approach to conceptualize ASD. A continuum is assumed with the endpoints of “autism” versus “neurotypical”. Thereby, “autism” is described as a continuous dimension and an “ego syntonic” label that comprises the personality (“autistic”) and is defined in particular by its strengths resulting in high identification and less stigma [54–56]. The problem, however, is the lack of specificity of single ASD symptoms and of current diagnostic criteria in the distinction to many other mental disorders. This results in broadening the concept of ASD and, consequently, in substantial heterogeneity of the ASD phenotype, complicating the investigation of the (biological) basis for the condition. Therefore, effect sizes from cognitive, EEG and neuroanatomical studies comparing ASD and control samples have dropped by 80% over time [57] and the eightfold increase of studies investigating “autistic traits” in the general (“neurotypical”) population and in other clinical conditions [23]. A central focus for future research of ASD is, therefore, to understand the heterogeneity [58] and the identification of distinguishable subgroups of ASD [59].

In clinical contexts, dimensional approaches are usually translated back into categorical approaches via the use of cut-off points to determine the degree of severity necessary for a “formal” diagnosis. In most countries/jurisdictions, a “formal” diagnosis is necessary for treatment over and above the question whether the patient is eligible for certain programs or therapies. As there is no objective marker and “the dimensional conception of autism has no natural cut-off point where high autism traits become ‘autism’ [60] (p. 228), the diagnostic decision is built on subjective judgments or personal experience of the patient (whether he/she feels to be “on the spectrum”) as well as the examiner [61]. Especially, as concepts such as “masking”, “compensation”, and “camouflaging” [62, 63] have become increasingly popular, the value of standardized behavioral observations [28] and interviews with caregivers [64] has decreased, the criterion of an early onset of ASD has been undermined and heterogeneity has increased. Like a vicious circle, the hope of finding valid biomarkers is additionally hampered by the dramatic increase of heterogeneity and comorbidity in ASD. Currently, we note a trend towards the inclusion of individuals with autistic traits as a basis for research on

autism whereas considerations of differential diagnoses are rare. Thus, we believe there is a danger of losing touch with what is called “prototypical autism” [19].

Altogether, we conclude that within our current knowledge, the hybrid model is the best fitting model for ASD. This conclusion is also in line with our as well as several other studies using different methodological designs or biological markers [8–10, 65, 66] and seems most reasonable from a clinical perspective in terms of diagnostic usefulness. Additionally, in the context of public health decisions (e.g., access to service provision), a hybrid approach is sensible and necessary, as it is both grounded in empirical evidence and in clinical usefulness. The hybrid approach allows for the classification of individuals into diagnostic groups, relevant subgroups and at the same time accounts for within—class differences in severity. It is in line with the current classification systems and has the potential of being more specific, decreasing false positive diagnoses. Our results underline the urgent need for research in subtypes of ASD [17]. Furthermore, as the symptom profiles of the different classes demonstrate overlapping but also different profiles, the hybrid model appears more suitable for the early detection of ASD cases and may help to differentiate ASD from other mental disorders compared to a purely dimensional approach. Taking the symptom profiles into account could for example improve diagnostic accuracy [67].

Strengths and limitations

A main strength, in contrast to previous studies [5, 11, 23], is the well characterized and balanced sample of (unrelated) ASD cases and individuals with highly relevant differential diagnoses which were all evaluated with “gold standard” assessment tools for ASD. We did not include a typically developing, healthy sample. As we analyzed the different ADOS modules separately, one limitation of our study is that the sample sizes are small in contrast to the samples of other studies. Although we are correcting for several biases based on parental information, we cannot rule out examiner bias. Furthermore, our results are solely based on the ADOS items [68]. Whether the psychopathology of one individual is describable and/or understandable through a categorical and/or dimensional label seems highly questionable. Many other aspects (course, comorbidity, age at diagnosis, core and peripheral symptoms) may play important roles and could influence the probability of item endorsement, resulting in different classes in taxonomic analyses. Future studies should include measures of further psychopathology or functioning (e.g., negative and positive valence, adaptive functions). Another limitation is, that we only tested a two-factor solution for the ADOS, but there is some evidence for higher dimensional solutions (subdimensions in the domain of Social affect; see [69, 70]) or a bifactor structure [68].

Additionally, due to the non-normal distribution of symptoms, alternative modeling approaches such as zero-inflated models, unipolar models should to be considered (see [42]) to examine a potential dimensional structure that assumes a non-normal latent variable without distinct classes. To fully understand the heterogeneity of ASD and whether there are distinguishable subgroups is another important research question that could not being addressed sufficiently in this study. Future studies should consider these possibilities.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02062-y>.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Bundesministerium für Bildung und Forschung, FKZ 01EE1409A, Inge Kamp-Becker

Declarations

Conflict of interest None.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Lord C, Brugha TS, Charman T et al (2020) Autism spectrum disorder. *Nat Rev* 6(1):5
- Constantino JN, Charman T (2016) Diagnosis of autism spectrum disorder. Reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet neurol* 15(3):279–291. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00151-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00151-9)
- Lundstrom S, Chang Z, Rastam M et al (2012) Autism spectrum disorders and autistic like traits. Similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry* 69(1):46–52
- Robinson EB, Koenen KC, McCormick MC et al (2011) Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5, 2.5, and 1%). *Arch Gen Psychiatry* 68(11):1113–1121
- Kim H, Keifer C, Rodriguez-Seijas C et al (2019) Quantifying the optimal structure of the autism phenotype: a comprehensive comparison of dimensional, categorical, and hybrid models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58(9):876–886.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.431>
- James RJE, Dubey I, Smith D et al (2016) The latent structure of autistic traits: a taxometric, latent class and latent profile analysis of the adult autism spectrum quotient. *J Autism Dev Disord* 46(12):3712–3728. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2897-z>
- Frazier TW, Youngstrom EA, Sinclair L et al (2010) Autism spectrum disorders as a qualitatively distinct category from typical behavior in a large, clinically ascertained sample. *Assessment* 17(3):308–320
- Abu-Akel A, Allison C, Baron-Cohen S et al (2019) The distribution of autistic traits across the autism spectrum. Evidence for discontinuous dimensional subpopulations underlying the autism continuum. *Mol Autism* 10:24. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0275-3>
- Elton A, Di M, A, Hazlett HC, et al (2016) Neural connectivity evidence for a categorical-dimensional hybrid model of autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 80(2):120–128. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.020>
- Jalbrzikowski M, Ahmed KH, Patel A et al (2017) Categorical versus dimensional approaches to autism-associated intermediate phenotypes in 22q11.2 microdeletion syndrome. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2(1):53–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.007>
- Frazier TW, Youngstrom EA, Speer L et al (2012) Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(1):28–40.e3
- APA (2005) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychologic Association, Wahington
- WHO (2004) International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization
- Lord C, Petkova E, Hus V et al (2012) A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 69(3):306–313. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.148>
- Grzadzinski R, Huerta M, Lord C (2013) DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs). An opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism* 4(1):12. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-12>
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA
- Rafiee F, Rezvani Habibabadi R, Motaghi M et al (2021) Brain MRI in autism spectrum disorder: narrative review and recent advances. *J Mag Res Imag JMRI*. <https://doi.org/10.1002/jmri.27949>
- Constantino JN (2011) The quantitative nature of autistic social impairment. *Pediatr Res* 69(5 Pt 2):55R–62R
- Mottron L, Bzdok D (2020) Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y>
- Kim J, Szatmari P, Bryson SE et al (2000) The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and asperger syndrome. *Autism* 4(2):117–132
- Grove R, Begeer S, Scheeren AM et al (2021) Evaluating the latent structure of the non-social domain of autism in autistic adults. *Mol Autism* 12(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00401-x>
- Georgiades S, Szatmari P, Boyle M et al (2013) Investigating phenotypic heterogeneity in children with autism spectrum disorder: a factor mixture modeling approach. *J Child Psychol Psychiatry* 54(2):206–215. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02588.x>
- Uljarević M, Frazier TW, Phillips JM et al (2020) Quantifying research domain criteria social communication subconstructs using the social communication questionnaire in youth. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc, Div 53:1–11*. <https://doi.org/10.1080/15374416.2019.1669156>
- Kamp-Becker I, Poustka L, Bachmann C et al (2017) Study protocol of the ASD-Net, the German research consortium for the study of Autism Spectrum disorder across the lifespan: from a better etiological understanding, through valid diagnosis, to more effective health care. *BMC Psychiatry* 17(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1362-7>

25. Poustka L, Rühl D, Feineis-Matthews S et al. (2015) ADOS- 2. Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - 1. Huber, Bern
26. Rühl D, Bölte S, Feineis-Matthews S et al (2004) Beobachtungsskala für Autistische Störungen (ADOS). Huber, Bern
27. Lord C, Risi S, Lambrecht L et al (2000) Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). Western Psychological Services, Los Angeles
28. Lord C, Rutter M, DiLavore PC et al (2012) Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part 1) Modules 1–4. Western Psychological Services, Torrance, CA
29. Lord C, Risi S, Lambrecht L et al (2000) The autism diagnostic observation schedule—generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 30(3):205–223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
30. Muthen L, Muthen B (1998) MPlus User's Guide, 8th edn. Muthén & Muthén, Los Angeles
31. Clark SL, Muthen B, Kaprio J et al (2013) Models and strategies for factor mixture analysis: an example concerning the structure underlying psychological disorders. *Struc Equ Model Multidiscip J*. <https://doi.org/10.1080/10705511.2013.824786>
32. Schwarz G (1978) Estimating the dimension of a model. *Ann Statist*. <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>
33. Akaike H (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 19(6):716–723. <https://doi.org/10.1109/tac.1974.1100705>
34. Parzen E (1962) On estimation of a probability density function and mode. *Ann Math Statist* 33(3):1065–1076. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177704472>
35. Linzer DA, Lewis JB (2011) poLCA: an R package for polytomous variable latent class analysis. *J Stat Soft*. <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i10>
36. Lo Y (2001) Testing the number of components in a normal mixture. *Biometrika* 88(3):767–778. <https://doi.org/10.1093/biomet/88.3.767>
37. Nylund KL, Asparouhov T, Muthén BO (2007) Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: a monte carlo simulation study. *Struc Equ Model Multidiscipli J* 14(4):535–569
38. Lei P-W, Shiverdecker LK (2020) Performance of estimators for confirmatory factor analysis of ordinal variables with missing data. *Struct Equ Modeling* 27(4):584–601. <https://doi.org/10.1080/10705511.2019.1680292>
39. Bentler PM (1990) Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull* 107(2):238–246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238>
40. Browne MW, Cudeck R (1992) Alternative ways of assessing model fit. *Sociol Methods Res* 21(2):230–258. <https://doi.org/10.1177/0049124192021002005>
41. Bauer DJ, Curran PJ (2004) The integration of continuous and discrete latent variable models: potential problems and promising opportunities. *Psychol Methods* 9(1):3–29
42. Bauer DJ, Curran PJ (2003) Overextraction of latent trajectory classes: much ado about nothing? reply to rindskopf (2003), muthén (2003), and cudeck and henly (2003). *Psychol Methods* 8(3):384–393. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.8.3.384>
43. Reise SP, Rodriguez A, Spritzer KL et al (2018) Alternative approaches to addressing non-normal distributions in the application of irt models to personality measures. *J Pers Assess* 100(4):363–374. <https://doi.org/10.1080/00223891.2017.1381969>
44. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST et al (2020) Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform* 21(2):553–565. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz016>
45. Vrieze SI (2012) Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychol Methods* 17(2):228–243. <https://doi.org/10.1037/a0027127>
46. Franchini M, Armstrong VL, Schaer M et al (2019) Initiation of joint attention and related visual attention processes in infants with autism spectrum disorder: Literature review. *Child Neuropsychol J Normal Abnorm Develop Child Adolesc* 25(3):287–317. <https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1490706>
47. Mundy P (2018) A review of joint attention and social-cognitive brain systems in typical development and autism spectrum disorder. *Eur J Neurosci* 47(6):497–514. <https://doi.org/10.1111/ejn.13720>
48. Miodovnik A, Harstad E, Sideridis G et al (2015) Timing of the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 136(4):e830–e837. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1502>
49. Wittkopf S, Stroth S, Langmann A et al (2021) Differentiation of autism spectrum disorder and mood or anxiety disorder. *Autism*. <https://doi.org/10.1177/13623613211039673>
50. van der Meer MJM, Oerlemans AM, van Steijn DJ et al (2012) Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(11):1160–1172. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.024>
51. Grzadzinski R, Dick C, Lord C et al (2016) Parent-reported and clinician-observed autism spectrum disorder (ASD) symptoms in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): implications for practice under DSM-5. *Mol Autism* 7:7. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0072-1>
52. Agelink van Rentergem JA, Deserno MK, Geurts HM (2021) Validation strategies for subtypes in psychiatry: a systematic review of research on autism spectrum disorder. *Clin Psychol Rev* 2021(87):102033
53. Haslam N, McGrath MJ, Viechtbauer W et al (2020) Dimensions over categories: a meta-analysis of taxometric research. *Psychol Med* 50(9):1418–1432. <https://doi.org/10.1017/S003329172000183X>
54. Bachmann CJ, Höfer J, Kamp-Becker I et al (2019) Affiliate stigma in caregivers of children and adolescents with autism spectrum disorder in Germany. *Psychiatry Res*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112483>
55. Dubreucq J, Plasse J, Gabayet F et al (2020) Self-stigma in serious mental illness and autism spectrum disorder: results from the REHABase national psychiatric rehabilitation cohort. *Eur Psychiatry* 63(1):e13. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.12>
56. Stronach S, Wiegand S, Mentz E (2019) Brief report: autism knowledge and stigma in university and community samples. *J Autism Dev Disord* 49(3):1298–1302. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3825-1>
57. Rodgaard EM, Jensen K, Vergnes JN et al (2019) Temporal changes in effect sizes of studies comparing individuals with and without autism: a meta-analysis. *JAMA Psychiat* 76(11):1124–1132. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1956>
58. Lombardo MV, Lai M-C, Baron-Cohen S (2019) Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Mol Psychiatry* 24(10):1435–1450. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0321-0>
59. Lord C, Charman T, Havdahl A et al (2022) The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *The Lancet* 399(10321):271–334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01541-5)
60. Happe F, Frith U (2020) Annual Research Review: Looking back to look forward—changes in the concept of autism and

- implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 61(3):218–232. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
61. Kamp-Becker I, Albertowski K, Becker J et al (2018) Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27(9):1193–1207. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1143-y>
 62. Chown N, Leatherland J (2021) Can a person be ‘A Bit Autistic’? A response to francesca happe and uta frith. *J Autism Dev Disord* 51(2):749–751. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04541-0>
 63. Fombonne E (2020) Camouflage and autism. *J Child Psychol Psychiatry* 61(7):735–738. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13296>
 64. Rutter M, Le Couteur A, Lord C (2003) *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Western Psychological Services, Los Angeles
 65. Abbeduto L, McDuffie A, Thurman AJ (2014) The fragile X syndrome-autism comorbidity what do we really know? *Front* 5:355. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00355>
 66. Tang S, Sun N, Floris DL et al (2020) Reconciling dimensional and categorical models of autism heterogeneity: a brain connectomics and behavioral study. *Biol Psychiatry* 87(12):1071–1082. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.11.009>
 67. Schulte-Rüther M, Kulvicius T, Stroth S et al (2021) Using machine learning to improve diagnostic assessment of ASD in the light of specific differential diagnosis. <https://doi.org/10.1101/2021.10.27.21265329>
 68. Williams ZJ (2019) A bifactor model of the autism spectrum disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58(10):1019–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.02.021>
 69. Bishop SL, Havdahl KA, Huerta M et al (2016) Subdimensions of social-communication impairment in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 57(8):909–916. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12510>
 70. Stroth S, Niehaus H, Wolff N et al (2022) Subdimensions of social-communication behavior in autism—a replication study. *JCPP Advances*. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12077>

B Studie 2: Differenzierung von Autismus-Spektrum-Störung und emotionalen oder Angststörungen

Wittkopf, S., Stroth, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L. & Kamp-Becker, I. (2022). Differentiation of autism spectrum disorder and mood or anxiety disorder. *Autism*, 26(5), 1056-1069. <https://doi.org/10.1177/13623613211039673>

Differentiation of autism spectrum disorder and mood or anxiety disorder

Sarah Wittkopf¹ , Sanna Stroth¹, Anika Langmann¹,
Nicole Wolff², Veit Roessner², Stefan Roepke³,
Luise Poustka⁴ and Inge Kamp-Becker¹

Autism
2022, Vol. 26(5) 1056–1069
© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/13623613211039673
journals.sagepub.com/home/aut



Abstract

Autism spectrum disorder shares many symptoms with other mental health disorders, and comorbid disorders such as mood and anxiety disorders are common, making the diagnostic process challenging. We aimed to explore the diagnostic accuracy of two standard autism spectrum disorder diagnostic instruments and to identify those behavioral items that best differentiate between autism spectrum disorder and mood and anxiety disorder in a naturalistic sample of patients utilizing autism spectrum disorder specialist services. The study included data of 847 participants (5–65 years of age, $n = 586$ with autism spectrum disorder, $n = 261$ with mood and anxiety disorder) all evaluated with the Autism Diagnostic Observation Schedule in the context of the diagnostic process. Data of the Autism Diagnostic Interview–Revised were available for 428 participants (5–51 years of age, $n = 367$ with autism spectrum disorder, $n = 61$ with mood and anxiety disorder). By means of binominal logistic regressions and an ensemble feature selection, we identified a subset of items that best differentiated between autism spectrum disorder and mood and anxiety disorder. Overall, the results indicate that a combination of communicational deficits and unusual and/or inappropriate social overtures differentiates autism spectrum disorder and mood and anxiety disorder. Aspects of social cognition are also relevant. Limitations of the current study and implications for research and practice are discussed.

Lay abstract

Symptoms of mood and anxiety disorders overlap with symptoms of autism spectrum disorder, making the diagnostic process challenging. This study found that a combination of communicational deficits and unusual and/or inappropriate social overtures facilitates differentiation between autism spectrum disorder and mood and anxiety disorders. Furthermore, the results confirm the essential need of a behavioral observation with the Autism Diagnostic Observation Schedule in combination with a full Autism Diagnostic Interview–Revised to support diagnostic decisions.

Keywords

anxiety disorders, Autism Diagnostic Interview–Revised, Autism Diagnostic Observation Schedule, autism spectrum disorder, mood disorder

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with a worldwide prevalence of just less than 1% (Lord et al., 2020). Comorbid disorders, including affective, anxiety, and emotional disorders as well as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and personality disorders, are common in individuals with ASD (Gjevik et al., 2011; Joshi et al., 2013; Simonoff et al., 2008). Prevalence rates of anxiety disorders in young individuals with ASD are nearly 40% (van Steensel et al., 2011) and higher compared with those found in typically developing children. In adults, prevalence rates are even higher—up to 84% (Postorino et al., 2017). Furthermore, depressive disorders are highly prevalent in individuals

with ASD. According to a recent meta-analysis, there is a lifetime prevalence of 14.4% and a current prevalence of 12.3% for depressive disorders in ASD patients (Hudson et al., 2019).

¹Philipps-University Marburg, Germany

²TU Dresden, Germany

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

⁴University Medical Center Göttingen, Germany

Corresponding author:

Sarah Wittkopf, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Marburg, Philipps-University Marburg, Hans-Sachs-Str. 6, D-35039 Marburg, Germany.

Email: wittkopf.sarah@web.de

Besides high rates of comorbidities, the differentiation of ASD versus mood or anxiety disorder (MAD) can be difficult. Clinical observations as well as research results have revealed symptom overlap between ASD and MAD, meaning that symptoms occur in ASD as well as in MAD. Respective symptoms are preoccupations, repetitive behaviors (e.g. obsessions and compulsions), and speech irregularities. Furthermore, individuals with ASD and those with MAD show deficits in emotion recognition (Cath et al., 2008; Collin et al., 2013), avoidance of social situations, withdrawal, impairments in reciprocal social interaction and reduced eye contact (Hartley & Sikora, 2009; Towbin et al., 2005; Tyson & Cruess, 2012; van Steensel et al., 2013), and restricted, repetitive, and stereotyped behaviors (Hartley & Sikora, 2009; Postorino et al., 2017). Emotion regulation, self-regulation, and insistence on sameness are related to anxiety—in individuals with ASD and MAD (Cai et al., 2018; Uljarevic et al., 2017). The level of symptomatology of anxiety and depression in individuals with MAD is positively associated with the presence of autistic traits (Jackson & Dritschel, 2016; Kanne et al., 2009; Liew et al., 2015).

Furthermore, MAD and ASD are difficult to distinguish because of overlapping predictors in early life (Shephard et al., 2019), such as behavioral inhibition representing a strong risk factor for anxiety in later life (Sandstrom et al., 2020), for both internalizing disorders and ASD (Schiltz et al., 2018; Simms, 2017). From this perspective, it is not surprising that children with anxiety disorders (without ASD) score higher for “ASD traits” in early and current development than typically developing children (van Steensel et al., 2013).

In a clinical context, the differentiation between ASD and MAD has particular implications for treatment planning. The most frequently evaluated psychological treatment for anxiety disorders is cognitive behavior therapy (CBT), which involves the application of exposure techniques to enable the individual to endure feared situations accompanied by cognitive restructuring procedures. Misclassification of anxiety disorder as ASD could increase the risk that this individual would not get these effective interventions on time. In addition, there is evidence that individuals with anxiety disorders with some ASD traits (but not fulfilling a diagnosis of ASD) benefit more from family-oriented CBT compared with individual CBT (Puleo & Kendall, 2011), whereas an adapted CBT is efficacious for individuals with ASD and interfering anxiety (Wood et al., 2020).

In summary, there are a high amount of symptom overlap and high rates of comorbidities between ASD and MAD, leading to a challenging diagnostic process that requires diagnostic instruments with sufficient specificity to plan adequate treatment regimens. To understand the differences between diagnostic categories, disorders are usually compared in individuals without comorbidity to

describe single diagnoses among individuals with overlapping symptoms (e.g. Grzadzinski et al., 2011, 2016). With regard to clarification for the diagnostic determination, evidence from previous research has been few and far between on the following questions: “Which behavioral items discriminate best between ASD and MAD?” and “What are the main overlapping symptoms and which behavioral aspects discriminate these disorders?” A better understanding of these questions is most relevant for clinicians, as it might help to guide the diagnostic process and individual treatment planning.

In this study, we thus examined scores of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS; Poustka et al., 2015; Rühl et al., 2004) and the Autism Diagnostic Interview–Revised (ADI-R; Bölte et al., 2006). The sample comprised children, adolescents, and adults referred to ASD specialty clinics for a diagnostic evaluation of an ASD suspicion who ultimately received clinical diagnoses of either MAD (ASD was ruled out) or ASD (MAD was ruled out). We aimed to explore (1) the diagnostic accuracy of standard ASD diagnostic instruments, (2) specific profiles of ASD symptoms (on domain and item level) in individuals with MAD compared with individuals with ASD, and (3) the most important items that accurately classify ASD versus MAD cases. To develop an understanding of clearly differentiating features, patients with comorbid ASD and MAD were explicitly ruled out.

Method

Participants

Data from the current study were extracted from an established research database of the ASD-Net, a state-funded German research network (Kamp-Becker et al., 2017), which was approved by the ethics committee of the Philipps-University Marburg (AZ: 92/20). The data represent a subsample of patients who have been referred to four specialty outpatient clinics for ASD located in cities and in more rural regions in Germany for diagnostic assessment because of suspicion of ASD. Patients were only eligible for this study if they had received an overall best estimate clinical diagnosis (BEC) of ASD or MAD following a comprehensive diagnostic assessment (see next). Because of a low prevalence rate of MAD in young children in the ASD-Net sample, the analyses were undertaken for patients who were examined with a Module 3 or 4 of the ADOS (see Tables 1 and 2). We aimed to examine a unique clinical sample given that most comparative studies used research rather than clinical samples, mainly including participants with typical development as comparison group. This implies that our study sample, analyses, and results should be particularly relevant for clinicians.

All patients were diagnosed based on “gold standard” BEC, which rely on the evaluation of two clinicians after

Table 1. Frequencies of mood and anxiety disorders included.

Disorder	Module 3 <i>n</i> (%)	Module 4 <i>n</i> (%)	ADI <i>n</i> (%)
Major depressive disorder, single episode (F32)	4 (2.3)	13 (14.6)	3 (4.9)
Major depressive disorder, recurrent (F33)	0 (0.0)	22 (24.7)	5 (8.2)
Persistent mood disorder (F34)	1 (0.6)	5 (5.6)	1 (1.6)
Phobic anxiety disorders (F40) ^a	6 (3.5)	35 (39.3)	4 (6.6)
Other anxiety disorders (F41)	2 (1.2)	1 (1.2)	2 (3.3)
Obsessive-compulsive disorder (F42)	2 (1.2)	5 (5.6)	4 (6.6)
Emotional disorders with onset specific to childhood (F93)	157 (91.3)	8 (9.0)	42 (68.9)

Autism Diagnostic Observation Schedule: *N* = 261 (Module 3: *n* = 172, Module 4: *n* = 89). ADI: *N* = 61. ADI: Autism Diagnostic Interview.

^aPredominantly social phobia.

Table 2. Mean, standard deviations, and putative between-group differences regarding age, IQ, and IQ level.

Variable	ASD	MAD	Total	<i>t</i> -value	<i>p</i>
Module 3					
Age	10.3 (2.8)	10.2 (2.5)	10.3 (2.7)	-0.28	0.778
IQ	99.0 (17.8)	99.5 (16.5)	99.2 (17.4)	0.30	0.768
IQ level	3.0 (0.8)	3.0 (0.7)	3.0 (0.8)	-0.20	0.084
Module 4					
Age	24.0 (11.2)	25.1 (10.8)	24.4 (11.1)	0.77	0.444
IQ	105.5 (16.2)	104.7 (14.4)	105.3 (15.7)	-0.34	0.736
IQ level	2.8 (0.8)	2.9 (0.6)	2.8 (0.7)	0.84	0.405
ADI					
Age	13.2 (6.3)	15.0 (10.1)	13.5 (7.0)	1.31	0.193
IQ	99.6 (17.9)	100.0 (22.3)	99.6 (18.6)	0.14	0.381
IQ level	3.0 (0.9)	2.9 (0.8)	3.0 (0.9)	-0.27	0.784

Module 3: *N* = 560. Module 4: *N* = 287. ADI: *N* = 428. IQ: intelligence quotient; ASD: autism spectrum disorder; MAD: mood and anxiety disorder; ADI: Autism Diagnostic Interview.

extensive examination and review of all information available from the patient's record (intelligence quotient (IQ), neuropsychological testing, reports from other institutions, school reports, home videos, ADOS, ADI-R, differential diagnostic examination with established structured questionnaires and structural clinical interviews frequently used in German-speaking countries; German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF), 2016; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011). Diagnoses were based on the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision* (ICD-10; World Health Organization (WHO), 2004). Within the ASD group, ASD subtypes according to ICD-10 (F84.0, F84.1, and F84.5) were grouped together, whereas the non-ASD group consisted of patients with mood, anxiety, and emotional disorders (MAD, see Table 1). Different MAD diagnoses were grouped together to form a sufficiently large comparison group. Further exploration of different MAD diagnoses was only carried out for specificity analyses.

The study included data of 847 participants (*n* = 586 with ASD, *n* = 261 with mood, anxiety, or emotional disorders), all evaluated with the ADOS in the context of the diagnostic process. The sample was separated for the identification of the most discriminative behavioral items

insofar as individuals were administered different measures (i.e. ADOS modules) depending on age and language ability. The subgroups are henceforth labeled Module 3 (children and younger adolescents, fluent language) and Module 4 (adolescents and adults, fluent language). A total of 560 participants were tested with Module 3 (*n* = 388 with ASD, 8.8% female, 5–22 years of age, *median age* = 10.0, *interquartile range* (*IQR*) = 4; *n* = 172 with MAD, 18.6% female, 5–17 years of age, *median age* = 10.0, *IQR* = 4), whereas 287 individuals were tested with Module 4 (*n* = 198 with ASD, 26.3% female, 13–65 years of age, *median age* = 19.5, *IQR* = 14; *n* = 89 with MAD, 36.0% female, 13–53 years of age, *median age* = 20.0, *IQR* = 17). Complete ADI-R data were available for 428 participants (5–51 years of age, *n* = 367 with ASD, 12.0% female; *n* = 61 with MAD, 16.4% female).

Community involvement. There was no community involved.

Measures

The German Versions of the ADOS (ADOS-G and ADOS-2; Poustka et al., 2015; Rühl et al., 2004) and the ADI-R (Bölte et al., 2006) were administered to obtain information

about ASD symptoms. The ADOS is a semi-structured and standardized observation tool which is part of the established gold standard to diagnose ASD (German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF), 2016; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011). The ADOS consists of four modules (plus a toddler module in ADOS-2), one of which is selected depending on the age and verbal skills of a participant. It comprises a semi-structured interaction of the participant with a clinically trained administrator to capture important social communicative behaviors as well as stereotypic and repetitive behavioral features. Module 3 is intended for verbally fluent children and younger adolescents and Module 4 is intended for verbally fluent adolescents and adults. In Module 3, relevant aspects are coded with the help of 29 items. In Module 4, 31 (ADOS-G), or 32 (ADOS-2), items have to be coded. The additional item of ADOS-2 (“Amount of Social Overtures/Maintenance of Attention”) was not included into the analyses because the data set was based on ADOS-G and ADOS-2. Codes fall on an ordinal scale from 0 (*no abnormality related to autism*), 2 (*definite evidence of abnormality*) to 3 (*profound severity*), with additional codes of 7 and 8 for abnormal behavior or behavior not exhibited during the observation, and a code of 9 for missing values (i.e. answers omitted or left blank). The behavioral items were grouped into two domains: social affect (SA) and restricted and repetitive behavior (RRB). The ADOS diagnostic algorithms yield classifications of autism and autism spectrum versus non-ASD.

The ADOS is usually combined with the Autism Diagnostic Interview–Revised (ADI-R), a standardized, semi-structured clinical interview for caregivers of individuals suspected of having ASD. Responses are scored by trained administrators based on the caregiver’s description of the child’s behavior. The ADI-R yields three domain scores based on behavior (between the ages of 4 and 5, or ever), which are calculated by summing items within the areas of qualitative abnormalities in reciprocal social interaction (social), qualitative abnormalities in communication (communication), and restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behavior (RRB). Totals from domains can be compared with algorithm cutoffs that yield classifications of autism or nonautism.

Data preparation

For data preparation, ADOS and ADI-R codes of 7 and 8 were recoded to 0, and domain scores were calculated as suggested in the ADOS and ADI-R manuals after codes of 3 were recoded to 2. For Module 3, the ADOS-2 algorithm was used to calculate scores. For Module 4, the revised algorithm of ADOS-2 (Hus & Lord, 2014) and the algorithm of ADOS-G were used, as the ADOS-G algorithm is included in the ADOS-2 manual. To be able to compare values of Module 3 and Module 4, it is possible to compute Calibrated Symptom Severity Scores (CSS), which are comparable

through all modules (Hus et al., 2014; Hus & Lord, 2014). Thus, domain comparisons were calculated with codes of 0 to 2 and recoded into CSS (for ADOS), whereas analyses on item level and regression analyses were computed with codes from 0 to 3. ADOS and ADI-R data only included participant data without missing with regard to items.

Statistical analyses

To explore the diagnostic accuracy of standard ASD diagnostic instruments (Aim 1), ADOS algorithm cutoff scores, domain scores for SA, RRB, and the total calibrated severity scores (CSS) were calculated for the full sample. Based on the algorithm cutoffs, percentages of MAD and ASD cases meeting diagnostic thresholds of the ADOS and ADI-R were computed. Group differences on domain levels of ADOS (CSS Total, CSS SA, CSS RRB) and ADI-R (social, communication, and RRB) were tested by analyses of variance.

To identify specific profiles of ASD symptoms on domain and item level in individuals with MAD compared with individuals with ASD (Aim 2), we first identified items that discriminated best between ASD and MAD by a methodology for discrimination purposes (along the lines of Gotham et al., 2007; Grzadzinski et al., 2013). Following Grzadzinski and colleagues (2013), an item was determined to be “adequately” discriminative if it was endorsed (Codes 1–3) in more than 66% of the ASD group and less than 33% in the MAD group.

To determine the most important items suitable for accurate classification of ASD versus MAD cases (Aim 3) in the full sample, we performed an ensemble feature selection (EFS; for detailed description, see Neumann et al., 2017). This method combines different feature selection methods to compensate for biases of single methods. Feature selection consists of selecting the relevant features for a problem and discard those irrelevant or redundant, with the main goal of improving classification accuracy (Neumann et al., 2017; Remeseiro & Bolon-Canedo, 2019). Thus, results of EFS will give an overview of the relevance of every item. We performed this analysis with the data set including complete ADOS and ADI-R data ($N = 334$; 281 ASD cases and 53 MAD cases).

Subsequently, in a separate analysis, binomial logistic regressions were computed on two subsamples as the samples of ADOS Modules 3 and 4 differ widely concerning age (see Figure 1). Regression analyses were computed to identify those ADOS and ADI-R items which were able to discriminate between ASD and MAD in our two subsamples. For both ADOS and ADI-R, logistic regressions were computed with a maximum likelihood estimator. The selection method was forward selection with Wald statistics. This selection method combines a test of inclusion with significance testing of the item score (p -value for inclusion < 0.01) and a test of exclusion based on Wald statistics, following a chi-square distribution (p -value for

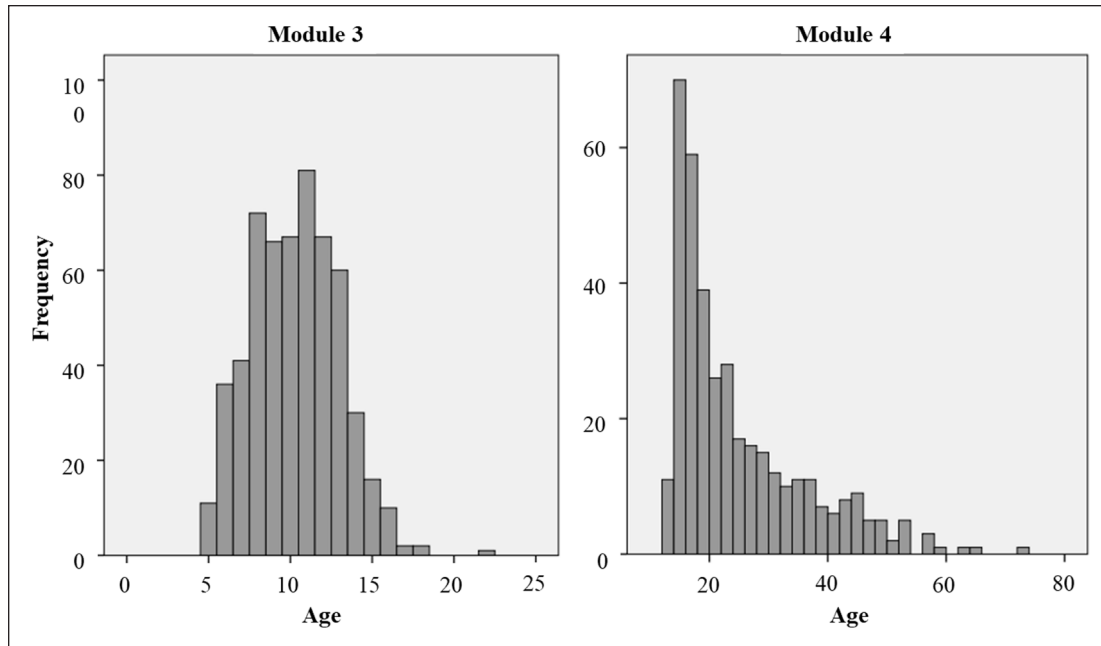


Figure 1. Distribution of age. The histogram shows the frequencies of ages included in the samples of Modules 3 and 4.

exclusion > 0.05 for the entire model fit). Thus, items were added to the regression model, if they lay under the cutoff for exclusion and if a significant improvement in the model is achieved.

Results

Table 1 shows the frequencies of specific MAD disorders included into our MAD sample. In the ASD group, comorbid MAD disorders were an exclusion criterion, whereas other comorbid disorders such as ADHD were not.

Complete IQ data were available for 690 participants (81.5% of the entire sample), whereas IQ-level data (following ICD-10; taken from previous investigations, documented in medical letter) were available for 753 participants (88.9% of the entire sample). Preliminary analyses on significant group differences on age, IQ, and IQ level are reported in Table 2. There were no group differences regarding age or IQ in Module 3, Module 4, or ADI-R. In addition, median age and IQR did not differ within the modules, so these variables (age and IQ) were not considered as confounding variables in the subsequent analyses.

Diagnostic accuracy of ADOS and ADI-R

In Module 3, 16.9% of the MAD sample ($n = 29$) met the autism spectrum cutoff, whereas 7.0% ($n = 12$) met the autism cutoff. In Module 4, 16.9% ($n = 15$) met the autism spectrum cutoff and 9.0% ($n = 8$) met the autism cutoff of the revised algorithm. For the ADOS-G algorithm of Module 4, 19.1% ($n = 17$) met the autism spectrum cutoff, whereas 7.9% ($n = 7$) met the autism cutoff.

To explore whether there was a specific subgroup of the MAD sample that exceeded the thresholds, we divided the MAD sample into a mood disorder subgroup (F32–F34 according ICD-10, $n = 45$), an anxiety disorder subgroup (F40–F41, $n = 44$), and an emotional disorder with onset specific to childhood group (F93, $n = 165$). About 25.0% of the anxiety disorder group, 17.8% of the mood disorder group, and 15.2% of the emotional disorder group met ADOS spectrum cutoffs. In contrast, 88.9% of the ASD sample in Module 3 (ADOS-2) and 80.3% of Module 4 (revised algorithm) met autism spectrum cutoffs. Investigations of the ADI-R showed that 34.4% of the MAD sample met algorithm criteria for the reciprocal social interaction domain, 18% for the communication, and 26.2% for the RRB domain. In total, 49.2% of MAD cases met at least one out of three ADI-R thresholds, 19.6% fulfilled two, and 9.8% all three thresholds. However, only one of the six participants who fulfilled all three thresholds of the ADI-R also met the ADOS autism spectrum algorithm cutoff.

Domain comparison

Figure 2 shows distributions of algorithm scores of the ADOS in the form of CSS for ASD and MAD. Not surprisingly, the ASD group scored significantly higher on all CSS domains. For Module 3, CSS Overall: $F(1, 558) = 503.82, p < 0.001, \eta^2 = 0.47$; CSS SA: $F(1, 558) = 491.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.47$; and CSS RRB: $F(1, 558) = 202.7, p < 0.001, \eta^2 = 0.27$. For Module 4, CSS Overall: $F(1, 285) = 157.3, p < 0.001, \eta^2 = 0.36$; CSS SA: $F(1, 258) = 206.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.42$; and CSS RRB: $F(1, 285) = 37.8, p < 0.001, \eta^2 = 0.12$. As illustrated in Figure 2, there

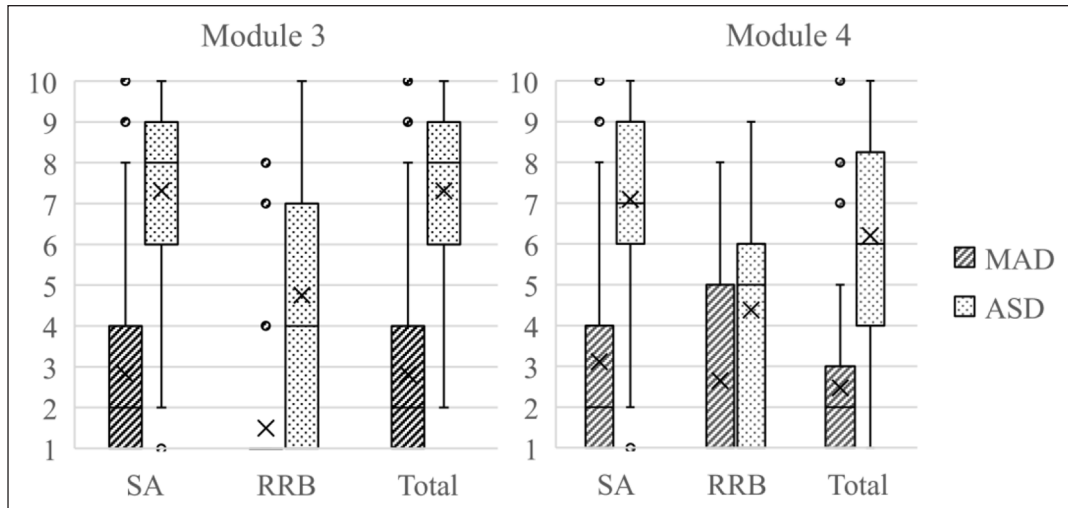


Figure 2. Boxplot for CSS scores of the ADOS.

The boxplot shows quartile range. Middle lines indicate medians. An X indicates the group's mean. Dots indicate outliers. SA: social affect; RRB: restricted, repetitive behavior; total: total score (sum of SA + RRB); CSS: calibrated severity score; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule.

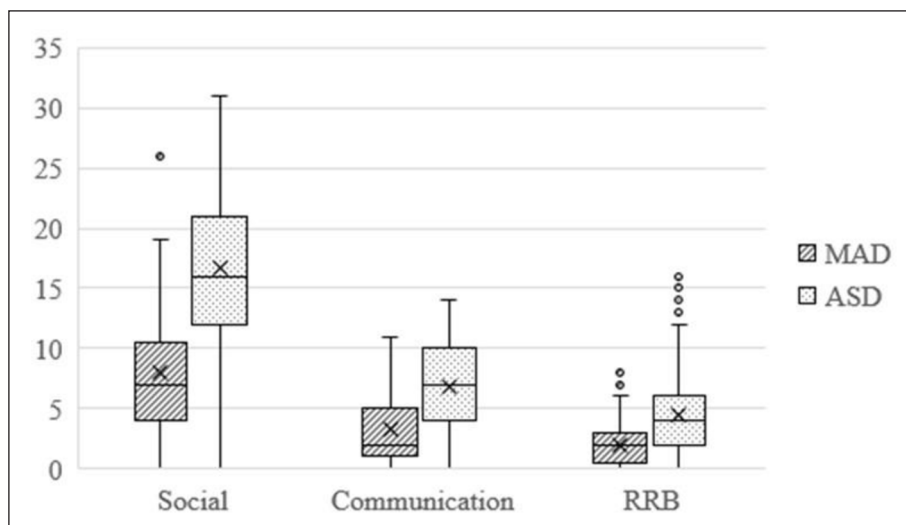


Figure 3. Boxplot for algorithm scores of ADI-R.

It shows quartile range. Middle lines indicate medians. An X indicates the group's mean. Dots indicate outliers. Social: social domain score; communication: communication domain score; RRB: restricted, repetitive behavior domain score; ADI-R: Autism Diagnostic Interview–Revised.

are some outliers and an overall high variance in the symptom severity.

Algorithm scores for ADI domains were presented in Figure 3. Again, the ASD group scored higher on all ADI domains: social: $F(1, 426) = 103.2, p < 0.001, \eta^2 = 0.20$; communication: $F(1, 426) = 57.81, p < 0.001, \eta^2 = 0.12$; and RRB: $F(1, 426) = 39.28, p < 0.001, \eta^2 = 0.08$.

Comparison on item level

Six items of Module 3 (see Table 3) met criteria of adequate discrimination between ASD and MAD. In addition, six items of Module 4 (see Table 3) met criteria to be

adequately discriminative between ASD and MAD. For ADI-R algorithm, only one item, Imitative Social Play, met criteria to discriminate adequately between the ASD and MAD groups (endorsed in 76.8% of ASD and 29.5% of MAD).

Logistic regression

The model based on ADOS items of Module 3, identified by logistic regression, explained 76.8% of the variance. In addition, the percentage of accuracy in classification (PAC) was high with PAC = 91.3% (MAD = 85.5%, ASD = 93.8%). Six items were included into the model indicating

Table 3. Items that met criteria for adequate distinction between MAD and ASD.

ADOS Items Module 3	MAD n (%)	ASD n (%)
Communication domain		
Speech abnormalities associated with autism	44 (25.6)	298 (76.7)
Reporting of events ^a	53 (30.8)	295 (77.2)
Conversation ^a	51 (29.7)	323 (83.3)
Reciprocal social interaction domain		
Facial expressions directed to examiner ^a	50 (29.1)	330 (85.1)
Quality of social overtures ^a	41 (23.8)	341 (87.9)
Quality of social response ^a	56 (32.6)	301 (77.6)
ADOS Items Module 4	MAD n (%)	ASD n (%)
Communication domain		
Conversation ^a	25 (28.1)	143 (72.2)
Descriptive, conventional, instrumental, or informational gestures ^a	25 (28.1)	145 (73.2)
Reciprocal social interaction domain		
Insight ^b	29 (32.6)	160 (80.8)
Quality of social overtures ^a	19 (21.4)	146 (73.7)
Quality of social response ^a	23 (25.8)	144 (72.7)
Restricted repetitive behaviors		
Speech abnormalities associated with autism ^b	28 (31.5)	136 (68.7)

N = 847. Module 3: *n* = 560. Module 4: *n* = 287. Items met criteria for adequate distinction between groups if they were endorsed in >66% of ASD and <33% of MAD. MAD: mood and anxiety disorder; ASD: autism spectrum disorder; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule.

^aAlgorithm items of ADOS-2. ^bNot included in ADOS but in ADOS-2 in Module 4.

to be discriminative (see Table 5), of which two had been identified to be discriminative based on the proportion of endorsed item values.

For Module 4, the logistic regression model explained 50.6% of the variance. The PAC was lower than for Module 3 with 83.6% (MAD = 75.3%, ASD = 87.4%). Five items were included into the model (see Table 4). One item, which was identified to be discriminative based on the proportion of endorsed item values, was also included into the regression model.¹

Logistic regression was also calculated for ADI-R algorithm items, resulting in a model explaining 35.5% of the variance. Total PAC was 87.8% by better PAC for ASD (97.5%) than for MAD (29.5%). Five ADI-R items were identified to discriminate between ASD and MAD (see Table 5).

EFS

The results of the EFS (Neumann et al., 2017) are presented in Figure 4. In addition, the features with the highest importance scores using the EFS to predict ASD diagnoses derived from ADOS and ADI are listed in Table 6. There are two items with exceedingly high feature importance for the discrimination between ASD and MAD. Another six items formed a second block in the EFS results. Using only

the first two top-rated items of the EFS in the prediction of ASD or MAD resulted in an area under the curve (AUC) of over 83%. Using the first eight items resulted in an AUC of 94%. With a cutoff of 5, the sensitivity of the eight items was .91, while specificity was .89. The items Insight and Empathy of the ADOS, which we identified by regression analysis, were in the third block of important features, with slightly reduced importance compared with the first eight items.

Discussion

Due to high rates of comorbidities and a wide symptom overlap with other psychiatric conditions, the (differential-) diagnostic process of ASD in clinical settings can be challenging. This is particularly true for the assessment of verbally fluent children, adolescents, and adults with multiple social and behavioral problems. Thus, more finely tuned and precise information about the symptom overlap and differences between ASD and other mental disorders such as MAD is needed to create a better understanding for diagnostic purposes as well as tailoring individualized treatment strategies. We explored ASD symptoms in patients with MAD who were initially referred to ASD specialized clinics with suspicion of ASD and thus represent a well-balanced and most relevant clinical sample. By

Table 4. Results of logistic regression on item level of ADOS.

ADOS Module 3 (<i>N</i> = 560, <i>df</i> = 1)				
Variable (domain)	<i>B</i>	Wald	<i>p</i>	Odds ratio
Stereotyped/idiosyncratic use of words or phrases ^a (RRB)	2.81	29.80	0.000	16.56
<i>Quality of social overtures</i> ^a (Social)	1.48	27.24	0.000	4.41
<i>Conversation</i> ^a (Com)	1.23	20.48	0.000	3.43
Insight (Social)	1.04	22.15	0.000	2.83
Descriptive, conventional, instrumental, or informational gestures ^a (Com)	0.92	14.41	0.000	2.52
Anxiety (Other abnormal behavior)	-2.06	32.35	0.000	0.13
Constant	-2.82	59.40	0.000	0.06
ADOS Module 4 (<i>N</i> = 287, <i>df</i> = 1)				
Amount of reciprocal social communication ^a (Social)	1.66	22.97	0.000	5.26
<i>Insight</i> ^a (Social)	0.86	11.54	0.001	2.35
Empathy/comments on other's emotions (Social)	0.84	9.94	0.002	2.32
Unusual eye contact ^a (Social)	0.51	7.62	0.006	1.67
Offers information (Com)	-1.12	9.16	0.002	0.33
Constant	-1.76	31.58	0.000	0.17

In Italics: >66% ASD and <33% MAD. Odds ratios >1.00 indicate increasing likelihood of ASD, whereas values <1.00 indicate increasing likelihood of being assigned to MAD. ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; Com: communication domain; Social: social interaction domain; RRB: restricted repetitive behaviors; ASD: autism spectrum disorder; MAD: mood and anxiety disorder.

^aAlgorithm items.

Table 5. Results of logistic regression on item level of ADI-R.

Variable (subdomain)	<i>B</i>	Wald	<i>p</i>	Odds ratio
Hand and finger mannerisms (C3)	1.04	8.49	0.004	2.83
Unusual preoccupations (C1)	0.78	7.92	0.005	2.18
Reciprocal conversation (B2)	0.65	7.60	0.006	1.91
Interest in children (A2)	0.63	8.89	0.003	1.88
Group play with peers (A2)	0.60	7.65	0.006	1.83
Constant	-0.88	7.35	0.007	0.42

N = 426 (ASD = 365, MAD = 61). *df* = 1. Odds ratios >1.00 indicate increasing likelihood of ASD, whereas values <1.00 indicate increasing likelihood of being assigned to MAD. Social Interaction domain, subdomain A2: failure to develop peer relations; communication domain, subdomain B2: relative failure to initiate or sustain conversational interchange; restricted, repetitive, and stereotyped pattern of behavior domain, subdomain C1: encompassing preoccupation or circumscribed pattern of interest; C3: stereotyped and repetitive motor mannerisms; ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; ASD: autism spectrum disorder; MAD: mood and anxiety disorder.

examining those behavioral aspects that best discriminate between ASD and MAD, this study contributes substantially to the understanding of differential diagnoses in ASD and highlights the need to be cautious in overestimating the diagnostic utility of the established instruments to support diagnostic decision-making in clinical samples with symptoms of mood, anxiety, and emotional disorders.

Diagnostic accuracy

Several patients of the MAD group showed ASD symptoms to an extent exceeding the diagnostic thresholds of the instruments. This indicates a high amount of symptom

overlap between these two disorders. Given the fact that the examined participants were referred to specialized ASD clinics due to ASD concerns, this result is not surprising and consistent with previous studies showing that the disorders share a substantial number of symptoms (Collin et al., 2013; Towbin et al., 2005; van Steensel et al., 2013). In our sample, this was especially the case for social anxiety disorders.

In our study, percentages exceeding ADI-R threshold were high for MAD participants, compared with those reported in a study by van Steensel and colleagues (2013). Furthermore, we found an extensive overlap in the domain of social interaction, whereas van Steensel and colleagues

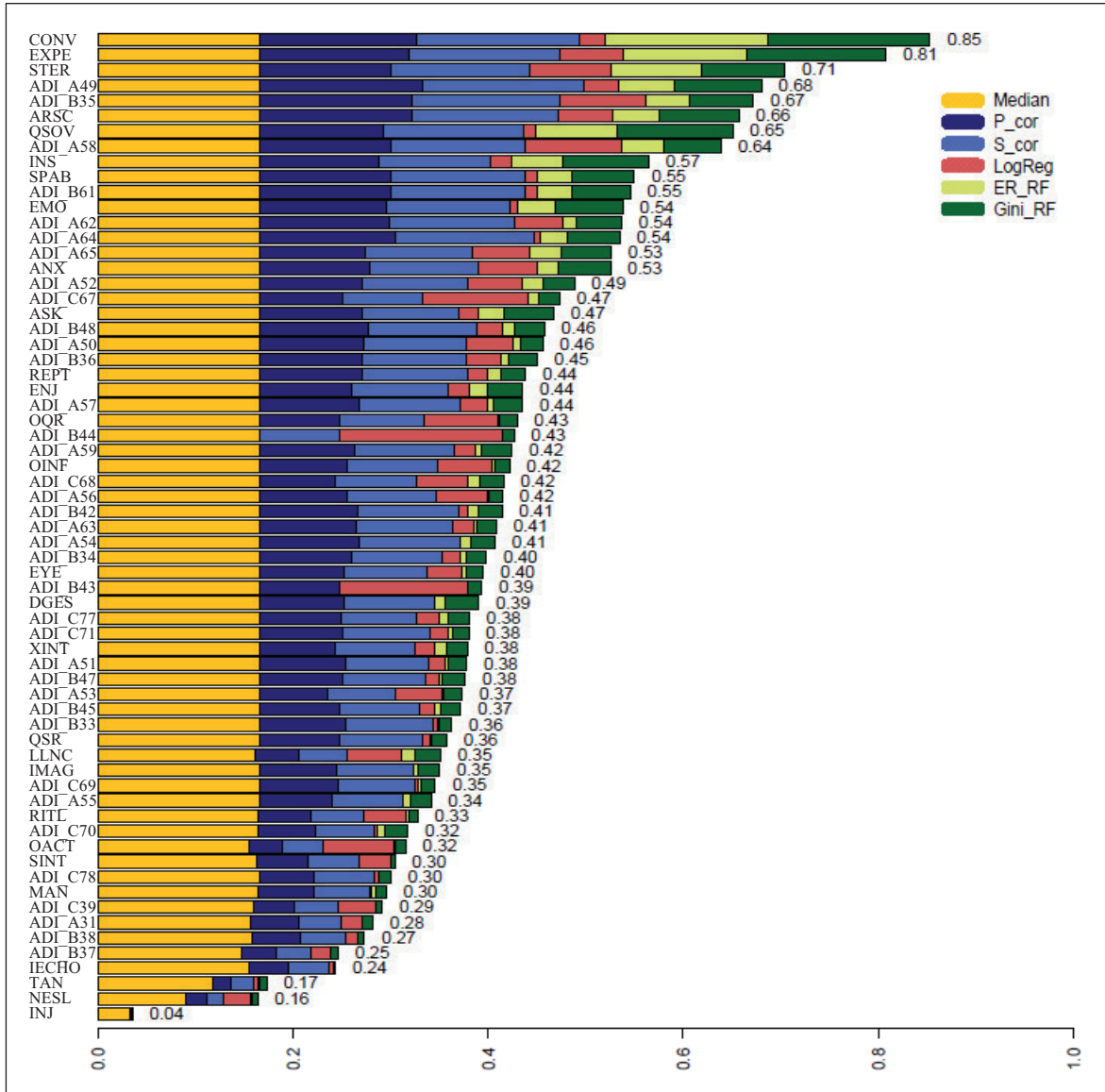


Figure 4. Results of ensemble feature selection.

Values report item importance with higher values indicating higher importance for classification. Median: *p*-values from Wilcoxon signed-rank test; P_cor: Pearson product-moment correlation; S_cor: Spearman rank correlation; LogReg: β -values of logistic regression; ER_RF: error-rate based on random Forest analysis; Gini_RF: Gini-index based on random Forest analysis; ANX: anxiety; ARSC: amount of reciprocal social communication; ASK: asks for information; CONV: conversation; DGES: descriptive, conventional, instrumental, or informational gestures; EMO: empathy/comments on other's emotions; ENJ: shared enjoyment in interaction; EXPE: facial expressions directed to examiner; EYE: unusual eye contact; IECHO: immediate echolalia; IMAG: imagination/creativity; INJ: self-injurious behavior; INS: insight; LLNC: language production and linked nonverbal communication; MAN: hand and finger and other complex mannerisms; NESL: overall level of nonechoed language; OACT: overactivity; OINF: offers information; OQR: overall quality of rapport; QSOV: quality of social overtures; QSR: quality of social response; REPT: reporting of events; RITL: compulsions or rituals; SINT: unusual sensory interest in play material/person; SPAB: speech abnormalities associated with autism; STER: stereotyped/idiosyncratic use of words or phrases; TAN: tantrums, aggression, negative or disruptive behavior; XINT: excessive interest in or references to unusual or highly specific topics or objects or repetitive behaviors; ADI_A31: use of other's body to communicate; ADI_A49: imaginative play with peers; ADI_A50: direct gaze; ADI_A51: social smiling; ADI_A52: showing and directing attention; ADI_A53: offering to share; ADI_A54: seeking to share enjoyment with others; ADI_A55: offering comfort; ADI_A56: quality of social overtures; ADI_A57: range of facial expressions used to communicate; ADI_A58: inappropriate facial expressions; ADI_A59: appropriateness of social response; ADI_A62: interest in children; ADI_A63: response to approaches of other children; ADI_A64: group play with peers; ADI_A65: friendships; ADI_B33: stereotyped utterances and delayed echolalia; ADI_B34: social verbalization/chat; ADI_B35: reciprocal conversation; ADI_B36: inappropriate questions of statements; ADI_B37: pronominal reversal; ADI_B38: neologism/idiosyncratic language; ADI_B42: pointing to express interest; ADI_B43: nodding; ADI_B44: head shaking; ADI_B45: conventional/instrumental gestures; ADI_B47: spontaneous imitation of actions; ADI_B48: imaginative play; ADI_B61: imitative social play; ADI_C39: verbal rituals; ADI_C67: unusual preoccupations; ADI_C68: circumscribed interests; ADI_C69: repetitive use of objects or interest in parts of objects; ADI_C70: compulsions/rituals; ADI_C71: unusual sensory interests; ADI_C77: hand and finger mannerisms; ADI_C78: other complex mannerisms or stereotyped body movements.

Table 6. Results of EFS: The first eight ADOS and ADI-R items with highest importance value.

Item	Diagnostic instrument	Importance value
Conversation	ADOS (Com)	0.85
Facial expressions directed to examiner	ADOS (Social)	0.81
Stereotyped/idiosyncratic use of words or phrases	ADOS (RRB)	0.71
Imaginative play with peers	ADI-R (Social)	0.68
Reciprocal conversation	ADI-R (Com)	0.67
Amount of reciprocal social communication	ADOS (Social)	0.66
Quality of social overtures	ADOS (Social)	0.65
Inappropriate facial expressions	ADI-R (Social)	0.64

Importance value indicates importance of item in terms of classification of ASD and MAD. Com: communication domain; Social: social interaction domain; RRB: restricted repetitive behaviors; EFS: ensemble feature selection; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ADI-R: Autism Diagnostic Interview–Revised; ASD: autism spectrum disorder; MAD: mood and anxiety disorder.

(2013) found the greatest symptom overlap in the domain of repetitive behavior. These differences might be due to differences in the sample characteristics, as the sample of van Steensel and colleagues (2013) was much smaller, but also significantly younger. Differences in symptom overlap could indicate the presence of common developmental pathways or convergence in early behavioral manifestations of these disorders (Shephard et al., 2019). Another fundamental difference is that participants of our MAD sample had a suspicion of ASD, whereas none of the children in the sample of van Steensel et al. (2013) was suspected of having ASD. This might indicate that especially deficits in the domain of social interaction may lead to the suspicion of ASD.

In line with Sikora and colleagues (2008), nearly 17% of our MAD sample exceeded the thresholds of the ADOS. Participants with anxiety disorders showed the highest percentage above ADOS cutoff, whereas Sikora and colleagues (2008) found the highest percentage (29.4%) in those with mood disorder (13.6% for anxiety disorders). Again, the sample of Sikora and colleagues (2008) was much smaller and significantly younger than our sample.

Specific profiles of ASD symptoms

Domain level. The ADOS performed slightly better than the ADI-R, resulting in more items identified to adequately discriminate between the MAD and ASD groups. On the basis of a more clinical-methodological approach (differences in domain scores, criteria for adequate distinction), our results indicate that the ASD group scored significantly higher on all domain scores of the ADOS and the ADI-R, despite high variance, outliers and low to medium effect sizes.

The number of ADOS (algorithm) items that met criteria for adequate distinction between groups was small. Furthermore, there is an outstanding qualitative difference in symptom overlap between ASD and MAD, as examined

in our study, compared with results on ASD versus ADHD by Grzadzinski and colleagues (2016). The observation that most items of a diagnostic tool developed to identify autism are also endorsed for other disorders requires careful consideration. Our results reveal the great amount of symptom overlap between ASD and MAD, which requires a better understanding to reliably distinguish both disorders.

Item level. Results of regression analyses indicate that, especially for Module 3, a satisfactory amount of variance could be explained by the identified model with high percentages of accuracy in classification. Besides already mentioned discriminating items (quality of social overtures, conversation), we found that the use of stereotyped words or phrases is a strong indicator for ASD. Abnormalities in insight and gestures also increase probability of ASD. Reduced reciprocal social communication and abnormalities in insight and empathy are indicators for ASD, whereas abnormalities in offering information increase the probability of MAD in adolescents and adults. These results indicate that a combination of communicational and social cognition aspects is relevant for the discrimination between ASD and MAD, while many other items overlap in ASD and MAD. Of course, the observation of anxiety-related symptoms—including initial wariness or self-consciousness as well as more obvious signs of worry, upset or concern—is a significant indicator for MAD and should thus receive close attention during administration of the ADOS. Our results indicate that retrospective information from caregivers alone, as collected by the ADI-R, is not appropriate for the discrimination of ASD and MAD.

EFS. By using an EFS approach, a quantification of the importance of all single features of the ADOS in combination with the ADI-R could be obtained. A combination of eight items (five from the ADOS and three from the ADI-R) could be identified to increase both sensitivity and specificity. It seems that the combination of these instruments is essential to accurately classify ASD versus MAD.

The gold standard in ASD diagnostic processes is the combination of a behavioral observation through the ADOS, which is conducted via one-on-one interaction and observation for a limited time period and, at a present time point, with an extensive determination of anamnestic data (German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF), 2016; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011). Anamnestic data are very important, as one critical criterion for ASD is the presence of symptoms in the early developmental period. However, information derived from reports on behavior dating back years is vulnerable to several biases that may reduce validity of retrospective statements of caregivers over a long time period (Hus et al., 2014; Jones et al., 2015; Ozonoff et al., 2011).

In accordance with other studies (Guttmann-Steinmetz et al., 2010; Hartley & Sikora, 2009; Pine et al., 2008; Postorino et al., 2017; van Hulle et al., 2012; van Steensel et al., 2013), we found that the presence of repetitive, stereotyped behavior at present (ADOS) and during development (ADI-R)—with the exception of stereotyped or idiosyncratic use of phrases—are not specific for ASD and do not discriminate ASD from MAD.

This selected number of items that show significant discrimination between ASD and MAD could be—in addition to be considered within an ASD diagnostic evaluation—the foundation for the development of a specific screening instrument with training tools for clinicians to evaluate indications of ASD (Stroth et al., 2021).

Limitations

One limitation of this work is that the substantial sample size still did not allow for differentiation between different mood and anxiety subcategories. Thus, more finely tuned information on even more subtle differences between the different symptomatology could not be derived and should be subject to future investigations. Our sample included individuals with MAD with suspicion of ASD, which is not representative for all individuals with MAD. In addition, as individuals with comorbid ASD and MAD were explicitly excluded from the analyses, results cannot be transferred to this subgroup. Therefore, future studies should investigate clear features that characterize this patient group of comorbid ASD and MAD. Furthermore, although the sample comprises an expectable number of female cases, separate analyses for female individuals, which would be desirable from both a clinical and a theoretical perspective, did not seem appropriate. In addition, there may be confounders that were not considered in our analyses like the child's intellectual as well as adaptive functioning, comorbidities, and changes in anxiety across development. There is evidence that these factors affect the development and intensity of MAD symptomatology also in individuals with ASD (Ben-Itzhak et al., 2020; Schiltz & Magnus, 2021).

Therefore, future investigations should include samples comprising a broader range of thoroughly surveyed data on symptomatology and should also consider confounders like age and IQ, allow for gender differentiations as well as for other potential confounders such as comorbidity or other medical conditions. Furthermore, the eight items found via EFS will be worth a review in an independent sample.

Conclusion

Our results suggest that—similar to Grzadzinski and colleagues (2016) for ADHD—communicative and social problems are not specific to ASD. Therefore, interventions to address these difficulties should not only depend on an ASD diagnosis. Care must be taken with regard to over-hasty diagnostic decisions, as the degree of overlap between MAD and ASD may result in misinterpretation of symptoms and in high scores in the ADOS and the ADI-R, respectively. In clinical practice, the ADOS and ADI-R gather much more information than is depicted in the scores and cutoffs. In some cases, it can be appropriate to put less emphasis on the scores and cutoffs, and instead use the clinical information obtained to “map onto” the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.; *DSM-5*) or ICD-10 diagnostic criteria. Caution is required if the clinician observes symptoms of anxiety (including wariness, as well as more obvious signs of worry or concern, as indicated in Item E3 of the ADOS). A differential diagnostic examination with respect to any anxiety or mood disorder has to be undertaken to decide whether observed social impairment or repetitive, stereotyped behavior is explainable through the diagnosis of MAD or clearly meets diagnostic criteria for an additional ASD diagnosis.

There are several further clinical conclusions that result from our study. First, the differentiation of ASD and MAD is difficult, and ADOS and ADI-R items are important to master the challenge. Second, when symptoms of MAD are evident in patients with marked deficits in the domain of social interaction, timely interventions have to address both symptoms. In some cases, the symptoms of ASD and MAD are overlapping to such an extent that it is necessary to start interventions targeting symptoms of MAD. CBT is an effective treatment not only for patients with MAD (James et al., 2015) but also—with minimal adaptations—for those with a diagnosis of ASD (Kreslins et al., 2015; Sukhodolsky et al., 2013; Warwick et al., 2017; Wood et al., 2020). As we know from comprehensive research, comorbid MAD in individuals with ASD can increase symptom levels and reduce the outcome expectancies of ASD (Avni et al., 2018; Hallett et al., 2012; Kamp-Becker et al., 2009; McVey et al., 2018; Spiker et al., 2012; Sukhodolsky et al., 2008). Thus, it is of primary importance to reduce burden and harm of the patients and their

families via effective intervention before a diagnostic classification can be made as to whether the MAD symptoms are comorbid to an ASD or the social deficits are comorbid to MAD.

Acknowledgements

The authors would like to thank families who participated in the study. In addition, they want to thank Gerti Gerber for support in data management as well as Ulla Neumann and Johannes Tauscher for statistical advice. Further thanks go to Charlotte Küpper for their cooperation in the development of the data base.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: L.P. has received conference attendance support or speaking fees from Shire. She receives research funding by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), German Research Foundation (DFG), and European Union (EU) and royalties from Hogrefe, Kohlhammer, and Schattauer. V.R. has received payment for consulting and writing activities from Lilly, Novartis, and Shire Pharmaceuticals; lecture honoraria from Lilly, Novartis, Shire Pharmaceuticals, and Medice Pharma; and support for research from Shire Pharmaceuticals and Novartis. He has carried out clinical trials in cooperation with the Novartis, Shire, Servier, and Otsuka companies. The remaining authors declare no potential conflict of interest.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF, Grant No. FKZ 01EE1409A). Funding period: 2015–2021.

ORCID iD

Sarah Wittkopf  <https://orcid.org/0000-0002-1840-0286>

Note

1. Regression analyses were not adjusted for potential confounders.

References

- Avni, E., Ben-Itzhak, E., & Zachor, D. A. (2018). The presence of comorbid ADHD and anxiety symptoms in autism spectrum disorder: Clinical presentation and predictors. *Frontiers in Psychiatry, 9*, Article 717. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00717>
- Ben-Itzhak, E., Koller, J., & Zachor, D. A. (2020). Characterization and prediction of anxiety in adolescents with autism spectrum disorder: A longitudinal study. *Journal of Abnormal Child Psychology, 48*(9), 1239–1249. <https://doi.org/10.1007/s10802-020-00673-0>
- Bölte, S., Rühl, D., Schmötzer, G., & Poustka, F. (2006). *ADI-R: Diagnostisches Interview für Autismus—Revidiert* [ADI-R: Autism Diagnostic Interview - Revised]. Huber.
- Cai, R. Y., Richdale, A. L., Dissanayake, C., & Uljarevic, M. (2018). Brief report: Inter-relationship between emotion regulation, intolerance of uncertainty, anxiety, and depression in youth with autism spectrum disorder. *Journal of Autism & Developmental Disorders, 48*(1), 316–325. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3318-7>
- Cath, D. C., Ran, N., Smit, J. H., van Balkom, A. J. L. M., & Comijs, H. C. (2008). Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: A preliminary case-controlled study. *Psychopathology, 41*(2), 101–110.
- Collin, L., Bindra, J., Raju, M., Gillberg, C., & Minnis, H. (2013). Facial emotion recognition in child psychiatry: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities, 34*(5), 1505–1520.
- German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) - Standing Guidelines Commission. (2016). S3-Guideline: Autism Spectrum Disorders in Children, Adolescents and Adults. Part 1: Diagnostic. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-018.html>
- Gjevik, E., Eldevik, S., Fjæran-Granum, T., & Sponheim, E. (2011). Kiddie-SADS reveals high rates of DSM-IV disorders in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders, 41*(6), 761–769.
- Gotham, K., Risi, S., Pickles, A., & Lord, C. (2007). The Autism Diagnostic Observation Schedule: Revised algorithms for improved diagnostic validity. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*(4), 613–627. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0280-1>
- Grzadzinski, R., Dick, C., Lord, C., & Bishop, S. (2016). Parent-reported and clinician-observed autism spectrum disorder (ASD) symptoms in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Implications for practice under DSM-5. *Molecular Autism, 7*(1), Article 7. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0072-1>
- Grzadzinski, R., Di Martino, A., Brady, E., Mairena, M. A., O’Neale, M., Petkova, E., Lord, C., & Castellanos, F. X. (2011). Examining autistic traits in children with ADHD: Does the autism spectrum extend to ADHD? *Journal of Autism & Developmental Disorders, 41*(9), 1178–1191. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1135-3>
- Grzadzinski, R., Huerta, M., & Lord, C. (2013). DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): An opportunity for identifying ASD subtypes. *Molecular Autism, 4*(1), Article 12. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-12>
- Guttmann-Steinmetz, S., Gadow, K. D., DeVincent, C. J., & Crowell, J. (2010). Anxiety symptoms in boys with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder, or chronic multiple tic disorder and community controls. *Journal of Autism & Developmental Disorders, 40*(8), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0950-x>
- Hallett, V., Ronald, A., Rijdsdijk, F., & Happe, F. (2012). Disentangling the associations between autistic-like and internalizing traits: A community based twin study. *Journal of Abnormal Child Psychology, 40*(5), 815–827. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9596-1>
- Hartley, S. L., & Sikora, D. M. (2009). Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism, 13*(5), 485–509.

- Hudson, C. C., Hall, L., & Harkness, K. L. (2019). Prevalence of depressive disorders in individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 47(1), 165–175. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0402-1>
- Hus, V., Gotham, K., & Lord, C. (2014). Standardizing ADOS domain scores: Separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviors. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(10), 2400–2412. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1719-1>
- Hus, V., & Lord, C. (2014). The Autism Diagnostic Observation Schedule, Module 4: Revised algorithm and standardized severity scores. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1996–2012. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2080-3>
- Jackson, L. J., & Dritschel, B. (2016). Modeling the impact of social problem-solving deficits on depressive vulnerability in the broader autism phenotype. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 21, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.10.002>
- James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., & Choke, A. (2015). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 15(2), Article CD004690. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med12&AN=25692403>
- Jones, R. M., Risi, S., Wexler, D., Anderson, D., Corsello, C., Pickles, A., & Lord, C. (2015). How interview questions are placed in time influences caregiver description of social communication symptoms on the ADI-R. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 577–585. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12325>
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M. K., Fried, R., Bolfek, A., Kotte, A., Stevens, J., Furtak, S. L., Bourgeois, M., Caruso, J., Caron, A., & Biederman, J. (2013). Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: A comparative study. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 43(6), 1314–1325.
- Kamp-Becker, I., Ghahreman, M., Smidt, J., & Remschmidt, H. (2009). Dimensional structure of the autism phenotype: Relations between early development and current presentation. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 39(4), 557–571. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0656-5>
- Kamp-Becker, I., Poustka, L., Bachmann, C., Ehrlich, S., Hoffmann, F., Kanske, P., Kirsch, P., Krach, S., Paulus, F. M., Rietschel, M., Roepke, S., Roessner, V., Schadhansjosten, T., Singer, T., Stroth, S., Witt, S., & Wermter, A.-K. (2017). Study protocol of the ASD-Net, the German research consortium for the study of autism spectrum disorder across the lifespan: From a better etiological understanding, through valid diagnosis, to more effective health care. *BMC Psychiatry*, 17(1), Article 206. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1362-7>
- Kanne, S. M., Christ, S. E., & Reiersen, A. M. (2009). Psychiatric symptoms and psychosocial difficulties in young adults with autistic traits. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 39(6), 827–833.
- Kreslins, A., Robertson, A. E., & Melville, C. (2015). The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Child & Adolescent Psychiatry & Mental Health*, 9, Article 22. <https://doi.org/10.1186/s13034-015-0054-7>
- Liew, S. M., Thevaraja, N., Hong, R. Y., & Magiati, I. (2015). The relationship between autistic traits and social anxiety, worry, obsessive-compulsive, and depressive symptoms: Specific and non-specific mediators in a student sample. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 45(3), 858–872. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2238-z>
- Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, E. J. H., Jones, R. M., Pickles, A., State, M. W., Taylor, J. L., & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews: Disease Primers*, 6(1), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
- McVey, A. J., Schiltz, H. K., Haendel, A. D., Dolan, B. K., Willar, K. S., Pleiss, S. S., Karst, J. S., Carlson, M., Krueger, W., Murphy, C. C., Casnar, C. L., Yund, B., & van Hecke, A. V. (2018). Social difficulties in youth with autism with and without anxiety and ADHD symptoms. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(12), 1679–1689. <https://doi.org/10.1002/aur.2039>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). *Autism: Recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum (NICE guideline)*. National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health.
- Neumann, U., Genze, N., & Heider, D. (2017). Efs: An ensemble feature selection tool implemented as R-package and web-application. *Biodata Mining*, 10, Article 21. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0142-8>
- Ozonoff, S., Iosif, A. M., Young, G. S., Hepburn, S., Thompson, M., Colombi, C., . . . Rogers, S. J. (2011). Onset patterns in autism: Correspondence between home video and parent report. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(8), 796–806.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.03.012>
- Pine, D. S., Guyer, A. E., Goldwin, M., Towbin, K. A., & Leibenluft, E. (2008). Autism spectrum disorder scale scores in pediatric mood and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(6), 652–661. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31816bffa5>
- Postorino, V., Kerns, C. M., Vivanti, G., Bradshaw, J., Siracusano, M., & Mazzone, L. (2017). Anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder in individuals with autism spectrum disorder. *Current Psychiatry Reports*, 19(12), Article 92. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0846-y>
- Poustka, L., Rühl, D., Feineis-Matthews, S., Bölte, S., Poustka, F., & Hartung, M. (2015). *ADOS-2: Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - 2* [ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule - 2]. Huber.
- Puleo, C. M., & Kendall, P. C. (2011). Anxiety disorders in typically developing youth: Autism spectrum symptoms as a predictor of cognitive-behavioral treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(3), 275–286. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1047-2>
- Remeseiro, B., & Bolon-Canedo, V. (2019). A review of feature selection methods in medical applications. *Computers*

- in *Biology and Medicine*, 112, Article 103375. <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2019.103375>
- Rühl, D., Bölte, S., Feineis-Matthews, S., & Poustka, F. (2004). *Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen* [Autism Diagnostic Observation Schedule]. Huber.
- Sandstrom, A., Uher, R., & Pavlova, B. (2020). Prospective association between childhood behavioral inhibition and anxiety: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 48(1), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00588-5>
- Schiltz, H. K., & Magnus, B. E. (2021). Differential item functioning based on autism features, IQ, and age on the screen for child anxiety related disorders (scared) among youth on the autism spectrum. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 14(6), 1220–1236. <https://doi.org/10.1002/aur.2481>
- Schiltz, H. K., McVey, A. J., Barrington, A., Haendel, A. D., Dolan, B. K., Willar, K. S., Pleiss, S., Karst, J. S., Vogt, E., Murphy, C. C., Gonring, K., & van Hecke, A. V. (2018). Behavioral inhibition and activation as a modifier process in autism spectrum disorder: Examination of self-reported BIS/BAS and alpha EEG asymmetry. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(12), 1653–1666. <https://doi.org/10.1002/aur.2016>
- Shephard, E., Bedford, R., Milosavljevic, B., Gliga, T., Jones, J. H., Pickles, A., Johnson, M. H., & Charman, B. A. S. I. S. T. (2019). Early developmental pathways to childhood symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder, anxiety and autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(9), 963–974. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12947>
- Sikora, D. M., Hartley, S. L., Mc Coy, R., Gerrad-Morris, A. E., & Dill, K. (2008). The performance of children with mental health disorders on the ADOS-G: A question of diagnostic utility. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(1), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2007.05.003>
- Simms, M. D. (2017). When autistic behavior suggests a disease other than classic autism. *Pediatric Clinics of North America*, 64(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.009>
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921–929.
- Spiker, M. A., Lin, C. E., van Dyke, M., & Wood, J. J. (2012). Restricted interests and anxiety in children with autism. *Autism*, 16(3), 306–320. <https://doi.org/10.1177/1362361311401763>
- Stroth, S., Tauscher, J., Wolff, N., Küpper, C., Poustka, L., Roepke, S., Roessner, V., Heider, D., & Kamp-Becker, I. (2021). Identification of the most indicative and discriminative features from diagnostic instruments for children with autism. *JCPP Advances*, 1(2), Article e12023. <https://doi.org/10.1002/jcv.12023>
- Sukhodolsky, D. G., Bloch, M. H., Panza, K. E., & Reichow, B. (2013). Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: A meta-analysis. *Pediatrics*, 132(5), e1341–e1350. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1193>
- Sukhodolsky, D. G., Scchill, L., Gadow, K. D., Arnold, L. E., Aman, M. G., McDougle, C. J., McCracken, J. T., Tierney, E., Williams White, S., Lecavalier, L., & Vitiello, B. (2008). Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: Frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(1), 117–128.
- Towbin, K. E., Pradella, A., Gorrindo, T., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2005). Autism spectrum traits in children with mood and anxiety disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 15(3), 452–464.
- Tyson, K. E., & Cruess, D. G. (2012). Differentiating high-functioning autism and social phobia. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 42(7), 1477–1490.
- Uljarevic, M., Baranek, G., Vivanti, G., Hedley, D., Hudry, K., & Lane, A. (2017). Heterogeneity of sensory features in autism spectrum disorder: Challenges and perspectives for future research. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(5), 703–710. <https://doi.org/10.1002/aur.1747>
- Van Hulle, C. A., Schmidt, N. L., & Goldsmith, H. H. (2012). Is sensory over-responsivity distinguishable from childhood behavior problems? A phenotypic and genetic analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(1), 64–72. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02432.x>
- van Steensel, F. J. A., Bogels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clinical Child & Family Psychology Review*, 14(3), 302–317.
- van Steensel, F. J. A., Bogels, S. M., & Wood, J. J. (2013). Autism spectrum traits in children with anxiety disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 43(2), 361–370.
- Warwick, H., Reardon, T., Cooper, P., Murayama, K., Reynolds, S., Wilson, C., & Creswell, C. (2017). Complete recovery from anxiety disorders following cognitive behavior therapy in children and adolescents: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 52, 77–91. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.12.002>
- Wood, J. J., Kendall, P. C., Wood, K. S., Kerns, C. M., Seltzer, M., Small, B. J., Lewin, A. B., & Storch, E. A. (2020). Cognitive behavioral treatments for anxiety in children with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 77(5), 474–483. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4160>
- World Health Organization. (2004). *International statistical classification of diseases and related health problems*.

C Erklärung zum eigenen Anteil an den vorgestellten Artikeln

Studie 1: Wittkopf, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L., Nenadic, I., Stroth, S., & Kamp-Becker, I. (2022). Conceptualization of the Latent Structure of Autism: Further Evidence and Discussion of Dimensional and Hybrid Models. *European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02062-y>

Eigener Anteil: 60 %

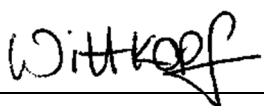
- Herleitung der Fragestellung
- Partielle Beteiligung an Datenerhebung
- Planung und Durchführung der statistischen Analysen
- Auswertung und Interpretation/ Diskussion der Ergebnisse
- Anfertigung des Manuskripts
- Einarbeitung der Rückmeldungen der Co-AutorInnen
- Einreichung des Manuskripts

Studie 2: Wittkopf, S., Stroth, S., Langmann, A., Wolff, N., Roessner, V., Roepke, S., Poustka, L. & Kamp-Becker, I. (2022). Differentiation of autism spectrum disorder and mood or anxiety disorder. *Autism*, 26(5), 1056-1069. <https://doi.org/10.1177/13623613211039673>

Eigener Anteil: 60 %

- Herleitung der Fragestellung
- Partielle Beteiligung an Datenerhebung
- Planung und Durchführung der statistischen Analysen
- Auswertung und Interpretation/ Diskussion der Ergebnisse
- Anfertigung des Manuskripts
- Einarbeitung der Rückmeldungen der Co-AutorInnen
- Einreichung und Veröffentlichung des Manuskripts

Marburg an der Lahn, 05.05.2023



Sarah Wittkopf



Prof. Dr. Inge Kamp-Becker

D Lebenslauf

Die Seiten 68-69 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

E Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden im Fach Psychologie an der Universität Kassel waren:

Auerswald, Benecke, Diener, Döring-Seipel, Ebersbach, Ernst, Feistauer, Grant, Hagemann, Hänze, Heidemeier, Hundeling, Jurkowski, Krawiec, Lackner, Lindner, Möller, Morbitzer, Ohly, Reinhard, Richter, Schima, Schindler, Schmuck, Schroeders, Sell, Stein, Stern, Vogelsang, von der Mühlen, Weber, Wilcke

F Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Inge Kamp-Becker, die mein Bild von Autismus stark geprägt hat. Ich danke ihr für die wertschätzende Zusammenarbeit, die tolle Betreuung und immerwährende Unterstützung, ihre wertvollen Impulse für diese Dissertation und die Förderung meiner Forschungsinteressen.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe und insbesondere bei Dr. Sanna Stroth, Dr. Anika Langmann und Gerti Gerber bedanken, welche mich in allen Phasen der Dissertation unterstützt haben, immer für meine Fragen und Anliegen ein offenes Ohr hatten und für wertvolle Diskussionen zur Verfügung standen.

Ich danke auch meinem Partner Nicolas Tüpker für seine immerwährende Unterstützung und Motivation und dafür, dass er mich in meiner Promotion stets bestärkt hat und hinter mir steht.

Zudem danke ich den zahlreichen Probandinnen und Probanden und ihren Familien, die ihre Daten für die Forschung zur Verfügung gestellt haben.

G Ehrenwörtliche Erklärung

Die ehrenwörtliche Erklärung ist nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.