

IS ER EEN ASSOCIATIE TUSSEN VROEGGEBORTE EN AUTISMESPECTRUMSTOORNISSEN?

REVIEW

Emma Allaert

Stamnummer: 01400267

Promotor: Prof. dr. Kristien Roelens

Copromotor: Prof. dr. Isabelle Dehaene

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2018 - 2019



Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

Voorwoord

Hierbij zou ik graag mijn dank uiten aan alle mensen die mij gesteund en geholpen hebben bij het schrijven van deze masterproef.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor Prof. Dr. Kristien Roelens en co-promotor Dr. Isabelle Dehaene bedanken. Zij hebben mij gedurende het volledige proces ondersteund en waren altijd beschikbaar voor vragen en feedback. Een tweede woord van dank gaat uit Julie Vermeirsh voor de verdere duiding van het onderwerp.

Ook wil ik Florian Casteels, Hanne Lagrou en Tessa Van Steenstraten bedanken. Hun feedback, collegialiteit en hulp hielpen me de juiste drive te vinden.

Als laatste wil ik mijn familie bedanken. Zij hebben mij doorheen deze periode gesteund. Hiervoor een extra vermelding voor mijn ouders, Peter Allaert en Isabelle Soete, mijn zus, Heleen Allaert en mijn nicht, Lore De Vulder.

Inhoudstafel

Abstract	1
1 Inleiding	2
1.1 Autismespectrumstoornis	2
1.1.1 Geschiedenis	2
1.1.2 Definitie en omschrijving	3
1.1.3 Prevalentie	3
1.1.4 Risicofactoren	4
1.1.5 Neurobiologie	5
1.1.6 Comorbiditeit bij ASS	5
1.1.7 Screening en diagnose	5
1.2 Vroeggeboorte	7
1.2.1 Definitie	7
1.2.2 Prevalentie	7
1.2.3 Risicofactoren	7
1.2.4 Pathogenese	9
1.2.5 Preventie vroeggeboorte en behandeling complicaties	9
1.2.6 Gevolgen	11
1.3 Vraagstelling	13
2 Methode	14
2.1 Onderzoeksvraag	14
2.2 Dataverzameling	14
3 Resultaten	17
3.1 Screeningstesten	17
3.1.1 Modified Checklist for Autism in Toddlers	17
3.1.2 Social Communication Questionnaire	18
3.1.3 Brief Infant Toddler Social-Emotional Assessment en Pervasive Developmental Disorders Screening Test—II, Stage 2, Developmental Clinic Screener	18
3.1.4 The Autism Observation Scale for Infants	19
3.2 Prevalentie	19
3.2.1 Algemeen	19
3.2.2 Ernst van vroeggeboorte	20
3.3 Impact op voorkomen ASS	22
3.4 Fenotype	23
3.5 Beïnvloedende factoren	25
3.5.1 Geboortegewicht	25

3.5.2 Geslacht	26
3.5.3 Neonatale morbiditeit	27
3.6 Preventie	27
3.6.1 Cafeïnenitraattherapie.....	27
3.6.2 Ω -3 en Ω -6 vetzuren	27
3.6.3 Magnesiumprotectie.....	28
4 Discussie	29
4.1 Screeningstesten.....	29
4.2 Prevalentie	29
4.3 Mechanisme.....	30
4.4 Impact op populatie	33
4.5 Fenotype	33
4.6 Beïnvloedende factoren.....	34
4.6.1 Geboortegewicht.....	34
4.6.2 Geslacht	35
4.6.3 Neonatale morbiditeit	35
4.7 Preventie/behandeling.....	36
4.8 Opmerkingen.....	36
5 Conclusie.....	37
6 Referenties	38
7 Bijlagen.....	1
Bijlage 1: Frequent gebruikte afkortingen	1
Bijlage 2: Screeningstesten	2
Bijlage 3: Diagnostische testen	5
Bijlage 4: Overzicht primaire studies	6

Abstract

Inleiding: Een autismespectrumstoornis komt voor bij 1% van de populatie. Deze stoornis wordt gekenmerkt door een tekort aan sociale communicatie en interactie, alsook repetitieve patronen in het gedrag, de interesses en/of de activiteiten.

Vroeggeboorte komt voor bij 9% van zwangerschappen en gaat gepaard met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit.

Vraagstelling In deze review werd nagegaan of vroeggeboorte gepaard gaat met een verhoogd risico op een autismespectrumstoornis.

Methode: Er werd gebruik gemaakt van verschillende databases voor het verzamelen van de artikels. Deze waren Embase, PubMed en Web of Science. Deze werden het laatst geraadpleegd op 5/10/2018.

Resultaten: Er is een verhoogd risico op ASS na vroeggeboorte. Dat risico is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur. Op basis van de screeningstesten, is er evenwel een overschatting van de aandoening bij preterm geboren kinderen. Vroeggeboorte lijkt niet verantwoordelijk te zijn voor de stijgende incidentie van ASS in de populatie. De associatie tussen vroeggeboorte en ASS wordt beïnvloed door een laag geboortegewicht, dysmaturiteit, neonatale morbiditeit, mentale retardatie en andere gedragsstoornissen. Er is geen specifiek fenotype aanwezig. Er is een minder uitgesproken geslachtsverhouding ten opzichte van à term geboren kinderen met ASS. Er zijn momenteel geen duidelijke bewezen preventieve maatregelen.

Conclusie: Er werd een verhoogd risico gevonden op ASS na vroeggeboorte.

1 Inleiding

1.1 Autismespectrumstoornis

1.1.1 Geschiedenis

De autismespectrumstoornis (ASS) heeft door de jaren heen een sterke evolutie ondergaan. De aandoening werd voor het eerst besproken door Leo Kanner in 1943. Hij besprak in zijn werk elf kinderen die geboren werden zonder aanleg voor het sociale aspect van het leven. Deze kinderen vertoonden een weerstand tegen verandering (1).

Er heerste echter verwarring tussen de omschrijving en de diagnose van schizofrenie en de autismespectrumstoornis. Schizofrenie is een psychotische aandoening, die gekenmerkt wordt door waanbeelden, hallucinaties, ongeorganiseerd denken, ongeorganiseerde bewegingen en negatieve symptomen. De negatieve symptomen van schizofrenie zijn een verminderde emotionele expressie en een onvermogen om initiatief te nemen. Deze kunnen soms verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als symptomen van een autismespectrumstoornis (2, 3). Deze verwarring werd grotendeels opgehelderd door de studies van Kolvin en Rutner. Zij maakten een onderverdeling op basis van klinische kenmerken, familiale voorgeschiedenis en de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden (1).

Door de jaren heen zijn er steeds nieuwe diagnostische criteria toegevoegd. In de eerste en tweede editie van "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM) werd niet gesproken over een afzonderlijke aandoening, maar werd het gedrag gelabeld als "kind schizofrenie". In de late jaren '70 werd autisme afzonderlijk van schizofrenie benaderd. Dit leidde ertoe dat in 1980 de term "infantiel autisme" werd toegevoegd aan de DSM-III. Dit evolueerde naar "autistische aandoening" bij de herziening van de DSM-III (1). In de DSM-IV werd de autismespectrumstoornis samen met verschillende andere aandoeningen in de overkoepelende categorie "de pervasieve ontwikkelingsstoornissen" (Pervasive Development Disorder, PDD) ondergebracht. Die andere aandoeningen waren onder andere het Asperger syndroom en het syndroom van Rett. Ook de beschrijving van "atypisch autisme" was terug te vinden. Dit gaf artsen de kans om personen te diagnosticeren met autisme in afwezigheid van de volledige criteria (2). In de DSM-V keerde men terug naar een algemene beschrijving zonder subcategorieën. Dit had meerdere oorzaken, maar de belangrijkste was dat de subtypes die in DSM-IV werden beschreven, onderling niet sterk genoeg verschilden. Dat maakte de subclassificaties onbetrouwbaar. Een andere belangrijke verandering van DSM-V was de toevoeging van "specifiers" bij de diagnoses. Deze "specifiers" geven de artsen de kans om de diagnose te

individualiseren en zo een betere beschrijving te geven van de patiënt (1, 2).

Door de verstrenging van de diagnostische criteria zijn er patiënten die volgens de DSM-V niet meer voldoen aan de diagnose van ASS, daar waar ze wel gediagnostiseerd werden met PDD-NOS (Pervasive Development Disorder not otherwise specified) volgens de DSM-IV (4).

1.1.2 Definitie en omschrijving

1.1.2.1 Neurologische ontwikkelingsstoornis

De autismespectrumstoornis behoort tot de groep van de neurologische ontwikkelingsstoornissen. Een neurologische ontwikkelingsstoornis ontstaat vanaf de geboorte tot een leeftijd van 18 jaar. Meestal manifesteert de ziekte zich in de vroege ontwikkeling. De aandoening veroorzaakt een beperking in het persoonlijke, sociale, academische of beroepsgerelateerd functioneren. Er kunnen verschillende neurologische ontwikkelingsstoornissen gelijktijdig voorkomen. Voorbeelden zijn "Attention Deficit/Hyperactivity Disorder" (ADHD), motorische stoornissen, leerstoornissen, intellectuele handicap en communicatiestoornissen (2).

1.1.2.2 Definitie en klinische kenmerken

Een autismespectrumstoornis wordt gekarakteriseerd door een tekort aan sociale communicatie en sociale interactie op verschillende vlakken. Vaak is er sprake van repetitieve patronen in gedrag, interesse en activiteiten.

De symptomen worden meestal opgemerkt tussen de leeftijd van 12 en 24 maanden, maar kunnen ook al voor de leeftijd van 12 maanden waargenomen worden.

De typische gedragingen komen meestal tot uiting vanaf de vroege kindertijd. Dit kan een gebrek zijn aan interesse in de sociale interactie of abnormale sociale interacties, vreemde speelpatronen of ongewone communicatiepatronen. Ook een vertraging van de taalontwikkeling is mogelijk. Vanaf het tweede levensjaar komen repetitieve en vreemde gedragingen meer op de voorgrond te staan (2).

1.1.3 Prevalentie

Autismespectrumstoornissen komen wereldwijd voor bij ongeveer 1% van de populatie (5-7). In België zijn er naar schatting 40 000 personen met een ASS (8).

De laatste 30 jaar is er een stijging te bemerken van het aantal diagnoses van ASS. De literatuur bespreekt meerdere mogelijke factoren die deze stijging kunnen verklaren. Een mogelijke hypothese is de verandering van de diagnostische criteria. Deze werden steeds uitgebreider en omvatten zo meer personen. Ook is er een groeiende bewustwording voor het probleem in de

gemeenschap. Een derde beïnvloedende factor is de mogelijkheid om de diagnose op een steeds jongere leeftijd te stellen(2, 9). Deze hypothesen verklaren de stijging echter niet volledig (7).

De autismespectrumstoornis staat de laatste jaren frequent in de belangstelling in de media. Ook de wetenschappelijke interesse in het onderwerp neemt toe. Er is vanaf het jaar 2000 een sterke stijging te zien in het aantal publicaties in verband met ASS (7).

1.1.4 Risicofactoren

Er zijn verschillende risicofactoren voor ASS in kaart gebracht. De oorzaak is hoogstwaarschijnlijk multifactorieel (7).

De leeftijd van de ouders heeft mogelijks een invloed op het ontwikkelen van de ziekte. Indien de moeder ouder is dan 30 jaar op het moment van de bevalling, verhoogt het risico op autisme bij het kind. Deze stijging varieert tussen de 27% en 106%. Per vijf jaar toename in maternale leeftijd, stijgt het risico (OR 1.07, 95%BI 1,01-1,13). Ook indien de leeftijd van de vader met vijf jaar toeneemt, stijgt het risico op ASS bij het kind (OR 1, 04, 95% BI 1.01-1,06) (10).

Het risico van een tweede kind met ASS is 20-50 maal hoger ten opzichte van de algemene populatie, wat een genetische aanleg suggereert. Ouders, broers of zussen van kinderen met ASS vertonen ook vaak subklinische symptomen (11). Een ander argument voor een genetisch aspect is het voorkomen van ASS bij beide kinderen van een tweelingzwangerschap (12). Er is nog geen sluitend bewijs voor één enkele genetische mutatie die verantwoordelijk is voor ASS (13). Mogelijk belangrijke genen zijn het FMR1- en MECP2-gen (11). Epigenetische mechanismen kunnen interageren met onder andere psychische omgeving of stressfactoren en zo de expressie van bepaalde genen reguleren (11).

Naast de leeftijd van de ouders, genetica en epigenetica, is ook het geslacht van belang. Er is een ongelijke verdeling op basis van geslacht waarbij ASS twee tot drie maal frequenter voorkomt bij jongens (5, 6). Meisjes worden vaak pas later gediagnosticeerd, dit mogelijk door een diagnostische bias op basis van geslacht. Deze bias kan verklaard worden door genderstereotypen en een mogelijk betere “camouflage” techniek bij meisjes (14).

Verder zijn er verschillende prenatale factoren die het risico op een ASS verhogen. Depressies en emotionele stress bij de moeder geven een verhoogd risico. Infecties of andere ziektes tijdens de zwangerschap dragen eveneens bij tot het risico (10). Ook vroeggeboorte is een mogelijke risicofactor en zal later besproken worden (15).

1.1.5 Neurobiologie

Deze aandoening wordt beschouwd als een gevolg van de reorganisatie van de hersenen vroeg in de ontwikkeling. Frequent wordt er een overgroei van hersenweefsel teruggevonden in de kindertijd. In vergelijking met normaal ontwikkelende kinderen is er sprake van een versnelde hersenontwikkeling. Deze heeft een gewijzigde connectiviteit tot gevolg. Globaal is de connectiviteit onderontwikkeld, sommige regio's kunnen echter een toegenomen connectiviteit vertonen (16). Frequent aangetaste regio's zijn de fronto-temporale regio, fronto-pariëtale regio, amygdala, hippocampus, cerebellum, basale ganglia en gyri singuli. Deze regio's spelen een belangrijke rol in sociale cognitie en emotionele verwerking. Mogelijk oorzaken van de aantasting zijn de verstoorde neuronale migratie, synaptogenese, synaptische eliminatie en myelinisatie (17).

1.1.6 Comorbiditeit bij ASS

De autismespectrumstoornissen gaat vaak gepaard met ontwikkelingsstoornissen. Zo zien we bij 50-80% van de gevallen een intellectuele afwijking. Maar ook taalstoornissen, aandachtsproblemen, impulsiviteit en hyperreactiviteit worden gezien bij 60% van de kinderen met ASS. Motorische vertraging en hypotonie kunnen eveneens voorkomen bij ASS (11, 18). Bij 40-80% van de gevallen zijn er angststoornissen op te merken. Ook depressies, obsessieve compulsieve stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen en gedragsstoornissen komen voor. In mindere mate zijn eetstoornissen en middelenmisbruik aanwezig. Slaapstoornissen komen voor bij 50-80% van de patiënten, in deze gevallen gaat het meestal over insomnia (11).

1.1.7 Screening en diagnose

1.1.7.1 Screening

De screening van autismespectrumstoornissen kan op verschillende manieren gebeuren, bijvoorbeeld met behulp van een checklist of aan de hand van een interview. De laatste 20 jaar zijn er verschillende screeningstools ontwikkeld, wat leidt tot een gebrek aan uniformiteit en een negatief effect op de diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek. Niet alle testen zijn voldoende onderzocht of gevalideerd. De screeningsinstrumenten variëren onder andere in hun doelgroep en de gevoeligheid waarmee ze subklinische kenmerken opsporen (4). Courant gebruikte screeningstesten zijn: De "Modified Checklist for Autism in Toddlers" (M-CHAT), "Social Communication Questionnaire" (SCQ), "Child Behavior Checklist 1.5-5" (CBCL 1.5-5) (extra screeningstesten worden besproken in bijlage 2). Indien kinderen positief scoren op een screeningstest, is verder diagnostisch onderzoek aangewezen.

1.1.7.2 Diagnose

De autismespectrumstoornis kan gediagnostiseerd worden door verschillende professionals, waaronder kinderartsen, psychiaters en psychologen (16). De autismespectrumstoornis wordt volgens de DSM-V gediagnostiseerd aan de hand van verschillende criteria. 1) een probleem met sociale en communicatieve interactie, 2) in combinatie met abnormale gedragingen en interesses, 3) gekenmerkt door een beperkend, zich herhalend of stereotype aspect. De abnormale gedragingen dienen aanwezig te zijn vanaf de vroege ontwikkelingsperiode en moeten een negatieve invloed hebben op het sociale en professionele leven. De symptomen worden niet veroorzaakt door een andere aandoening (2).

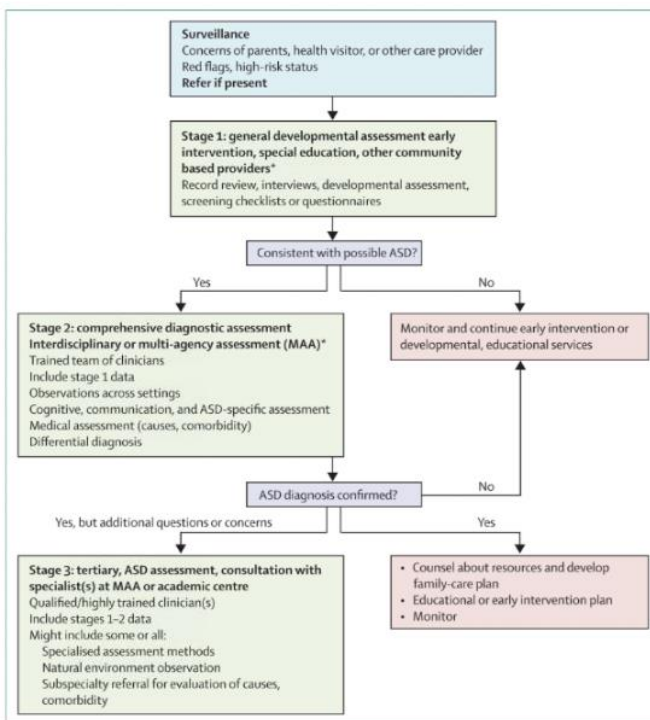
Volgens ICD-10 is autisme een pervasieve ontwikkelingsstoornis gekenmerkt door de aanwezigheid van abnormale ontwikkeling voor een leeftijd van 3 jaar en het vertonen van abnormaal functioneren op 3 vlakken: wederzijdse sociale interactie, communicatie en repetitieve, stereotype gedragingen. Bovendien is er vaak sprake van niet-specifieke problemen zoals angst, eet en slaapstoornissen, driftbuien en agressie (19).

De diagnose kan gesteld worden aan de hand van gestandaardiseerde diagnostische instrumenten zoals de “Autism Diagnostic Observation Schedule” (ADOS) en “Autism Diagnostic Interview – Revised” (ADI-R) (deze worden besproken in bijlage 3). Een diagnose is beter niet

enkel gebaseerd op een diagnostische instrument. De diagnose is betrouwbaarder indien men gebruik maakt van zowel een klinische observatie en een diagnostische instrument (16).

Het is belangrijk dat de arts een beeld krijgt van de ontwikkeling van het kind (4).

Volgens DSM kan er gebruik gemaakt worden van “specifiers” bij de diagnose: intellectuele of taalstoornissen, medische, genetische of sociale factoren die in verband kan worden gebracht met de aandoening, een andere geassocieerde aandoening en de aanwezigheid van catatonie (2). Een volledige pathway voor de diagnose is terug te vinden in *Figuur 1* (11).



Figuur 1: Stages van identificatie en diagnose van ASS (11)

1.2 Vroeggeboorte

1.2.1 Definitie

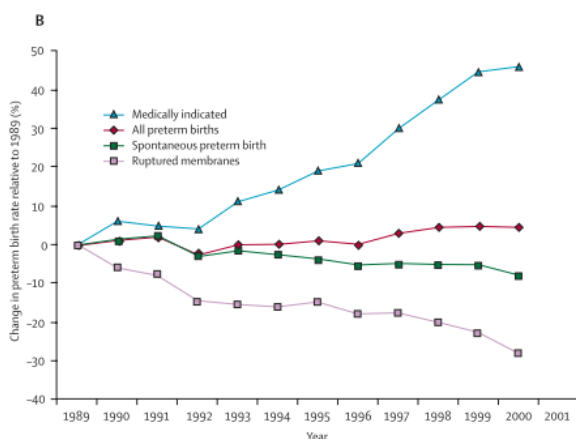
Premature kinderen zijn kinderen die voor een zwangerschapsduur van 37 weken geboren zijn. Dit kan het gevolg zijn van spontane arbeid, prematuur breken van de vliezen of een verlossing wegens andere zwangerschapscomplicaties (20).

Er kan een onderscheid gemaakt worden in verschillende gradaties van vroeggeboorte.

Geboortes die plaatsvinden voor 28 weken zwangerschap worden geclassificeerd als extreme vroeggeboorte. Van 28 tot 32 weken spreekt men van ernstige vroeggeboorte. Vroeggeboorte tussen 32 en 34 weken beschouwt men als matige vroeggeboorte en tussen 34 en 36 volle weken als late (21).

1.2.2 Prevalentie

Wereldwijd is de incidentie van vroeggeboorte 9%. Er is een sterke variatie te bemerken tussen verschillende regio's. In Europa komt vroeggeboorte voor bij 6,2% van de bevallingen. In Sub-Sahara Afrika is dit 17,5%. Dit hogere cijfer is gedeeltelijk te verklaren door intra-uteriene



Figuur 2: Vroeggeboorte in functie van de oorzaak (20)

infecties en gebrek aan medicatie (22).

De laatste 30 jaar is er een stijging van de medisch geïndiceerde vroeggeboortes te bemerken (20). In dit geval wordt de zwangerschap beëindigd, indien het risico voor de moeder of kind hoger wordt dan de voordelen van het aanhouden van de zwangerschap (22). De stijging wordt schematisch weergegeven in [Figuur 2](#). Vroeggeboorte ten gevolge van spontane arbeid of prematuur breken van de vliezen blijft stabiel of daalt (20).

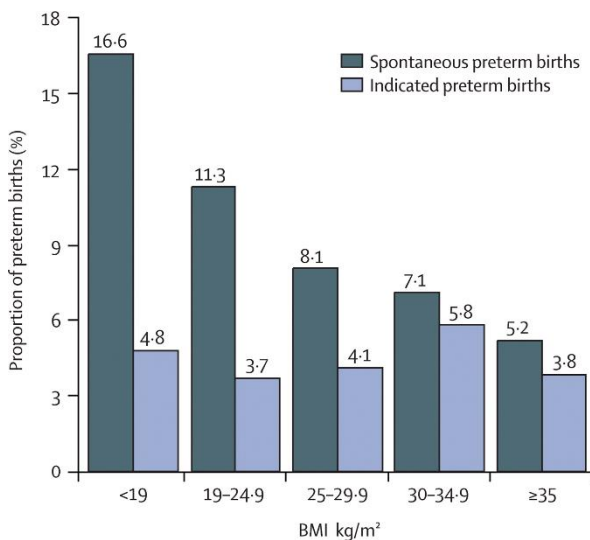
1.2.3 Risicofactoren

1.2.3.1 Kenmerken van de moeder

Socio-demografische factoren zoals een laag inkomen, beroep en een laag opleidingsniveau kunnen het risico op vroeggeboorte verhogen. Een mogelijke hypothese hiervoor is het middelenmisbruik dat vaak plaatsvindt in de lage socio-economische klassen (23). De leeftijd van de moeder is ook een belangrijke risicofactor. Het risico is het laagst bij moeders tussen 20 en 24

jaar. Indien de moeder ouder of jonger is, verhoogt het risico op vroeggeboorte (24).

Een laag BMI van de moeder verhoogt de kans op vroeggeboorte. Dit wordt geïllustreerd in **Figuur 3**. Er is vooral een stijging te bemerken bij de spontane vroeggeboortes en niet in de



Figuur 3: Vroeggeboorte in functie van BMI moeder (20)

de moeder die al aanwezig waren voor de zwangerschap (26). Zo is essentiële hypertensie bij de moeder een belangrijke risicofactor voor vroeggeboorte. Ook chronische ziektes en infecties tijdens de zwangerschap dragen bij tot een hoger risico op vroeggeboorte (23, 25).

1.2.3.2 Kenmerken zwangerschap

Meerlingzwangerschappen zijn verantwoordelijk voor 12-27% van alle vroeggeboortes (23).

Ook de volgende zwangerschapscomplicaties kunnen vroeggeboorte met zich meebrengen (niet exhaustieve lijst): preëclampsie, placenta praevia, intra-uteriene groeirestrictie, uterusanomalie en polyhydramnion (26).

medisch geïndiceerde vroeggeboortes (20). Een laag maternaal BMI is eveneens geassocieerd met een laag geboortegewicht. Een BMI groter of gelijk aan 24kg/m² heeft mogelijks een beschermend effect. Obesiteit bij de moeder kan echter ook een verhoogd risico geven op bijvoorbeeld pre-eclampsia en diabetes, die geassocieerd zijn met vroeggeboorte (20, 25). Ook etniciteit speelt een rol. Vrouwen van sub-Saharische oorsprong hebben een hoger risico dan andere etnische groepen (21).

Andere risicofactoren zijn medische problemen bij

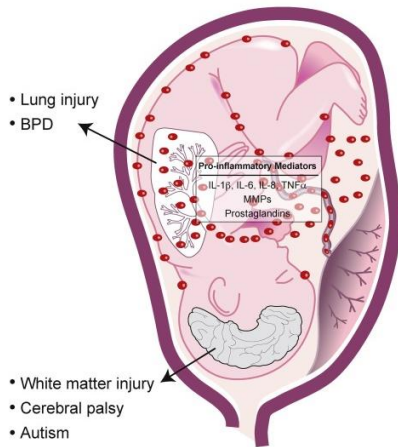
Zo is essentiële hypertensie bij de

moeder een belangrijke risicofactor voor vroeggeboorte. Ook chronische ziektes en infecties

tijdens de zwangerschap dragen bij tot een hoger risico op vroeggeboorte (23, 25).

1.2.4 Pathogenese

De pathogenese van vroeggeboorte is nog steeds niet volledig gekend. Een hypothese is de aanwezigheid van intra-uteriene inflammatie. De arbeid wordt gestart door een shift naar een pro-



inflammatoire status. Deze wordt gevolgd door een toegenomen uteriene contractiliteit, rijping van de cervix en breken van de vliezen. Dit wordt veroorzaakt door een stijging van monocyt en neutrofielen met een toename van interleukines, matrixmetalloproteasen en prostaglandines tot gevolg. Ook NF- κ B kan een rol spelen in de initiatie van de arbeid bij vroeggeboorte. De inflammatie die leidt tot vroeggeboorte, ligt mede aan de oorzaak van de neonatale en lange-termijn ziektebeelden (*Figuur 4*) (21).

Figuur 4: Intra-uteriene inflammatie en foetale schade (21)

1.2.5 Preventie vroeggeboorte en behandeling complicaties

1.2.5.1 Preventie vroeggeboorte

Het gebruik van progesteron kan de geboorte uitstellen bij vrouwen met hoog risico op vroeggeboorte, met name bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte of met een korte cervix lengte. Het nut bij meerlingzwangerschappen of vrouwen met onderbroken premature arbeid dient verder onderzocht te worden (23).

Er kan ook beroep gedaan worden op cervicale cerclage. Hierbij wordt een soort beursnaad in de cervix gehecht waardoor de verkorting en opening van de cervix wordt tegengegaan. Dit heeft echter wisselende resultaten. Een positief effect wordt vooral gezien bij vrouwen met cervixinsufficiëntie en vrouwen met asymptomatische korte cervixlengte in combinatie met risicofactoren voor vroeggeboorte (23). Bij een meerlingzwangerschap is er geen evidentie voor het gebruik van cerclages. Een andere optie is het plaatsen van een cervicaal pessarium, maar hiervoor is er op heden onvoldoende evidentie (27).

Tocolytics worden gebruikt om de weeënactiviteit te onderdrukken. Tocolyse brengt geen daling in neonatale morbiditeit, noch mortaliteit met zich mee. Het doel is de bevalling met minstens 48u uit te stellen om zo de toediening van longrijping onder de vorm van glucocorticoïden mogelijk te maken of om de moeder te transporteren naar een centrum met neonatale intensieve zorgen (18, 23, 27).

Aangezien infectie vaak een belangrijke risicofactor is voor vroeggeboorte, lijkt de toediening van antibiotica een logische piste. Bij het premature breken van de vliezen zorgt de toediening van antibiotica voor een verlenging van de zwangerschapsduur en een verbeterde neonatale uitkomst (23). Er is echter wel een associatie met necrotiserende enterocolitis bij gebruik van amoxicilline clavulaanzuur. Daarnaast is er een verhoogd risico op hersenverlamming bij gebruik van antibiotica indien de vliezen niet gebroken zijn (23, 28). Experimentele anti-inflammatoire middelen zijn NF- κ B-inhibitoren, TLR4 (Toll-like receptor 4)-antagonisten en CSAID (Cytokine-suppressive anti-inflammatory drugs) (29).

1.2.5.2 Behandeling complicaties

De toediening van glucocorticoïden aan vrouwen onder 34 weken zwangerschap is geassocieerd met een lagere neonatale mortaliteit en morbiditeit (23). Er is een afname in de incidentie van hyaliene membraamziekte (RDS), intraventriculaire bloedingen, periventriculaire leukomalacie, necrotiserende enterocolitis en retinopathie ten gevolge van de vroeggeboorte. Er zou een afname in effect zijn 7 dagen na de toediening (23).

Magnesiumsulfaat wordt gegeven voor foetale neuroprotectie bij extreme tot matige vroeggeboorte. Het geeft een significante reductie van hersenverlamming (27).

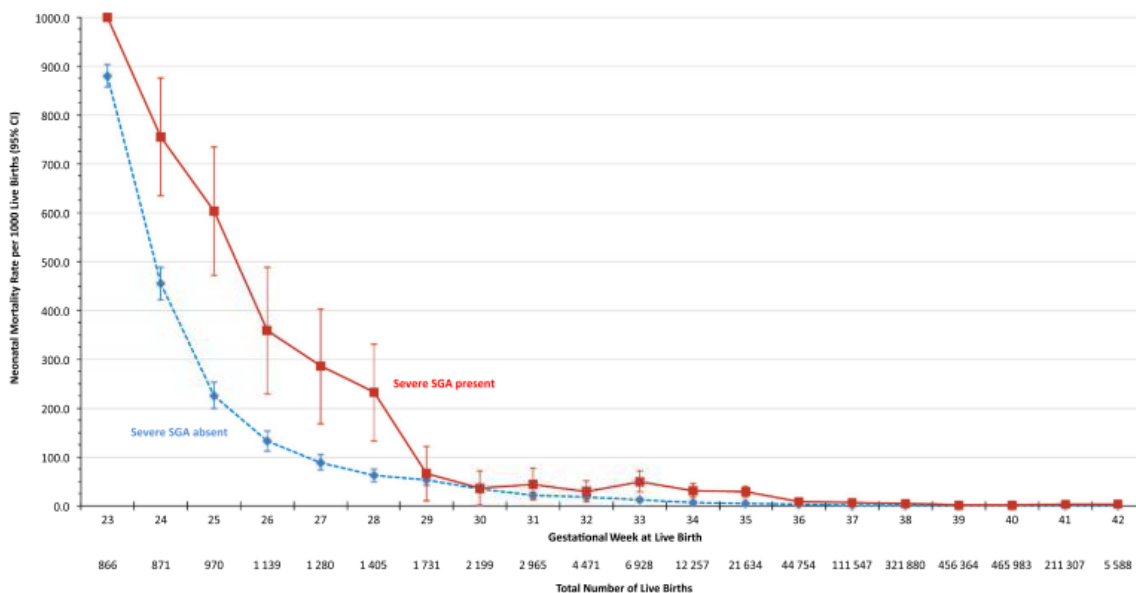
De neonatale zorg is van groot belang. Hypothermie dient vermeden te worden. Het voorkomen van warmteverlies heeft een positieve invloed op de overleving van preterm geboren baby's. "Continuous positive airway pressure therapy" is tegenwoordig de meest gebruikte vorm van respiratoire ondersteuning bij neonaten die lijden aan RDS. Een andere piste bij RDS is het toedienen van surfactant (27). Deze behandelingsmogelijkheden hebben vooral de overleving bij de kinderen geboren voor 28 weken sterk verbeterd (30).

1.2.6 Gevolgen

1.2.6.1 Mortaliteit

Vroeggeboorte is verantwoordelijk voor ongeveer 27% van de perinatale mortaliteit (26). Dit zijn alle sterfgevallen vanaf 22 weken zwangerschap tot 7 dagen na de bevalling. Het grootste percentage van sterfte in het eerste levensjaar vindt plaats tijdens de neonatale periode (vanaf de geboorte tot 28 dagen na de geboorte). De belangrijkste oorzaken van neonatale mortaliteit zijn vroeggeboorte, congenitale afwijkingen en asfyxie bij de geboorte (31).

De overleving van prematuren is evenredig met de ernst van vroeggeboorte (32-34). Zo kan de hoogste mortaliteit vastgesteld worden bij de extreem vroeggeboren kinderen (*Figuur 5*). Ook de zuigelingsterfte is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur: hoe jonger het kind op moment van bevalling, hoe hoger het risico op overlijden in het eerste levensjaar (34).



Figuur 5: Mortaliteit in functie van zwangerschapsduur en geboortegewicht (34)

Daarnaast speelt het geslacht een rol in de overleving. Baby's met het mannelijk geslacht hebben een hogere kans op overlijden (21).

De laatste jaren werd een grote vooruitgang gezien in de zorg van prematuren. Dit heeft een betere overleving van die kinderen tot gevolg (32, 35). Heden bereikt maar liefst 90% van de vroeggeboren kinderen een volwassen leeftijd (36).

1.2.6.2 Morbiditeit

Vroeggeboorte heeft niet enkel invloed op de mortaliteit, maar ook op de morbiditeit. De inflammatie die de vroeggeboorte veroorzaakt, verstoort de ontwikkelingen van organen. Dit kan een mogelijk verklaring zijn voor de gestegen morbiditeit. De ernst van de morbiditeit gaat vaak

gepaard met de mate van vroeggeboorte. Ook het geslacht speelt net als bij de mortaliteit een rol: jongens hebben een hoger risico op morbiditeit (21).

Er is een verhoogd risico op schade van het hersenweefsel (intraventriculaire bloeding en/of periventriculaire leukomalacie). Preterm geboren kinderen zijn bovendien gevoeliger voor sepsis. Sepsis verhoogt op zijn beurt de kans op hersenbloeding en verdere schade van de witte stof (35).

Bij kinderen geboren tussen 22 en 25 weken is er een verhoogd risico op cognitieve afwijkingen ten opzichte van kinderen geboren op een meer gevorderde termijn. Deze bleven echter niet altijd aanwezig op volwassen leeftijd. Er zijn bij deze kinderen in hogere mate problemen met verwerkingsvaardigheden en er is vaker sprake van neurologische ontwikkelingsstoornissen (35). Voorbeelden hiervan zijn hersenverlamming en mentale retardatie. Er zijn ook zintuigelijke beperkingen mogelijk zoals doof-en blindheid (30). Er is een invloed te bemerken op de psychologische gezondheid (34).

Op cardiovasculair vlak is er een groter risico op hypertensie op latere leeftijd. Er is een hogere systolische bloeddruk, maar ook de diastolische is frequent verhoogd. Er worden veranderingen gezien in het cardiovasculair stelsel waardoor de patiënt een verhoogd risico heeft op hartfalen. Een vernauwing van de aorta kan worden waargenomen. Er is ook een direct effect op de hartspierweefsel waarbij er een verdikte hartwand en verkleinde ventrikels optreedt (36).

Verschillende studies suggereren een verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus en obesitas (21, 36). Dit brengt met zich mee dat het metabool syndroom meer frequent voorkomt bij prematuur geboren volwassenen.

Vroeggeboorte heeft een impact op de longfunctie van de patiënten. De maximale piekstroomwaarde ligt gemiddeld 10% lager bij jongvolwassen die te vroeg geboren zijn. Er wordt ook een sterkere afname van de piekstroomwaarde gezien, die in normale omstandigheden pas optreedt vanaf een leeftijd van 20. Deze afname is meer uitgesproken indien de patiënt rookt (36).

Vroeggeboorte heeft een negatieve invloed op de botmassa. De maximale botmassa kan niet bereikt worden en dit geeft een verhoogd risico op osteoporose op latere leeftijd. Dit omdat botmineralisatie voornamelijk plaatsvindt tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (36).

1.3 Vraagstelling

Vroeggeboorte gaat gepaard met een grote mate van morbiditeit, zoals hierboven vermeld. Ook is er frequenter sprake van een neurologische ontwikkelingsstoornissen. Er zou dan ook mogelijk een verhoogd risico zijn op ASS bij vroeggeboorte.

Het doel van deze masterproef is het onderzoeken van de associatie tussen vroeggeboorte en ASS. Bijkomende aspecten worden ook besproken, waaronder de waarde van de screeningstest bij preterme kinderen, de invloed van vroeggeboorte op het voorkomen van ASS in de populatie en het fenotype, alsook de beïnvloedende factoren en de mogelijke preventieve opties.

2 Methode

2.1 Onderzoeksvraag

Is er een verband tussen vroeggeboorte en autismespectrumstoornissen vergeleken met à terme geboorte.

De PICO gaat als volgt:

- **Patient/Problem/Population:** autismespectrumstoornis
- **Interventie:** preterm geboren populatie
- **Controle:** à term geboren populatie
- **Outcome:** associatie

2.2 Dataverzameling

De termen van de onderzoeksvraag, namelijk autismespectrumstoornis, vroeggeboorte en à term geboren populatie en associatie, werden vertaald naar het Engels. Deze termen werden "Autism spectrum disorder", "premature birth", "term birth" en "association".

Voor het oplossen van de onderzoeksvraag werd gebruik gemaakt van drie online databases: Embase, PubMed en Web of science. Initieel werden er geen exclusiecriteria gebruikt, noch extra inclusiecriteria.

In Embase werden de zoektermen "autism" en "prematurity" aangeraden via de quick search functie. Hiermee werden er 564 resultaten verkregen. Deze zoekopdracht werd voor het laatste uitgevoerd op 5/10/2018.

In PubMed werd gewerkt aan de hand van de MeSH-termen. Voor "Autism spectrum disorder" waren zowel "Autistic Disorder" als "Autism Spectrum Disorder" mogelijk, waarbij "Autism Spectrum Disorder" de recentere term was. Beide MeSH-termen werden in de zoekopdracht verwerkt. De MeSH-term "Premature birth" werd gebruikt voor vroeggeboorte. Als laatste term werd de MeSH-term "Association" toegevoegd. De zoekopdracht werd niet beperkt afhankelijk waar de MeSH-term voorkwam: de termen konden dus zowel in titel, abstract en full tekst te vinden zijn. Om geen recente artikels uit te sluiten, werden niet enkel de Mesh-termen gebruikt, maar werd "All Fields" toegevoegd aan de zoektermen. Met deze zoekopdracht werden 371 artikels verkregen Deze zoekopdracht was voor het laatste uitgevoerd op 5/10/2018.

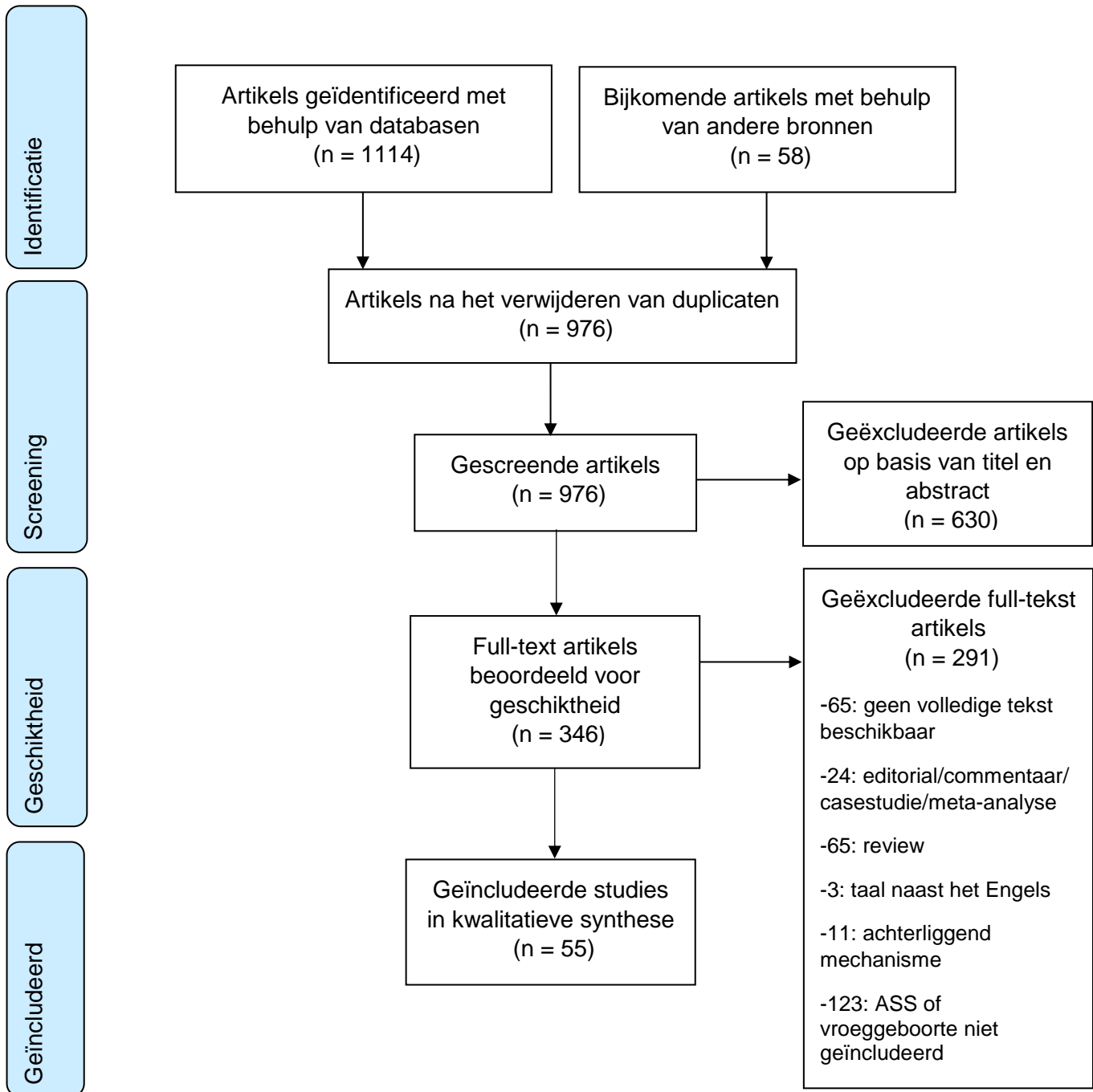
Web of Science maakte gebruik van Keywords. Er werd gewerkt met de sleutelwoorden "autism spectrum disorder" en "preterm infants". Deze zoekopdracht werd voor het laatste uitgevoerd op 5/10/2018. Er werden 179 artikels verkregen.

Er werden ook studies op andere manieren verkregen, deels uit de referentielijst van relevante artikels en deels op aanraden van Julie Vermeirsch en met tips van mijn co-promotor, Isabelle Dehaene. Dit waren er 58.

In het totaal ware er 1135 artikels. Wanneer de dubbele exemplaren verwijderd werden, bleven er nog 976 artikels over. Deze artikels werden gescreend op basis van titel en abstract, tot er 346 overbleven. Deze ondergingen een verdere selectie. Deze vond plaats op basis van enkele in- en exclusiecriteria. De inclusiecriteria waren de volgende: Het artikel behandelde zowel vroeggeboorte als autisme, de volledige tekst was vrij beschikbaar. De exclusiecriteria waren een ongepaste studie design waaronder editorials, reviews, commentaren, casestudies en meta-analyses, een andere taal dan het Engels en artikels die handelden over het onderliggende mechanisme. Er bleven uiteindelijk 55 artikels over. Het PRISMA Flow Diagram is terug te vinden in *Figuur 6*.



PRISMA 2009 Flow Diagram



Figuur 6: Prisma Flow Diagram

3 Resultaten

3.1 Screeningstesten

Zie bijlage 2 voor een beschrijving van de screeningstesten.

3.1.1 Modified Checklist for Autism in Toddlers

Indien men een positieve resultaat van een M-CHAT opvolgde doorheen de tijd, zag men dat de prevalentie constant bleef. Bij kinderen geboren voor 29 weken zwangerschapsduur, die gescreend werden op een leeftijd van twee jaar, was er een positief screeningsresultaat bij 13,6% van de kinderen. Wanneer de test herhaald werd op een leeftijd van vier jaar was het percentage dat positief screende op de M-CHAT 12%. Wanneer men deze resultaten controleerde met het ADOS diagnostisch onderzoek, werd maar bij 1,8% van de positief gescreende kinderen ASS diagnose vastgesteld (15).

Eén studie evalueerde de uitslag van de M-CHAT, afgenomen op een leeftijd van 24 maanden. Er werd nagegaan wie gediagnostiseerd werd met ASS op een leeftijd van 10 jaar. 52% van kinderen met een ASS diagnose, had een positief screeningsresultaat gekregen op de leeftijd van 2 jaar. 84% was terecht uitgesloten: ze hadden een negatief resultaat op de screeningstest en hadden geen diagnose op een leeftijd van 10 jaar. Van de kinderen die positief gescreend waren, werd slechts bij 20% ASS gediagnostiseerd. Vals positieve resultaten kwamen vooral voor bij laagopgeleide ouders en personen die in aanmerking kwamen voor publieke verzekering. Ook de ernst van de motorisch beperking, verhoogde het risico op een vals positief resultaat. Gezichts- en gehoorproblemen gaven aanleiding tot zowel gestegen vals positieve als vals negatieve resultaten (37).

Kinderen met een ontwikkelingsstoornis hadden een verhoogde kans op een vals positieve M-CHAT screeningsresultaat. Hoe ernstiger de stoornis, hoe meer items niet uitgevoerd konden worden. In het geval van motorische stoornissen, was meer dan 50% van de kinderen gefaald voor 5 items die bevroegd werden. Gezichtsstoornissen zorgden ervoor dat meer dan 50% van de kinderen faalden voor 3 items op de lijst. Een slechtere mentale ontwikkeling veroorzaakte een hoger falen voor alle items (behalve 2) en gehoorproblemen zorgden voor problemen bij alle items (behalve 5) (38). Dit werd bevestigd in de studie van Moore et al. waarbij motorische (OR 41,73, 95% BI 12,9–135), cognitieve (OR 5,33, 95% BI 3,5–8), neuro-sensoriële stoornissen (OR 47,6 95% BI 15,8–145) een verhoogd risico op een positieve M-CHAT screeningstesten met zich meebrachten en waarbij alle kinderen met gezicht- of gehoorproblemen positief scoorden op

screeningstest(39). Bij het uitsluiten van kinderen met motorische, gezichts-, gehoors-, en cognitieve stoornissen, daalde het resultaat van de M-CHAT van 21% naar 10%. Dit was nog steeds hoger dan de verwachte waarde (40).

Bij vergelijking van drie screeningstesten, afgenomen bij kinderen met een extreem of zeer laag geboortegewicht, met name de CBCS, M-CHAT en ITSP, werd gezien dat de CBCS het meest frequent een positieve screening registreert (27,1% bij CBCS, 17,8% bij M-CHAT en 14,3% bij ITSP). CBCS verschilde significant van de M-CHAT en ITSP. De specificiteit is het hoogste voor de ITSP met 94% (95% BI niet beschikbaar) ten opzichte van 92% (95% BI niet beschikbaar) van de M-CHAT en 85% (95% BI niet beschikbaar) van de CBCS. De sensitiviteit is het hoogste bij de CBCS met 84,6% (95% BI niet beschikbaar) ten opzichte van 69% (95% BI niet beschikbaar) van de M-CHAT en 46% (95% BI niet beschikbaar) van de ITSP (41, 42).

3.1.2 Social Communication Questionnaire

Voor de evaluatie van de SCQ test werd bij kinderen geboren voor 26 weken, nagegaan in welke mate een positief screeningsresultaat gevolgd werd door een diagnose van ASS.

De gemiddelde score op de screeningstest was significant hoger bij de pretermen waarbij ASS gediagnosticeerd werd. Bij gebruik van afkap-waarde van 15, was er een significante associatie tussen een positief screeningsresultaat en de diagnose. De sensitiviteit van de SCQ test was 82% (95%BI 48%-98%) en de specificiteit 88% (95%BI 82%-93%). De positief voorspellende waarde was laag (32%, 95% BI 16%-52%) (43).

3.1.3 Brief Infant Toddler Social-Emotional Assessment en Pervasive Developmental Disorders Screening Test—II, Stage 2, Developmental Clinic Screener

De BITSEA (autisme sub-schaal) en PDDST-II-DCS werden met elkaar vergeleken. De vergelijking werd uitgevoerd bij kinderen die geboren waren voor een zwangerschapsduur van 30 weken, op een leeftijd tussen 18 en 36 maanden. Op een leeftijd van 3,5 jaar werd nagegaan hoeveel kinderen werkelijk gediagnosticeerd waren met ASS: Dit was het geval bij 4% van de pretermen kinderen. De specificiteit van BITSEA ASS was 0,73 (95% BI 0,69-0,77) en de sensitiviteit 0,70 (95% BI 0,47-0,68). De specificiteit van PDD-NOSST-II-DCS was 0,64 (95% BI 0,60-0,68) en de sensitiviteit 0,73 (95%BI 0,49-0,88) (44).

3.1.4 The Autism Observation Scale for Infants

Om de validiteit van positieve screening te testen op 8 maanden bij kinderen geboren tussen 24 en 34 weken zwangerschapsduur, werden deze kinderen opnieuw getest met de AOSI op een leeftijd van 12 en 18 maanden. Op een leeftijd van 8 maanden screende 21% van de kinderen positief, maar op de leeftijd van 12 maanden was dit maar 9% meer. Op een leeftijd van 18 maanden werd bij 8,1% van de kinderen ASS bevestigd met de ADOS. In de helft van de positief gescreende kinderen werd de diagnose niet weerhouden. De helft van de kinderen met een negatieve screeningstest werden wel gediagnostiseerd met ASS (45).

3.2 Prevalentie

3.2.1 Algemeen

3.2.1.1 Screeningstesten

Kinderen geboren voor 31 weken, werden middels de M-CHAT vergeleken met à term geboren kinderen. Er was een gestegen risico op een positieve screeningstest bij de preterme kinderen (OR 3,9, 95% BI niet beschikbaar) (46). Volgens Matheis et al. werd er een lager risico gevonden op ASS, gebruik makend van de BISCUIT-PART1- screeningstest bij kinderen die geboren waren voor 37 weken ($X^2 = 14.03$, $p < .001$) (47).

3.2.1.2 Diagnostiek

In de gelezen artikels, werd de diagnose van ASS gesteld aan de hand van de diagnostische criteria van DSM, de ICD codering of met behulp van diagnostische tools (bijlage 3).

Bij een populatie van 68 964 kinderen, werd bij een groep van 157 kinderen met een diagnose van ASS, een associatie gevonden tussen ASS en vroeggeboorte (OR 1,8, 95%BI 1,1-3,1) (48).

Populatie gebaseerd onderzoek in New Jersey State toonde eveneens een associatie tussen ASS en vroeggeboorte voor 35 weken (OR 2,5, 95% BI niet beschikbaar). De prevalentie bij prematuren was 25% ten opzichte van 11,6% in de terme controlegroep (49).

Een Indische studie beschreef een verhoogde associatie van ASS bij preterme kinderen ten opzichte van de à term groep (OR 1,78, 95% BI 1,07-2,93). Bij 14,1 % van de pretermen werd een diagnose van ASS vastgesteld ten opzichte van 6,1% in de controlegroep (50).

Een andere studie bracht zowel prematuriteit als laaggeboortegewicht in rekening. Er kon geen associatie aangetoond worden met ASS en de combinatie van vroeggeboorte (< 37 weken) en laag geboortegewicht (<2500 gram) (OR van 1,52, 95% BI 0,77-2,97). Ook indien beide factoren afzonderlijk onderzocht werden, bleef het resultaat niet significant (51).

Een andere studie vond bij het onderzoeken van vroeggeboorte geen associatie tussen

vroeggeboorte en ASS. Het verschil tussen de preterme en terme groep was niet significant (OR 0,92, 95% BI niet beschikbaar) (52).

De studie van Duan et al. toonde een bijna vijf maal hoger risico op ASS aan bij preterm geboren kinderen ten opzichte van à term geboren kinderen (RR 4,73 95% BI 1,21- 9,81) (53).

Hadjkacem et al. vond bij 18% van de pretermen een diagnose van ASS, terwijl er in de controlegroep geen gevallen van ASS waren (54).

Een andere onderzoek, die kinderen geboren voor 30 weken zwangerschapsduur diagnosticeerde met behulp van de "Development and Well-Being Assessment" (DAWBA), vond bij de preterm geboren kinderen een prevalentie van 4,5% ten opzichte van de à terme controlegroep, waarbij 0% van de kinderen positief testte (55).

Fezer et al. vond dat 18,7% van de kinderen gediagnostiseerd met ASS, geboren waren voor 37 weken zwangerschapsduur. Dit was hoger dan de gemiddelde prevalentie van vroeggeboorte in het land (11,5%) (56).

3.2.2 Ernst van vroeggeboorte

3.2.2.1 Extreme vroeggeboorte

Hierbij werd gekeken naar het risico op ASS bij kinderen die geboren zijn voor 28 weken zwangerschap.

De gerapporteerde prevalentie van een positieve M-CHAT screeningstest bij extreem preterm geboren kinderen lag tussen 21% en 25% (40, 57).

Er werd een significante associatie teruggevonden bij ASS en een geboorte bij een zwangerschapsduur onder 26 weken ten opzichte van de à terme populatie (OR 6,3 95% BI 2,2-18,3). Er werd hierbij gebruik gemaakt van de SCQ screeningstest (58).

Op basis van de diagnose vond men een percentage van 8% van personen met ASS in de groep geboren voor 26 weken terwijl dit bij à terme controlegroep 0% was (59). Er was een significant verhoogd risico op ASS bij extreem preterme kinderen ten opzichte van à term geboren kinderen (PR (prevalentie ratio) 3,7, 95% BI 2,5-5,6) Ook ten opzichte van de late preterme groep (28-36 weken) was het risico verhoogd (PR 1,7, 95% BI 1,2-2,6) (60).

Het risico bij extreem preterme kinderen, geboren voor 27 weken, was verhoogd ten opzichte van de à terme populatie (HR (Hazard ratio) 2,7, 95% BI 1,5-5,0) (61). Ook D'onofrio et al. vond bij kinderen geboren tussen 23 en 27 weken een verhoogd risico (HR 3,2, 95% BI 2,6-4,0) (34).

Hoe korter de zwangerschapsduur, hoe hoger het risico op ASS leek te zijn. De gerapporteerde prevalentie van de screeningstest was respectievelijke 15% bij 24 weken, 6,5% tussen 25 weken en 26 weken en 3,4% op 27 weken (62). Bij een zwangerschapsduur van 23 weken werd 55% van de kinderen positief gescreend met de M-CHAT, bij 24 weken 48%, bij 25 weken 40% en bij 26 weken 38% (39).

3.2.2.2 Ernstige vroeggeboorte

Lampi et al. beschreef een gestegen risico bij ernstig vroeggeboren kinderen (28 tot 32 weken) ten opzichte van de à terme controlegroep (OR 2,5, 95% BI 1,3-5,0). Hierbij werden 4713 personen met een ASS diagnose vergeleken met elk 4 controle patiënten zonder de diagnose (63).

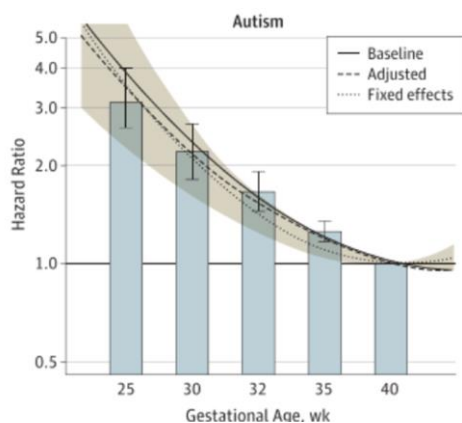
Door Kuzniewicz et al. werd bij kinderen geboren tussen 27 en 33 weken kon een hoger risico teruggevonden worden ten opzichte van de terme geboren populatie (HR 1,4 ,95% BI 1,1-1,8) (61).

3.2.2.3 Matige en late vroeggeboorte

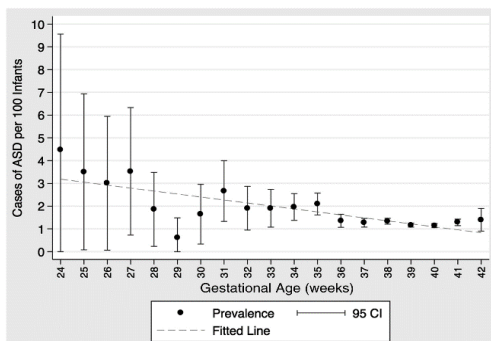
Bij kinderen, geboren tussen 32 en 37 weken, screende 14,5% positief op de screening ten opzichte van 9,2% in de à terme geboren populatie (RR van 1,58, 95% BI 1,18-2,11). Indien de gegevens opgesplitst werd tussen late en moderate, zag men bij moderate preterm (32-33 weken) een percentage van 9,3% en bij late preterm (34-36 weken) 15,3% (64).

Kuzniewicz et al. rapporteerde een verhoogd risico bij kinderen geboren tussen 34 en 36 weken ten opzichte van de à terme geboren populatie (HR 1,3, 95% BI 1,1-1,4) (61).

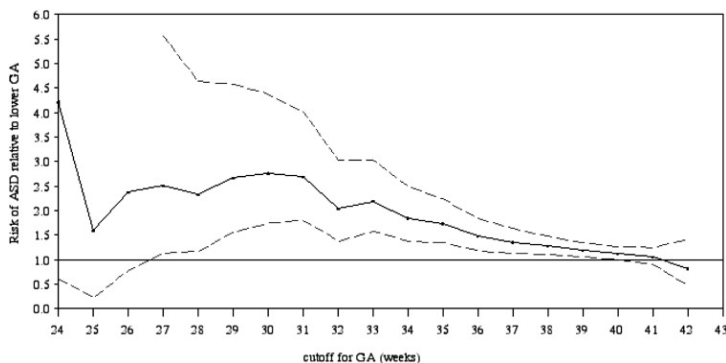
3.2.2.4 Trend



Figuur 7: Hazard ratio in functie van zwangerschapsduur (34)



Figuur 8: Prevalentie ASS in functie van zwangerschapsduur (61)



Figuur 9: Relatief risico in functie van zwangerschapsduur (66)

In verschillende studies is er een trend zichtbaar waarbij gezien wordt dat hoe korter de zwangerschapsduur, hoe hoger het risico op ASS is. Xie et al. besproken dat bij het toenemen van de zwangerschapsduur, het percentage kinderen met een ASS afneemt (65).

Een grootschalige populatiestudie bij preterme kinderen beschreef een dalende HR in functie van de zwangerschapsduur (Figuur 7) (34).

Ook Kuzniewicz et al. toonde een afname van het risico, met een *toenemende* zwangerschapsduur (24-26w: HR 2,7, 95% BI 1,5-5,0; 27-33w: HR 1,4, 95% BI 1,1-1,8; 34-36w: HR 1,3, 95% BI 1,1-1,4), geïllustreerd in Figuur 8 (61).

Pineda et al. toonde een daling in het risico aan bij toenemende zwangerschapsduur (Figuur 9). Deze geleidelijke afname is vooral op te merken tussen de zwangerschapsduur van 35 en 38 weken (66).

3.3 Impact op voorkomen ASS

Volgens Schieve et al. was vroeggeboorte in 1990 verantwoordelijk voor 4,2% van de gevallen van ASS (95% BI 0,0- 8,7%). Dit daalde naar 2,0% in 2000 (95% BI 0,0-4,0%) (67). De associatie tussen de twee was het sterkst vanaf 1980 tot 1989, maar daaropvolgende decennia was de associatie tussen ASS en alle gradaties van vroeggeboorte minder sterk (68).

3.4 Fenotype

Hierbij wordt er gekeken of er een verschil is in de expressie van ASS ten opzichte van de à terme populatie.

Als eerste bekijken we de subtypes van ASS, volgens oudere uitgaven van de DSM.

Lampi et al. vergeleek de impact van vroeggeboorte op childhood autisme, PDD-NOS en het syndroom van Asperger. Bij kinderen geboren voor 32 weken, was er een sterk gestegen risico op zowel childhood autisme en PDD-NOS (OR van 2,51, 95% BI 1,3-5,0) (OR 2,46, 95% BI 1,4-4,3). Asperger werd niet frequenter gediagnostiseerd bij kinderen onder 32 weken zwangerschapsduur (OR 0,73, 95% BI 0,3-1,6). Tussen 32 en 37 weken kwam geen enkele subdiagnose significant frequenter voor (63). Haglund et al. kon ook geen verband aantonen tussen vroeggeboorte en Asperger syndroom (OR 0,6, 95% BI 0,2–1,8) (48).

Als tweede bekijken we hoe de typische kenmerken tot uiting komen bij preterme kinderen.

Indien een kind geboren was voor 37 weken, had hij een hoger risico op een vertraging van het motorisch en adaptief domein, en een lager risico op een vertraging van het persoonlijk/sociaal en communicatief domein (47).

Wong et al. ondervond bij het gebruik van de Q-CHAT als screeningstest, dat kinderen geboren voor 30 weken zwangerschapsduur een groter risico hadden op restrictief, repetitief en stereotype gedrag, gestoorde communicatie en sensoriele abnormaliteiten en niet zo zeer problemen bij sociale verbondenheid (69).

De preterme kinderen hadden op de CBCL een hogere internalisering ten opzichte van de à term geboren kinderen (OR 1,21, 95% BI 1,06–1,37). Dit wil zeggen dat ze vaker depressieve en controlerende karakterkenmerken hadden en vaker angstig waren (46, 57). Maar ook externaliserend gedrag, gekenmerkt door agressief en afwijkend gedrag, kwam vaker voor (46). Verhaeghe et al. vond dat zowel internalisering ($\chi^2 = 10.76$, $p = .005$) en externalisering ($\chi^2 = 6.61$, $p = .037$) frequenter voorkwam bij preterm geboren kinderen met ASS (70).

Op communicatief vlak was er verschil op te merken met de terme groep. Non-verbale communicatie kwam frequenter voor (9,6% ten opzichte van 4,6 %, $p = 0.001$) (71). De taal was frequenter gestoord bij preterme kinderen die positief scoorden op de M-CHAT of op de SCQ ten opzichte van de preterme kinderen zonder positieve screening (46, 70). Er was een hoger risico op taalachterstand (OR 6,4, BI 95 2.5–16.5) (15).

Als volgende bespreken we de associatie van ASS bij preterme kinderen met mentale retardatie en een lager intelligentiequotiënt (IQ).

Het gemiddelde IQ was 5,5 punten lager in vergelijking met de terme populatie met ASS. Er was een verhoogde risico op een bordeline IQ (OR 1,8 BI 95 1,2-2,7). Meisjes waren gekenmerkt door een sterkere IQ daling (72).

Bij preterm geboren kinderen met ASS kwamen milde en matige mentale retardatie vaker voor (mild OR 1,5 95% BI 1,02-2,1; matig OR 1,5, 95% BI 1,003-2,4) (72). Verhaeghe et al. vond dat maar liefst 47% van de kinderen geboren voor 27 weken met een diagnose van ASS, een mentale retardatie hadden (70). Bij kinderen tussen 23 en 27 weken werd het risico op ASS in combinatie met mentale retardatie beïnvloed door verschillende factoren waaronder cervico-vaginale infectie (OR 2,7, 95% BI 1,2-6,4), mannelijke geslacht (OR 2,9, 95% BI 1,3-6,8) en zwangerschapsduur tussen 23-24 weken (OR 2,9, 95% BI 1,3-6,6) (73).

Het risico op mentale retardatie in combinatie met ASS, daalt naargelang de zwangerschapsduur toeneemt (65). Dit wordt bevestigd door Joseph et al.. Bij extreem preterme kinderen werd een stijgende percentage van ASS in combinatie met een mentale retardatie opgemerkt bij het dalen van de zwangerschapsduur (15% op 24 weken, 6,5% tussen 25-26 en 3,4% op 27 weken) (62).

Er waren verschillende stoornissen die vaker voorkwamen bij preterm geboren kinderen met ASS. Bij kinderen geboren voor 28 weken zwangerschap met ASS, vond men een gestegen risico op een cognitieve stoornis (RR 3,6, 95% BI 2,84-4,52) en epilepsie (RR 2,6, 95% BI 1,24-5,08) (74).

Er was een verhoogd risico op cerebrale dysfunctie (OR 4,7, 95% BI 1,7-13,0) bij preterme kinderen met ASS ten opzichte van de preterme kinderen zonder ASS (60).

Bij kinderen geboren voor 27 weken, leed een hoger percentage van de kinderen met ASS aan een aandachtsstoornis (13,5% ten opzichte van 10,8%, $p < 0,001$), hyperactiviteit/impulsiviteit (13,1% ten opzichte van 10,1%, $p < 0,001$), oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (13,5% ten opzichte van 10,1%, $p < 0,001$) of een antisociale gedragsstoornis (12,4% ten opzichte van 10,5%, $p < 0,05$) (70).

ADHD kwam in hogere mate voor bij kinderen met ASS die preterm geboren ten opzichte van de kinderen met ASS die à term geboren zijn (14,9% ten opzicht 6,6%, $p = 0.005$). Premature kinderen met ASS hadden frequenter last van slaapapnoe (13% ten opzichte van 3%, $p = 0.01$). Ook kwam epilepsie (17% ten opzichte van 8,5%, $p < 0.0001$) in hogere mate voor (71).

3.5 Beïnvloedende factoren

3.5.1 Geboortegewicht

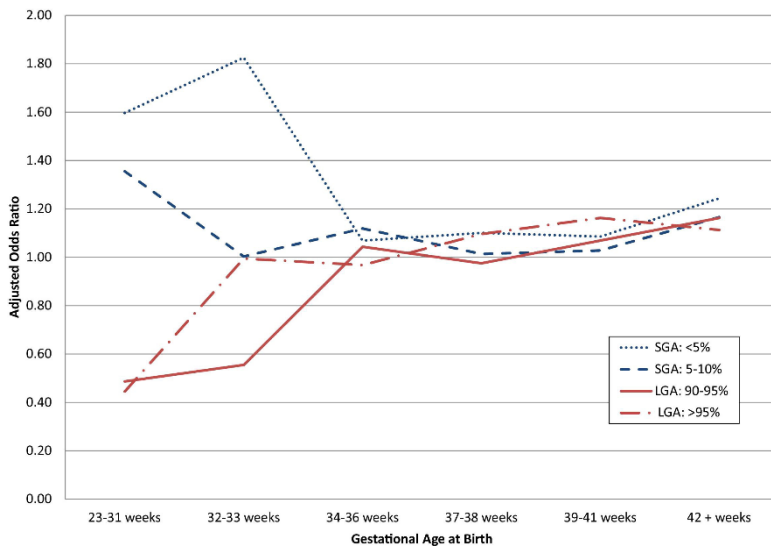
Laag geboortegewicht op zich is een risicofactor voor ASS. Hoe lager het geboortegewicht, hoe hoger het risico op zowel childhood autisme (<1500 gram: OR 3,05, 95%BI 1,4-6,5; 1500-2499 gram: OR 1,57, 95% BI 1,05-2, 03) als PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified) (<1500 gram: OR 3,44, 95%BI 1,9-6,3; 1500-2499 gram: OR 1,81, 95% BI 1,4-2,4) (63). Ook was er een verhoogd risico op ASS bij een verlaagd geboorte gewicht onder 2500 gram (OR 2,0, 95% BI 1,2-3,5) (48). Bij een geboortegewicht onder 750 gram (OR 3,9, 95% BI 1,8–8,8) en tussen 750-1499 gram (OR 2,0, 95% BI 1,5–2,8) ten opzichte van >2500 gram is er een verhoogd risico op ASS (60). Bij screening aan de hand van BISCUIT-Part-1, zagen Matheis et al. na correctie voor laag geboortegewicht en ontwikkelingsvertraging, dat zwangerschapsduur geen significante voorspeller meer was voor het voorkomen van een ASS. Laaggeboortegewicht was een sterkere voorspeller van ASS dan vroeggeboorte(47).

Bij het vergelijken van het risico in functie van zowel gewicht als vroeggeboorte, vond Schieve et al. dat het risico hoger was bij preterme geboren kinderen met een zeer laag geboortegewicht (RR 3,7, 95% BI 1,8-7,7) ten opzichte van preterm geboren kinderen met een matig laag geboortegewicht (RR 1,9, 95% BI 1,3-2,7). Schieve et al. vond ook dat kinderen die zowel een zeer laag geboortegewicht hadden en vroeggeboren waren (RR 3,7, 95% BI 1,8-7,7), een hoger risico op ASS hadden dan kinderen die enkel vroeggeboren waren (RR 2,0, 95% BI 1,3-3,0) (75).

De volgende factor is dysmaturiteit. Dysmaturiteit leek geassocieerd te zijn met childhood autisme (OR 1,7, 95% BI 1,1-2,6) en PDD-NOS (OR 2,24, 95% BI 1,7-3,0). Dit risico was lager dan het risico bij preterme kinderen (OR 2,51, 95% BI 1,3-5,0) (OR 2,46, 95% BI 1,4-4,3). Het risico voor ASS op basis van zwangerschapsduur bleef aanwezig ook bij correctie voor dysmaturiteit (63).

Een verhoogd risico op ASS ten gevolge van dysmaturiteit werd door Buchmayer et al. teruggevonden (OR 1,86, 95% BI 1,32–2,63). Bij correctie van onder andere dysmaturiteit, verdween in deze studie wel het verhoogde risico op ASS bij preterme kinderen (76).

Dysmaturiteit was een risicofactor voor een positieve M-CHAT bij preterme onder 30 weken zwangerschapsduur (OR 4,58, 95% BI 1,09–19,31) (46).



Figuur 10: Odds ratio ASS in functie van zwangerschapsduur en SGA en LGA (82)

Door Moore et al. werd het mogelijk effect van geboortegewicht onderzocht. In *Figuur 10* wordt weergegeven dat macromsomie een protectief effect heeft onder een zwangerschapsduur van 34 weken. dysmaturiteit ging gepaard een verhoogd risico bij GA < 34 weken, relatief aan kinderen met een normaal geboortegewicht (77).

3.5.2 Geslacht

Mannelijk geslacht gaf een verhoogd risico op ASS bij preterme kinderen (OR 4,1, 95% BI 3,1–5,3) (60). In een andere studie werd bij jongens een verhoogd risico op een positieve M-CHAT teruggevonden (OR 6, 95% BI 1,09-33,25) (57). Een verhoogd risico voor mannelijk geslacht op een positieve M-CHAT bij vroeggeboren kinderen met ASS werd ook teruggevonden door Moore et al. (OR 1,9, 95% BI 1,3–2,8) (39).

In Kuzneiwick et al. vond men een verhouding van man op vrouw van 2 op 1 bij kinderen geboren tussen 23 en 27 weken, in vergelijking met 4 op 1 in de algemene populatie (61). Een gelijkaardig geslachtsverhouding van 2,79 werd teruggevonden door Verhaeghe et al., waarbij de diagnose van ASS meer frequent voorkwam bij jongens dan bij meisjes bij kinderen geboren voor 27 weken zwangerschapsduur (70). In een ander studie werd het verschil nagegaan ten opzichte van de terme populatie. Er werd geen significant verschil gevonden in de geslachtsverhouding. Bij preterme kinderen was de geslachtsverhouding 5,9/1 ten opzichte van 6,6/1 bij de terme kinderen (M/V) (78). Schendel et al. vond bij kinderen geboren voor 37 weken een genderratio van 2,5, tegen over 4,1 bij de à terme groep (79).

De geslachtsverhouding steeg met het verlengen van zwangerschapsduur. In de groep geboren voor 32 weken was de verhouding 2,0 en bij zwangerschapsduur van 33-36 weken was die 2,8 (79).

3.5.3 Neonatale morbiditeit

Het risico op een positieve screening met de M-CHAT bij extreem preterm geboren kinderen, kan beïnvloed worden door verschillende zaken: chorioamnionitis (OR 9,67, 95% BI 2,79-94,27), een hogere SNAP-II ("Score of Neonatal Acute physiology": ziekte ernst index) (OR 1,28, 95% BI 1,12-1,47), een acute intra-of antepartum bloeding (OR van 3,73, 95% BI 1,27-10,9) (57).

Als risicofactoren voor een diagnose van ASS bij kinderen geboren voor 34 weken, werden zowel high frequency ventilatie (HR van 2,2, 95% BI 1,1-4,6) en intracraniële bloeding teruggevonden (graad 1-2: HR 1,9, 95% BI 1,1-3,4; graad 3-4: HR 3,4, 95% BI 1,4-8,6) (61).

Indien SNAP-II score hoog of gemiddeld is, bedraagt het risico op ASS diagnose bij vroeggeboorte voor 28 weken 10% ten opzichte van 4% bij de lage score. Ook de SCQ vragenlijst test meer positief op ASS bij een hoger (22%) of gemiddelde (19 SNAP-II score. Dit terwijl de screening bij een lage SNAP-II, maar 10% bedraagt (80).

Het risico op een positieve M-CHAT screening bij preterme kinderen was verhoogd bij kinderen met een afwijkende echo van de hersenen in de neonatale periode (OR 4,2 95% BI 2.12–8.24), bronchopulmonaire dysplasie (OR 1,61 95% BI: 1.07–2.42), een positieve bloedcultuur 72u na geboorte (OR 1,93 95% BI 1.30–2.86) en toediening van postnatale steroïden (OR 1,66 95% BI: 1.06–2.59) (39).

Buchmayer et al. vond een verhoogde risico op ASS bij vroeggeboorte voor 32 weken (OR 2,05 95% BI: 1,26-3,34) en tussen 23 en 26 weken (OR 1,55, 95% BI: 1,22-1,96). Indien gecorrigeerd voor onder andere neonatale morbiditeit zoals intracraniële bloeding, was de link tussen ASS en vroeggeboorte voor 32 weken (OR 0,98, 95% BI 0,45-2,16) en tussen 32 en 36 weken (OR 1,25, 95% BI: 0,90-1,75) niet meer significant (76).

3.6 Preventie

3.6.1 Cafeïnenitraattherapie

Schmidt et al. voerden een placebo gecontroleerde interventiestudie uit met cafeïnenitraattherapie bij kinderen met een gewicht tussen 500 en 1250 gram en geboren voor 27 weken. Er was geen verschil in het aantal positieve screeningstesten tussen de groep die de therapie ontving en de placebogroep (OR 1,92, 95% BI 0,91-4,05) (81).

3.6.2 Ω -3 en Ω -6 vetzuren

Een mogelijk piste bij de preventie van ASS bij vroeggeboorte bestaat uit het toediening van supplementen Ω -3 en Ω -6. De volgende studies zijn gebaseerd op de Preemie Tots RCT. Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 31 kinderen geboren voor 30 weken

zwangerschapsduur. Deze kinderen werden gescoord aan de hand van de PDD-ST-II en de BITSEA screeningstesten. De therapiegroep, kreeg gedurende 3 maanden Ω -3, Ω -6, en Ω -9 vetzuren, terwijl de controlegroep koolzaadolie innam. Na 90 dagen werd bij alle kinderen de screeningstest opnieuw afgenomen. De analyse van Sheppard et al. bemerkte een sterkere stijging in het gebruik van gecombineerde gebaren en woordgebruik (82).

Door Keim et al. werd onderzocht of de therapie een invloed had op de symptomen van ASS en verwant gedrag bij kinderen. Na 90 dagen was er een verbetering te bemerken bij zowel de therapie als controlegroep. Kinderen die de therapie ontvingen, hadden enkel een grotere reductie in ASS symptomen aan de hand van de BITSEA ten opzichte van de placebogroep. De score op de test daalde met 2,1 punten (95% BI – 4,1 tot – 0,2) (83).

Boone et al. bemerkte dat er bij de interventiegroep op basis van de ITSP, een grotere afname was van afwijkend gedrag op vlak van zintuigelijke verwerking (score 0,08 naar 0,46) ten opzichte van de placebo groep (score 0,06 naar 0,19) (84).

3.6.3 Magnesiumprotectie

Door Bakian et al. werd nagegaan of er een mogelijks protectief effect was van magnesium bij premature kinderen, geboren voor 37 weken. 4855 preterme kinderen werden opgevolgd en bij hen werden de magnesiumwaarden op 24 en 48u na de geboorte bepaald. Met elke verhoging van het neonatale magnesium met 1mg/dl, steeg het relatieve risico op ASS (RR, 1,15, 95% BI 0,86-1,53). Dit was niet significant. Het risico op ASS bij kinderen van moeders met (RR 1,21, 95% BI 0,87-1,68) of zonder (RR 0,83, 95% BI 0,41-1,68) antenatale magnesium toediening verschilde niet significant (85).

4 Discussie

4.1 Screeningstesten

De screeningstesten geven mogelijks een overschatting van de prevalentie van ASS bij preterme kinderen (45). Het resultaat van de M-CHAT was stabiel over een periode 2 jaar. Wel moet er opgemerkt worden dat hoewel het percentage stabiel bleef, er wel een uitwisseling was tussen de positief en negatief gescreende personen (15, 39, 86). De AOSI daarentegen scoorde sterk lager na 12 maanden (45).

Er is een verhoogd risico op een positieve screeningstest bij kinderen met een ernstige beperking zoals motorische, visuele, gehoor en cognitieve stoornissen. Indien deze kinderen werden uitgesloten uit de analyse, was er nog steeds een verhoogd risico bij preterme kinderen ten opzichte van de à terme controlepopulatie. De validiteit van de M-CHAT kan lager zijn bij preterme kinderen zijn ten opzichte van de à terme populatie, waar deze beperking minder voorkomen. Een opvolg gesprek bij de M-CHAT kan helpen om een onderscheid te maken tussen de terecht en vals positieve screeningsresultaten en zo de specificiteit van de test te verhogen (38, 64, 87).

Naaste M-CHAT en AOSI werden ook andere screeningstesten werden geëvalueerd bij preterme kinderen. De ITSP heeft de hoogste specificiteit ten opzichte van de M-CHAT en CBCS, terwijl de CBCS de hoogste sensitiviteit heeft (41, 42). De SCQ heeft algemeen een goede sensitiviteit en specificiteit. De BITSEA en PDD-ST-II-DCS hadden een lagere sensitiviteit en specificiteit (43, 44).

4.2 Prevalentie

Er lijkt een verband te zijn tussen vroeggeboorte en het voorkomen van ASS (46-51, 53-56).

Meerdere studies toonden een significant verhoogd risico op ASS aan bij pretermen (49-51, 53).

Deze bevindingen worden bekrachtigd door de meta-analyse van Wang et al. die prenatale, perinatale en postnatale factoren in rekening bracht. Deze meta-analyse vergeleek 37 634 kinderen met ASS met 12 081 416 kinderen zonder ASS en vond bij preterme geboorte (<37 weken) een relatief risico van 1,31 (95%BI 1,16-1,48) (88). Twee studies vonden een geen associatie tussen ASS en vroeggeboorte(47, 52). Volgens Matheis et al. was dit mogelijk omdat de preterme groep vergeleken werd met kinderen met andere ontwikkelingsstoornissen en niet met een à terme controlegroep (47).

Er zijn verschillen te bemerken naargelang de graad van vroeggeboorte. Het risico op ASS neemt toe met een afnemende zwangerschapsduur (34, 39, 61, 62, 65, 66).

Bij extreem preterme kinderen is het bijgevolg sterkst verhoogd (34, 39, 40, 57-62).

In matig/late preterme groep kon men bij de matige vroeggeboren kinderen een verhoogd risico terugvinden. Indien men de groepen opsplijste, zag men dat er hoger percentage van late preterme groep een ASS diagnose hadden, ten opzichte van de matig preterme groep. Dit laatste spreekt de hypothese tegen dat het risico stijgt met dalende zwangerschapsduur (61, 64).

Bij het bespreken van onderzoeksresultaten treden er verschillende moeilijkheden op. Zo worden er vaak verschillende afkapwaarden gebruikt. Het interpreteren en vergelijken van onderzoeksresultaten wordt zo bemoeilijkt (66).

Een andere beperking in de vergelijking van verschillende artikels, is het gebruik van verschillende statische parameters. Zo kunnen OR en RR niet zomaar als gelijk beschouwd worden. In Case-control en cohorte studies kan de OR echter als benadering van de RR beschouwd worden, indien de onderzochte aandoening in de niet-blootgestelde groep in minder dan 10% van de gevallen optreedt (89).

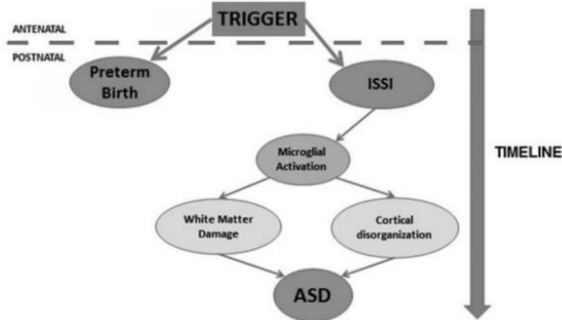
Een moeilijkheid bij het gebruik van zwangerschapsduur is de bepaling van de exacte duur. Indien men enkel gebruik maakt van de laatste menstruatie, kan vroeggeboorte onderschat worden tot in 35% van de gevallen (77).

4.3 Mechanisme

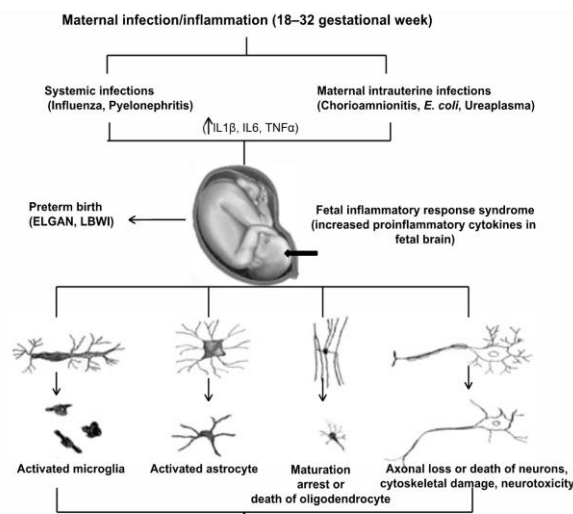
Er zijn verschillende hypothesen die de associatie tussen vroeggeboorte en ASS kunnen verklaren. Een mogelijke piste is de transiënte hypothyroxinemie bij preterm geboren kinderen. Er is frequent een laag thyroxinegehalte aanwezig bij preterme kinderen. Hoe korter de zwangerschapsduur, hoe lager de thyroxinewaarden in de eerste week na de geboorte. Men zag dat kinderen met een lage thyroxinescore een hoger risico hadden op ASS (RR 2,5 95% BI 0,7-8,4). Dit resultaat was echter niet significant (90).

Vroeggeboorte en ASS kunnen veroorzaakt worden door dezelfde trigger, te zien in [Figuur 13](#).

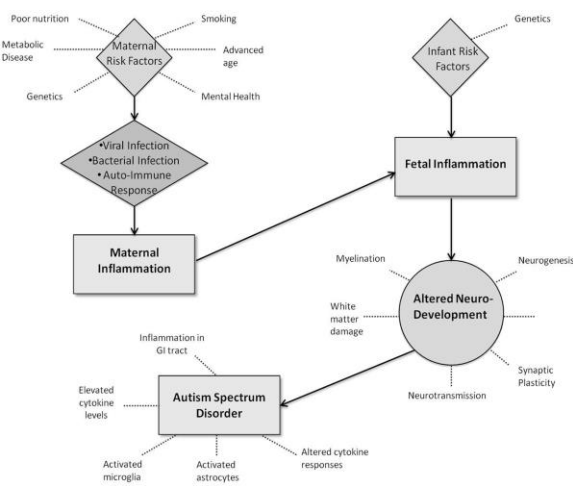
Deze trigger zet een foetale immuunrespons in werking en geeft aanleiding tot een intermitterende



Figuur 13: Gemeenschappelijke trigger ASS en vroeggeboorte (91)



Figuur 12: Inflammatoire status foetus (94)



Figuur 11: Maternele en foetale inflammatie en ASS (95)

of blijvende inflammatoire toestand (Intermittent or Sustained Systemic Inflammation (ISSI)) (91).

Preterme kinderen kunnen gevoelig zijn voor die inflammatoire omstandigheden, omdat tijdens het tweede trimester hun hersenen kwetsbaar zijn (92).

Deze inflammatoire toestand veroorzaakt een cascade. De verhoogde expressie van pro-inflammatoire cytokines en andere mediators van inflammatie kunnen problemen veroorzaken bij de hersenontwikkeling (93). Cytokines zorgen voor een rekrutering van cellen die een rol hebben in de reparatie en bescherming van de hersens.

Deze kunnen echter ook neurologische abnormaliteiten veroorzaken via activatie van onder andere gliale microgliacellen. De activatie van de gliale cellen verhinderen de migratie neuronen naar de corticale zone. Dit kan een verklaring zijn voor de gewijzigde

hersenconnectiviteit bij ASS (91). Het effect van de verhoogde foetale inflammatoire status is weergegeven op [Figuur 12](#). Hierop is te zien hoe de verhoogde inflammatie een grote impact heeft op het kind.

Eenzijds heeft de inflammatie een negatieve invloed op de microglia, astrocyten, oligodendrocyten en heeft aanleiding tot axonaal verlies. Anderzijds kan een inflammatoire status aanleiding geven tot vroeggeboorte. Beiden kunnen mogelijks stoornissen geven op vlak van motoriek, cognitie, gedrag en zelfs psychiatrische stoornissen, waaronder ASS ([Figuur 11](#)) (94, 95).

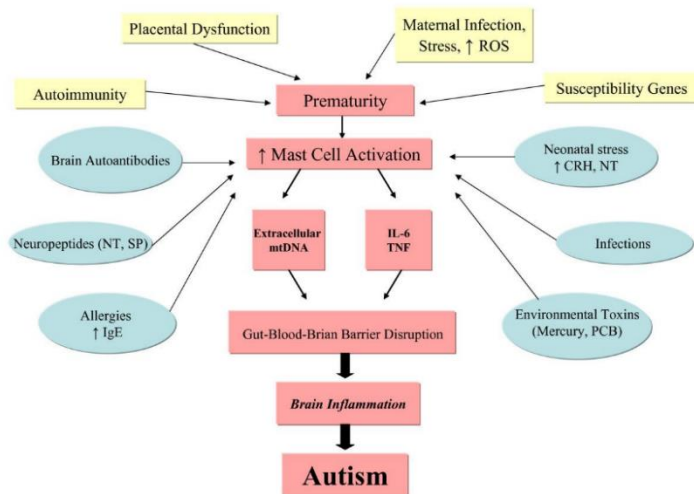
Er is een verhoogde concentratie van pro-

inflammatoire proteïnes (IL-6, IL-8 En TNF-alfa) bij kinderen met ASS geboren voor 28 weken. De afwezigheid van neurotrofische en anti-inflammatoire proteïnes, verhoogt het risico op een

ASS (96).

Het is mogelijk dat vroeggeboorte het kind meer vatbaar maakt voor mastcelactivatie, via allergische, omgeving, infectieuze of stressgerelateerde triggers. Deze activatie kan aanleiding geven tot doorbreken van darm-bloed-hersenbarrière en een inflammatoire status ter hoogte van de hersenen veroorzaken. Het voorgestelde

mechanisme is te zien in *Figuur 14* (97).



Figuur 14: Mastcelactivatie, vroeggeboorte en ASS (97)

Postnataal testosteron kan ook mogelijks een rol spelen bij vroeggeboorte en ASS. Premature kinderen hebben een hogere postnatale waarde van gonadotropine en testosteron. Dit is ten gevolge van een langere activatie van de hypothalame-hypofysaire-gonadale-as en ook langere activiteit van foetale Leydig-cellen. De verhoogde concentratie kan verschillende gevolgen hebben: kleinere hersenvolumes, gedaalde axonale samenhang, myelinsiatie en microstructurele connectiviteit. Deze veranderingen zijn vooral op te merken bij preterme kindere van het mannelijke geslacht (98). Dit kan mogelijk een verklaring zijn voor de ongelijke verdeling op basis van geslacht bij ASS bij vroeggeboorte.

De omgeving neonatale intensieve zorgunit zou een nadelig effect kunnen hebben op de fysiologische, emotionele en sociale maturiteit met mogelijk negatieve gevolgen voor de neurologische ontwikkeling van het kind(63).

Bij preterme geboren kinderen met een autismespectrumstoornis zijn er afwijkingen te zien op macroscopisch niveau van de hersenen. Deze abnormaliteiten kunnen al aangetoond worden op MRI vooraleer de eerste symptomen optreden. Er is een daling van het volume van regio's die vaak betrokken zijn met ASS. Dit is het geval in de temporale, occipitale, insulaire en limbische regio. Deze spelen een belangrijke rol in aandacht, sociale vaardigheden en gedrag (99). Bij kinderen met ASS worden er bij post-mortem autopsie afwijkingen gevonden in de structuur van het cerebellum. Het cerebellum is echter ook frequent beschadigd bij vroeggeboorte (100).

Op volwassenleeftijd is er bij preterm geboren kinderen met ASS karakteristieken, een daling van het witte stof volume (99).

4.4 Impact op populatie

Autismespectrumstoornissen ten gevolge van vroeggeboorte zijn mogelijks niet de oorzaak van stijging van ASS prevalentie (67, 68). De rol van preterme geboorte op het voorkomen ASS neemt af met de jaren. Dit kan mogelijk verklaard worden door een stijging van ASS bij de terme populatie. Een andere mogelijke verklaring is de neonatale morbiditeit. De betere neonatale zorgen zouden de neonatale morbiditeit doen dalen en bijgevolg het risico op ASS (68).

Indien er een schatting gemaakt wordt van de impact voor verschillende zwangerschapsfactoren, waaronder vroeggeboorte, waren deze factoren maar voor 1% verantwoordelijk voor de gestegen prevalentie van ASS (101).

4.5 Fenotype

Bij onderverdeling van subdiagnoses, ziet men dat zowel childhood autisme en PDD-NOS geassocieerd zijn met vroeggeboorte (63). Er werd echter geen enkele associatie gevonden tussen syndroom van Asperger en vroeggeboorte. Dit komt mogelijk door een andere etiologie van de aandoening, waarbij geboortekenmerken zoals vroeggeboorte en geboortegewicht een minder belangrijke rol spelen (48, 63).

Kinderen met ASS die prematuur geboren waren, hadden een grotere kans op afwijkend gedrag op vlak van restrictief, repetitief en stereotype gedrag, communicatie en sensoriele abnormaliteiten en niet zo zeer problemen bij sociaal verwantschap (69). Matheis et al. vond dat er minder risico was op stoornissen van het cognitief domein en het sociaal domein (47). Dit werd tegengegaan in verschillende andere artikels waarbij gesteld werd dat preterme kinderen met laag geboortegewicht, at risk waren voor problemen van de sociale vaardigheden (102). Taal was frequent gestoord en wijst op een aantasting op communicatief vlak (15, 46, 70, 71). Er is geen eenduidigheid welke aspecten van ASS het frequentste voorkomen bij vroeggeboorte.

Uit verschillende artikels bleek dat bij preterme kinderen met ASS, er een impact is op de intelligentie. Het IQ van personen met een ASS die prematuur geboren waren, was lager dan diegene die à term geboren waren (72). Er was een verhoogd risico op het gelijktijdig voorkomen van mentale retardatie en ASS bij kinderen die preterm geboren waren (62, 70, 72, 73). Er is een verhoogd risico op een mentale retardatie bij vroeggeboorte en dit kan de hogere prevalentie van mentale retardatie en ASS bij pretermen beïnvloeden. Mogelijk hebben obstetrische complicaties

zoals vroeggeboorte zelf een sterker effect op het voorkomen van mentale retardatie dan op ASS (72).

Er is een hoger risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen en cognitieve stoornissen bij preterme kinderen met ASS (74). Dit is mogelijks ten gevolge van neurologische schade van vroeggeboorte, maar aangezien preterm geboren kinderen zonder ASS een lager risico vertoonden, klopt dit niet volledig (61). Gedragsstoornissen zoals aandachtsstoornissen, hyperactiviteit/impulsiviteit, opstandige gedrag of antisociaal gedrag kwamen frequenter voor. Deze geassocieerde aandoeningen komen ook in hogere mate voorbij de terme populatie met ASS (70). Er werd een verhoogd voorkomen van ADHD opgemerkt bij vroeggeboren kinderen met ASS die prematuur geboren waren. Vroeggeboorte wordt als risicofactor beschouwd voor zowel ASS en ADHD (71, 103).

Slaapapnoe kwam frequenter voor bij preterme kinderen met ASS. Vroeggeboorte is sterk geassocieerd met ademhalingsstoornissen tijdens het slapen, maar slaapapnoe is ook geassocieerd met cognitieve en gedragsstoornissen bij kinderen (71).

4.6 Beïnvloedende factoren

4.6.1 Geboortegewicht

Een laag geboortegewicht gaat vaak gepaard met vroeggeboorte en wordt soms gebruikt als indicator voor vroeggeboorte, om de foutenmarge op zwangerschapsduur te omzeilen. Het kan echter ook een indicator zijn voor een groeivertraging in plaats van vroeggeboorte.

Geboortegewicht is een risicofactor onafhankelijk van vroeggeboorte, maar heeft ook een versterkend effect op de associatie tussen vroeggeboorte en ASS (47, 60, 63, 66, 75). Matheis et al. vond dat indien vroeggeboorte gecorrigeerd werd voor geboortegewicht, het verband tussen vroeggeboorte en ASS wegviel. Er is dus mogelijk een sterke impact van een laag geboortegewicht (46-48). Vroeggeboorte en zeer laag geboortegewicht en ASS hebben mogelijk gelijkaardig neurologische ontwikkelingsantecedenten met blootstelling aan infectie, nutritionele tekorten, hypoxie en obstetrische insulten (63).

Maar niet enkel het geboortegewicht op zich is van belang, maar ook mogelijke achteruitgang van foetale groei speelt een rol. Oorzaken die leiden tot slechte intra-uteriene groei, kunnen leiden tot ASS of geassocieerde condities (61).

Dysmaturiteit is een risicofactor voor ASS indien er geen rekening wordt gehouden met preterme geboorte (63, 75, 76). Dysmaturiteit is ook een onafhankelijke risicofactor (61). Een macrosomie kan het effect van vroeggeboorte op ASS verminderen (77).

Een mogelijke verklaring voor de link van dysmaturiteit en ASS, is een gemeenschappelijke trigger die zowel groeivertraging en ASS veroorzaakt. Placentaire insufficiëntie gekenmerkt door een gebrekkige aanvoer van voedingstoffen en zuurstof en bijgevolg acidose, brengt een verhoogd risico op een hypoxische ischemische encefalopathie en een intravasculaire bloeding met zich mee. Dit zorgt voor een slechtere neurocognitieve ontwikkeling (77). Dysmaturiteit is ook mogelijk een marker van andere pathologieën die een verhoogd risico veroorzaken op ASS zoals pre-eclampsie, infecties tijdens de zwangerschap en foetale hypoxemie (63). Kinderen die met macrosomie en preterm geboren worden, hebben minder risico op onder andere intraventriculaire bloeding en mindere risico neurologische pathologieën. Dit zou het mogelijk beschermende effect van macrosomie bij preterme kinderen kunnen verklaren (77).

4.6.2 Geslacht

In de à terme populatie komt ASS frequenter voor bij kinderen van het mannelijke geslacht (4). De geslachtsverhouding is bij premature kinderen minder uitgesproken in vergelijking met hun terme populatie. De geslachtsverhouding nam af, met afnemende zwangerschapsduur. Er bleef wel nog steeds een hoger risico merkbaar bij kinderen van het mannelijke geslacht (39, 57, 60, 61, 70, 77-79)

Er wordt gespeculeerd dat ASS bij preterm geboren kinderen meer neigt naar het syndroom of medisch veroorzaakt ASS, waarbij de geslachtsverhouding gelijk is, ten opzichte van de idiopathische vorm, die frequenter voorkomt bij jongens (69).

4.6.3 Neonatale morbiditeit

Er zijn verschillende pathologieën die zowel het risico op diagnose en positieve screening kunnen verhogen bij pretermen. Eén studie vond dat bij correctie van onder andere neonatale morbiditeit, het verband tussen ASS en vroeggeboorte niet significant was (76).

Er is een verhoogd risico bij chorioamnionitis (57). Chorioamnionitis komt voor bij ongeveer 25%-40% van de zwangerschappen en gaat gepaard met een stijging van inflammatoire markers in bloed en CVS. Het kan witte-hersenschade veroorzaken en zo aanleiding geven tot ASS (92). Ook een positieve bloedcultuur binnen de 72u na de geboorte werd vaker teruggevonden (15). Dit wordt ondersteund door de hypothese dat ASS bij preterme kinderen samengaat met inflammatie.

Ook hersenbloeding en hersenverlamming kwamen frequenter voor. Zowel CBCL, M-CHAT en SCQ waren vaker positief bij kinderen met cerebrale hemorrhagische schade bij preterme kinderen (104). Een abnormale craniale echo werd ook vaker gevonden (15). Hersenbloeding en

hersenverlamming komen frequenter voor bij vroeggeboorte. De schade die hierbij dan optreedt aan de hersenen is een mogelijke reden voor de associatie met ASS (35, 105).

Er is ook sprake van een verhoogde SNAP-II score. Deze score voorspelt niet alleen de mortaliteit, maar ook de morbiditeit bij de kinderen zoals respiratoire dysfunctie, retinopathie en intraventriculaire bloedingen. Systemische inflammatie bij preterme kinderen, maakt hen gevoeliger voor verschillende aandoeningen die worden herkend door de SNAP-II score. De associatie zou dan mogelijk verklaard kunnen worden door inflammatoire status bij de preterme kinderen (80).

Preterm geboren kinderen met ASS werden frequenter blootgesteld aan high frequency ventilatie en hadden vaker bronchopulmonale dysplasie ten opzichte van preterme geboren kinderen zonder ASS (15).

4.7 Preventie/behandeling

Geen enkele van de voorgestelde therapieën, brengt een duidelijke afname in ASS bij preterm geboren kinderen met zich mee. Enkel Ω -3 en Ω -6 therapie had mogelijks een positief effect op de outcome, maar dit was niet merkbaar bij alle screeningstesten (82-85). Deze therapie is gebaseerd op het anti-inflammatoir effect van de Ω -3 en Ω -6 vetzuren en ook op het feit dat DHA (een bijproduct van de vetzuren) een belangrijke invloed heeft op neurotransmitters, synaptogenese, neuroplasticiteit en ook het anti-inflammatoir proces (82).

4.8 Opmerkingen

Bij de gebruikte onderzoeksmethode is er mogelijk bias opgetreden. Er kunnen recent toegevoegde artikels gemist worden, want de zoekopdracht werd voor het laatst uitgevoerd op 5/10/2018. De inhoud van de artikels werd gescand op basis van de titel en abstract. Hier kunnen mogelijk fouten in geslopen zijn met als gevolg dat relevante artikels onterecht uitgesloten werden.

Er werden enkel artikels gebruikt waarvan de volledige tekst beschikbaar was via UGent. Zo kunnen er mogelijk nuttige artikels uitgesloten zijn wanneer deze enkel tegen betaling verkrijgbaar waren. Ook werden enkel artikels in het Engels geselecteerd.

Andere mogelijke beperkingen bij de zoekopdracht, was de zoektocht met term "preterm birth" in plaats van perinatale factoren. Op die manier werden mogelijke oudere artikels waarbij "preterm birth" niet specifiek benoemd werd, gemist. Dit was vooral bij oudere studies het geval.

5 Conclusie

Er schijnt een verband te zijn tussen vroeggeboorte en ASS. Dit verband neemt af bij een toenemende zwangerschapsduur. Een screening bij de preterme populatie kan helpen om deze kinderen met ASS vroeg te ontdekken en zo een goede opvolging te voorzien. Wel moet men rekening houden de mogelijke vals positieve resultatenscreeningsresultaten bij preterm geboren kinderen. Het verband tussen ASS en vroeggeboorte is waarschijnlijk niet de oorzaak voor de stijging van ASS in populatie. ASS bij preterm geboren kinderen blijkt vaak gepaard te gaan met andere stoornissen. Wat het fenotype betreft, zijn de resultaten niet eenduidig en dient er hier in toekomst nog verder onderzoek naar te gebeuren.

In de toekomst dient er meer rekening gehouden te worden met de gebruikte afkapwaarde, om zo een vergelijking van verschillende studies mogelijk te maken. Ook de impact van zowel geboortegewicht en groeivertraging dient afzonderlijk onderzocht te worden. Er zijn nog geen duidelijk preventieve opties voorhanden, wat eveneens verder onderzoek vraagt.

6 Referenties

1. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual review of clinical psychology*. 2014;10:193-212.
2. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Fifth Edition [E-book]*. 2013 [Fifth edition] Opgehaald op 15 november 2017, van <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>.
3. Association AP. *Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders DSM library*2018.
4. Constantino JN, Charman T. Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):279-91.
5. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):524-30.
6. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61(3):1-19.
7. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
8. Noens I. Naar een autismevriendelijk Vlaanderen: aanbevelingen van de taskforce autisme in opdracht van minister Jo Vandeurzen In: Kabinet van Vlaams minister van Welzijn, Gezin Ve, editors. 2015.
9. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):418-25.
10. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
11. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet*. 2009;374(9701):1627-38.
12. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095-102.
13. DiLalla LF, McCrary M, Diaz E. A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2017;175(3):354-61.
14. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper SA, McManus S, Scott FJ, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *Br J Psychiatry*. 2016;209(6):498-503.
15. Pritchard MA, de Dassel T, Beller E, Bogossian F, Johnston L, Paynter J, et al. Autism in Toddlers Born Very Preterm. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20151949.
16. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10146):508-20.
17. Ecker C, Schmeisser MJ, Loth E, Murphy DG. Neuroanatomy and Neuropathology of Autism Spectrum Disorder in Humans. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017;224:27-48.
18. Matson ML, Matson JL, Beighley JS. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil*. 2011;32(6):2304-8.
19. The International classification of diseases, clinical modification U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Health Care Financing Opgehaald op 27 november 2017, van <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>.
20. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
21. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of reproductive immunology*. 2017;119:62-6.

22. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):31-8.
23. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.
24. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *Jama*. 2011;306(11):1233-40.
25. Wang J, Zeng Y, Ni ZM, Wang G, Liu SY, Li C, et al. Risk factors for low birth weight and preterm birth: A population-based case-control study in Wuhan, China. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2017;37(2):286-92.
26. Watson LF, Rayner JA, Forster D. Identifying risk factors for very preterm birth: a reference for clinicians. *Midwifery*. 2013;29(5):434-9.
27. Azad K, Mathews J. Preventing newborn deaths due to prematurity. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;36:131-44.
28. Hannah M. Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour? *Lancet*. 2001;357(9261):973-4.
29. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):1020-37.
30. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
31. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics*. 2017;140(6).
32. MacDonald H. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2002;110(5):1024-7.
33. Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301(21):2225-33.
34. D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Langstrom N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1231-40.
35. Vohr BR, Allen M. Extreme prematurity--the continuing dilemma. *N Engl J Med*. 2005;352(1):71-2.
36. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thebaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(10):736-46.
37. Kim SH, Joseph RM, Frazier JA, O'Shea TM, Chawarska K, Allred EN, et al. Predictive Validity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) Born Very Preterm. *J Pediatr*. 2016;178:101-7 e2.
38. Luyster RJ, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Allred EN, Leviton A. The Modified Checklist for Autism in Toddlers in extremely low gestational age newborns: individual items associated with motor, cognitive, vision and hearing limitations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(4):366-76.
39. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):514-20.
40. Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2009;154(4):535-40 e1.
41. Dudova I, Markova D, Kasparova M, Zemankova J, Beranova S, Urbanek T, et al. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1,500 grams. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:2201-8.
42. Dudova I, Kasparova M, Markova D, Zemankova J, Beranova S, Urbanek T, et al. Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:277-82.

43. Johnson S, Hollis C, Hennessy E, Kochhar P, Wolke D, Marlow N. Screening for autism in preterm children: diagnostic utility of the Social Communication Questionnaire. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):73-7.
44. Boone KM, Brown AK, Keim SA. Screening Accuracy of the Brief Infant Toddler Social-Emotional Assessment to Identify Autism Spectrum Disorder in Toddlers Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Child Psychiatry & Human Development*. 2018;49(4):493-504.
45. Yaari M, Yitzhak N, Harel A, Friedlander E, Bar-Oz B, Eventov-Friedman S, et al. Stability of early risk assessment for autism spectrum disorder in preterm infants. *Autism*. 2016;20(7):856-67.
46. Gray PH, Edwards DM, O'Callaghan MJ, Gibbons K. Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. *Early Human Development*. 2015;91(4):271-6.
47. Matheis M, Matson JL, Burns CO. Premature Birth, Low Birth Weight, and Positive Screening for Autism Spectrum Disorder in an Early Intervention Sample. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2018;30(5):689-705.
48. Haglund NGS, Kallen KBM. Risk factors for autism and Asperger syndrome Perinatal factors and migration. *Autism*. 2011;15(2):163-83.
49. Maramara LA, He W, Ming X. Pre-and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *Journal of Child Neurology*. 2014;29(12):1645-51.
50. Mamidala MP, Polinedi A, P TVP, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil*. 2013;34(9):3004-13.
51. Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, Van Der Gaag RJ, et al. Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders: Differences in pre- and perinatal risk factors. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013;43(7):1505-16.
52. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M. Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism*. 2005;9(5):487-94.
53. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry Res*. 2014;220(1-2):410-7.
54. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(6):595-601.
55. Treyvaud K, Ure A, Doyle LW, Lee KJ, Rogers CE, Kidokoro H, et al. Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: rates and predictors. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013;54(7):772-9.
56. Fezer GF, De Matos MB, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PBN. Perinatal features of children with autism spectrum disorder. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017;35(2):130-5.
57. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Jr., Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008;121(4):758-65.
58. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children. *Journal of Pediatrics*. 2010;156(4):525-31.e2.
59. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric Disorders in Extremely Preterm Children: Longitudinal Finding at Age 11 Years in the EPICure Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(5):453-63.e1.
60. hoeHwang YS, Weng SF, Cho CY, Tsai WH. Higher prevalence of autism in Taiwanese children born prematurely: a nationwide population-based study. *Res Dev Disabil*. 2013;34(9):2462-8.
61. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(1):20-5.
62. Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, Heeren T, Hirtz D, Paneth N, et al. Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res*. 2017;10(2):224-32.

63. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2012;161(5):830-6.
64. Guy A, Seaton SE, Boyle EM, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatr.* 2015;166(2):269-75 e3.
65. Xie S, Heuvelman H, Magnusson C, Rai D, Lyall K, Newschaffer CJ, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders with and without Intellectual Disability by Gestational Age at Birth in the Stockholm Youth Cohort: a Register Linkage Study. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2017;31(6):586-94.
66. Leavey A, Zwaigenbaum L, Heavner K, Burstyn I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *Journal of Pediatrics.* 2013;162(2):361-8.
67. Schieve LA, Tian LH, Baio J, Rankin K, Rosenberg D, Wiggins L, et al. Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Ann Epidemiol.* 2014;24(4):260-6.
68. Atladottir HO, Schendel DE, Henriksen TB, Hjort L, Parner ET. Gestational Age and Autism Spectrum Disorder: Trends in Risk Over Time. *Autism Research.* 2016;9(2):224-31.
69. Wong HS, Huertas-Ceballos A, Cowan FM, Modi N, Med Neonates Investigator G. Evaluation of Early Childhood Social-Communication Difficulties in Children Born Preterm Using the Quantitative Checklist for Autism in Toddlers. *Journal of Pediatrics.* 2014;164(1):26-+.
70. Verhaeghe L, Dereu M, Warreyn P, De Groote I, Vanhaesebrouck P, Roeyers H. Extremely Preterm Born Children at Very High Risk for Developing Autism Spectrum Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(5):729-39.
71. Bowers K, Wink LK, Pottenger A, McDougale CJ, Erickson C. Phenotypic differences in individuals with autism spectrum disorder born preterm and at term gestation. *Autism.* 2015;19(6):758-63.
72. Schieve LA, Baio J, Rice CE, Durkin M, Kirby RS, Drews-Botsch C, et al. Risk for cognitive deficit in a population-based sample of U.S. children with autism spectrum disorders: variation by perinatal health factors. *Disabil Health J.* 2010;3(3):202-12.
73. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Heeren T, Frazier JA, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):304 e1- e16.
74. Hirschberger RG, Kuban KCK, O'Shea TM, Joseph RM, Heeren T, Douglass LM, et al. Co-occurrence and Severity of Neurodevelopmental Burden (Cognitive Impairment, Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorder, and Epilepsy) at Age Ten Years in Children Born Extremely Preterm. *Pediatric Neurology.* 2018;79:45-52.
75. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, Kogan MD, Yeargin-Allsopp M, Visser S, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol.* 2016;26(4):267-74.
76. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics.* 2009;124(5):e817-25.
77. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):314 e1-9.
78. Zachor DA, Ben-Shachar S, Ben-Itzhak E. Do risk factors for autism spectrum disorders affect gender representation? *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2013;7(11):1397-402.
79. Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics.* 2008;121(6):1155-64.

80. Logan JW, Dammann O, Allred EN, Dammann C, Beam K, Joseph RM, et al. Early postnatal illness severity scores predict neurodevelopmental impairments at 10 years of age in children born extremely preterm. *Journal of Perinatology*. 2017;37(5):606-14.
81. Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: An 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(6):564-72.
82. Boone KM, Gracious B, Klebanoff MA, Rogers LK, Rausch J, Coury DL, et al. Omega-3 and -6 fatty acid supplementation and sensory processing in toddlers with ASD symptomology born preterm: A randomized controlled trial. *Early Human Development*. 2017;115:64-70.
83. Keim SA, Gracious B, Boone KM, Klebanoff MA, Rogers LK, Rausch J, et al. ω -3 and ω -6 fatty acid supplementation may reduce autism symptoms based on parent report in preterm toddlers. *Journal of Nutrition*. 2018;148(2):227-35.
84. Sheppard KW, Boone KM, Gracious B, Klebanoff MA, Rogers LK, Rausch J, et al. Effect of Omega-3 and -6 Supplementation on Language in Preterm Toddlers Exhibiting Autism Spectrum Disorder Symptoms. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017;47(11):3358-69.
85. Bakian AV, Bilder DA, Korgenski EK, Bonkowsky JL. Autism Spectrum Disorder and Neonatal Serum Magnesium Levels in Preterm Infants. *Child Neurol Open*. 2018;5:2329048x18800566.
86. Gray PH. M-CHAT autism screening may be inaccurate among toddlers born very preterm. *Journal of Pediatrics*. 2017;182:401-4.
87. Wong HS, Huertas-Ceballos A, Cowan FM, Modi N. Evaluation of early childhood social-communication difficulties in children born preterm using the Quantitative Checklist for Autism in Toddlers. *J Pediatr*. 2014;164(1):26-33 e1.
88. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6696.
89. Viera AJ. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South Med J*. 2008;101(7):730-4.
90. Korzeniewski SJ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Levy SE, et al. Association between transient hypothyroxinaemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort: An exploratory study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2013;27(2):182-7.
91. Erdei C, Dammann O. The Perfect Storm: Preterm Birth, Neurodevelopmental Mechanisms, and Autism Causation. *Perspect Biol Med*. 2014;57(4):470-81.
92. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJO. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Frontiers in Neuroscience*. 2013(7 JUL).
93. Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 2):26R-33R.
94. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2012;67(4):287-94.
95. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci*. 2013;7:123.
96. Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Leviton A, Kuban KCK, Investigators ES. Elevated protein concentrations in newborn blood and the risks of autism spectrum disorder, and of social impairment, at age 10 years among infants born before the 28th week of gestation. *Translational psychiatry*. 2018;8.
97. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. *BMC Pediatr*. 2012;12:89.

98. Rice TR. Postnatal testosterone may be an important mediator of the association between prematurity and male neurodevelopmental disorders: a hypothesis. *Int J Adolesc Med Health*. 2017;29(2).
99. Padilla N, Eklof E, Martensson GE, Bolte S, Lagercrantz H, Aden U. Poor Brain Growth in Extremely Preterm Neonates Long Before the Onset of Autism Spectrum Disorder Symptoms. *Cerebral Cortex*. 2017;27(2):1245-52.
100. Limperopoulos C. Extreme prematurity, cerebellar injury, and autism. *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(1):25-9.
101. Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee LC, Fitzgerald R, et al. Have Secular Changes in Perinatal Risk Factors Contributed to the Recent Autism Prevalence Increase? Development and Application of a Mathematical Assessment Model. *Annals of Epidemiology*. 2011;21(12):930-45.
102. Pyhala R, Hovi P, Lahti M, Sammallahti S, Lahti J, Heinonen K, et al. Very low birth weight, infant growth, and autism-spectrum traits in adulthood. *Pediatrics*. 2014;134(6):1075-83.
103. Say GN, Karabekiroğlu K, Babadağı Z, Yüce M. Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics International*. 2016;58(4):265-9.
104. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*. 2007;120(3):584-93.
105. Limperopoulos C, Sullivan N, Du Plessis A. Prevalence of autism spectrum disorders in ex-preterm survivors of cerebellar injury. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010;52:31-2.
106. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(2):129-41.
107. Stephens BE, Bann CM, Watson VE, Sheinkopf SJ, Peralta-Carcelen M, Bodnar A, et al. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33(7):535-41.
108. Marvin AR, Marvin DJ, Lipkin PH, Law JK. Analysis of Social Communication Questionnaire (SCQ) Screening for Children Less Than Age 4. *Curr Dev Disord Rep*. 2017;4(4):137-44.
109. McEwen FS, Stewart CS, Colvert E, Woodhouse E, Curran S, Gillan N, et al. Diagnosing autism spectrum disorder in community settings using the Development and Well-Being Assessment: validation in a UK population-based twin sample. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(2):161-70.
110. Bacquer DD, Clays E. Odds Ratio: uit METHODOLOGIE VAN HET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK: PARTIM EPIDEMIOLOGIE Universiteit Gent, 2016; 40.

7 Bijlagen

Bijlage 1: Frequent gebruikte afkortingen

- ASS: Autismespectrumstoornis
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
- HR: Hazard Ratio
- ICD: International Classification of Diseases
- OR: Odds Ratio
- PAF: Population Attributable Fraction
- PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified
- PR: Prevalentie Ratio
- RR: Relatieve risico
- VN: Vals Negatief
- VP: Vals Positief

Bijlage 2: Screeningstesten

- AOSI
De “Autism Observation Scale for Infants” is een vragenlijst die bestaat uit 18 items en wordt gebruikt voor het opsporen van ASS bij kinderen tussen 6 en 18 maanden. Verschillende domeinen worden onderzocht met deze screeningstest zoals visuele aandacht, sociale communicatie, spel en sensorische motorische ontwikkeling. Elk domein wordt gescoord op een schaal van 3. Een positieve screeningstest bestaat uit een score van 9 of meer (45).
- ASSQ
De “Autism Spectrum Screening Questionnaire” “is een vragenlijst die bestaat uit 27 items. Hiermee word er gescreend naar symptomen typisch voor ASS bij kinderen en adolescenten met normale intelligentie of milde mentale retardatie. Een screeningstest is positief voor ASS indien de score hoger is dan 19, indien hij door de ouders van het kind is ingevuld. Indien hij door een onderwijzer wordt ingevuld, is de cutoff waarde 22 (106).
- BISCUIT-Part1
De “Baby and Infant Screen for Children with aUtism Traits- Part 1” is opgebouwd om de symptomen van ASS na te gaan bij zuigelingen en kleuters. Verzorgers vullen 62 items in en indien het kind een score behaalt van 17 of meer, is de screeningstest positief (47).
- BITSEA
De “Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment” screeningstest bestaat uit een 42-delige vragenlijst. Deze vragen betreffen domeinen van sociale, emotionele en gedragsproblematiek. Alle subcategorieën geven aanleiding tot een totale score van B-COMP en B-PROB. Items uit de beide groepen worden gebundeld in de D-ASD. Hoe hoger de score op de D-ASD, hoe meer symptomen van ASS aanwezig zijn. De BITSEA had origineel als doel om de sociaal-emotionele ontwikkeling bij kinderen na te gaan en niet zozeer een risico op ASS (44).

- ESAT
De “Early Screening of Autistic Trait” screeningstest bestaat uit 14 items. Deze vragenlijst focust vooral op sociale en communicatieve ontwikkeling (51).
- M-CHAT
De “Modified Checklist for Autism in Toddlers” wordt zeer frequent gebruikt als screeningsmethode bij zowel à terme en preterme kinderen tussen 16 en 30 maanden oud. Deze checklist bestaat uit 23 ja-nee-vragen, waarvan 6 vragen grotere impact hebben op de uitkomst, de zogenoemde kritische items. De vragenlijst wordt door de ouders ingevuld. De positief voorspellende waarde voor de M-CHAT zonder verder onderzoek wordt geschat op 0,36 (46).
- PDD-ST-II
De “Pervasive developmental disorder screening test-II” wordt gebruikt als screeningstest voor ASS. Er kan een onderscheid gemaakt worden met andere stoornissen zoals een mentale retardatie, ADHD en een vertraging van de taalontwikkeling. De vragenlijst bestaat uit 14 vragen. Vanaf een score van 5 of meer is er een vermoeden voor ASS. De test wordt uitgevoerd bij kinderen tussen 12 en 48 maanden (107).
- Q-CHAT
De “Quantitative Checklist for Autism in Toddlers” screeningstest bestaat uit 25 items. Hoe hoger de score op elk item, hoe hoger de frequentie van het voorkomen van autistische gedrag. De vragen worden beantwoord door de ouders van het kind (69).
- The Response to Joint Attention
Dit is een onderdeel van de ADOS, die gebruikt kan worden als screeningstest voor kinderen tussen 14 en 24 maanden. Hierbij wordt nagegaan of een kind een blik of beweging van de onderzoeker kan volgen. Er is sprake van een positieve test indien het kind enkel kijkt naar een object indien dit voor hen geplaatst wordt of wanneer het kind geen interesse heeft in het object (107).
- The Response to Name
Een ander onderdeel van de ADOS die als screeningstest gebruikt kan worden is de respons to name test. Het kind wordt hierbij 4 keer bij zijn naam geroepen. Indien dit niet

werkt zullen de ouders tweemaal zijn naam roepen. De test is positief indien het kind enkel kort zijn blik verandert of indien hij niet naar ouders of onderzoeker kijkt (107).

- SCQ

De “Social Communication Questionnaire” is een 40-delige vragenlijst. Deze wordt ingevuld door de ouders. Hoe hoger de frequentie van de symptomen van ASS, hoe hoger de uiteindelijke score. Vanaf een score van 15, is de screeningstest positief voor een autismespectrumstoornis (43). De scores worden onderverdeeld op vlak van sociale interactie, communicatie, repetitieve/stereotype gedragingen en ook een totale score (58). De test kan worden afgenomen vanaf een leeftijd van 4 jaar (108).

- SRS

De “Social Responsiveness Scale” vragenlijst bestaat uit 65-item. Een totale score van boven 60 wijst op gedrag van een milde tot ernstige ASS. De test kan uitgevoerd worden bij kinderen van 4 tot en met 18 jaar (70).

- VABS

De “Vineland Adaptive behavior Scale” meet communicatieve, sociale en motorische vaardigheden en elementen van dagelijkse leven bij een leeftijd tussen, 0 en 18 jaar. Een score die meer dan twee standaard deviaties afwijkt van de mediaan, wordt beschouwd als abnormaal (57).

Bijlage 3: Diagnostische testen

- ADOS
De “Autism Diagnostic Observation schedule” is een semi-gestructureerde, gestandariseerde observationele beoordeling. Met behulp van de ADOS kunnen gedragingen geassocieerd met ASS beoordeeld worden. Het kan gebruikt worden bij zowel kinderen, adolescenten en volwassenen (45).
- ADI-R
De “Autism Diagnostic Interview-Revised” is een diagnostisch tool die kan gebruikt worden vanaf een leeftijd van 24 maanden. Tijdens het interview ligt de focus op sociale interactie, communicatie en het herhaald stereotype gedrag bij het kind (37).
- DAWBA
De “Development and Well-Being Assessment” maakt gebruik van online vragenlijsten. De test kan uitgevoerd worden door zowel ouders als professionals. De test op zich neemt ongeveer 20 minuten in beslag en is gebaseerd op ICD-10 en DSM-IV (109).
- CARS
De “Childhood Autism Rating Scale” kan gebruikt worden om de ernst van de pervasieve ontwikkelingsstoornis te bepalen op basis van observaties. De kinderen worden hierbij opgedeeld in 3 groepen: ernstig autisme, mild/matig autisme of geen autisme (54).

Bijlage 4: Overzicht primaire studies

Tabel 1: Overzicht primaire studies

		Studie design	Studiepopulatie (Controlegroep)	Vroeg-geboorte	Screening /diagnose	Onderzoeksdoel	Uitkomst
1.	Atladdottir et al. 2019	Case-control studie	19 020 kinderen met ASS	<37 weken	ICD-9/10	Nagaan of de impact van zwangerschapsduur op ASS verandert is in 30 jaar	-stijging prevalentie vroeggeboorte -toenamen van ASS bij elke onderverdeling van vroeggeboorte (maar kleiner aandeel proportioneel ten gevolge van preterm geboorte) -sterkste associatie preterm en ASS tussen 1980 en 1989 (zowel bij extreem preterm, ernstig en late/moderate)
2.	Bakian et al. 2018	Cohorte studie	4855 kinderen waarvan magnesiumlevels op 24 en 48 u na geboorte gemeten werden	<37 weken	ICD-9	Nagaan protectief effect magnesium voor ASS bij preterm kinderen	-RR ASS met elke stijging neonatale magnesium 1mg/dl = 1,15 (95% BI 0,86-1,53) -risico ASS geassocieerd magnesium level van de neonaten bij moeders met of zonder magnesium toediening =1,21 (95% BI 0,87-1,6) en 0,83 (95% BI 0,41-1,68)
3.	Boone, Brown, and Keim et al. 2018	Cohorte studie	555 kinderen met zwangerschapsduur <30 weken	<30 weken	BITSEA en PDD-ST-II op 18 en 36 maanden /ADOS	Evaluatie van BITSEA en vergelijken met PDD-NOSST-II bij kinderen <30 weken	-specificiteit BITSEA= 0,73 -sensitiviteit BITSEA= 0,70 -specificiteit PDD-ST-II= 0,64 -sensitiviteit PDD-ST-II= 0,73

4.	Boone et al. 2017	RCT	31 kinderen met zwangerschapsduur <29 weken :15 kinderen ontvingen therapie (16 placebo) gebaseerd op Preemie Tots	<30 weken	ITPS PDDST-II BITSEA	Nagaan van het effect Ω -3 en Ω -6 vetzuur supplementatie bij preterme kinderen met ASS symptomen	na 90 dagen -bij zowel interventie en controle een daling van gedragingen -grotere wijziging in ITSP behandelingsgroep (0,08 naar 0,46) ten opzichte van de placebo groep (0,06 naar 0,19) $p > 0.05$
5.	Bowers et al. 2015	Case-control studie	1069 personen met diagnose ASS jonger dan 18 jaar	<37 weken	DSM-IV	Bepalen van het fenotype van jongens en meisjes met ASS die preterm geboren zijn	-slaapapnoe (13% ten opzichte van 3%, $p < 0.0001$) (niet bij meisjes afzonderlijk) -epilepsie (17% ten opzichte van 8,5%, $p = 0.01$) -ADHD (14,9% ten opzichte van 6,6%, $p = 0.005$) -taal: non-verbaal (9,6% ten opzichte van 4,6 %, $p = 0.001$)
6.	Buchmayer, Jogansson et al. 2009	Case-control studie	1216 personen met ASS op leeftijd van 4 jaar	ernstig preterm: <32 weken matig: 32-36 weken	ICD-9/10	Onderzoeken van associatie tussen vroeggeboorte en risico op ASS verklaard kan worden door zwangerschaps- of neonatale complicatie,	-gecorrigeerd voor maternale, zwangerschaps-, geboorte karakteristieken en neonatale morbiditeit OR niet significant in beide categorieën -ongecorrigeerd <32 weken: OR= 2,05 (95% BI: 1,26 –3,34) correctie waaronder dysmatuuriteit: OR= 1,48 (95% BI 0,77–2,84) correctie neonatale complicaties: OR= 0,98 (95% BI 0,45–2,16)

							<p>-ongecorrigeerd 32-36 weken: OR= 1,55 (95% BI: 1,22–1,96)</p> <p>correctie waaronder dysmaturiteit: OR= 1,33 (95% BI 0,98–1,81)</p> <p>+ correctie neonatale complicaties: OR= 1,25 (95% BI 0,90–1,75)</p> <p>- dysmaturiteit OR 1,86 (95% BI 1,32–2,63)</p>
7.	Darcy et al. 2016	Case-control studie	406 personen met ASS van 8-21 jaar	vroeg preterm: <33 6/7 Laat preterm: 34-36 6/7	DSM-IV	Schatten van de probabilitieit ASS aan de hand van zwangerschapsduur formule aan de hand van Bayes rule	<p>-vroeg preterm kinderen 1,9 multiplicative verhoging in risico (95% BI 1,3, 2,5)</p> <p>-laat preterm 1,2 niet statistisch significant ten opzichte van terme kinderen (95% BI 0,9, 1,5)</p>
8.	D'Onofrio et al. 2013	Cohorte studie	3 300 708 kinderen	23-27 weken 28-30 weken 31-33 weken 34-36 weken	ICD-9/10	Onderzoeken van het effect van zwangerschapsduur op morbiditeit en mortaliteit	<p>-HR= 3,2 (95% BI, 2,6-4,0) bij 23-27 weken</p> <p>-risico neemt af met toenemen van de zwangerschapsduur</p>
9.	Duan et al. 2014	Case-control studie	286 met ASS diagnose (286 zonder ASS) tussen 3 en 6 jaar	<37 weken	DSM-IV CARS	Opsporen perinatale en achtergrondrisicofactor voor ASS	-RR=4,73 (95% BI 1,21–9,81)

10	Dudova et al. 2014	Cohorte studie	101 preterme kinderen met extreem en zeer laag geboortegewicht	preterm**	M-CHAT CBCS ITPS /ADOS	Effect beoordelen van meerdere screeningstesten op het zelfde moment	-positieve screening CBCS= 34,7% M-CHAT= 25,3% ITSP: 15,3%
11	Dudova et al. 2014	Cohorte studie	157 preterm kinderen (+ geboortegewicht <1,500 gram)	preterm**	CBCS M-CHAT ITSP /ADOS	Schatten prevalentie ASS bij pretermen, associatie ASS diagnose met andere factoren en nagaan efficaciteit van de drie testen	-37,5% scoorde positief op ten minste 1 test -prevalentie van ASS geschat op 9,7% -aantal M-CHAT;CSBS-DP-ITC; ITSP 157; 155; 154 -Positieve screeningsresultaten 28 (17,8%); 42 (27,1%); 22 (14,3%) -Specificiteit 0,926; 0,849; 0,942 -Sensitiviteit 0,692; 0,846; 0,462 -gebruik aantal screeningstesten 1; 2; 3 -sensitiviteit: 0,797; 0,924; 0,992 -specificiteit: 1,000; 0,769; 0,231
12	Fezer et al. 2017	Case-control studie	75 personen met ASS diagnose	<37 weken	DSM-V	Analyseren features van kinderen met ASS	-Preterm in 18,7% van de gevallen (hoger dan gemiddelde land (11,5%) regio (11%) en staat (10,5%))
13	Gray et al. 2015	Cohorte studie	80 preterme kinderen met	<31 weken	M-CHAT (+ follow-	Identificeren maternale en neonatale risico	- dysmaturiteit risicofactor voor een positieve M-CHAT bij preterme onder 30 weken

			zwangerschaps duur <31 weken (64 terme)		up telefoon interview)	factoren, ontwikkeling en gedrag geassocieerd met positief screening	zwangerschapsduur: OR 4,58 (95% BI, 1,09– 19,31) - OR preterm en M-CHAT= 3,799* (13,4% ten opzichte van 3,9%) - Bayley score: de cognitieve score significant lager dan bij M-CHAT negatieve pretermen, ook bij taal CS, en motor -CBCL: zowel bij internalisering als externalisering een hogere score -DASS: hogere aantal lijdt aan depressie, angst en stress
14	Guy et al. 2015	Cohorte studie	634 matig/laat preterme kinderen met een leeftijd van 2 jaar (761 terme)	32-36 weken	M-CHAT (+ follow- up interview)	Nagaan prevalentie M- CHAT in late en moderate preterme kinderen	-screening M-CHAT 14,5% (laat/matige vroeggeboorte) ten opzichte van 9,2% (à term) RR=1,58 (95% BI 1,18, 2,11) -terecht positief screening (2,4% ten opzichte van 0,5%) -vals positieve screening (10,3% ten opzichte van 7,2%) -matig preterm= 9,3% laat preterm= 15,3%
15	Hadjkace m et al. 2016	Case- control studie	50 personen met ASS diagnose	Preterm**	DSM-V CARS	Identificeren van prenatale, perinatale en postnatale factoren geassocieerd met ASS	-Preterm 18% van de gevallen ten opzichte van 0% in de controle groep

			(51 broers of zussen zonder ASS)				
16	Haglund and Kallen et al. 2011	Case-control studie	157 kinderen met ASS 93 kinderen met Asperger syndroom (Totale populatie Malmoe 1980-2005: 68 964)	<37 weken	DSM-IV ICD-10 ADOS-G ADI-R	Onderzoeken risicofactoren voor autisme en Asperger syndroom	-OR autisme= 1,8 (BI 95% 1,1–3,1) OR Asperger syndroom= 0,6 (95% BI 0,2–1,8) -geboortegewicht <2500 gram OR autisme= 2,0 (95% BI (1,2–3,5)) -dysmaturiteit OR=1,5 (95% BI 0,7–3,3) voor zowel autisme en Asperger syndroom)
17	Hirschberger et al. 2018	Cohorte studie	1506 kinderen met zwangerschapsduur <28 weken	<28 weken	SCQ /ADI-R ADOS	Bepalen prevalentie neurologische ontwikkelingsstoornissen bij extreem preterm kinderen op een leeftijd van 10 jaar	in vergelijking met kinderen geboren voor 28 weken zonder een diagnose van een ASS) -RR cognitieve stoornis= 3,6 (95% BI 2,84, 4,52) -RR epilepsie = 2,6 (95% BI 1,24, 5,08) -RR hersenverlamming niet significant RR= 1,69 (BI 95% 0,85, 3,35) -7% van de kinderen had ASS
18	hoeHwang et al. 2013	Cohorte studie	1078 vroeg preterm en 28 947 laat preterm	vroeg preterm: <28 weken laat preterm: 28-36 weken	ICD-9	Vergelijken prevalentie ASS preterm ten opzichte van terme en neonatale risicofactoren op te sporen	-prevalentie ratio vroeg preterm: 3,7 (95% BI 2,5–5,6) ten opzichte van à term 1,7 (95% BI 1,2–2,6) ten opzichte van late preterm laat preterm: 2,2 (95% BI 2,0–2,5) ten opzichte van full term

			tussen 8 en 11 jaar oud (1 104 071 term)			voor ASS in preterme kinderen	-neonatale risicofactoren voor ASS in preterme groep: geslacht (OR=4,1 op jongen (95% BI 3,1–5,3)) -geboortegewicht <750: OR=3,9 (95% BI 1,8–8,8) 750-1499: OR= 2(95% BI 1,5–2,8) ten opzichte van >2500 gram -neonatale cerebrale dysfunctie (OR 4,7, 95% BI 1,7–13,0)
19	Johnson et al. 2011	Cohorte studie	179 kinderen met zwangerschaps duur < 26 weken	< 26 weken	SCQ /DAWBA	Evaluatie SCQ bij extreem preterme kinderen	-gemiddelde score significant hoger bij pretermen -sensitiviteit= 0,82 -specificiteit= 0,88 -positief voorspellende waarde= 0,32 (hoog aantal VP)
20	Johnson et al. 2010	Cohorte studie	307 extreem preterm met zwangerschaps duur < 26 weken op een leeftijd van 11 jaar (153 term)	< 26 weken	DSM-IV	Nagaan prevalentie en risicofactoren bij psychiatrische stoornissen bij extreem preterme kinderen	-8,0% extreem preterme had diagnose ASS ten opzichte van 0% bij terme
21	Johnsons et al. 2010	Cohorte studie	219 kinderen met zwangerschaps duur <26 weken	<26 weken	SCQ /DAWBA (control door 2 clinici)	Evaluatie SCQ bij extreem preterme kinderen	-15,8% preterm ten opzichte van 2,9% controle screenden positief voor ASS: OR 6,3 (95% BI 2,2-18,3) (SCQ>14) -7,7% (14/29) preterm ten opzichte van 0% (0/4)

			op leeftijd van 2,5 en 6 jaar (153 terme)		DSM-IV ICD-10)		controle screenden positief voor autisme (SCQ>21) -hogere gemiddelde score op SCQ bij pretermen -Indien extreem preterm en ASS: meer kans op mannelijk geslacht (OR= 3,9, 95% BI 1,2-12,4) cognitieve stoornis (OR= 3,7, 95% BI 1,2-11,1)F
22	Joseph, O'Shea, et al. 2017	Cohorte studie	889 kinderen geboren tussen 23 en 27 weken waarvan 61 met ASS op een leeftijd van 10 jaar (796 zonder ASS)	23-27 weken	SCQ /ADI-R ADOS-2	Onderzoeken risico factoren voor ASS met en zonder mentale retardatie	-bij kinderen met ASS had 40% een mentale retardatie -ASS + mentale retardatie: cervicaal-vaginale infectie (OR 2,7, 95% BI 1,2-6,4), mannelijke geslacht (OR 2,9, 95% BI 1,3-6,8), zwangerschapsduur tussen 23-24 weken (2,9, 95% BI 1,3-6,6) -ASS % blijft verhoogd bij populatie onafhankelijk of er sprake is van mentale retardatie
23	Joseph et al. 2017	Cohorte studie	899 kinderen met zwangerschapsduur tussen 23-27 weken	<28 weken	CSQ /ADI-R ADOS	Schatten prevalentie ASS in kinderen die extreem preterm geboren zijn	-OR ASS en mentale retardatie, 24 weken: 15%, zonder mentale retardatie 10,1% OR ASS en mentale retardatie, 25-26 weken: 6,5%, zonder mentale retardatie 4,8% OR ASS en mentale retardatie, 27 weken: 5,7 3,4%, zonder mentale retardatie 1,0% - kinderen met ASS hadden vaker verbale en non-verbale communicatie onder de norm - geslachtsverhouding 2,1–1 (met mentale retardatie (2,4/1) zonder mentale retardatie (2,0/1))

24	Keim et al. 2018	RCT	14 therapie bij kinderen onder 29 weken (13 placebo) gebaseerd op Premie Tots	<30 weken	BITSEA PDD-ST-II	Evaluatie van het effect Ω -3 en Ω -6 vetzuren op ASS symptomen en geassocieerd gedrag	-De behandelingsgroep toonde een grotere verbetering dan de placebo groep, -ASS in de BITSEA schaal is significant gedaald met 2,1 punten (95% BI – 4,1 tot – 0,2) (als enige een significante verandering)
25	Kim et al. 2016	Cohorte studie	889 kinderen met zwangerschaps duur < 28 weken	<28 weken	M-CHAT 24 maanden SCQ /ADI-R 10 jaar	Evaluatie M-CHAT indien op 24 maanden uitgevoerd, en na 10 jaar herhaald	- sensitiviteit =52% - specificiteit =84% -van de personen die positief screenden, werd maar 20% ASS vastgesteld -96% die – screenden, blijven negatief -VP meer frequent bij laagopgeleide ouders, personen die in aanmerking kwamen voor publieke verzekering hoe zwaarder motorische beperking, hoger VP rate -gezichts- en gehoorproblemen: zowel gestegen VP als VN
26	Kuban et al. 2009	Cohorte studie	988 kinderen met zwangerschaps duur < 28 weken	<28 weken	M-CHAT	Nagaan of preterme kinderen meer risico hebben op een positieve screen op de M-CHAT	-21% scoorde positief op M-CHAT -10% indien motorische, gezichts-, gehoor- of cognitieve beperking uitgesloten werden -Hoe erger de motorisch beperking, hoe hoger risico op een positieve screening (PDI screeningsscore <55: 57% ten opzichte van 56-69: 28% ten opzichte van >70: 12%)

							<p>-blind: 68% ten opzichte van 20% bij de niet blinde kinderen</p> <p>-gehoorstoornis: 68% ten opzichte van 21% bij kinderen zonder gehoorstoornis</p> <p>-hoe erger cognitieve stoornis, hoger risico op + screening <55: 61% ten opzichte van 55-69: 35% ten opzichte van >70: 11%</p>
27	Kuzniewicz et al. 2014	Case-control studie	ASS: 2462 kinderen r/o ASS:454 kinderen ouder dan 3 jaar (192 105 zonder ASS)	24-37 weken	ASS= ICD-9 + ruled out ASS (symptomen, maar geen diagnose)	Opsporen associatie zwangerschapsduur en ASS en potentiële risicofactoren	<p>-24-26 weken: HR= 2,7 (95% BI 1,5-5,0)</p> <p>27-33 weken: HR= 1,4 (95% BI 1,1-1,8)</p> <p>34-36 weken: HR= 1,3 (95% BI 1,1-1,4)</p> <p>-high frequency ventilatie (HR= 2,2, 95 BI 1,1-4,6) en intracraniale bloeding (HR 1,9 (95% BI 1,1-3,4) - 3,4 (95% BI 1,4-8,6) afhankelijk graad) kwamen frequenter bij kinderen onder 34 weken met ASS ten opzichte van kinderen zonder ASS geboren onder 34 weken</p>
28	Lampi et al. 2012	Case-control studie	4713 ASS (18252 controles)	<32 weken	ICD-10	Nagaan verband geboortegewicht, zwangerschapsduur, dysmaturiteit en 3 meest voorkomende ASS subtypes	<p>-<32w childhood autism OR= 2,51 (95% BI 1,3,-5,0) en PDD-NOS OR= 2,46 (95% BI 1,4- 4,3,)</p> <p>Asperger OR =0,73 (95% BI 1,4,-4,3)</p> <p>-32 tot 37 OR niet significant voor onderscheidt</p> <p>- dysmaturiteit: OR=1, 72 (95% BI 1,1-2,6)</p> <p>childhood autism en OR= 2, 24 (95% BI 1,- 3,0) voor PDD-NOS</p>
29	Leavey et al. 2013	Cohorte studie	218 110 kinderen	***	ICD-9	Verband ASS en zwangerschapsduur	-hoe lager GA, hoe hoger het risico op ASS

			geboren 1998-2004				
30	Limperopoulos et al. 2008	Cohortestudie	91 extreem preterme kinderen met zwangerschapsduur 23-30 weken	23-30 weken	M-CHAT VABS	Evaluatie screening bij kinderen met voorgeschiedenis laag geboortegewicht en mentale retardatie-identificatie risicofactoren voor een positieve screening	-onafhankelijke voorspeller van slechte M-CHAT score bij pretermen: chorioamnionitis OR= 16,24 (95% BI 2,798–94,270) geboortegewicht OR= 0,993 (95% BI 0,987–0,998) SNAP-II (illness severity index) OR= 1,287 (95% BI 1,121–1,478) mannelijke geslacht: OR=6,04 (95% BI 1,097–33,250) -M-CHAT: 25%+ VABS: 29% functionele motorische vaardigheden, 19% levensvaardigheden 23% communicatie CBCL: 29% internalisering, 13% externalisering
31	Logan et al. 2017.	Cohortestudie	874 kinderen geboren voor 28 weken op een leeftijd van 10 jaar	<28 weken	SCQ /ADI-R ADOS-2	Evaluëren SNAP-II voor voorspeller cognitieve en neurologische ontwikkelingsstoornissen op leeftijd van 10 jaar	-SNAP-II laag: SCQ= 10% ASS=4% -SNAP-II matig: SCQ=19% ASS=10% -SNAP-II hoog: SCQ=22% ASS=10%
32	Luyster et al. 2011	Cohortestudie	1086 kinderen geboren voor 28 weken	<28 weken	M-CHAT	Bepalen invloeden van stoornissen op M-CHAT scores bij preterme kinderen	-motorische stoornis: meer dan 50% gefaald voor 5 items bevroegd werden -gezicht: meer dan 50% faalden voor 3 items lagere mentale ontwikkelingen: hoger falen voor alle (behalve 2) items op de lijst

							<ul style="list-style-type: none"> -gehoor: bij 5 items verschil tussen de beide groepen - vaak items die niet behaald werden, waren geassocieerd met hun beperking - 4 van 6 kritische items op M-CHAT werden frequent niet behaald bij beperkingen
33	Mamidala et al. 2013	Case-control studie	471 ASS tussen 2 en 10 jaar (471 zonder ASS)	<37 weken	DSM-IV ICD-10 CARS	Bepalen prenatale, perinatale en neonatale risico factoren bij ASS	<ul style="list-style-type: none"> -vroeggeboorte in 14,1% ten opzichte van 6,1 controlegroep (OR= 1,79, 95% BI 1,07-2,93)
34	Maramara et al. 2014	Case-control studie	188 personen met ASS (115 632 personen geboren in New Jersey in 2000)	<35 weken	DSM-IV	Opsporen pre- en perinatale risico factoren bij ASS	<ul style="list-style-type: none"> -preterm in 25% van de gevallen ten opzichte van 11,60% van de controle groep -OR= 2,5*
35	Matheis, Matson, and Burns et al. 2018	Case-control studie	7526 met ASS	<37weken	BISCUIT-PART1	Bepalen van het verband vroeggeboorte, geboortegewicht en ASS screening	<ul style="list-style-type: none"> -geboortegewicht sterkere voorspeller voor positieve screening dan vroeggeboorte, waarbij geboortegewicht onder 1500 gram het risico deed dalen met 50% -zwangerschapsduur significant in verband aan screening outcome ($\chi^2 = 19,28$)

							-Indien preterm: meer kans op vertraging adaptief ($\chi^2= 23,40$) en motorisch domein ($\chi^2= 25,18$), minder risico op vertraging personal-social ($\chi^2= 13,16$) domein en communicatief ($\chi^2= 12,39$)
36	Moore et al. 2012	Cohorte studie	5 979 605 kinderen geboren in Californië	***	ICD-9	Nagaan van het risico voor dysmaturiteit en macrosomie op ASS	-macrosomie heeft een protectief effect heeft onder een zwangerschapsduur van 34 weken, Dysmaturiteit daarentegen veroorzaakte een verhoogd risico bij GA < 34 weken, relatief aan kinderen met een normaal geboortegewicht
37	Moore et al. 2012	Cohorte studie	523 onder 27 weken	<27	M-CHAT	Nagaan prevalentie en risico factoren voor positieve M-CHAT bij extreem preterme kinderen	-41% scoorden positief op M-CHAT -mannelijk geslacht: OR = 1,9 (95% BI 1,33–2,73) -risico afhankelijk GA: 23: 55%; 24: 48%; 25: 40%; 26: 38% -invloeden op positieve screening: abnormale craniale echo: OR= 4,2 95% BI 2,12–8,24) ernstige bronchopulmonary dysplasie: OR=1,61 (95% BI 1,07–2,42) toediening postnatale steroïden: OR=1,66 (95% BI 1,06–2,59) positieve bloedcultuur 72u na de geboorte: OR=1,93 (95% BI 1,30–2,86) motorische beperking: OR=41,73 (95% BI 13,6–127,3)

							<p>alle kinderen met gezichts- or gehoorbeperking screenden positief</p> <p>cognitieve stoornis: OR=5,33 (95% BI 3,5–8,0)</p> <p>neurosensorieel: OR=47,6 (95% BI 15,8–145)</p> <p>elke beperking: OR=6,67 (95% BI 4,3–10,3)</p> <p>neurologische ontwikkelingsstoornis: OR=4,1 (95% BI 1,52–11,1) om te falen voor kritisch item</p>
38	Pineda et al. 2015	Cohorte Studie	62 kinderen met zwangerschaps duur <31 weken op een leeftijd van 2 jaar	<31 weken	M-CHAT	Bepalen neonatale karakteristieken geassocieerd aan autisme risico	<p>-21% positieve ASS screen</p> <p>-een positieve screen was geassocieerd met afwezigheid van blikafwending (OR=5,05) en afwezigheid van nystagmus (OR= 8,47)</p>
39	Pritchard et al. 2016	Cohorte studie	169 kinderen geboren voor 29 weken geëvalueerd op 2 en 4 jaar	<29 weken	M-CHAT /ADOS-G	Bepalen prevalentie ASS bij preterme kinderen op kleuter leeftijd (op 2 en 4 jaar)	<p>-13% screende positief (waarvan 40,9% faalde op 2 of meer kritiek items (op 2j: 13,6% en op 4j: 12%)</p> <p>gediagnostiseerde: 1,8% populatie prevalentie van minder dan 1%</p> <p>-vergelijking van pretermen met of zonder positieve screeningstesten:</p> <p>geen borstvoeding bij ontslag uit ziekenhuis: OR= 2,8</p> <p>hersenvlamming: OR= 5,0 (95% BI 1,8–13,9)</p> <p>cognitieve achterstand: OR=6,7 (95% BI 2,5–17,6)</p> <p>taal achterstand: OR=6,4 (95% BI (2,5–16,5)</p> <p>vertraging van het adaptief gedrag: OR= 13,6 (95%</p>

							BI 4,9–47,4) elke atypische ontwikkelingsstoornis: OR= 52,5 (95% BI 6,8–400)
40	Schendel and Bhasin 2008	Case- control studie	565 kinderen met ASS tussen 3 en 10 jaar (565 zonder ASS)	5 categorieën 20 tot 23, 24 tot 28, 29 tot 32, 33 tot 36, en ouder dan 37 weken	DSM-IV	Vergelijken prevalentie ASS in functie van geboortegewicht en zwangerschapsduur	-20-32w OR=1,9 (p>0,05) -33-36w OR=0,8 (p>0,05) -de geslachtsverhouding daalde, met het dalen van de zwangerschapsduur: < 37 weken: 2,5 20-32 weken: 2,0 32-36 weken: 2,8 >37 weken: 4,1
41	Schieve et al. 2010	Cohorte studie	1129 eenlingen met ASS op een leeftijd van 8 jaar	preterm: < 37 weken erg preterm: < 32 weken	DSM-IV	Associatie preterm en dysmaturiteit met mentale retardatie bij ASS	-gemiddelde IQ was 5,5 punten lager ten opzichte van terme - bordeline IQ: OR= 1,8 (95% BI 1,2-2,7) - matige en milde mentale retardatie: OR= 1,5 (mild: 95% BI 1,02-2,1, matig: 95% BI 0,7-1,9)
42	Schieve et al. 2014	Case- control studie	2042 kinderen met ASS (20 controles per case)	<37 weken	DSM-IV	Bepalen PAF van perinatale uitkomsten bij ASS	-vroeggeboorte 13-14% van de kinderen met ASS -PAF 4,2 in 1990 en 2,0 in 2000
43	Schieve et al. 2016	Cohorte studie	NSCH-populatie met 74,565	meer dan 3w geboren voor uitgerekende datum	DSM-IV	Bepalen van de populatie impact van perinatale uitkomsten en	-zeer laag geboortegewicht-preterm: RR= 3,7 (95% BI 1,8-7,7) -matig laag geboortegewicht-preterm: RR= 1,9 (95% BI 1,3-2,7)

			kinderen, tussen 3 en 17 jaar			ontwikkelingsstoornissen	-matig laag geboortegewicht -term: RR=1,2 (95% BI 0,6-2,1) -normaal geboortegewicht -preterm: RR= 2,0 (95% BI 1,3-3,0)
44	Schmidt et al. 2017	Follow up studie van RCT	457 cafeïnenitraat-therapie (457 placebo)	kinderen met geboortegewicht 500-1250 gram	CBCS	Effect neonatale cafeïnetherapie op verbeterde functionele uitkomsten op een leeftijd van 11 jaar	-20 mg cafeïnenitraat per kg lichaamsgewicht+ dagelijkse dosis van 5mg/kg -OR voor ASS screening = 1,92 (95% BI 0,91-4,05) indien men de therapie had ontvangen (maar was niet significant)
45	Sekigawa et al. 2017	Cohorte studie	47 ernstig preterm kinderen met zwangerschapsduur < 32 weken	<32 weken	DSM-IV	Nagaan bij zeer preterme kinderen met hoger risico op ASS of kijkpatronen de problemen kunnen weergeven	-kijkpatroon bepaald met behulp van MDS kinderen onderverdelen op basis van kijkpatroon ASS kijkpatroon situeerde zich ter hoogte de periferie -De large (langere MDS afstand)VP, hadden meer kijkpatroon gelijkend op dat van ASS, -De small (kortere MDS afstand) VP kijkpatroon leek meer op het kijkpatroon van normale populatie -de tijd die gekeken werd naar het gezicht was kleiner bij small dan large VP (54 en 56%) ten opzichte van (72 en 69%) (was significant verschillend) -3 van de van 15 large VP groep, had ASS 0 bij de 32 small VP
46	Sheppard et al. 2017	RCT	12 therapie (12 placebo)	<30 weken	BITSEA PDD-ST-II	Bepalen van het effect Ω -3 en -6 vetzuur supplementatie op	-supplementen Ω -3 en Ω -6 vetzuren zorgde voor een significant verbetering in de BITSEA scores, dit terwijl bij screening door middel

			Gebaseerd op de Premie Tots			taalontwikkeling bij kinderen met een verhoogd risico op ASS	van PDD-ST-II geen significant verschil werd aangetoond ten opzichte van de controle groep -woorden en gebaren zijn significant hoger dan de placebo groep (12,9 ten opzichte van 11,0)
47	Stephens et al. 2012	Cohorte studie	554 kinderen met zwangerschapsduur < 27 weken	<27 weken	PDD-ST-II, The Response to Joint Attention, The Response to Name item	Positieve screening bepalen op leeftijd van 18-22 maanden met gebruik van 3 screeningstesten	-20% screende positief op 1 of meer screeningstesten (10% PDD-ST-II, 6% respons, 9 respons joints to attention) 16% 1 test, 3% 2 testen en 1% in alle 3) -PDD-ST screenen vaker positief, niet op kern symptomen, maar op symptomen aangetast bij taal en motor delay bij preterme kinderen
48	Sugie et al. 2005	Case-control studie	225 kinderen met ASS (1580 controles zonder ASS)	<37 weken	DSM-IV	Opsporen neonatale factoren bij ASS	-OR vroeggeboorte bij kinderen met ASS= 0,92* -4,7% ten opzichte van 5,1% in controle (geen significant verschil)
49	Treyvaud et al. 2013	Cohorte studie	177 kinderen met zwangerschapsduur < 30 weken (65 term) op een leeftijd van 7 jaar	<30 weken	ITSEA SDQ /DAWBA	Opsporen psychiatrische stoornissen bij ernstig preterme kinderen op leeftijd van 7 jaar en mogelijks predicatieve factoren	-4,5% ASS bij pretermen ten opzichte van 0% bij terme controle groep

50	Verhaeghe et al. 2016	Cohortestudie	<p>15 kinderen met voorafgaande diagnose (klinisch)</p> <p>6 research (ADOS en ADI-R, maar geen klinisch diagnose)</p> <p>12 (screening, maar geen diagnose)</p> <p>20 (kinderen zonder ASS)</p>	<27 weken	SCQ SRS /ADOS ADI-R	Opsporen prevalentie ASS bij extreem preterm geboren adolescenten	<p>-prevalentie ASS bij extreme vroeggeboorte: 40% (indien klinische = 26%)</p> <p>-jongen meer waarschijnlijke diagnose</p> <p>geslachtsverhouding: 2,79/1 (maar geen verschil bij SCQ test)</p> <p>-lager gemiddelde IQ score (72,5 ten opzichte van 91,5)</p> <p>-helft van de kinderen preterm geboren met ASS had mentale retardatie 47% (klinisch en research)</p> <p>-taalproblemen: ook meer problemen bij ASS diagnose (klinische en research), bij enkel klinisch, maar ook het geval bij kinderen die enkel positief screenden (ten opzichte van no ASS)</p> <p>-hogere internalisering en externalisering bij klinisch diagnose</p> <p>-hogere diagnose bij kinderen met klinische diagnose van ASS</p> <p>aandachtsstoornissen (13,5 op 10,8%)</p> <p>hyperactiviteit/impulsiviteit (13,1 op 10,1)</p> <p>opstandigheidsstoornis (13,5 op 10,1%)</p> <p>gedragsstoornis (12,4 op 10,5%)</p>
----	-----------------------	---------------	--	-----------	------------------------------	---	--

51	Visser et al. 2013	Case-control studie	121 ASS 75PDD-NOS (311 controles zonder ASS)	<37 weken	ESAT /ADI-R ADOS	Pre- en perinatal risicofactoren bij nauw en breed gedefinieerd ASS	-preterm en laag geboortegewicht: OR 1,51 (p>0,05) -preterm: p= 0,189 -laag geboortegewicht: p= 0,187
52	Wong et al. 2014	Cohorte studie	141 kinderen geboren voor 30 weken	<30 weken	Q-CHAT	Sociale communicatie en autistische kenmerken bepalen bij kinderen onder 30 weken zwangerschapsduur	-Q-chat scores waren significant (33,7) hoger tegen over algemene populatie (26,7) -hogere scores vooral restrictief, repetitief en stereotype gedrag, communicatie en sensoriele abnormaliteit, niet zozeer in de categorie die de sociaal verwantschap beoordeelde
53	Xie et al. 2017	Cohorte studie	480 728 eenlingen in Stockholm 1984-2007	***	ICD-9/10 DSM-IV	Prevalentie ASS met of zonder mentale retardatie afhankelijk zwangerschapsduur	-daling ASS risico met stijgende zwangerschapsduur -risico van co-occurring mentale retardatie, daalde met de duur van de zwangerschap (41% op 27 weken, 23% op 40 weken) -relatie zwangerschapsduur en ASS (zonder mentale retardatie) gelijk man en vrouw indien combinatie met ASS en mentale retardatie, dan wel verschillend (daalde maar vanaf postterm, stijging die sterker was bij vrouwen
54	Yaari et al. 2016	Cohorte studie	99 kinderen met zwangerschaps duur tussen 24- 34 weken	24-34 weken	AOSI /ADOS-T	Bepalen van de stabiliteit AOSI diagnose	-21% van de kinderen screende positief op 8 maanden, op 12 maanden maar 9%: screening op 8 maanden dus mogelijk te vroeg om te screenen -ADOS-T op 18 maanden: 8,1%: maar helft van de kinderen die eerste + screenden, niet + op ADOS-T

							en andere helft had niet + gescreend op eerdere test (naar problemen verplaatsen)
55	Zachor, Ben-Shachar, and Ben-Itzchak 2013	Case-control studie	651 personen met ASS tussen 18 maanden en 18 jaar	<36 weken	ADOS DSM-IV	Bepalen van geslachtsverhouding bij risicofactoren voor ASS	-geen significant verschil geslachtsverhouding bij preterme kinderen ten opzichte van à terme 5,9/1 M/F ten opzichte van 6,6/1 M/F

*: OR zelf berekend met behulp van volgende formule (110)

	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig
Blootgesteld aan risicofactor	a	b
Niet blootgesteld aan risicofactor	c	d

$$OR = (a/c)/(b/d)$$

** : preterme geboorte niet specifiek gedefinieerd

*** : geen afkapwaarde van vroeggeboorte