

# PRE-ECLAMPSIE EN HET ONTWIKKELEN VAN EEN AUTISME SPECTRUM STOORNIS BIJ HET KIND: EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

Lana Hoebeke

Studentennummer: 01609021

Celine Vlerick

Studentennummer: 01509077

Promotoren: Prof. Dr. Kristien Roelens, Dr. Isabelle Dehaene

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

Academiejaar: 2020 – 2021



## VOORWOORD

Doordat we nooit met ons beide tot dit resultaat waren gekomen, willen we graag enkele mensen bedanken.

Allereerst gaat onze bedanking uit naar onze promotor Prof. Dr. K. Roelens en onze copromoter Dr. I. Dehaene. Ondanks de moeilijke en drukke Covid-19 periode waren ze steeds bereid om ons te helpen en feedback te geven. Zij hebben ons gedurende twee jaar intensief begeleid met het schrijven van deze masterproef.

Vervolgens hebben we een uitgebreide uitleg gekregen over autisme spectrum stoornissen van de kinderneuroloog Dr. A. Oostra waarvoor we haar dankbaar zijn om hiervoor tijd vrij te maken.

Daarnaast willen we onze familie, partners en vrienden bedanken voor hun steun en toeverlaat tijdens deze masterproef, maar ook gedurende onze volledige opleiding. In het bijzonder bedanken we onze medestudenten Amber Deschamps en Maïté Verkest voor het helpen invullen van de data in REDCap en voor hun collegialiteit.

Tot slot willen we elkaar bedanken voor de vlotte samenwerking, de vele steun en de leuke sfeer die werd gecreëerd tijdens het werken aan de masterproef.

# INHOUDSOPGAVE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INLEIDING.....</b>  | <b>2</b>  |
| 1.1. <i>Pre-eclampsie</i> .....   | 2         |
| 1.1.1. Definitie .....  | 2         |
| 1.1.2. Prevalentie .....  | 2         |
| 1.1.3. Pathogenese .....  | 3         |
| 1.1.4. Impact van pre-eclampsie op moeder en kind .....   | 6         |
| 1.1.5. Risicofactoren .....   | 6         |
| 1.1.6. Therapie .....   | 7         |
| 1.2. <i>Autisme spectrum stoornis</i> .....   | 9         |
| 1.2.1. Geschiedenis: van L. Kanner naar DSM-5.....  | 9         |
| 1.2.2. Definitie van autisme spectrum stoornis volgens de DSM-5 .....   | 9         |
| 1.2.3. Prevalentie .....  | 10        |
| 1.2.4. Etiologie .....  | 11        |
| 1.2.5. Impact van een autisme spectrum stoornis.....  | 12        |
| 1.2.6. Screening en diagnose.....   | 13        |
| 1.2.7. Therapie .....   | 14        |
| 1.3. <i>Mogelijk effect van pre-eclampsie op het ontwikkelen van een ASS bij het blootgestelde kind</i> ..... | 15        |
| 1.4. <i>Vraagstelling</i> .....   | 16        |
| <b>2. MATERIAAL EN METHODE .....</b>  | <b>17</b> |
| 2.1. <i>Methodologie literatuurstudie</i> .....   | 17        |
| 2.1.1. Zoekstrategie .....  | 17        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.1.2. Selectie criteria.....  | 18        |
| 2.1.3. Data-extractie.....   | 19        |
| 2.1.4. Kwaliteitsbeoordeling van observationele studies.....   | 19        |
| 2.2. <i>Methodologie kwantitatieve experimentele studie.....</i>                                       | 20        |
| 2.3. <i>Bijdrage van de studenten.....</i>   | 21        |
| <b>3. RESULTATEN.....</b>  | <b>22</b> |
| 3.1. <i>PRISMA flow diagram.....</i>   | 22        |
| 3.2. <i>Onderzoekskarakteristieken van de geïncludeerde studies.....</i>                               | 23        |
| 3.3. <i>Pre-eclampsie en het risico op een ASS.....</i>  | 23        |
| 3.3.1. Case-control studies.....   | 23        |
| 3.3.2. Cohort studies.....   | 27        |
| 3.3.3. Beoordeling van het risico op bias.....   | 28        |
| 3.3.4. Meta-analyses.....  | 31        |
| 3.4. <i>Bijkomstige risicofactoren voor een ASS.....</i>   | 34        |
| 3.4.1. Maternale risicofactoren.....   | 34        |
| 3.4.2. Perinatale risicofactoren.....  | 35        |
| 3.4.3. Neonatale risicofactoren.....   | 35        |
| <b>4. DISCUSSIE.....</b>   | <b>37</b> |
| 4.1. <i>Interpretatie van de resultaten.....</i>   | 37        |
| 4.2. <i>Hypotheses over het mogelijke effect van pre-eclampsie op de ontwikkeling van een ASS.....</i> | 38        |
| 4.3. <i>Andere mogelijke risicofactoren voor een ASS.....</i>  | 39        |
| 4.4. <i>Andere verklaringen van de mogelijke associatie tussen pre-eclampsie en een ASS.....</i>       | 40        |
| 4.5. <i>Beperkingen en sterktes.....</i>   | 40        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.5.1. Beperkingen van de geïnccludeerde studies ..... | 40        |
| 4.5.2. Sterktes van de geïnccludeerde studies .....    | 41        |
| 4.5.3. Beperkingen van deze masterproef .....          | 41        |
| 4.5.4. Sterktes van deze masterproef .....             | 42        |
| <b>5. CONCLUSIE.....</b>                               | <b>43</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFIE .....</b>                           | <b>45</b> |

# ABSTRACT

**Doelstelling:** In deze systematische review wordt de mogelijke associatie tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een autisme spectrum stoornis nagegaan.

**Methode:** In twee databanken, Pubmed en Embase, werd naar relevante case-control en cohort studies omtrent dit onderwerp gezocht.

**Resultaten:** Dertien studies voldeden aan de vooropgestelde inclusiecriteria. Tien hiervan rapporteerden een significant verhoogd risico op een autisme spectrum stoornis bij het kind indien intra-uterien blootgesteld aan pre-eclampsie. Drie studies vinden geen significante associatie.

**Conclusie:** Er is een sterk vermoeden van een associatie tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een autisme spectrum stoornis. Een vroegtijdige screening naar een autisme spectrum stoornis bij kinderen van pre-eclamptische moeders is aangewezen. Verder onderzoek is evenwel nodig.

# 1. INLEIDING

Deze masterproef beoogt een studie van de relatie tussen pre-eclampsie en een autisme spectrum stoornis (ASS). Hieronder bespreken we deze twee centrale begrippen. Daarnaast wordt het maatschappelijk belang van deze vraagstelling toegelicht en worden mogelijke verklaringen naar voor gebracht over hoe pre-eclampsie bij de moeder een effect kan hebben op het ontstaan van een ASS bij het blootgestelde kind.

## 1.1. Pre-eclampsie

### 1.1.1. Definitie

Pre-eclampsie wordt volgens de richtlijnen van 2019 door *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) gedefinieerd als zwangerschapshypertensie optredend na twintig weken zwangerschap. Het wordt gekenmerkt door een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk (>140/90mmHg) met daarenboven minstens één van de volgende drie kenmerken:

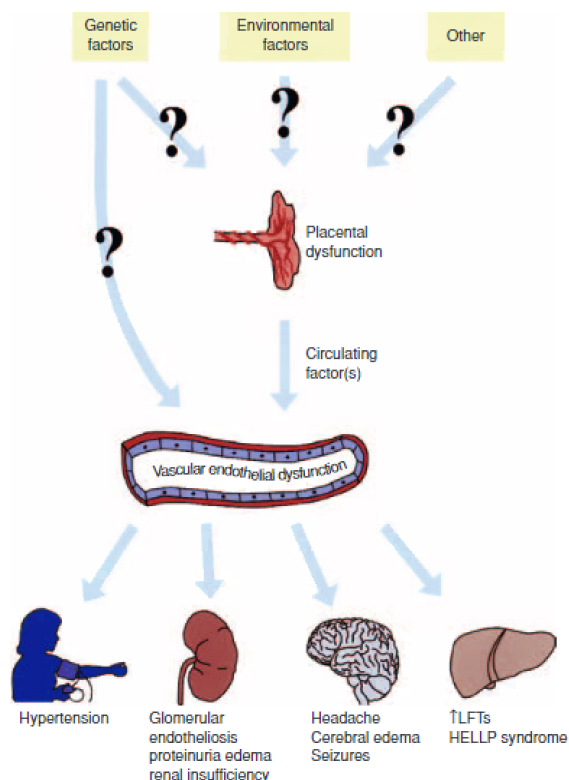
- (i) Proteïnurie (>300 mg/24u of urine proteïne:creatinine ratio  $\geq 30$  mg/mmol of albumine:creatinine ratio  $\geq 8$  mg/mmol of  $\geq 1$ g/L op dipstick);
- (ii) Andere maternale orgaandysfuncties:
  - Acute nierbeschadiging (creatinine  $\geq 1$ mg/dL)
  - Leverfunctiestoornissen (ALT of AST  $>40$ IU/L al dan niet gepaard met pijn in het rechter hypochondrium of in de epigastrische regio)
  - Neurologische complicaties (e.g. eclampsie, gewijzigde mentale status, blindheid, beroerte, clonus, ernstige hoofdpijn of persisterende scotomen)
  - Hematologische complicaties (trombocytopenie (plaatjestelling  $<150.000$ /microliter), diffuse intravasculaire stolling of hemolyse);
- (iii) Uteroplacentaire dysfunctie (e.g. intra-uteriene groeirestrictie, foetale dopplerafwijkingen of intra-uteriene vruchtdood). (1, 2)

### 1.1.2. Prevalentie

Pre-eclampsie treft 3-5% van alle zwangerschappen. (3, 4) Het maakt samen met chronische hypertensie, witte jas hypertensie en zwangerschapshypertensie deel uit van de hypertensieve stoornissen van de zwangerschap (cf. Tabel 1). Deze komen voor bij ongeveer 10% van alle zwangere vrouwen. (2, 5-7)

Tabel 1 De vier subgroepen van hypertensieve stoornissen van de zwangerschap en hun definitie (2)

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 1. Chronische hypertensie    | (i) Verhoogde bloeddruk ( $\geq 140/90$ mmHg) reeds bestaand voor de zwangerschap <b>of</b><br>(ii) Verhoogde bloeddruk ( $\geq 140/90$ mmHg) waargenomen voor 20 weken zwangerschapsduur.  |
| 2. Witte jas hypertensie     | De bloeddruk gemeten door medici is verhoogd ( $\geq 140/90$ mmHg), terwijl de thuismetingen een normotensieve bloeddruk constateren.   |
| 3. Zwangerschaps-hypertensie | De novo hypertensie ( $\geq 140/90$ mmHg) na 20 weken zwangerschapsduur zonder bijkomende proteïnurie en biochemische of hematologische abnormaliteiten.  |
| 4. Pre-eclampsie             | De novo hypertensie ( $\geq 140/90$ mmHg) na 20 weken zwangerschapsduur met minimum één van de volgende kenmerken:<br><br>(i) Proteïnurie;<br>(ii) Acute nierbeschadiging, leverfunctiestoornissen, neurologische of hematologische complicaties;<br>(iii) Uteroplacentaire dysfunctie. |



Figuur 1 Placentaire en vasculaire endotheliale dysfunctie in de pathogenese van pre-eclampsie. Karumanchi et al. 2005 p. 2103 (8)

### 1.1.3. Pathogenese

Eerste studies naar de pathogenese van pre-eclampsie dateren van 1939. Hierbij werd er in onderzochte placenta's van pre-eclamptische vrouwen vasculaire afwijkingen (e.g. infarcten, sclerotische vernauwing...) gevonden. Sindsdien proberen vele onderzoekers de pathogenese van pre-eclampsie te verklaren. (8)

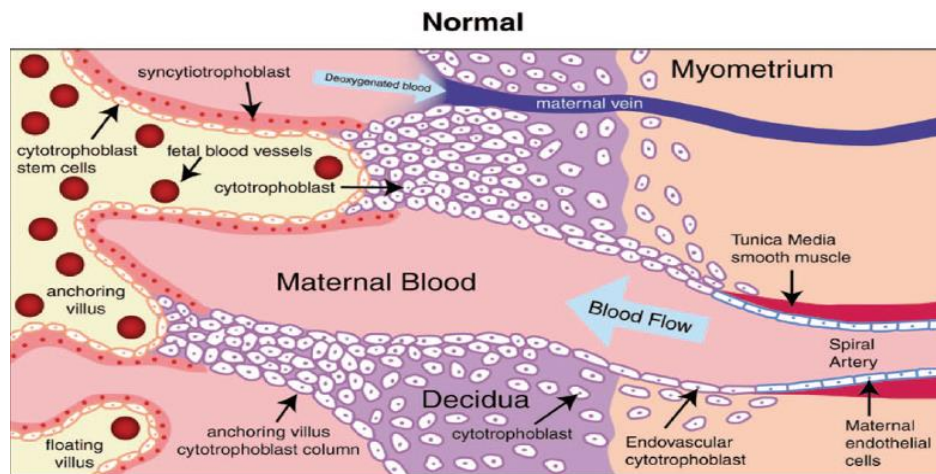
Doordat een insufficiënte placenta centraal staat in het ontstaansmechanisme van pre-eclampsie, is het duidelijk waarom directe verlossing, waarbij de placenta wordt verwijderd, de enige causale behandeling is (cf. infra). (9) Echter, hoe deze insufficiënte placenta ontstaat, is nog niet volledig opgehelderd. Men vermoedt dat zowel genetische, immunologische als omgevingsfactoren hierbij een rol spelen. (Cf. Figuur 1) (8)



De pathogenese van pre-eclampsie kan worden onderverdeeld in twee fasen. Er is een gestoorde placentatie gevolgd door een gestoorde productie van zowel (anti-)angiogenetische als inflammatoire factoren. (9)

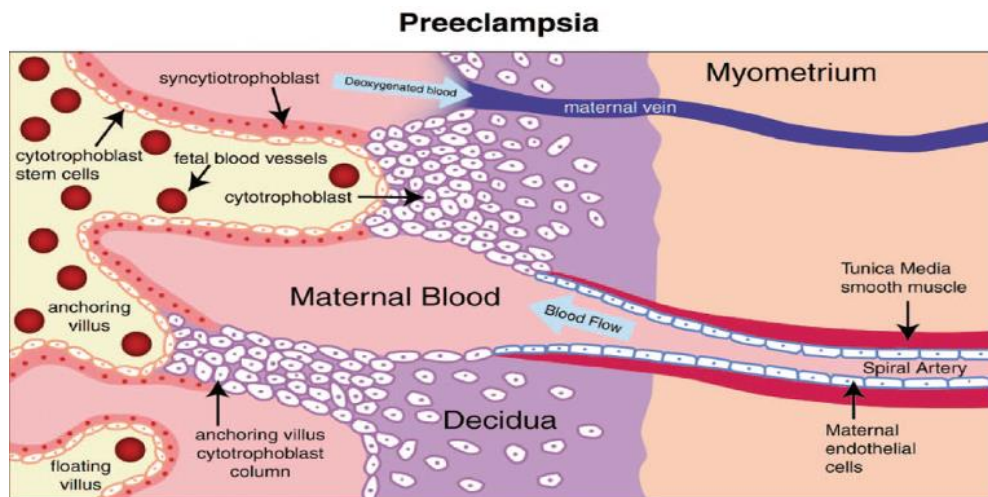
### 1.1.3.1. Fase 1: inadequate placentatie

Bij een normale placentatie migreren cytotrofoblastcellen rond de twaalfde zwangerschapsweek tot in de decidua en het myometrium om de spiraalarteriën te invaderen. Tijdens dit proces worden de spiraalarteriën getransformeerd van smalle bloedvaten met een hoge weerstand naar gedilateerde utero-placentaire bloedvaten waar een groot debiet bloed kan doorstromen. Tijdens deze vasculaire invasie differentiëren cytotrofoblastcellen van een epitheliaal fenotype naar een endotheliaal fenotype. (Cf. Figuur 2) (8-12)



Figuur 2 Normale ontwikkeling van de placenta met trofoblastinvasie en spiraalarterie remodeling. Karumanchi et al. 2005 p. 2107 (8)

Bij pre-eclampsie verloopt deze trofoblastinvasie en -differentiatie niet naar behoren, waardoor de adaptatie van de spiraalarteriën faalt. Zo blijven ze kleine bloedvaten met een hoge weerstand, wat leidt tot onvoldoende bloedtoevoer naar de placenta. Hierdoor ontstaat placentaire ischemie, oxidatieve stress en een beperkte toevoer van zuurstof en nutriënten naar de foetus. Dit kan de foetale ontwikkeling in het gedrang brengen. (Cf. Figuur 3) (8-11)



Figuur 3 Inadequate ontwikkeling van de placenta. Karumanchi et al. 2005 p. 2107 (8)

### 1.1.3.2. Fase 2: verstoorde vrijstelling van mediators

De ischemische placenta (cf. fase 1) zorgt voor een verhoogde secretie van zowel inflammatoire (e.g. interleukine 6 (IL-6) en *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ )) als anti-angiogenetische mediators (e.g. *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) en *soluble endoglin* (sEng)). Daarnaast worden angiogenetische factoren zoals *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en *placental growth factor* (PIGF) onderdrukt. Dit leidt tot endotheliale schade met endotheelactivatie die de klinische manifestaties van pre-eclampsie kunnen verklaren. (8-10, 13)

Ten eerste kunnen de endotheelcellen *leaky* worden met als gevolg dat er eiwitten vrijkomen uit de bloedcirculatie. Als dit renaal optreedt, veroorzaakt dit proteïnurie wat verder aanleiding kan geven tot renale insufficiëntie. Ten tweede kan er zich vasospasme voordoen in de bloedvaten met hypertensie als gevolg. Eveneens kan activatie van de stollingscascade, hersenoedeem, stijgen van de leverenzymen... optreden. (Cf. Figuur 1) (8-10, 13)

De gestoorde productie van (anti-)angiogenetische en inflammatoire factoren kunnen twee tot drie maanden het klinisch beeld van pre-eclampsie voorafgaan. (9)

#### 1.1.4. Impact van pre-eclampsie op moeder en kind

Pre-eclampsie kan aanleiding geven tot ernstige morbiditeit en mortaliteit van zowel moeder als kind. Zo is het jaarlijks verantwoordelijk voor ongeveer 12% van de wereldwijde moedersterfte en 25% van de wereldwijde foetale en neonatale sterfte. (14) Zowel bij behandelde, maar voornamelijk bij onbehandelde pre-eclampsie kunnen er gevreesde complicaties optreden bij de moeder. Bijlage 1 geeft een overzicht van de gevolgen van pre-eclampsie op moeder en kind (10, 14-16).

#### 1.1.5. Risicofactoren

Verschillende factoren worden geassocieerd met het ontwikkelen van pre-eclampsie. (2, 3, 17, 18) In tabel 2 worden enkele risicofactoren samen met hun relatief risico (RR) weergegeven. (17)

Tabel 2 Risicofactoren op de ontwikkeling van pre-eclampsie. Pare et al. 2014 p. 766, eigen Nederlandstalige vertaling (17)

| Risicofactor  | RR   | 95%CI      | p-waarde |
|---|------|------------|----------|
| BMI moeder >40kg/m <sup>2</sup>                                     | 7,17 | 5,06-10,16 | <0,01    |
| Pregestationele diabetes mellitus                                   | 4,86 | 3,46-6,84  | <0,01    |
| Chronische hypertensie  | 4,32 | 3,32-5,61  | <0,01    |
| BMI moeder 35-40kg/m <sup>2</sup>                                   | 4,11 | 2,76-6,14  | <0,01    |
| Voorgeschiedenis van pre-eclampsie                                  | 3,28 | 2,46-4,36  | <0,01    |
| Meerlingzwangerschap  | 2,91 | 2,12-4,01  | <0,01    |
| Kunstmatische voortplantingstechnieken (e.g. in vitro fertilisatie) | 2,09 | 1,58-2,78  | <0,01    |
| Afro-Amerikaanse ethniciteit  | 1,91 | 1,49-2,45  | <0,01    |
| Familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie                        | 1,65 | 1,09-2,50  | 0,02     |
| Leeftijd moeder >40 jaar  | 1,54 | 1,01-2,33  | 0,05     |

Afkortingen: RR= relatief risico; 95%CI= 95% betrouwbaarheidsinterval; BMI= Body Mass Index

### 1.1.6. Therapie

Het doel van de behandeling van pre-eclampsie is de morbiditeit en mortaliteit voor zowel moeder als kind te minimaliseren.

De enige causale behandeling voor pre-eclampsie is verlossing waarbij er rekening moet worden gehouden met de zwangerschapsduur. Clinici dienen hierbij een afweging te maken tussen het risico op vroeggeboorte en het risico van het verderzetten van de gecompliceerde zwangerschap voor moeder en kind. (2)

De meeste richtlijnen opteren om bij pre-eclampsie te verlossen op 37 weken zwangerschapsduur omdat het zorgt voor een significante daling van het maternale risico zonder een significante stijging in het perinatale risico voor het kind. Voor 37 weken is het niet eenduidig op welk moment de bevalling het best geïnduceerd wordt. (2, 19)

De *Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX) trial* toont aan dat de maternale uitkomsten significant verbeteren bij een geplande verlossing bij pre-eclampsie tussen 34 en 37 weken ten opzichte van het conservatieve beleid (cf. infra). Echter geldt het tegenovergestelde voor de perinatale uitkomsten van het kind. (19)

Zowel de NICE als de *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)* raden aan om conservatief te behandelen tot 37 weken tenzij er één van volgende indicaties aanwezig is:

- (i) Onmogelijkheid om de maternale bloeddruk onder controle te krijgen ondanks het gebruik van minimum drie klassen antihypertensiva gegeven in correcte dosis;
- (ii) Maternale zuurstofsaturatie <90%;
- (iii) Progressieve achteruitgang van leverfunctie, nierfunctie, hemolyse of trombocytentelling;
- (iv) Abnormale neurologische manifestaties (e.g. hardnekkige hoofdpijn, aanhoudende scotomen of eclampsie);
- (v) Abruptio placentae;
- (vi) Afwijkende einddiastolische flow in de umbilicale doppler velocimetrie, een ongeruststellende cardiotocografie of doodgeboorte. (19)

Daarnaast kunnen ook andere niet vermelde indicaties in overweging worden genomen om vroegtijdig te verlossen. (19)

De conservatieve behandeling van pre-eclampsie bestaat uit:

- (i) Antihypertensiva:
  - Alpha-methyldopa (oraal)
  - Calciumblokkers (oraal)
  - Labetalol (oraal of IV)
  - Hydrazaline (IV)

Deze worden gegeven om de bloeddruk onder controle te brengen om zo verdere complicaties en het moment van de verlossing uit te stellen. Ze leiden tot een bloeddrukverlaging bij 80% van de pre-eclamptische vrouwen. (2, 3)

- (ii) Corticosteroïden (indien pre-eclampsie optreedt voor 37 weken) voor foetale (long)maturatie; (2)
- (iii) Magnesiumsulfaat IV om het risico op het ontwikkelen van eclampsie te reduceren. (2)

Ten slotte wordt het aangeraden om foetale (e.g. echografie, cardiotocografie en umbilicale doppler velocimetrie) en maternale (e.g. bloeddruk, proteïnurie, lever- en nierfunctie) monitoring te doen. (2)

## 1.2. Autisme spectrum stoornis

### 1.2.1. Geschiedenis: van L. Kanner naar DSM-5

Kinderpsychiater Leo Kanner is de pionier in het onderzoek naar psychiatrische problemen bij kinderen. Hij publiceerde in 1943 het artikel '*Autistic Disturbances of Affective Contact*', waarin voor het eerst in de literatuur de term autisme werd beschreven als '*early infantile autism*'. (20) Tijdens zijn onderzoek gaf hij deze term aan elf kinderen die moeilijkheden ondervonden met taal, sociale vaardigheden en omgaan met veranderingen. Sindsdien is de definitie van 'autisme' de laatste decennia sterk geëvolueerd. (21, 22)

Sinds 1980 is autisme officieel erkend als diagnose in *de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th edition (DSM-III)*. Hierin werd het beschreven als '*infantile autism*' behorend tot de categorie 'pervasieve ontwikkelingsstoornissen'. (21, 22) In 1987 werd de DSM-III herzien (DSM-III-R) waarbij '*infantile autism*' vervangen werd door de term '*autistic disorder*'. (21)

In DSM-IV, gepubliceerd in 1994, behoorde '*autistic disorder*' samen met pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anders omschreven, syndroom van Rett, syndroom van Asperger en syndroom van Heller tot de overkoepelende categorie 'pervasieve ontwikkelingsstoornissen'. Doordat deze vijf subtypes van de pervasieve ontwikkelingsstoornissen in de klinische praktijk moeilijk te onderscheiden waren van elkaar, werden ze bij het ontstaan van de DSM-5 in 2013 samengevoegd onder één gemeenschappelijke nieuwe term 'autisme spectrum stoornis' (ASS). (21)

### 1.2.2. Definitie van autisme spectrum stoornis volgens de DSM-5

Autisme spectrum stoornis is een complexe ontwikkelingsstoornis die ontstaat in de vroege kinderleeftijd en die een levenslange impact kan hebben op het dagelijks functioneren van een individu. Het behoort in de DSM-5 tot de neurologische ontwikkelingsstoornissen. Dit zijn stoornissen die beginnen in de vroege ontwikkeling van het kind en gekenmerkt worden door ontwikkelingsachterstanden die leiden tot beperkingen op het persoonlijk, sociaal, academisch en beroepsmatig functioneren. (23)

Een ASS wordt in DSM-5 gediagnosticeerd aan de hand van twee kerndomeinen:

- (i) Beperkingen in sociale interacties en in sociale communicatie;
- (ii) Beperkte, repetitieve patronen in gedrag, interesses en activiteiten. (22-24)

Bijlage 2 bevat de volledige criteria voor een ASS in DSM-5. (24)

Autisme wordt omschreven als een spectrum dat kan variëren van een milde tot zeer ernstige aandoening met diverse uitingsvormen. (22, 23, 25) Om de ernst van een ASS te kunnen inschatten en de diagnose te individualiseren wordt in de DSM-5 gebruik gemaakt van specificers (e.g. beperking in taal, intellectuele beperking...). (26)

De symptomen van een ASS kunnen reeds vroeg in de ontwikkeling van het kind (vanaf 12 à 24 maanden) herkend worden. Enkele voorbeelden van symptomen zijn vertraagde taalontwikkeling, gebrek aan sociale interactie met andere kinderen of volwassenen, vreemde spelpatronen en abnormale motorische bewegingen. (23)

### 1.2.3. Prevalentie

Sinds de eerste epidemiologische studies omtrent ASS zijn de prevalentiecijfers sterk gestegen. Deze toename is echter niet volledig te wijten aan het feit dat er meer kinderen geboren worden met een ASS, maar ook aan andere factoren die deze hogere prevalentiecijfers kunnen verklaren.

Ten eerste zijn de toegenomen kennis, bewustzijn en acceptatie van een ASS deels verantwoordelijk voor deze stijging. Ten tweede worden meer mensen gediagnosticeerd doordat de definitie van een ASS over de jaren heen ruimer is geworden en doordat er wereldwijd een betere toegang is tot de zorgverlening. Tot slot dragen milieu- en culturele factoren bij tot de stijging van de prevalentiecijfers. Zo wordt bijvoorbeeld in onze huidige maatschappij meer belang gehecht aan sociale en communicatieve vaardigheden waardoor mensen met een milde vorm van een ASS sneller opvallen in vergelijking met enkele decennia geleden. (27, 28)

De globale prevalentie van ASS wordt momenteel geschat op 1% en kan in de geïndustrialiseerde verder oplopen tot 1,5%. (22) In Vlaanderen zijn naar schatting 0,6% personen met een ASS. (25)

Daarnaast wordt een ASS drie tot vier keer meer gediagnosticeerd bij jongens dan bij meisjes. Dit kan het gevolg zijn van diagnose bias o.b.v. geslachtsstereotypes of gedragscriteria. Er wordt namelijk gesuggereerd dat meisjes beter hun symptomen kunnen verbergen dan jongens. (22, 28)

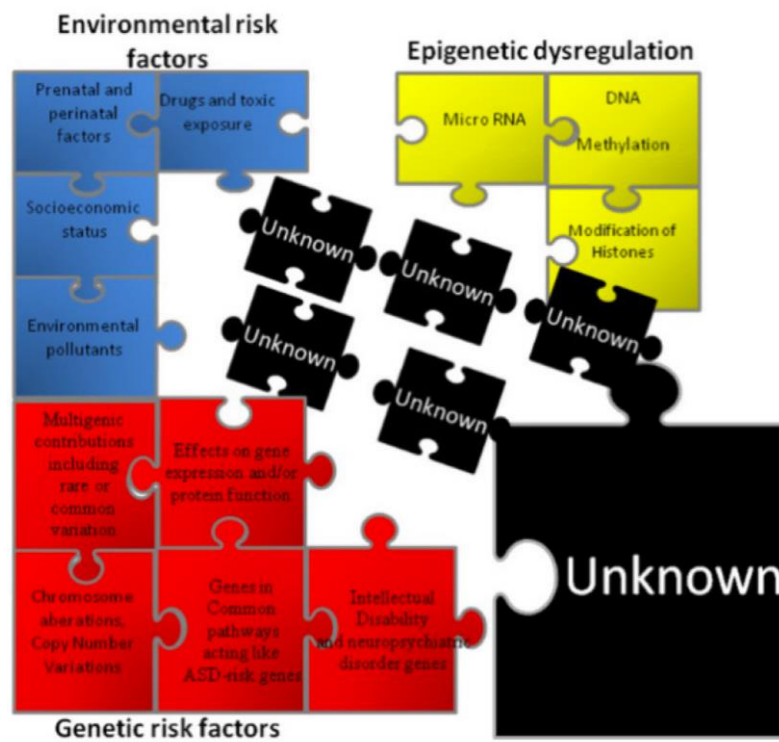
## 1.2.4. Etiologie

Een ASS is een complexe multifactoriële neuropsychiatrische aandoening, die ontstaat door een combinatie van verschillende (epi)genetische mechanismen en omgevingsfactoren.

Echter is nog een groot deel van de etiologie onbekend. (Cf. Figuur 4). (28, 29)

### 1.2.4.1. (Epi)genetische factoren

Onderzoek heeft aangetoond dat genetica een centrale plaats heeft in de etiologie van een ASS. Er zijn zowel zeldzame puntmutaties als veel voorkomende variaties beschreven. (28, 29) Toch hebben deze gekende mutaties veelal geen volledige penetrantie en kunnen de verschillende genen met elkaar interageren. (23) Echter is het door de complexiteit onmogelijk om alle genen, betrokken in de pathofysiologie van een ASS, in kaart te brengen. (29)



Figuur 4 Etiologie van een autisme spectrum stoornis.  
Ivanov et al. 2019 p. 21 (29)

Eveneens heeft epigenetica (e.g. histonmodificaties, DNA hypermethylaties en micro-RNA) een rol in de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel. Hierdoor kunnen bepaalde veranderingen in deze epigenitische processen geassocieerd zijn met het ontstaan van neurologische ontwikkelingsstoornissen waaronder een ASS. (29)



#### 1.2.4.2. Omgevingsfactoren

Verschillende studies onderzoeken omgevingsfactoren die kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een ASS. Enkele van deze zijn (22, 28, 29):

- (i) Perinatale factoren, zoals verhoogde maternale leeftijd (>35 jaar) waarbij het risico verder stijgt met toenemende leeftijd; zwangerschapsduur <32 weken; geboortegewicht <1500 gram; oxidatieve stress; hypertensie tijdens de zwangerschap en auto-immuunziekten bij de moeder;
- (ii) Blootstelling aan toxische of vervuilende stoffen (e.g. zware metalen, organofosfaten en luchtverontreiniging). Hoewel er nog ouders zijn die geloven dat vaccinatie een ASS kan veroorzaken bij hun kind (27), is hiervoor geen wetenschappelijke evidentie. (22, 28)

Naast deze negatieve invloed van bovenstaande factoren op de ontwikkeling van een ASS, kan de inname van foliumzuur preconceptioneel en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een protectief effect hebben op de ontwikkeling van een ASS. (22, 28)

#### 1.2.5. Impact van een autisme spectrum stoornis

Een ASS kan gevolgen hebben voor het individu, de familie en de maatschappij. Deze gevolgen kunnen interindividueel sterk verschillen. (22)

##### 1.2.5.1. Impact op het individu

Uit onderzoek is gebleken dat personen met een ASS een 2,8 keer hoger mortaliteitsrisico hebben. Dit verschil is niet enkel gerelateerd aan deze stoornis, maar kan ook verklaard worden door de comorbiditeiten die ermee gepaard gaan. Daarnaast werd er aangetoond dat 58-78% van de volwassenen met een ASS meer moeilijkheden ondervinden op vlak van zelfstandig wonen, educatie, tewerkstelling en het opbouwen van relaties. Minder dan de helft (46%) van de volwassenen met een ASS heeft een job of volgt een opleiding. (28) Niet alleen vriendschappen, maar ook een liefdesrelatie opbouwen, kunnen moeizaam verlopen. (22) Algemeen kan dus gesteld worden dat er een lagere levenskwaliteit is bij personen met een ASS. (28)

### 1.2.5.2. Impact op de familie en de maatschappij

Sommige personen met een ASS hebben levenslange ondersteuning nodig van familie en/of gezondheidsmedewerkers. Door de hoge werklast die daarmee gepaard gaat, kan dit een negatieve weerslag hebben op de levenskwaliteit van de familieleden. Daarnaast zorgt deze extra nood aan hulp voor een hogere economische kost voor de maatschappij. (22)

## 1.2.6. Screening en diagnose

Om de aanwezigheid van een ASS op een betrouwbare manier aan te tonen, bestaat er tot op de dag van vandaag geen test die bepalend is. Doordat een ASS een gedragsdiagnose is, kan er geen gebruik gemaakt worden van biomarkers en/of beeldvorming, wat het stellen van de diagnose bemoeilijkt. (22, 30)

### 1.2.6.1. Screening

Voor de screening van een ASS zijn er verschillende screeningsinstrumenten ontwikkeld (cf. Bijlage 3). (28) Door de lage sensitiviteit van de screeningstools is het niet aangeraden om deze te gebruiken in de algemene populatie. Enkel wanneer familieleden of gezondheidsmedewerkers een bezorgdheid uitdrukken over het vermoeden van een ASS bij een kind, stijgt de positieve predictieve waarde van de screeningsinstrumenten en is het aanbevolen om ze in deze situatie te gebruiken. (22, 31)

Door Lord et al. wordt de *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) aanbevolen als screeningsinstrument. In Vlaanderen zijn de Nederlandstalige *Social Responsiveness Scale-2-NL* (SRS-2-NL), *Vragenlijst Sociale communicatie* (SCQ-NL) en *Modified Checklist for Autism in Toddlers-NL* (M-CHAT-NL) de meest aangeraden screeningsinstrumenten. (22, 30)

Wanneer een afwijkend resultaat op de screeningstest kan worden aangetoond, betekent dit niet dat de diagnose van een ASS gesteld kan worden. Om de definitieve diagnose te stellen, wordt het aangeraden om verder onderzoek te verrichten door gebruik te maken van diagnostische instrumenten. (22)

### 1.2.6.2. Diagnose

Idealiter wordt de diagnose door een multidisciplinair team gesteld bestaande uit pediaters, psychiaters en psychologen. Hierbij baseren deze specialisten zich zowel op hun observatie van het kind in een natuurlijke setting als op de resultaten van verschillende diagnostische instrumenten (cf. Bijlage 3). (22)

Deze diagnostische instrumenten bestaan uit gestructureerde interviews (e.g. *Autism diagnostic interview-revised* (ADI-R), *Diagnostic instrument for social communication disorders* (DISCO) en *computer generated developmental, dimensional and diagnostic interview* (3di)) als observationele metingen (e.g. *Autism diagnostic observation schedule* (ADOS)). (22, 28, 31) De vier aangehaalde voorbeelden worden in Vlaanderen het meest gebruikt. (30)

### 1.2.7. Therapie

Voor de behandeling van een ASS bestaat er geen gouden standaard. Het behandelingsprotocol varieert sterk zowel inter- als intranationaal. (22)

Uit onderzoek is gebleken dat interventies het meest effectief zijn wanneer ze vroegtijdig gestart en multidisciplinair uitgevoerd worden. Hierbij moet men bedacht zijn op het feit dat niet alle kinderen baat zullen hebben bij eenzelfde therapie, waardoor het noodzakelijk is dat een individueel behandelingsplan wordt opgesteld. (22, 28)

Eenzijds bestaat de therapie uit het opleiden van ouders over de geschikte manier hoe ze moeten interageren met hun kind. Hierbij is onder andere betrokkenheid van beide ouders en ruimte laten voor het kind om zelf initiatieven te nemen gewenst. Anderzijds bestaat de behandeling uit een intensieve gedragstherapie die bij voorkeur vijftien tot twintig uur per week wordt gevolgd. Het is aangeraden dat deze gegeven wordt in een één-op-één setting waarbij er verschillende vaardigheden (e.g. taal aanleren, imitatie, communicatie...) worden aangeleerd die noodzakelijk zijn voor de verdere ontwikkeling van het kind. (22) Het doel van deze behandelingen zijn de functionele onafhankelijkheid en de kwaliteit van het leven van een persoon met een ASS zoveel mogelijk te bevorderen. (28)

Farmacologische interventies zijn gelimiteerd in de behandeling van een ASS. Ongeveer 70% van de personen met een ASS hebben nog andere somatische en psychische aandoeningen. (28) Voorkomende comorbiditeiten zijn *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) en epilepsie (respectievelijk 28,2% en 8,6%). Voor deze aandoeningen kan een farmacologische behandeling wel zinvol zijn. (22, 31)

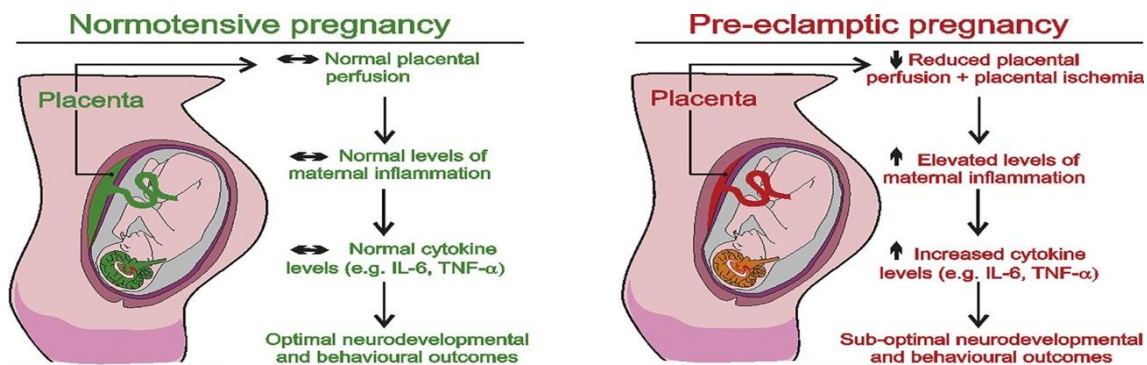
### 1.3. Mogelijk effect van pre-eclampsie op het ontwikkelen van een ASS bij het blootgestelde kind

Sommige studies leveren empirische evidentie dat er een verband is tussen pre-eclampsie en een ASS (32-34), doch andere studies hebben dit verband niet kunnen terugvinden. (35, 36) Derhalve is er momenteel in de literatuur geen consensus over het al dan niet bestaan van een verband, noch over de sterkte van dit verband tussen pre-eclampsie en een ASS.

Pathofysiologisch gezien kunnen verschillende verklaringen geformuleerd worden voor een verband tussen pre-eclampsie en het ontwikkelen van een ASS bij het blootgestelde kind.

Door de inefficiënte trofoblastinvasie die optreedt bij pre-eclampsie ontstaat er een hypoperfusie van de placenta. Dit resulteert in een verminderde toevoer van zuurstof en nutriënten naar de foetus, met als gevolg dat de foetus zich niet optimaal kan ontwikkelen. Dit kan problemen in de neurologische ontwikkeling veroorzaken. (Cf. supra) (4, 34, 37-39)

Daarnaast zijn oxidatieve stress en maternale inflammatie verschijnselen die optreden bij pre-eclampsie (cf. supra). Deze twee verschijnselen kunnen ook een negatieve invloed hebben op de hersenontwikkeling. Ten eerste zijn de hersenen door hun beperkte anti-oxidatieve capaciteit zeer gevoelig voor oxidatieve stress. Ten tweede kunnen sommige inflammatoire mediators doorheen de bloed-hersenbarrière en bijgevolg de ontwikkelende neuronen beschadigen. (Cf. Figuur 5) (4, 37, 38, 40) Zo is aangetoond dat pro-inflammatoire cytokines (e.g. TNF- $\alpha$ ) schade kunnen aanrichten aan de oligodendrocyte progenitorcellen. De oligodendrocyten zijn verantwoordelijk voor de aanleg van de myelineschede rond de axonen, wat een snellere zenuwgeleiding mogelijk maakt. Wanneer de cytokines interfereren met de maturatie van deze oligodendrocyten, treedt er storing op in de aanleg van de myelineschede. Op deze manier kunnen de pro-inflammatoire cytokines, vrijgesteld door de placenta bij pre-eclampsie, interfereren met de normale hersenontwikkeling van de foetus. (41, 42)



Figuur 5 Gevolgen van pre-eclampsie op de neurologische ontwikkeling van het kind. Maher et al. 2019 p. 70 (40)

## 1.4. Vraagstelling

Gezien pre-eclampsie een relatief frequente zwangerschapscomplicatie (3-5% van de zwangerschappen) is, een ASS bij kinderen een belangrijke impact heeft en gezien er tegenstrijdige onderzoeksresultaten terug te vinden zijn over het eventuele verband tussen pre-eclampsie en een ASS bij het blootgestelde kind, beoogt deze masterproef op een systematische wijze na te gaan of er een mogelijke associatie is tussen pre-eclampsie en het ontstaan van een ASS bij het kind. (3, 4, 14) Hiervoor wordt een systematische review uitgevoerd.

Het onderwerp van deze masterproef werd gekozen omdat het zinvol kan zijn om mogelijke perinatale risicofactoren van een ASS duidelijk in kaart te brengen. Hierdoor kan een risicopopulatie geïdentificeerd worden, waarbij vroegtijdige screening aanbevolen wordt. Deze vroegtijdige screening is belangrijk zodat de diagnose en bijgevolg de therapie van een ASS sneller ingesteld kan worden. Het is bewezen dat het vroegtijdig opstarten van de behandeling de uitkomsten van een kind met een ASS positief beïnvloedt (cf. supra). (5, 22, 28, 37, 43)

## 2. MATERIAAL EN METHODE

De centrale onderzoeksvraag van deze masterproef wordt bestudeerd middels een literatuurstudie en een kwantitatieve studie.

De literatuurstudie betreft een systematische review van eerder gepubliceerde studies.

De bevindingen uit deze review worden geëvalueerd en vervolgens kritisch vergeleken met gegevens uit een geanonimiseerde databank (cf. infra). De studie werd goedgekeurd op 26 september 2019 door de commissie medische ethiek van het UZ Gent. De hierbij toegekende projectnummers zijn EC/2019/1276 en EC/2019/1282.

### 2.1. Methodologie literatuurstudie

De PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) bij de onderzoeksvraag *'Pre-eclampsie en het ontwikkelen van een autisme spectrum stoornis bij het kind'* is als volgt:

**P:** Kinderen tot 18 jaar

**I:** Moeders met elke vorm van pre-eclampsie

**C:** Moeders zonder pre-eclampsie

**O:** Kinderen met een ASS

#### 2.1.1. Zoekstrategie

Om relevante literatuur te vinden, werd systematisch gezocht in twee verschillende databanken, met name Pubmed en Embase. De hiervoor gebruikte zoektermen zijn gebaseerd op de PICO en geformuleerd op basis van onderling overleg tussen de onderzoekers.

In Pubmed werd er gezocht met (*"child, preschool"[All Fields] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Major Topic] OR "Infant, Newborn" [All Fields] OR "Infant, Newborn" [MeSH Terms] OR "Infant, Newborn" [Mesh Major topic] OR "child"[All Fields] OR "child"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Major Topic] OR "Infant"[All Fields] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "Infant"[MeSH Major Topic]*) AND (*"autistic disorder"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR "autistic disorder"[MeSH Major Topic] OR "autism spectrum disorder"[All Fields] OR "autism spectrum disorder"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder"[MeSH Major Topic] OR "Child Development Disorders, Pervasive"[All Fields] OR "Child Development Disorders, Pervasive"[MeSH Terms] OR "Child Development Disorders,*

*Pervasive"[MeSH Major Topic] OR "Neurodevelopmental Disorders"[All Fields] OR "Neurodevelopmental Disorders"[MeSH Terms] OR "Neurodevelopmental Disorders"[MeSH Major Topic] OR "autism"[All Fields] AND ("pre-eclampsia"[All Fields] OR "pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre-eclampsia"[MeSH Major Topic] OR "hypertension, pregnancy induced"[All Fields] OR "hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR "hypertension, pregnancy induced"[MeSH Major Topic] OR "preeclampsia"[All Fields] OR "hypertension and pregnancy"[All Fields] OR "hypertension disorders of pregnancy"[All Fields] OR "gestational hypertension"[All Fields] OR "placental insufficiency" [All Fields] OR "placental insufficiency"[MeSH Terms] OR "placental insufficiency"[MeSH Major Topic]).*

*In Embase werd er gezocht met ('autism' OR 'autism'/exp OR 'autism'/exp/mj OR 'autism':kw OR 'autism spectrum disorders' OR 'autism spectrum disorders'/exp/mj OR 'autism spectrum disorders'/exp OR 'autism spectrum disorders':kw OR 'neurodevelopmental impairment' OR 'neurodevelopmental impairment'/exp OR 'neurodevelopmental impairment'/exp/mj OR 'neurodevelopmental impairment':kw) AND ('preeclampsia' OR 'preeclampsia'/exp OR 'preeclampsia'/exp/mj OR 'preeclampsia':kw OR 'maternal hypertension' OR 'maternal hypertension'/exp OR 'maternal hypertension'/exp/mj OR 'maternal hypertension':kw OR 'hypertension and pregnancy' OR 'hypertension and pregnancy':kw OR 'hypertension disorders of pregnancy' OR 'hypertension disorders of pregnancy':kw OR 'placenta insufficiency' OR 'placenta insufficiency'/exp OR 'placenta insufficiency'/exp/mj OR 'placenta insufficiency':kw) AND ('infant' OR 'infant'/exp OR 'infant'/exp/mj OR 'infant':kw OR 'preschool child' OR 'preschool child'/exp OR 'preschool child'/exp/mj OR 'preschool child':kw OR 'child' OR 'child'/exp OR 'child'/exp/mj OR 'child':kw OR 'newborn' OR 'newborn'/exp OR 'newborn'/exp/mj OR 'newborn':kw).*

Beide zoekopdrachten werden het laatst uitgevoerd op 9 oktober 2020 en leverden samen 341 referenties op. In Endnote werd er zowel op een manuele als op een geautomatiseerd manier duplicaten (n=46) opgespoord en vervolgens verwijderd. (Cf. Resultaten)

### 2.1.2. Selectie criteria

Artikels werden weerhouden mits aan elk van de volgende zes inclusiecriteria voldaan werd:

- (i) Type onderzoeksdesign : case-control studie of cohort studie;
- (ii) Onderzoeksvraag : studie van de associatie tussen pre-eclampsie en een ASS;
- (iii) Steekproef : moeders waarbij pre-eclampsie gediagnosticeerd kon worden ten opzichte van moeders zonder pre-eclampsie;
- (iv) Associatiemaat : RR, odds ratio (OR) of hazard ratio (HR)

- (v) Taal : Engels, Nederlands of Frans;
- (vi) Beschikbaarheid van studie : online (full-text).

Artikels werden geëxcludeerd van zodra aan één van de onderstaande exclusiecriteria voldaan werd:

- (i) Pre-eclampsie samengenomen met hypertensie tijdens de zwangerschap;
- (ii) Neurologische ontwikkelingsstoornis of gedragsproblematiek als outcome, waarbij een ASS niet gespecificeerd wordt;
- (iii) Onderzoek uitgevoerd op dieren;
- (iv) Type artikel : voorwoord (*editorials*); commentaren (*comments*) of reacties (*responses*).

### 2.1.3. Data-extractie

Twee studenten hebben onafhankelijk van elkaar de data-extractie uitgevoerd. Hierbij werd een gestandaardiseerd datacollectie formulier opgesteld dat volgende informatie bevat: naam van de eerste auteur, jaar van publicatie, land, soort onderzoeksdesign, aantal participanten, OR, RR of HR, confounding variables voor een ASS, bijkomende risicofactoren voor een ASS en relevante karakteristieken van de studie populatie. Indien er tussen de twee onderzoekers geen consensus werd bereikt, werd een derde persoon (Dr. I. Dehaene) aangesteld om tot een overeenkomst te komen.

### 2.1.4. Kwaliteitsbeoordeling van observationele studies

De kwaliteitsbeoordeling is onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee onderzoekers. Bij onenigheid werd er door onderling overleg tot een akkoord gekomen. Voor de kwaliteitsbeoordeling van de observationele studies werd er gebruik gemaakt van de 'Newcastle-Ottawa Scale' (NOS). Deze beoordelingsschaal bevat drie categorieën: *selection*, *comparability* en *exposure* (cf. Bijlage 4). (44) Een maximum van negen punten kan aan een studie gegeven worden. Voor deze masterproef worden de observationele studies met een minimum van zes punten als kwaliteitsvol beschouwd.



## 2.2. Methodologie kwantitatieve experimentele studie

De centrale onderzoeksvraag van deze masterproef werd getoetst aan de uitkomsten van kinderen met pre-eclampsie, opgenomen in een beschikbare kwantitatieve dataset. Hierdoor konden we verifiëren of de resultaten uit de systematische review al dan niet overeenstemmen met de praktijk.

Onderzoekers maakten gebruik van geanonimiseerde data verzameld via REDCap (*Research electronic data capture*). Deze data werd eerder verkregen uit zowel elektronische patiëntendossiers als obstetrische documenten (MOSOS) van moeders bevallen in het UZ Gent vanaf januari 2012 tot en met december 2019. Deze dataset bevat uiteenlopende gegevens van moeder en kind. Zowel pre-, peri- als postnatale variabelen werden opgenomen.

Voor kinderen geboren voor 2015 was verdere opvolging door het Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (COS) geïndiceerd indien ze geboren waren voor 30 weken zwangerschapsduur en/of een geboortegewicht hadden lager dan 1250 gram. Vanaf 2015 wijzigden deze criteria en werden kinderen opgevolgd indien ze geboren waren voor 32 weken zwangerschapsduur en/of een geboortegewicht lager dan 1500 gram hadden. Vier follow-up afspraken werden voor deze kinderen gepland. Deze vonden plaats op 4 maand gecorrigeerde leeftijd, 10 maand gecorrigeerde leeftijd, 2 jarige en op 4 jarige leeftijd.

In de dataset zijn de variabelen 'pre-eclampsie', 'vermoeden van een ASS op 2 jaar', 'vermoeden van een ASS op 4 jaar', 'diagnose van een ASS op 2 jaar' en 'diagnose van een ASS op 4 jaar' aanwezig. Na overleg met Dr. I. Dehaene en Dr. A. Oostra werd besloten om de kinderen met een vermoeden van een ASS en diagnose van een ASS samen te nemen. De reden hiervoor is dat wanneer een ervaren clinicus (werkzaam op COS) een kind vermoedt met een ASS, er met grote zekerheid kan worden geconcludeerd dat het kind een ASS heeft. Echter wordt er op een later tijdstip nog verder onderzoek gepland om de diagnose op een objectieve manier te kunnen staven en de definitieve diagnose van een ASS te kunnen geven.

In de dataset zijn er 1 462 kinderen opgevolgd. Bij 195 kinderen (13,3%) was er sprake van pre-eclampsie in de zwangerschap en van alle kinderen hadden 40 kinderen (2,7%) een ASS. Gezien er in de dataset slechts vier kinderen voorkomen met zowel pre-eclampsie als ASS werd er in samenspraak met de promotoren besloten om, gezien deze zeer kleine steekproefgrootte, geen verdere statistische analyse uit te voeren. Derhalve werd in deze masterproef een systematische review uitgevoerd.

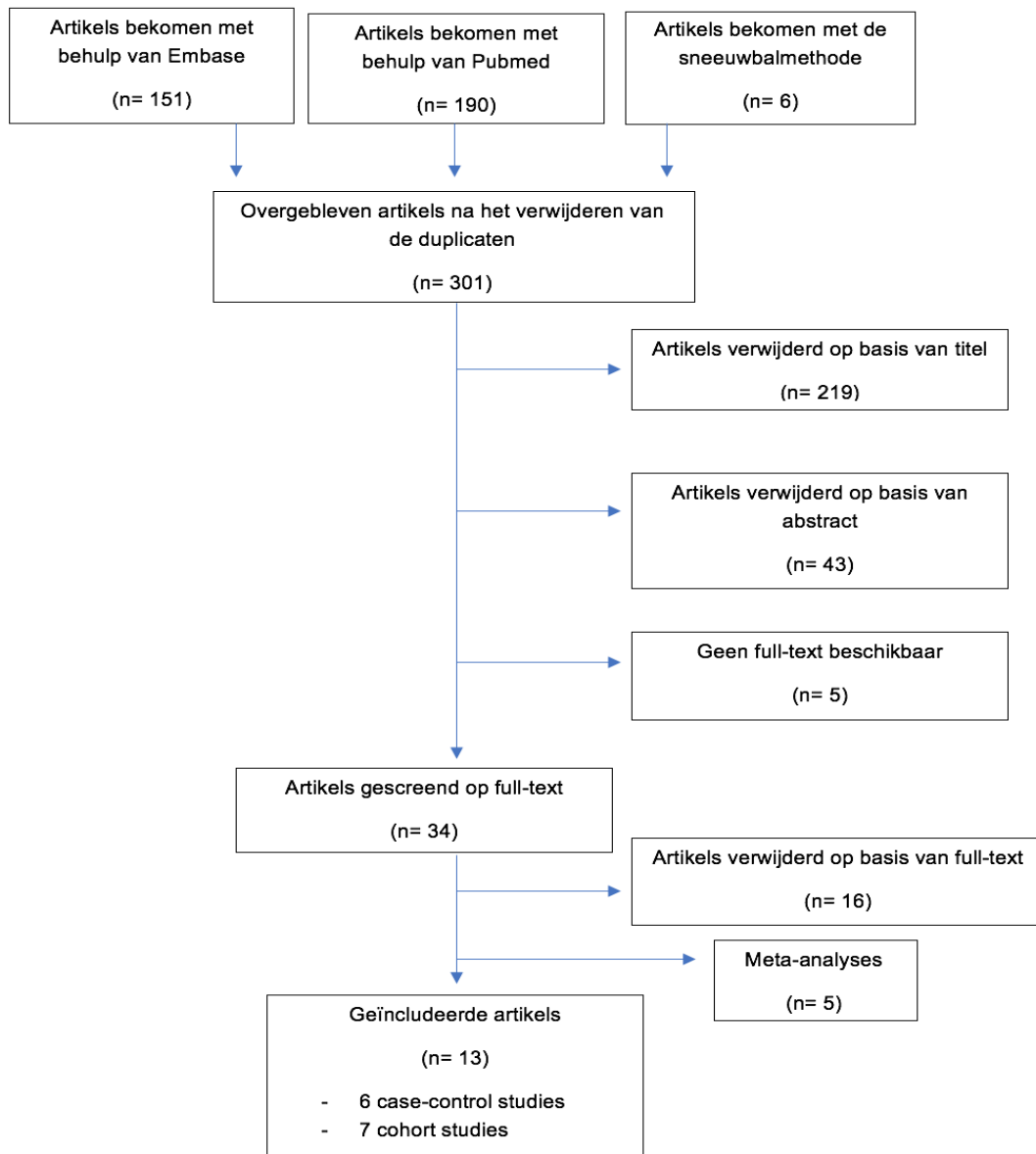
## 2.3. Bijdrage van de studenten

Vier masterstudenten geneeskunde (Lana Hoebeke, Celine Vlerick, Amber Deschamps en Maïté Verkest) van twee verschillende masterproeven hebben bijkomende anonieme data verder aangevuld in *REDCap*. Het selecteren van de artikels voor de systematische review en het schrijven van de masterproef gebeurde door de studenten onder begeleiding van Prof. Dr. K. Roelens en Dr. I. Dehaene.

# 3. RESULTATEN

## 3.1. PRISMA flow diagram

Via Pubmed en Embase werden respectievelijk 190 en 151 artikels gevonden en werden zes artikels toegevoegd via de sneeuwbal methode. 219 artikels zijn geëxcludeerd op basis van hun titel en 43 op basis van hun abstract. Van vijf artikels werd er geen full-text gevonden. De full-text van de overgebleven 34 artikels werden grondig gescreend en toepassing van de vermelde in- en exclusiecriteria (cf. supra) resulteerde in de inclusie van dertien artikels in deze systematische review. Daarnaast werden vijf meta-analyses gevonden omtrent het onderwerp van deze masterproef. (Cf. Figuur 6)



Figuur 6 PRISMA flow diagram

## 3.2. Onderzoekskarakteristieken van de geïnccludeerde studies

In deze systematische review werden er dertien studies weerhouden. Het betreft zes case-control (32, 33, 35, 36, 38, 39) en zeven cohort studies (37, 45-50), gepubliceerd tussen 2004 en 2020. De steekproefgrootte varieert van 876 tot 5 957 888 kinderen. Een overzicht van de studiekenmerken van de dertien artikels wordt gegeven in Tabel 3.

## 3.3. Pre-eclampsie en het risico op een ASS

### 3.3.1. Case-control studies

De resultaten van de zes case-control studies zijn weergegeven in Tabel 4. Uit deze tabel blijkt dat in twee van deze studies geen statistisch significante associatie tussen pre-eclampsie en een ASS werd gerapporteerd. (35, 36)

In de studie van Glasson et al. (2004) werden 465 cases vergeleken met 1 313 controles. Deze studie beoogde perinatale factoren te identificeren die een verhoogd risico geven op het ontwikkelen van een ASS bij het kind. Een niet significante associatie tussen een intra-uteriene blootstelling aan pre-eclampsie en het krijgen van een ASS werd gevonden. (35) Gelijkwaardige resultaten werden gerapporteerd door Larsson et al. (2005), die 698 cases statistisch vergeleek met 17 450 controles. (36)

De vier recenter gepubliceerde case-control studies rapporteerden daarentegen wel een associatie tussen pre-eclampsie en het risico op een ASS. (32, 33, 38, 39)

De studie van Buchmayer et al. (2009) bestudeerde verschillende maternale en neonatale factoren die mogelijk een verklaring kunnen geven voor een verhoogd risico op een ASS bij preterme kinderen. Hiervoor werd een case-control studie uitgevoerd met 1 216 cases en 6 080 controles. Uit hun onderzoek is gebleken dat voor kinderen die in utero blootgesteld zijn aan pre-eclampsie de odds op het ontwikkelen van een ASS ongeveer 60% hoger lag (adjusted OR (aOR)=1,64; 95%CI:1,08-2,49). (33)

De statistische analyse van Walker et al. (2015), uitgevoerd op data van 517 kinderen met een ASS en 350 controle kinderen, toonde aan dat de odds van moeders met pre-eclampsie op het krijgen van een kind met een ASS ongeveer dubbel zo groot was (aOR=2,36; 95%CI:1,18-4,68). Daarenboven vermeldden de auteurs dat dit risico steeg met de ernst van de pre-eclampsie (test for trend,  $p=0.02$ ). (39)

Tabel 3 Overzicht studiekenmerken van de dertien geïncludeerde studies (32, 33, 35, 36-39, 45-50)

| Auteurs          | Jaar van publicatie | Land       | Studiedesign | Steekproefgrootte                      | Controlegroep gematched voor                       | Diagnostische criteria ASS | Leeftijd van diagnose ASS | Associatie-maat | Score kwaliteits-beoordeling |
|------------------|---------------------|------------|--------------|--|--|----------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------------|
| Glasson et al.   | 2004                | Australië  | Case-control | 1 778 (465 cases en 1 313 controles)   | Geslacht<br>Geboortjaar                            | DSM-III-(R)<br>DSM-IV      | ≤5 jaar                   | OR              | 10/15                        |
| Larsson et al.   | 2005                | Denemarken | Case-control | 18 148 (698 cases en 17 450 controles) | Geslacht<br>Geboortjaar<br>Leeftijd                | ICD-8<br>ICD-10            | ≤24 jaar                  | OR              | 12/15                        |
| Buchmayer et al. | 2009                | Zweden     | Case-control | 7 296 (1 216 cases en 6 080 controles) | Geslacht<br>Geboortjaar<br>Ziekenhuis van geboorte | ICD-9<br>ICD-10            | ≤10jaar                   | OR              | 11/15                        |
| Walker et al.    | 2015                | VS         | Case-control | 867 (517 cases en 350 controles)       | Leeftijd<br>Geografische regio                     | ADOS<br>ADI-R              | ≤5 jaar                   | OR              | 11/15                        |
| Cordero et al.   | 2019                | VS         | Case-control | 1 677 (698 cases en 979 controles)     | Niet gerapporteerd                                 | ADOS<br>ADI-R              | ≤5 jaar                   | OR              | 12/15                        |
| Chien et al.     | 2019                | Taiwan     | Case-control | 1 827 (323 cases en 1 504 controles)   | Niet gerapporteerd                                 | DSM-IV<br>ADI-R            | ≤14 jaar                  | OR              | 11/15                        |
| Mann et al.      | 2010                | VS         | Cohort       | 87 677 (472 cases)                     | n.v.t.   | ICD-9                      | Niet gerapporteerd        | OR              | 18/24                        |
| Burstyn et al.   | 2010                | Canada     | Cohort       | 218 890 (1 138 cases)                  | n.v.t.   | ICD-9                      | ≤4 jaar                   | RR              | 21/24                        |
| Moore et al.     | 2012                | VS         | Cohort       | 5 979 605 (21 717 cases)               | n.v.t.   | ICD-9                      | Niet gerapporteerd        | OR              | 14/24                        |
| Xiang et al.     | 2015                | VS         | Cohort       | 322 323 (3 388 cases)                  | n.v.t.   | ICD-9                      | ≤9 jaar                   | HR              | 17/24                        |
| Getahun et al.   | 2017                | VS         | Cohort       | 401 660 (6 255 cases)                  | n.v.t.   | DSM-IV                     | ≤17 jaar                  | HR              | 18/24                        |
| Maher et al.     | 2020                | Zweden     | Cohort       | 2 842 230 (54 071 cases)               | n.v.t.   | ICD-9<br>ICD-10            | Niet gerapporteerd        | HR              | 20/24                        |
| Sun et al.       | 2020                | Noorwegen  | Cohort       | 980 560 (3 548 cases)                  | n.v.t.   | ICD-9<br>ICD-10            | ≤5 jaar                   | OR              | 18/24                        |

Afkortingen: ASS= autisme spectrum stoornis; DSM= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD= International Classification of Diseases; ADOS= The Autism Diagnostic Observation Schedule; ADI-R= The Autism Diagnostic Interview-Revised; OR= odds ratio; RR= relatief risico; HR= hazard ratio; VS= Verenigde Staten; n.v.t.= niet van toepassing

Tabel 4 Overzicht van de zes geïncludeerde case-control studieresultaten (32, 33, 35, 36, 38, 39)

| Glasson et al. (2004)         |              |                    |                  |  |                    |
|-------------------------------|--------------|--------------------|------------------|--|--------------------|
|                               | n(%)         |                    | OR(95% CI)       | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|                               | ASS (n=465)  | Geen ASS (n=1 313) |                  |  |                    |
| Pre-eclampsie (n=127)         | 33 (7,1)     | 94 (7,2)           | 0,99 (0,66-1,50) | Niet toegepast   | 0,96               |
| Geen pre-eclampsie (n=1 651)  | 432 (92,9)   | 1 219 (92,8)       |                  |  |                    |
| Larsson et al. (2005)         |              |                    |                  |  |                    |
|                               | n(%)         |                    | OR (95%CI)       | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|                               | ASS (n=698)  | Geen ASS (n=17450) |                  |  |                    |
| Pre-eclampsie (n=192)         | 11 (1,6)     | 181 (1,0)          | 1,54 (0,83-2,86) | Niet toegepast   | Niet gerapporteerd |
| Geen pre-eclampsie (n=17 956) | 687 (98,4)   | 17 269 (99,0)      |                  |  |                    |
| Buchmayer et al. (2009)       |              |                    |                  |  |                    |
|                               | n(%)         |                    | aOR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|                               | ASS (n=1216) | Geen ASS (n=6 080) |                  |  |                    |
| Pre-eclampsie (n=179)         | 39 (3,2)     | 140 (2,3)          | 1,64 (1,08-2,49) | Geboortjaar, geslacht, ziekenhuis van geboorte, maternale leeftijd, matернаal roken, matернаal geboorteland, maternale schizofrenie, samenwonende ouders | Niet gerapporteerd |
| Geen pre-eclampsie (n=7 117)  | 1 177 (96,8) | 5 940 (97,7)       |                  |  |                    |
| Walker et al. (2015)          |              |                    |                  |  |                    |
|                               | n(%)         |                    | aOR(95% CI)      | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|                               | ASS (n=517)  | Geen ASS (n=350)   |                  |  |                    |
| Pre-eclampsie (n=51)          | 40 (7,7)     | 11 (3,1)           | 2,36 (1,18-4,68) | Maternale educatie, pariteit, maternale obesitas   | Niet gerapporteerd |
| Geen pre-eclampsie (n=816)    | 477 (92,3)   | 339 (96,9)         |                  |  |                    |

Vervolg Tabel 4 Overzicht van de zes geïnccludeerde case-control studieresultaten (32, 33, 35, 36, 38, 39)

| Cordero et al. (2019)                                   |             |                   |                   |  |          |
|---|-------------|-------------------|-------------------|--|----------|
|   | n(%)        |                   | aOR (95%CI)       | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde |
|   | ASS (n=698) | Geen ASS (n=979)  |                   |  |          |
| Pre-eclampsie, eclampsie, HELLP-syndroom (n=100)        | 54 (7,7)    | 46 (4,7)          | 1,69 (1,11-2,57)  | Maternale leeftijd, maternale etniciteit, maternale educatie, maternaal roken, pariteit, pluraliteit | 0,0095   |
| Geen pre-eclampsie, eclampsie, HELLP-syndroom (n=1 577) | 644 (92,3)  | 933 (95,3)        |                   |  |          |
| Chien et al. (2019)                                     |             |                   |                   |  |          |
|   | n(%)        |                   | aOR (95%CI)       | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde |
|   | ASS (n=323) | Geen ASS (n=1504) |                   |  |          |
| Pre-eclampsie (n=16)                                    | 8 (2,5)     | 8 (0,5)           | 5,43 (1,76-16,77) | Geboortejaar, geslacht, maternale leeftijd   | <0,01    |
| Geen pre-eclampsie (n=1 811)                            | 315 (97,5)  | 1 496 (99,5)      |                   |  |          |

Afkortingen: ASS= autisme spectrum stoornis; (a)OR= (adjusted) odds ratio; 95%CI= 95% betrouwbaarheidsinterval

De studie van Cordero et al. (2019), bestaande uit 698 cases en 979 controles, nam pre-eclampsie, eclampsie en HELLP-syndroom samen als één mogelijke risicofactor voor de ontwikkeling van een ASS bij het kind. Hierbij werd er een aOR gevonden van 1,69 (95%CI:1,11-2,57). (38)

Tot slot includeerden Chien et al. (2019) in hun onderzoek 323 kinderen met de diagnose van een ASS en vergeleken deze met een controlegroep bestaande uit 1 504 kinderen. Hierbij werd er van al de geïncludeerde case-control studies de hoogste OR gerapporteerd, met evenwel het breedste betrouwbaarheidsinterval (aOR=5,43; 95%CI:1,76-16,77). In een bijkomende analyse waarbij de kinderen met een ASS vergeleken werden met hun broers of zussen zonder een ASS (n=257), verviel deze significante associatie (aOR=1,51; 95%CI:0,74-3,10). (32)

### 3.3.2.Cohort studies

De resultaten van de zeven cohort studies zijn weergegeven in Tabel 5.

In zes van de zeven geïncludeerde cohort studies werd een statistisch significant verhoogd risico gevonden op de ontwikkeling van een ASS wanneer kinderen intra-uterien blootgesteld werden aan pre-eclampsie. (37, 45, 46, 48-50)

Mann et al. (2010) vonden dat bij pre-eclampsie/eclampsie de odds op het krijgen van ASS bij het kind 85% hoger lag in vergelijking met de controlegroep (aOR=1,85; 95%CI:1,38-2,47). Wanneer in de statistische analyse bijkomend gecontroleerd werd voor het geboortegewicht daalde de aOR, maar deze bleef nog steeds significant (aOR=1,69; 95%CI:1,26-2,28). (45)

In de cohort studie van Burstyn et al. (2010) werd onderzocht welke obstetrische complicaties geassocieerd zijn met een verhoogd risico op de ontwikkeling van een ASS bij het kind. Eén van hun bevindingen was dat dit risico ongeveer 50% steeg bij vrouwen met pre-eclampsie (aRR=1,49; 95%CI:1,00-2,23). (46)

Moore et al. (2012) rapporteerden een positieve correlatie (OR=1,42; 95%CI:1,29-1,57). Echter, wanneer in hun studie gecontroleerd werd voor geboortegewicht is de associatie niet langer significant (aOR=1,11; 95%CI:0,95-1,29). (47)

De primaire doelstelling van het onderzoek van Xiang et al. (2015) was nagaan of er een associatie is tussen maternale diabetes en een ASS bij het kind. Tijdens het uitvoeren van de analyses op covariaten werd een significante associatie gevonden tussen pre-eclampsie/eclampsie en een ASS bij het kind (aHR=1,44; 95%CI:1,22-1,70). (48)



Getahun et al. (2017) en Maher et al. (2020) rapporteerden respectievelijk een aHR van 1,26 (95%CI:1,13-1,41) en 1,25 (95%CI:1,19-1,30). (37, 49) Daarenboven bestudeerden Getahun et al. (2017) de correlatie tussen de duur van blootstelling aan pre-eclampsie en de aHR. Wanneer de kinderen twee tot zeven dagen blootgesteld waren aan pre-eclampsie, steeg de aHR tot 1,56 (95%CI:1,25-1,95). Wanneer de blootstelling minimaal acht dagen aanhield, steeg de aHR verder tot 1,59 (95%CI:1,25-2,02). Er werd geen significante stijging in het risico op een ASS gevonden indien de blootstelling aan pre-eclampsie minder dan 24 uur bedroeg. (37)

In de studie van Maher et al. (2020) werd er een aanvullende analyse uitgevoerd waarbij de kinderen met een ASS statistisch vergeleken werden met hun broers of zussen (aHR=1,17; 95%CI:1,06-1,28). Daarnaast werd er onderzocht naar het additioneel effect van de zwangerschapsduur op de ontwikkeling van een ASS. Bij een zwangerschapsduur van  $\geq 34$  weken werd er een aHR van 1,18 (95%CI: 1,13-1,24) gerapporteerd. Wanneer kinderen blootgesteld aan pre-eclampsie verlost werden bij een zwangerschapsduur van  $< 34$  weken, steeg de aHR tot 2,04 (95%CI:1,81-2,30) indien vergeleken werd met de groep zonder pre-eclampsie en een zwangerschapsduur van  $\geq 34$  weken. (49)

Tenslotte gaat de meest recente gepubliceerde studie, Sun et al. (2020), na in welke mate pre-eclampsie een risicofactor is voor het ontstaan van een neurologische ontwikkelingsstoornis bij à term geboren kinderen. Hun logistische regressie analyse toonde een odds stijging van 29% op het krijgen van een ASS bij blootstelling aan pre-eclampsie (aOR=1,29; 95%CI:1,08-1,54). (50)

### 3.3.3. Beoordeling van het risico op bias

Omwille van onduidelijkheid en onvoldoende richtlijnen voor het gebruik van de NOS, werd een andere kwaliteitsschaal gebruikt, met name deze van de CLARITY group at McMaster University. (51) (Cf. Bijlage 5). Een maximale score van 15 en 24 kan behaald worden voor respectievelijk case-control en cohort studies. De case-control studies werden beschouwd van hoge kwaliteit te zijn vanaf een score van 12/15. Studies met een score tussen 8 en 11 op 15 hebben een medium kwaliteit. Twee van de zes case-control studies waren van hoge kwaliteit (36, 38). De andere studies kregen een medium score toegekend. (32, 33, 35, 39)

Bij de cohort studies waren er twee van hoge kwaliteit ( $\geq 19/24$ ) (46, 49), en vijf van medium kwaliteit (13-18/24). (37, 45, 47, 48, 50) De exacte kwaliteitsscores toegekend aan de geïncludeerde studies zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 5 Overzicht van de zeven geïncludeerde cohort studieresultaten (37, 45-50)

| Mann et al. (2010)                        |                |                        |                  |   |                    |
|---|----------------|------------------------|------------------|---|--------------------|
|   | n(%)           |                        | aOR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten   | p-waarde           |
|   | ASS (n=472)    | Geen ASS (n=87 205)    |                  |   |                    |
| Pre-eclampsie, eclampsie (n=5 531)        | 52 (11,0)      | 5 479 (6,3)            | 1,69 (1,26-2,28) | Geboortejaar, geslacht, geboortegewicht, maternale leeftijd, maternale etniciteit, maternale educatie, maternaal alcoholgebruik, ernstige comorbiditeiten   | 0,005              |
| Geen pre-eclampsie, eclampsie (n=82 146)  | 420 (89,0)     | 81 726 (93,7)          |                  |   |                    |
| Burstyn et al. (2010)                     |                |                        |                  |   |                    |
|   | n(%)           |                        | aRR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten   | p-waarde           |
|   | ASS (n=1 138)  | Geen ASS (n=217 752)   |                  |   |                    |
| Pre-eclampsie (n=2 747)                   | 27 (2,4)       | 2 720 (1,2)            | 1,49 (1,00-2,23) | Geboortejaar, geslacht, geboortegewicht, gestationele leeftijd, Apgar score (1min en 5min), keizersnede, inleiding bevalling, presentatie foetus, maternale leeftijd, maternaal gewicht, maternale lengte, maternaal roken, maternale diabetes (pregestationeel en gestationeel), gestationele bloeding, gestationele gewichtstoename, pariteit, maternale socio-economische status | Niet gerapporteerd |
| Geen pre-eclampsie (n=216 143)            | 1 111 (97,6)   | 215 032 (98,8)         |                  |   |                    |
| Moore et al. (2012)                       |                |                        |                  |   |                    |
|   | n(%)           |                        | aOR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten   | p-waarde           |
|   | ASS (n=21 717) | Geen ASS (n=5 957 888) |                  |   |                    |
| Pre-eclampsie (n=258 650)                 | 1 249 (5,8)    | 257 401 (4,3)          | 1,11 (0,95-1,29) | Geboortegewicht   | Niet gerapporteerd |
| Geen pre-eclampsie (n=5 720 955)          | 20 468 (94,2)  | 570 0487 (95,7)        |                  |   |                    |
| Xiang et al. (2015)                       |                |                        |                  |   |                    |
|   | n(%)           |                        | aHR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten   | p-waarde           |
|   | ASS (n=3 388)  | Geen ASS (n=318 935)   |                  |   |                    |
| Pre-eclampsie, eclampsie (n=12 093)       | 179 (5,3)      | 11 914 (3,7)           | 1,44 (1,22-1,70) | Geboortejaar, geslacht, maternale leeftijd, maternale educatie, maternale etniciteit, familiaal inkomen, pariteit, maternale voorgeschiedenis van kanker, hart-, long-, nier- of leveraandoening  | <0,001             |
| Geen pre-eclampsie, eclampsie (n=310 230) | 3 209 (94,7)   | 307 021 (96,3)         |                  |   |                    |

Vervolg Tabel 5 Overzicht van de zeven geïncludeerde cohort studieresultaten (37, 45-50)

| Getahun et al. (2017)                       |                   |                           |                  |  |                    |
|---|-------------------|---------------------------|------------------|--|--------------------|
|   | n(%)              |                           | aHR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|   | ASS<br>(n=6 255)  | Geen ASS<br>(n=395 405)   |                  |  |                    |
| <b>Pre-eclampsie<br/>(n=16 693)</b>         | 325 (5,2)         | 16368 (4,1)               | 1,26 (1,13-1,41) | Geslacht, maternale leeftijd, maternale educatie, maternaal roken, maternale ethniciteit, maternale psychosociale stoornis tijdens de zwangerschap, pariteit, prenatale zorg, jaar van diagnose ASS  | Niet gerapporteerd |
| <b>Geen pre-eclampsie<br/>(n=384 976)</b>   | 5 930 (94,8)      | 379 037 (95,9)            |                  |  |                    |
| Maher et al. (2020)                         |                   |                           |                  |  |                    |
|   | n(%)              |                           | aHR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|   | ASS<br>(n=54 071) | Geen ASS<br>(n=2 788 159) |                  |  |                    |
| <b>Pre-eclampsie<br/>(n=77 600)</b>         | 2 024 (3,7)       | 75 576 (2,7)              | 1,25 (1,19-1,30) | Geboortejaar, geslacht, geboortevolgorde, maternale leeftijd, maternaal roken, maternaal BMI, gestationele gewichtstoename, educatieniveau ouders, geboorteplaats ouders, familiaal inkomen, maternale en paternale psychische stoornissen (depressiestoornis, bipolaire stoornis en niet-affectieve psychiatrische stoornis). | Niet gerapporteerd |
| <b>Geen pre-eclampsie<br/>(n=2 764 630)</b> | 52 047 (96,3)     | 2 712 583 (97,3)          |                  |  |                    |
| Sun et al. (2020)                           |                   |                           |                  |  |                    |
|   | n(%)              |                           | aOR (95%CI)      | Gecontroleerd voor covariaten  | p-waarde           |
|   | ASS<br>(n=3 548)  | Geen ASS<br>(n=977 012)   |                  |  |                    |
| <b>Pre-eclampsie<br/>(n=28 068)</b>         | 137 (3,9)         | 27 931 (2,9)              | 1,29 (1,08-1,54) | Geboortejaar, geslacht, maternale leeftijd, maternale en paternale educatie, immigratiestatus van de ouders, pariteit, burgerlijke staat   | Niet gerapporteerd |
| <b>Geen pre-eclampsie<br/>(n=952 492)</b>   | 3 411 (96,1)      | 949 081 (97,1)            |                  |  |                    |

Afkortingen: ASS= autisme spectrum stoornis; (a)OR= (adjusted) odds ratio; (a)RR= (adjusted) relatief risico; (a)HR= (adjusted) hazard ratio; 95%CI= 95% betrouwbaarheidsinterval

### 3.3.4. Meta-analyses

Aanvullend op de dertien geïncludeerde studies worden, om een meer 'overall' resultaat te bekomen van het effect van pre-eclampsie op de ontwikkeling van een ASS, in deze masterproef eveneens de resultaten van vijf meta-analyses weergegeven (cf. Tabel 7). De OR's variëren van 1,36 tot 1,50; de RR's variëren van 1,30 tot 1,50. (4, 5, 52-54) De PICO van de meta-analyses van Dachew et al. (2018) en Jenabi et al. (2019) leunen het dichtst aan bij de PICO van deze systematische review. (4, 54) Hieronder werd gekozen om de meta-analyse van Jenabi et al. (2019) verder te bespreken. Dit omwille van het hoger aantal geïncludeerde studies en het recenter publicatiejaar (2019) in vergelijking met Dachew et al. (2018). (4, 55)

De inclusie criteria van de systematische review en meta-analyse van Jenabi et al. (2019) waren:

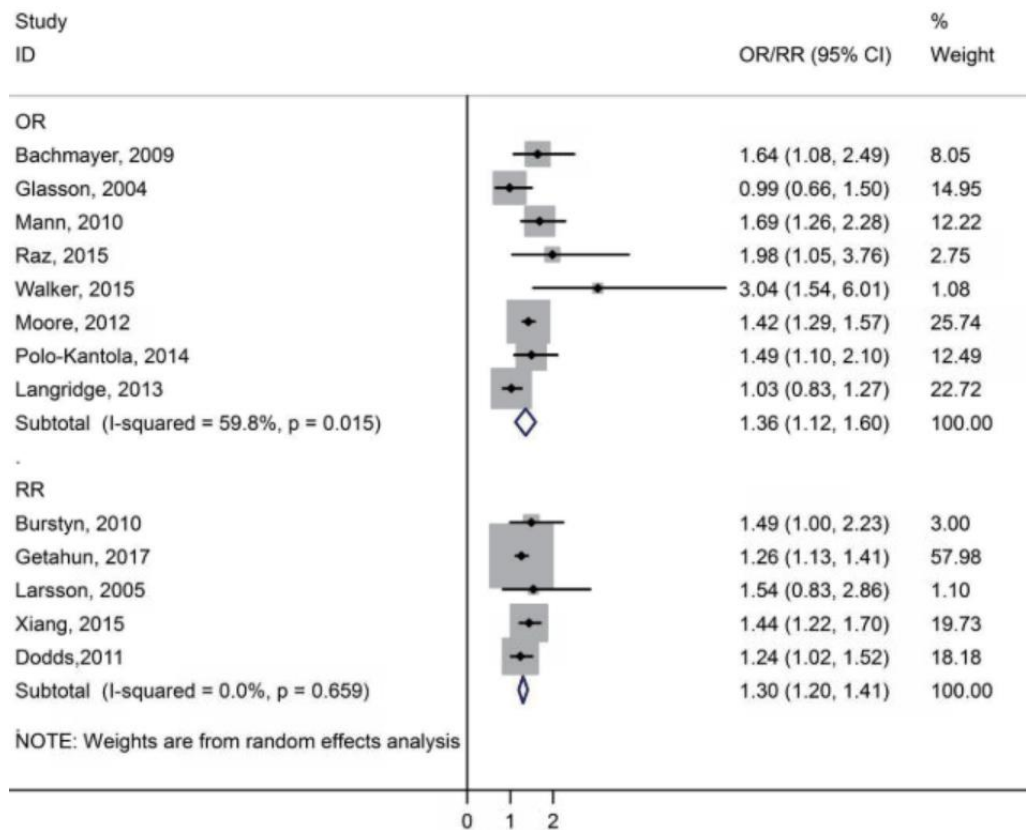
- (i) case-control of cohort studies;
- (ii) studies naar de associatie tussen pre-eclampsie en ASS;
- (iii) diagnose van een ASS volgens ICD-9, ICD-10, DSM-IV, DSM-5, ADOS en ADI-R.

Review studies, meta-analyses, letters to review en case reports werden geëxcludeerd. (54)

Uiteindelijk werden er zeven case-control en zes cohort studies met een totale steekproefgrootte van 7 561 696 participanten weerhouden. (54) Negen van de in deze masterproef geïncludeerde artikels zijn ook opgenomen in de meta-analyse van Jenabi et al. (2019). (33, 35-37, 39, 45-48)

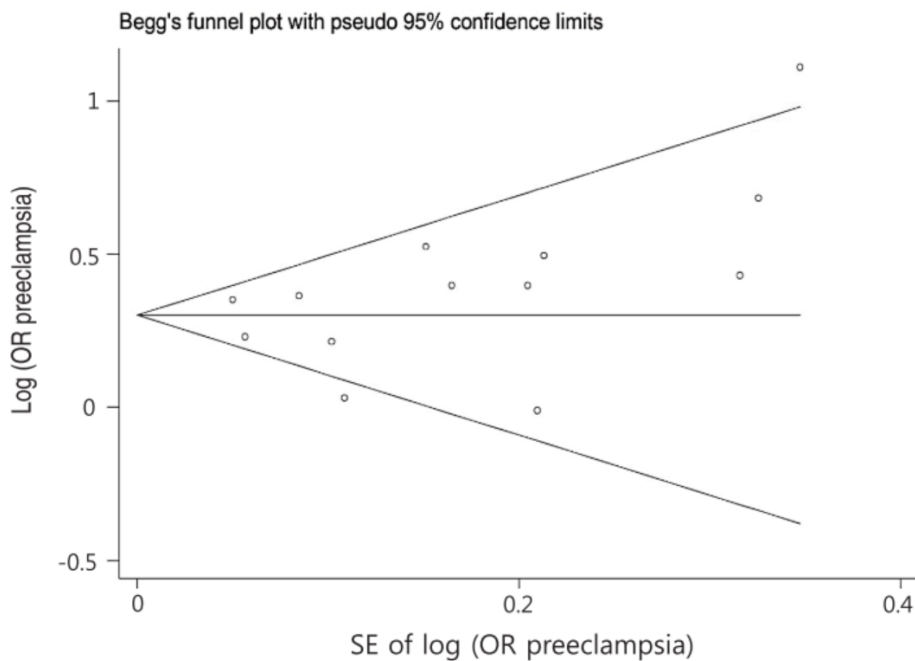
In de forest plot (cf. Figuur 7) werd er een opsplitsing gemaakt aan de hand van de in de weerhouden studies gebruikte associatiemaat (OR of RR). Volgens beide statistische maten was er, algemeen gezien, ongeveer 30% hoger risico op het ontwikkelen van een ASS na intra-uteriene blootstelling aan pre-eclampsie, respectievelijk (OR= 1,36, 95%CI:1,12-1,60) en (RR=1,30, 95%CI:1,20-1,41). (54)

Jenabi et al. (2019) maakte gebruik van de NOS om de kwaliteit van de dertien studies te beoordelen. Elk van deze zijn van een hoge kwaliteit ( $\geq 7$  punten). Bovendien werd de heterogeniteit nagegaan met behulp van de Higgins  $I^2$  test. Er werd geen heterogeniteit gevonden bij de vijf studies die een RR rapporteerden ( $I^2=0,00\%$ ) en een medium heterogeniteit bij de acht studies die een OR rapporteerden ( $I^2=59,8\%$ ). Tot slot werd met de Beggs en Egger test geen evidentie vastgesteld voor publicatiebias (respectievelijk  $P=0,282$  en  $P=0,393$ ). (54)



Figuur 7 Forest plot van de associatie tussen pre-eclampsie en een ASS  
Jenabi et al. 2019 p. 128 (54)

Ter volledigheid wordt de Begg's funnel plot weergegeven waarin er geen opvallende asymmetrie zichtbaar is. (54) (Cf. Figuur 8)



Figuur 8 Begg's funnel plot van de associatie tussen pre-eclampsie en een ASS bij kinderen  
Jenabi et al. 2019 p. 129 (54)

Tabel 6 Overzicht meta-analyses (4, 5, 52-54)

| Auteurs       | Jaar van publicatie | PICO   | Aantal geïnccludeerde studies     | Resultaten                 |                            | Analyse naar heterogeniteit |                            | Analyse naar publicatiebias (Eggertest) |               |
|---------------|---------------------|--|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|---------------|
| Wang et al.   | 2017                | <b>P:</b> kinderen<br><b>I:</b> pre-, peri-, postnatale risicofactoren<br><b>C:</b> geen risicofactoren<br><b>O:</b> ASS   | 3                                 | RR=1,50 (95%CI:1,04-2,18)  |                            | Niet gerapporteerd          |                            | Niet gerapporteerd                      |               |
| Dachew et al. | 2018                | <b>P:</b> kinderen<br><b>I:</b> pre-eclampsie<br><b>C:</b> geen pre-eclampsie<br><b>O:</b> ASS   | 10                                | RR=1,32 (95%CI: 1,20-1,45) |                            | I <sup>2</sup> = 27%        |                            | P= 0,53                                 |               |
| Maher et al.  | 2018                | <b>P:</b> kinderen<br><b>I:</b> hypertensieve stoornis van de zwangerschap<br><b>C:</b> geen hypertensieve stoornis van de zwangerschap<br><b>O:</b> ASS of ADHD | 17 (11 met crude OR en 6 met aOR) | OR=1,37 (95%CI:1,07-1,75)  | aOR=1,50 (95%CI:1,26-1,78) | I <sup>2</sup> = 59% (OR)   | I <sup>2</sup> = 15% (aOR) | P= 0,43                                 |               |
| Xu et al.     | 2018                | <b>P:</b> kinderen<br><b>I:</b> hypertensieve stoornis van de zwangerschap<br><b>C:</b> geen hypertensieve stoornis van de zwangerschap<br><b>O:</b> ASS         | 11                                | OR=1,43 (95%CI:1,31-1,55)  |                            | I <sup>2</sup> = 66,3%      |                            | P= 0,806                                |               |
| Jenabi et al. | 2019                | <b>P:</b> kinderen<br><b>I:</b> pre-eclampsie<br><b>C:</b> geen pre-eclampsie<br><b>O:</b> ASS   | 13 (8 met OR en 5 met RR)         | OR=1,36 (95%CI:1,12-1,60)  | RR=1,30 (95%CI:1,20-1,41)  | I <sup>2</sup> = 59,8% (OR) | I <sup>2</sup> = 0,0% (RR) | P= 0,393 (OR)                           | P= 0,282 (RR) |

Afkortingen: ASS= autisme spectrum stoornis; ADHD= Attention Deficit Hyperactivity Disorder; (a)OR= (adjusted) odds ratio; (a)RR= (adjusted) relatief risico; 95%CI= 95% betrouwbaarheidsinterval

### 3.4. Bijkomstige risicofactoren voor een ASS

De dertien geïncludeerde studies (cf. Tabel 4) geven naast pre-eclampsie ook nog andere mogelijke risicofactoren weer voor de ontwikkeling van een ASS bij het kind. We beschrijven hieronder de risicofactoren (n=8) die door het meest van onze artikels geanalyseerd zijn. (Cf. tabel 7)

#### 3.4.1. Maternale risicofactoren

Ten eerste werd in zes studies gevonden dat het risico op een ASS steeg met een **toenemende leeftijd van de moeder**. (35-37, 45-47) Bovendien werd dit bevestigd door de meta-analyse van Wang et al. (2017), waar het risico op een ASS steeg met 29% bij moeders die een leeftijd hebben van >35jaar (RR=1,29; 95%CI:1,14-1,45). (Cf. Tabel 8). Echter, in de case-control studie van Cordero et al. (2019) werd deze associatie niet gerapporteerd. (38)

Ten tweede werd in drie studies een **hoog maternaal gewicht** voor de zwangerschap als een mogelijke risicofactor onderzocht. (38, 46, 48) Xiang et al. (2015) en Cordero et al. (2019) rapporteerden een positieve correlatie tussen een hoog maternaal *body mass index* (BMI) (>30kg/m<sup>2</sup>) en de ontwikkeling van een ASS. (38, 48) Daartegen vonden Burstyn et al. (2010) geen associatie bij een maternaal gewicht >91kg. Echter vermeldden ze een dubbel verhoogd risico bij vrouwen met een gewicht minder dan 45kg (aRR=2,15; 95%CI:1,20-3,85).(46) Wang et al. (2017) deed geen onderzoek naar de invloed van deze risicofactor. (52)

Vervolgens werd er door zes studies onderzoek gedaan naar de invloed van diabetes op de ontwikkeling van een ASS. (32, 33, 38, 46-48) De twee cohort studies van Moore et al. (2012) en Xiang et al. (2015) vonden dat zowel **pregestationele diabetes** als **gestationele diabetes** significante risicofactoren waren. (47, 48) Voor pregestationele diabetes werd een gelijkaardig resultaat gerapporteerd door Burstyn et al. (2010), maar de associatie met gestationele diabetes was in hun onderzoek niet significant. (46) Daarentegen vonden twee case-control studies, deze van Buchmayer et al. (2009) en Cordero et al. (2019), geen significant verhoogd risico op een ASS bij maternale (pre)gestationele diabetes. (33, 38) Chien et al. (2019) confirmeerde deze niet significante bevinding voor zwangerschapsdiabetes. (32) De meta-analyse van Wang et al. (2017) gaf een 49% verhoogd risico op een ASS bij maternale gestationele diabetes (RR=1,49; 95%CI:1,18-1,89). Pre-gestationele diabetes was niet opgenomen in hun analyse. (52)

### 3.4.2. Perinatale risicofactoren

Drie studies deden onderzoek naar het risico op een ASS bij een **verkorte zwangerschapsduur** minder dan 37 weken. (37, 45, 46) Hierbij vonden Mann et al. (2010) en Getahun et al. (2017) een significant verhoogd risico, terwijl Burstyn et al. (2010) dit niet terugvonden. (37, 45, 46) Overigens beschreven Larsson et al. (2005) een significante correlatie bij een zwangerschapsduur minder dan 35 weken. (36) Een 31% hoger risico werd in de meta-analyse van Wang et al. (2017) gerapporteerd bij een zwangerschapsduur  $\leq 36$  weken (RR=1,31; 95%CI:1,16-1,48). (52)

Een **keizersnede** werd als een significante risicofactor beschreven in twee studies. (32, 35) Echter, Burstyn et al. (2010) weerlegden deze gevonden significantie. (46) Wang et al. (2017) gaven voor deze risicofactor een RR van 1,30 (95%CI:1,15-1,48). (52)

### 3.4.3. Neonatale risicofactoren

Alle studies die **mannelijk geslacht** als mogelijke risicofactor hadden opgenomen in hun analyse, vonden een significante correlatie met een ASS. (37, 45, 47, 48) Wang et al. (2017) bevestigden deze bevinding (RR=1,47; 95%CI:1,39-1,55). (52)

Tot slot werd een **laag geboortegewicht** (minder dan 2500 gram) teruggevonden als een significante risicofactor door Larsson et al. (2005), Mann et al. (2010) en Burstyn et al. (2010). (36, 45, 46) Chien et al. (2019) vonden een analoog resultaat bij een geboortegewicht minder dan 2000 gram. (32) In de analyse van Moore et al. (2012) was zowel een verlaagd (<5% percentiel) als een verhoogd geboortegewicht (>95% percentiel) significant gecorreleerd met de ontwikkeling van een ASS. (47) Glasson et al. (2004) vermeldden geen significante verhoging bij een laag geboortegewicht. (35) Uit de meta-analyse van Wang et al. (2017) bleek dat kinderen met een ASS significant een lager geboortegewicht hadden in vergelijking met de kinderen zonder een ASS (RR=1,26; 95%CI:1,20-1,34). (52)



Tabel 7 Overzicht bijkomende risicofactoren voor de ontwikkeling van een ASS (32, 33, 35-38, 45-48)

| Risicofactor                          | Studies die significante associatie met een ASS weergeven   | Studies die geen significantie associatie met een ASS weergeven                                  |
|---------------------------------------|---|--|
| 1. Toenemende maternale leeftijd      | Glasson et al. (2004)<br>Larsson et al. (2005)<br>Mann et al. (2010)<br>Burstyn et al. (2010)<br>Moore et al. (2012)<br>Getahun et al. (2017) | Cordero et al. (2019)  |
| 2. Pregestationele maternale obesitas | Xiang et al. (2015)<br>Cordero et al. (2019)  | Burstyn et al. (2010)  |
| 3. Pregestationele diabetes type 2    | Burstyn et al. (2010)<br>Moore et al. (2012)<br>Xiang et al. (2019)   | Buchmayer et al. (2009)<br>Cordero et al. (2019)   |
| 4. Gestationele diabetes              | Moore et al. (2012)<br>Xiang et al. (2015)  | Buchmayer et al. (2009)<br>Burstyn et al. (2010)<br>Cordero et al. (2019)<br>Chien et al. (2019) |
| 5. Vroeggeboorte                      | Larsson et al. (2005)<br>Mann et al. (2010)<br>Getahun et al. (2017)  | Burstyn et al. (2010)  |
| 6. Keizersnede                        | Glasson et al. (2004)<br>Chien et al. (2019)  | Burstyn et al. (2010)  |
| 7. Mannelijk geslacht                 | Mann et al. (2010)<br>Moore et al. (2012)<br>Xiang et al. (2015)<br>Getahun et al. (2017)   | /  |
| 8. Laag geboortegewicht               | Burstyn et al. (2010)<br>Larsson et al. (2005)<br>Mann et al. (2010)<br>Moore et al. (2012)<br>Chien et al. (2019)                            | Glasson et al. (2004)  |

Statistische evidentie voor het belang van zes van de acht beschreven bijkomende risicofactoren werd gerapporteerd in de meta-analyse van Wang et al. (2017). (Cf. Tabel 8) Over twee factoren (pregestationele maternale obesitas en pregestacionele diabetes) werd geen empirische evidentie gerapporteerd. (52)

Tabel 8 Pre-, peri-, en postnatale risicofactoren voor de ontwikkeling van een ASS volgens de meta-analyse van Wang et al. 2017 p. 4 (52)

| Risicofactor                      | Aantal studies | RR   | 95%CI     | p-waarde |
|-----------------------------------|----------------|------|-----------|----------|
| Maternale leeftijd $\geq 35$ jaar | 13             | 1,29 | 1,14-1,45 | <0,001   |
| Gestationele diabetes             | 5              | 1,49 | 1,18-1,89 | =0,001   |
| Zwangerschapsduur $\leq 36$ weken | 9              | 1,31 | 1,16-1,48 | <0,001   |
| Keizersnede                       | 7              | 1,30 | 1,15-1,48 | <0,001   |
| Mannelijk geslacht                | 11             | 1,47 | 1,39-1,55 | <0,001   |
| Laag geboortegewicht              | 10             | 1,26 | 1,20-1,34 | <0,001   |

## 4. DISCUSSIE

De doelstelling van deze masterproef was na te gaan of er een associatie is tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een ASS bij het kind. Aanvankelijk was het idee om met behulp van statistische analyses op een bestaande dataset van 1 462 kinderen deze mogelijke correlatie te onderzoeken. Echter, door een groot aantal missing data ( $n=1\ 196$ ) van de kernvariabele 'ASS' en het te groot risico op selectiebias, werd er in overleg met de copromotor beslist om deze analyses niet uit te voeren. Wel werd gekozen om een systematische review uit te voeren waarvoor de twee databanken Pubmed en Embase geraadpleegd werden.

### 4.1. Interpretatie van de resultaten

Van de dertien geïnccludeerde studies zijn er vier van hoge kwaliteit (36, 38, 46, 49) en negen van medium kwaliteit. (32, 33, 35, 37, 39, 45, 47, 48, 50)

Een belangrijke bevinding is dat in tien studies een significante associatie werd gerapporteerd tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een ASS bij het kind. (32, 33, 37-39, 45, 46, 48-50). Opmerkelijk hierbij is dat Chien et al. (2019) een veel grotere OR rapporteerden ( $aOR=5,43$ ;  $95\%CI:1,76-16,77$ ) in vergelijking met de andere studies. Dit kan mogelijk een overschatting zijn van de associatie door het lage aantal kinderen intra-uterien blootgesteld aan pre-eclampsie ( $<1\%$ ) in vergelijking met de andere studies. Daarbij hebben ze een veel breder betrouwbaarheidsinterval, wat wijst op een kleine steekproefomvang. (32) Twee studies stelden dat het risico steeg met de ernst en de duur van pre-eclampsie. (37, 39)

Daarentegen, de case-control studies van Glasson et al. (2004) alsook van Larsson et al. (2005) vonden geen significante associatie tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een ASS bij het kind. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat deze twee studies de minst recente gepubliceerde studies zijn. Hun onderzoeken werden respectievelijk uitgevoerd van 1986 t.e.m. 1999 en van 1973 t.e.m. 1999. Zoals beschreven in de inleiding wordt een ASS door de jaren heen vaker gediagnosticeerd door onder andere een grotere kennis, bewustzijn en acceptatie van de stoornis (cf. Inleiding). Hierdoor is het mogelijk dat in beide vermelde studies meer kinderen met een ASS niet werden gediagnosticeerd en bijgevolg onterecht zijn opgenomen in de controlegroep. (35, 36)

Gelijkaardig aan de studies van Glasson et al. (2004) en Larsson et al. (2005) vond de cohort studie van Moore et al. (2012) geen verhoogd risico op een ASS wanneer gecorrigeerd werd voor geboortegewicht. (47)

De positieve correlatie werd eveneens bevestigd door vijf meta-analyses omtrent dit onderwerp. (4, 5, 52-54) De meta-analyse die het dichtst bij de PICO van deze masterproef aanleunt, rapporteerde een 30% hoger risico op een ASS indien intra-uterien blootgesteld aan pre-eclampsie (RR=1,30; 95%CI:1,20-1,44 en OR=1,36; 95%CI:1,12-1,60). (54) Negen van de dertien geïnccludeerde artikels in de meta-analyse van Jenabi et al. (2019) zijn ook opgenomen in deze masterproef beschreven systematische review. (33, 35-37, 39, 45-48) Drie artikels werden geëxcludeerd in de huidige systematische review omdat ze onderzoek deden naar de associatie tussen een hypertensie tijdens de zwangerschap en een ASS. Pre-eclampsie werd hierbij niet apart bestudeerd. Daarnaast werd één artikel, opgenomen in de meta-analyse van Jenabi et al. (2019), niet weerhouden omdat de auteurs noch een OR, RR of HR vermelden. (54)

## 4.2. Hypotheses over het mogelijke effect van pre-eclampsie op de ontwikkeling van een ASS

Het exacte mechanisme dat het mogelijke effect van pre-eclampsie op de pathogenese van een ASS verklaart, is tot nu toe niet gekend. Wel worden in de wetenschappelijke literatuur een aantal hypothesen geformuleerd die deze potentiële associatie trachten te verklaren. Ten eerste gaat pre-eclampsie gepaard met een verhoging van inflammatoire parameters bij de moeders (e.g. IL-6). Men vermoedt dat sommige van deze inflammatoire cytokines de placenta en vervolgens de bloed-hersenbarrière kunnen doorkruisen. Hierdoor kan de normale neurologische ontwikkeling van het kind in het gedrang komen. (38, 45, 47, 49) Ten tweede wordt er gespeculeerd dat de oxidatieve stress, die kan voorkomen bij pre-eclampsie, zorgt voor celnecrose en veranderingen in het foetaal epigenoom (e.g. in de DNA-methylatie). (37, 38) Hierdoor kunnen er mogelijk problemen ontstaan in de genexpressie met als gevolg een abnormale hersenontwikkeling bij het kind. Tot slot is een derde hypothese dat de abnormale angiogenese bij pre-eclampsie zorgt voor een inadequate foetale oxygenatie en nutritie. Dit kan naast de intra-uteriene groeirestrictie zorgen voor een cerebrale hypoperfusie bij het kind met mogelijk neurologische ontwikkelingsstoornissen als gevolg. (45, 54)

### 4.3. Andere mogelijke risicofactoren voor een ASS

Naast pre-eclampsie werden multiple andere risicofactoren voor de ontwikkeling van een ASS bestudeerd. Zo werd onder andere door zes studies een hoge maternale leeftijd als een significante risicofactor beschreven. Glasson et al. (2004) gaven hiervoor als mogelijke verklaring dat oudere moeders een verhoogd risico hebben op zwangerschapscomplicaties. Daarnaast wordt de bevalling vaker bemoeilijkt doordat de uteriene spieren minder optimaal functioneren in vergelijking met jongere moeders. (35) Bovendien speculeerden Wang et al. (2017) dat genetische mutaties in de gameten van oudere moeders ongunstige gevolgen kunnen hebben op de normale ontwikkeling van het kind. (52)

Vroeggeboorte (<37 weken) en een laag geboortegewicht (<2500g) werden in verschillende studies geassocieerd met een verhoogd risico op een ASS. (32, 36, 37, 45-47) Dit kan deels verklaard worden doordat premature kinderen een verhoogd risico hebben op neurologische ontwikkelingsstoornissen. Daarnaast is een lager geboortegewicht dikwijls gerelateerd aan een kortere zwangerschapsduur: hoe vroeger een kind geboren wordt, hoe lager het geboortegewicht. Hierdoor kan een lager geboortegewicht als een mogelijke indirecte risicofactor teruggevonden worden voor de ontwikkeling van een ASS.

Maternale BMI en diabetes werden door respectievelijk twee en drie studies positief gecorreleerd met het risico op een ASS. (38, 46-48) Volgens Moore et al. (2012) werden zowel bij obesitas als bij diabetes een stijging in de inflammatoire cytokines teruggevonden. Deze kunnen de placenta doorkruisen en wijzigingen aanbrengen in de neurologische ontwikkeling van het kind (cf. supra). (47) Xiang et al. (2015) en Wang et al. (2017) vermeldden dat oxidatieve stress, wat meer voorkomt bij diabetici, zorgt voor een ongunstig intra-uterien milieu en epigenetische wijzigingen. (48, 52)

Glasson et al. (2004) en Chien et al. (2019) toonden een associatie tussen kinderen geboren via keizersnede en een ASS. (32, 35) Dit kan verklaard worden doordat keizersnedes veel meer worden gedaan bij gecompliceerde zwangerschappen en spoedbevallingen. Aldus kunnen bepaalde oorzaken voor het uitvoeren van een keizersnede potentieel meer een risicofactor zijn in plaats van de keizersnede op zich.

Tot slot kwam in vier studies een ASS significant meer voor bij jongens in vergelijking met meisjes. (37, 45, 47, 48) Mogelijks is dit doordat de diagnose bij meisjes minder gesteld wordt aangezien zij de symptomen beter kunnen verbergen dan jongens (cf. Inleiding). (22, 28)

Chien et al. (2019) en Maher et al. (2020) voerden bijkomende analyses uit waarbij kinderen met een ASS werden vergeleken met hun broers of zussen zonder deze stoornis. In beide

onderzoeken daalde hierbij de grootte van de oorspronkelijk gevonden associatie met pre-eclampsie. Dit doet vermoeden dat genetische en/of familiale factoren mede een rol spelen in de pathogenese van een ASS. (32, 49)

Ondanks uit meerdere studies blijkt dat bovenvermelde risicofactoren geassocieerd zijn met de ontwikkeling van een ASS, is het nog steeds onduidelijk of deze factoren een causale of een secundaire rol hebben in het ontstaansproces van een ASS. Verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk (cf. infra).

#### 4.4. Andere verklaringen van de mogelijke associatie tussen pre-eclampsie en een ASS

Wanneer pre-eclampsie te ernstig is om met conservatieve therapie te controleren, blijft verlossing als enige mogelijke behandeling over (cf. Inleiding). Hierdoor komt het frequenter voor dat kinderen preterm geboren worden. Een zwangerschapsduur <37 weken is een mogelijke risicofactor voor de ontwikkeling van een ASS (cf. supra). (37, 45, 46) Dit kan deels de associatie tussen pre-eclampsie en een ASS verklaren.

Daarnaast zijn een hoge maternale BMI en maternale leeftijd een mogelijke risicofactor voor zowel pre-eclampsie als een ASS (cf. supra). (17, 18, 35-38, 45-48) Aldus is het niet uit te sluiten dat deze gemeenschappelijke risicofactoren mede een rol spelen op het verhoogde risico op een ASS bij blootstelling aan pre-eclampsie.

#### 4.5. Beperkingen en sterktes

##### 4.5.1. Beperkingen van de geïncludeerde studies

Hoewel in deze masterproef dertien studies voldeden aan onze PICO, blijkt dat deze studies om verschillende redenen moeilijk met elkaar te vergelijken zijn. Zo wordt het vergelijken van de onderzoeksresultaten van de besproken studies bemoeilijkt door het gebruiken van verschillende associatiematen (OR, RR en HR) en variatie in de steekproefgroottes. Daarnaast maken de onderzoekers voor de diagnose van zowel pre-eclampsie als ASS gebruik van andere diagnostische criteria (e.g. ICD-10, DSM-5) en wordt pre-eclampsie soms samengenomen met andere hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (e.g. eclampsie, HELLP-syndroom). Tot slot worden niet in alle geïncludeerde studies voor dezelfde

variabelen gecontroleerd. Zo werd er in de studie van Larsson et al. (2005) zelfs geen gecorrigeerde analyse uitgevoerd. (36)

Naast de verschillen tussen studies, hebben elk van de geïncludeerde studies hun beperkingen die de resultaten kunnen beïnvloeden. Verschillende retrospectieve studies hebben bijvoorbeeld beroep gedaan op geboorteregisters, anonieme datasets of medische dossiers om de diagnose van pre-eclampsie en een ASS te stellen. Hierdoor was het onmogelijk om deze diagnoses zelf te verifiëren. Daarenboven vermelden meerdere studies een risico op recall bias door het afnemen van vragenlijsten en persoonlijke interviews.

#### 4.5.2. Sterktes van de geïncludeerde studies

Geen enkele van de dertien geïncludeerde studies is van lage kwaliteit. Zo zijn, na beoordeling met de kwaliteitsschaal van de CLARITY group at McMaster University (51), vier artikels van hoge kwaliteit (36, 38, 46, 49) en de andere artikels van medium kwaliteit (32, 33, 35, 37, 39, 45, 46, 48, 50).

Een volgende sterkte is de steekproefgrootte van de cohortstudies. Deze varieert van 87 677 tot 5 979 605 participanten.

Tot slot werden, met uitzondering van één studie (36), de statistische analyses gecorrigeerd voor covariaten.

#### 4.5.3. Beperkingen van deze masterproef

De initiële opzet van deze masterproef was experimenteel. Het doel was na te gaan op basis van UZ Gent data of er een associatie is tussen pre-eclampsie en een ASS. Hiertoe werd data ingevoerd in de dataset van het PRETURN project, beschikbaar op REDCap. Het PRETURN (*Prediction Tool for prematUre labouR and Neonatal outcome*) project omvat de registratie van longitudinale data over vroeggeboorte en de ontwikkeling van een predictietool voor vroeggeboorte en neonatale en lange termijnuitkomsten van kinderen blootgesteld aan (dreigende) vroeggeboorte. Door het groot aantal meerlingen (34%) in de dataset werd gekozen om een *generalized estimation equations* (GEE) analyse uit te voeren i.p.v. klassieke logistische regressie. Hiervoor werd een les gevolgd bij Cel Biostatistiek – Ugent. Echter, na het invoeren van alle data, bleek dat door een teveel aan ontbrekende waarden (*missing values*) het niet meer mogelijk was om de vooropgestelde statistische analyses uit te voeren. Vervolgens hadden we de intentie om zelf OR en aOR op deze dataset te berekenen en deze te vergelijken met de resultaten uit een literatuurstudie. Na overleg met de copromoter werd besloten om dit niet uit te voeren wegens een te groot risico zijn op selectiebias. Een beperking

is dan ook dat deze masterproef gelimiteerd is tot een systematische review. Verder toekomstig kwantitatief onderzoek aangaande pre-eclampsie, ASS en de mogelijke associatie in het bijzonder, is dan ook wenselijk.

Ten tweede, bij het zoeken naar relevante literatuur omtrent dit onderwerp kan er bias zijn opgetreden. Eerst en vooral werden voor deze systematische review slechts twee databanken (Embase en Pubmed) gebruikt. Ook zijn deze databanken voor het laatst geraadpleegd op 9 oktober 2020, waardoor later gepubliceerde studies niet weerhouden zijn. Daarnaast is het mogelijk dat tijdens het excluseren van artikels op basis van titel en abstract relevante studies onterecht zijn uitgesloten. Daarenboven werden er geen artikels geselecteerd waarvan geen full-text gratis bestand beschikbaar was via de UGent. Tot slot was er mogelijk onvoldoende variatie in de zoektermen. Zo werd bijvoorbeeld de oudere term voor pre-eclampsie 'toxemia' niet gebruikt.

#### 4.5.4. Sterktes van deze masterproef

Ondanks de beperkingen van de in deze masterproef beschreven systematische review, dienen enkele sterktes geformuleerd te worden.

Eén van de sterktes van deze masterproef is dat zowel de selectie als de kwaliteitsbeoordeling van artikels onafhankelijk door twee onderzoekers werd uitgevoerd. Indien er geen consensus werd bereikt, werd een derde onderzoeker ingeschakeld om uiteindelijk tot een definitief besluit te komen. Daarenboven is het risico op selectiebias laag omdat de studies die geen associatie vonden tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een ASS niet werden geëxcludeerd.

Vervolgens werden elk van de geïnccludeerde studies onderworpen aan een kwaliteitsbeoordeling met behulp van de kwaliteitsschaal van de CLARITY group at McMaster University. (51) Hierdoor is het mogelijk om een beter beeld te krijgen over de algemene kwaliteit van de in deze masterproef vermelde resultaten.

Daarnaast werd deze masterproef door twee studenten samen geschreven, wat een continu overleg over het onderwerp mogelijk maakte.

## 5. CONCLUSIE

Gezien de verschillen tussen studies en de beperkingen van de geïncludeerde studies, kan er geen eenduidig noch sluitend antwoord gegeven worden op de onderzoeksvraag van deze masterproef en kunnen de gevonden bevindingen niet zomaar gegeneraliseerd worden naar de gehele populatie. Gezien evenwel de meerderheid van de studies een associatie tussen pre-eclampsie en de ontwikkeling van een ASS bij het kind weergeeft, kunnen we concluderen dat er een sterk vermoeden is van een verband. Echter kan deze bevinding enkel gebaseerd worden op observationele studies, wat het stellen van een causaal verband bemoeilijkt.

Zowel pre-eclampsie als ASS zijn geen zeldzame aandoeningen in de populatie. Ze kennen elk een prevalentie van respectievelijk 3-5% en 1% (cf. Inleiding). (3, 4, 22) Daarnaast kunnen beide aandoening een negatieve impact hebben op moeder en/of kind. (22, 28) Hierdoor is verder onderzoek naar de mogelijke pathogenese, risicofactoren en behandelingen van deze aandoeningen nuttig. Namelijk door het verwerven van deze inzichten kan men beter inzetten op preventie, vroegtijdige screening en werkzame therapeutische maatregelen.

Zo kan bijvoorbeeld bij de kinderen van pre-eclamptische moeders het aanbevolen zijn om de neurologische ontwikkeling nauwer op te volgen. Door vroegtijdige screening kan de diagnose van een ASS eerder gesteld worden. Het is aangetoond dat wanneer de behandeling sneller wordt gestart, dit een betere outcome geeft voor het kind en zijn/haar omgeving (cf. Inleiding). Daarnaast is ook het identificeren van andere risicofactoren die bijdragen tot de ontwikkeling van een ASS aanbevolen.

Tot op de dag van vandaag is er geen eenduidigheid omtrent welke risicofactoren, waaronder pre-eclampsie, een verhoogd risico geven op de ontwikkeling van een ASS. Hiervoor is verder onderzoek zinvol om deze factoren in kaart te brengen. Daarnaast kan men in studies meer aandacht geven aan het mogelijke effect van pre-eclampsie op de neurologische ontwikkeling.

Om dit te verwezenlijken zijn meerdere prospectieve cohort studies met een grote steekproefgrootte en een langdurige follow-up aangewezen. Daarenboven is er eenduidigheid noodzakelijk omtrent de diagnosestelling van zowel pre-eclampsie als ASS zodat de studies onderling beter vergelijkbaar zijn. Omwille van de complexiteit van een ASS, gebeurt de diagnosestelling best door een getraind multidisciplinair team. Daarnaast is verder onderzoek gewenst naar het identificeren van belangrijke en relevante confounders om zo te kunnen beoordelen of de mogelijke associatie tussen pre-eclampsie en een ASS causaal is of kan worden toegeschreven aan andere secundaire factoren. Indien er een verband aangetoond



kan worden, kan men bijkomende analyses verrichten naar de invloed van de ernst en de duur van pre-eclampsie.

We hopen met deze masterproef te hebben bijgedragen aan kennisontwikkeling en het initiëren van verder onderzoek inzake de ontwikkeling van ASS enerzijds en de mogelijke invloed en het klinisch belang van pre-eclampsie te hebben aangetoond anderzijds.

## 6. BIBLIOGRAFIE

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pre-eclampsia. NICE Pathways: Pre-eclampsia 2019. Beschikbaar via: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-in-pregnancy/pre-eclampsia>. Geraadpleegd 22 maart 2020.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:291-310.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):999-1011.
4. Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018;212(3):142-7.
5. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-19.
6. Maher GM, McCarthy FP, McCarthy CM, Kenny LC, Kearney PM, Khashan AS, et al. A perspective on pre-eclampsia and neurodevelopmental outcomes in the offspring: Does maternal inflammation play a role? *Int J Dev Neurosci*. 2019;77:69-76.
7. Curran EA, O'Keeffe GW, Looney AM, Moloney G, Hegarty SV, Murray DM, et al. Exposure to Hypertensive Disorders of Pregnancy Increases the Risk of Autism Spectrum Disorder in Affected Offspring. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5557-64.
8. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101-13.
9. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):131-8.
10. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97.
11. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-13.
12. Heineman M., Evers J., Massuger L., Steegers E. *Obstetrie en gynaecologie: De voortplanting van de mens*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016. p.464-478.
13. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.

14. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Spiegel E, Landau D, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. *Early Hum Dev.* 2019;130:96-100.
15. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014;4(2):105-45.
16. Backes CH, Markham K, Moore, Kneitelhead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011.
17. Pare E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763-70.
18. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clinical Obstetrics and gynecology.* 1999;42(3):422.
19. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2019;394(10204):1181-90.
20. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child.* 1943.
21. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:193-212.
22. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-20.
23. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Fifth Edition [Online boek].* 2013. Beschikbaar via: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm01>. Geraadpleegd 22 maart 2020.
24. Project protocollering diagnostiek (PRODIA). Bijlage 25: Autismespectrumstoornis in DSM-5 (voorlopige Nederlandse vertaling). 2014. Beschikbaar via: [http://www.prodiagnostiek.be/materiaal/GEDRAG%20EN%20EMOTIE\\_Bijlage%2025\\_Autismespectrumstoornis%20in%20DSM-5%20\(voorlopige%20Nederlandse%20vertaling\).pdf](http://www.prodiagnostiek.be/materiaal/GEDRAG%20EN%20EMOTIE_Bijlage%2025_Autismespectrumstoornis%20in%20DSM-5%20(voorlopige%20Nederlandse%20vertaling).pdf). Geraadpleegd 22 maart 2020.
25. Taskforce Autisme. Naar een autismevriendelijk Vlaanderen: aanbevelingen van de taskforce autisme in opdracht van minister Jo Vandeuren. 2016. Beschikbaar via: <https://ppw.kuleuven.be/docsindex/naar-een-autismevriendelijk-vlaanderen>. Geraadpleegd 22 maart 2020.
26. Lai MC, Lombardo MV, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DSM-5. *PLoS Biol.* 2013;11(4):e1001544.

27. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):418-25.
28. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9920):896-910.
29. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015;57(1):19-28.
30. Kwaliteitscentrum voor Diagnostiek vzw. *Classificerend Diagnostisch Protocol Autismspectrumstoornis bij kinderen en jongeren*. 2018. Beschikbaar via: <https://static1.squarespace.com/static/55a792dae4b04bb5eb6119b2/t/5bc5b51a4785d34e275ed7c7/1539683613278/Classificerend+Diagnostisch+Protocol+Autismspectrumstoornis+Minderjarigen+%28digitaal%29.pdf>. Geraadpleegd 22 maart 2020.
31. 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.
32. Chien YL, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, Tsai WC, Chiu YN, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*. 2019;23(3):783-91.
33. Buchmayer, Johansson 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.
34. Maher GM, O'Keeffe GW, Dalman C, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and autism spectrum disorder: A population-based study. *Reproductive Sciences*. 2019;26:98A.
35. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(6):618-27.
36. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*. 2005;161(10):916-25; discussion 26-8.
37. Getahun, Fassett D, Fassett MJ, Peltier MR, Wing DA, Xiang AH, Chiu V, et al. Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):295-304.
38. Cordero C, Windham GC, Schieve LA, Fallin MD, Croen LA, Siega-Riz AM, et al. Maternal diabetes and hypertensive disorders in association with autism spectrum disorder. *Autism Research*. 2019;12(6):967-75.

39. Walker, Krakowiak CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA pediatrics*. 2015;169(2):154-62.
40. Maher GM, McCarthy FP, McCarthy CM, Kenny LC, Kearney PM, Khashan AS, et al. A perspective on pre-eclampsia and neurodevelopmental outcomes in the offspring: Does maternal inflammation play a role? *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;77:69-76.
41. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, Noda K, Hisatomi T, She H, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(49):12633-41.
42. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al. Maternal Conditions and Perinatal Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *PLoS One*. 2013;8(1).
43. Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, Xia LX, Zhong N, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Oncotarget*. 2018;9(1):1291-301.
44. The Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2019. Beschikbaar via: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Geraadpleegd 22 maart 2020.
45. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(5):548-54.
46. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*. 2010;30(4):125-34.
47. Moore, Kneitel G, Kneitel A, Xing G, Gilbert W, Smith L, Walker, Krakowiak C. Autism risk is increased in SGA and LGA infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(1):S27.
48. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313(14):1425-34.
49. Maher GM, O'Keeffe GW, Dalman C, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC, et al. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: a population-based study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2020;61(2):131-9.
50. Sun BZ, Moster D, Harmon QE, Wilcox AJ. Association of Preeclampsia in Term Births With Neurodevelopmental Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2020.

51. CLARITY group. Methodological Resources. Tool to Assess Risk of Bias in Case-Control and Cohort Studies. 2020. Beschikbaar via: <https://www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/>. Geraadpleegd 1 oktober 2020.
52. 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.
53. Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, Xia LX, Zhong N, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2018;9(1):1291-301.
54. Jenabi E, Karami M, Khazaei S, Bashirian S. The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: A meta-analysis. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019;62(4):126-30.
55. Dachew BA, Scott JG, Mamun A, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: Findings from the ALSPAC birth cohort study. *Psychiatry Res*. 2019;272:392-7.

## BIJLAGE 1

Tabel bijlage 1a Ongunstige gevolgen en ernstige complicaties van pre-eclampsie op de moeder.  
 Magee et al. (15) 2014 p. 3, eigen Nederlandstalige vertaling

| Gevolgen van pre-eclampsie op de moeder |  |   |
|---|--|---|
| Aangetast orgaansysteem                 | Milde complicaties   | Ernstige complicaties   |
| Centraal zenuwstelsel                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoofdpijn</li> <li>• Visuele symptomen</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eclampsie</li> <li>• <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i></li> <li>• Corticale blindheid of retinaloslating</li> <li>• Glasgow-comaschaal &lt;13</li> <li>• Beroerte, transiënt ischemisch aanval</li> <li>• <i>Reversible ischemic neurological deficit</i></li> </ul> |
| Cardiorespiratoir                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pijn op de borst</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Zuurstofsaturatie &lt;97%</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongecontroleerde, ernstige hypertensie</li> <li>• Zuurstofsaturatie &lt;90%</li> <li>• Longoedeem</li> <li>• Myocardischemie of -infarct</li> </ul>  |
| Hematologisch                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestegen aantal witte bloedcellen</li> <li>• Gestegen <i>international normalized ratio</i> (INR) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aantal bloedplaatjes &lt;50x10<sup>9</sup>/l</li> </ul>  |
| Renaal                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestegen serum creatinine</li> <li>• Gestegen serum urinezuur</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuuut nierfalen</li> <li>• Dialyseenood</li> </ul>  |
| Gastro-intestinaal                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea of braken</li> <li>• Abdominale pijn (in bovenste rechter kwadrant of epigastrisch)</li> <li>• Gestegen serum ALT, AST, LDH of bilirubine</li> <li>• Laag plasma albumine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leverdysfunctie (INR&gt;2 zonder inname van anticoagulantia)</li> <li>• Leverschade of -hematoom</li> </ul>  |

Tabel bijlage 1b Gevolgen van pre-eclampsie op het kind (10, 14-16)

| <b>Gevolgen van pre-eclampsie op het kind</b> |   |
|---|---|
| Perinataal                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Intra-uteriene groeirestrictie (IUGR)</li> <li>· Oligohydramnios</li> <li>· Neutropenie (totaal aantal neutrofielen &lt;500/<math>\mu</math>L)</li> <li>· Trombocytopenie (trombocyten &lt;150 000/<math>\mu</math>L)</li> <li>· Doodgeboorte</li> </ul> |
| Neurologisch                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cerebral palsy</li> <li>· Epilepsie</li> </ul>   |
| Pulmonaal                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Brochopulmonale dysplasie</li> </ul>   |
| Cardiovasculair                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cardiale aandoeningen (e.g. linker ventrikel hypertrofie)</li> <li>· Systemische hypertensie*</li> <li>· Pulmonale hypertensie*</li> </ul>   |
| Metabool                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Obesitas*</li> <li>· Diabetes mellitus*</li> </ul>   |

\*Optredend vanaf adolescentie leeftijd



## **BIJLAGE 2: Autismespectrumstoornis in DSM-5 (voorlopige Nederlandse vertaling van Prodia) (24)**

Moet voldoen aan de criteria A, B, C en D

- A. Aanhoudende tekorten in sociale communicatie en sociale interactie in meerdere contexten, zich manifesterend in alle volgende, momenteel of door geschiedenis (voorbeelden zijn illustratief, niet exhaustief):
1. tekorten in de sociaal-emotionele wederkerigheid; variërend van, bijvoorbeeld: abnormale sociale toenadering en het falen in normale heen-en-weer gesprekken tot het verminderd delen van interesses, emoties of affect; tot falen om sociale interacties te initiëren of beantwoorden
  2. tekorten in non-verbaal communicatieve gedragingen welke gebruikt worden voor sociale interactie; variërend van, bijvoorbeeld: slecht geïntegreerde verbale en non-verbale communicatie tot afwijkingen in oogcontact en lichaamstaal of tekorten in het begrijpen en gebruiken van gebaren; tot een totaal gebrek aan gezichtsuitdrukkingen en non-verbale communicatie
  3. tekorten in het ontwikkelen, onderhouden en begrijpen van relaties; variërend van, bijvoorbeeld: moeilijkheden om gedrag aan te passen aan verschillende sociale contexten tot moeilijkheden in het delen van fantasierijk spel of in het maken van vrienden; tot afwezigheid van interesse in leeftijdsgenoten

Specificeer huidige ernst: ernst is gebaseerd op beperkingen in sociale communicatie en beperkte, repetitieve patronen van gedrag (zie tabel)

- B. Beperkte, repetitieve patronen van gedrag, interesses of activiteiten zich manifesterend in ten minste twee van de volgende, momenteel of door geschiedenis (voorbeelden zijn illustratief, niet exhaustief):
1. stereotiepe of repetitieve motorische bewegingen, gebruik van voorwerpen of spraak, bijvoorbeeld: eenvoudige bewegingsstereotypieën, olijnen van speelgoed of draaien van voorwerpen, echolalie, idiosyncratische zinnen
  2. aandringen op gelijkheid, inflexibel vasthouden aan routines of geritualiseerde patronen van verbaal of non-verbaal gedrag, bijvoorbeeld: extreme onrust bij kleine veranderingen, moeilijkheden met overgangen, rigide denkpatronen, begroetingsrituelen, nood om dezelfde route te nemen of elke dag hetzelfde voedsel te eten

3. zeer beperkte, gefixeerde interesses die abnormaal zijn in intensiteit of focus, bijvoorbeeld: sterke gehechtheid aan of preoccupatie met ongewone voorwerpen, overdreven omschreven of persevererende interesses
  4. hyper- of hypo-reactiviteit op sensorische input of ongewone interesse in zintuiglijke aspecten in de omgeving, bijvoorbeeld: schijnbare onverschilligheid voor pijn/temperatuur, vijandige reactie op specifieke geluiden of texturen, overmatige ruiken of aanraken van voorwerpen, fascinatie voor lichten of beweging  
Specificeer huidige ernst: ernst is gebaseerd op beperkingen in sociale communicatie en beperkte, repetitieve patronen van gedrag (zie tabel)
- C. De symptomen moeten aanwezig zijn in de vroege kindertijd (maar kunnen soms pas merkbaar worden wanneer sociale eisen de beperkte capaciteit overstijgen of gemaskeerd worden door aangeleerde strategieën in het latere leven)
- D. De symptomen leiden tot klinisch significante beperkingen in het sociaal, beroepsmatig functioneren of andere belangrijke terreinen van het huidig functioneren.
- E. De stoornissen worden niet beter verklaard door verstandelijke beperking (intellectuele ontwikkelingsstoornis) of algemene ontwikkelingsvertraging. Verstandelijke beperking en ASS komen frequent samen voor. Om comorbide diagnoses van ASS en verstandelijke handicap te maken, moet de sociale communicatie lager zijn dan te verwachten voor het algemeen ontwikkelingsniveau.

Noot: Individuen met een bevestigd DSM-IV diagnose van autistische stoornis, stoornis van Asperger of pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anderszins omschreven moeten de diagnoses ASS krijgen. Individuen die gemarkeerde tekorten hebben in sociale communicatie, maar bij wie de symptomen anderszins niet voldoen aan de criteria voor ASS, moeten geëvalueerd worden voor Sociaal (pragmatische) Communicatie Stoornis.

Specificeer indien:

- met of zonder begeleidende intellectuele beperkingen
- met of zonder begeleidende beperkingen in de taal
- geassocieerd met een gekende medische of genetische conditie of omgevingsfactor
- geassocieerd met een andere neuro-ontwikkelingsstoornis, mentale of gedragsstoornis
- met catatonie

Tabel bijlage 2 Niveau van ernst van autisme spectrum stoornis (24)

| <b>Niveau van ernst van een ASS</b>          | <b>Sociale communicatie</b>   | <b>Beperkte, repetitieve gedragingen</b>   |
|--|---|--|
| Niveau 3:<br>vereist zeer substantiële steun | Ernstige tekorten in verbale en non-verbale sociale communicatie vaardigheden leiden tot ernstige beperkingen in het functioneren; zeer beperkt initiëren van sociale interacties en een minimale respons op sociale toenadering van anderen  | Inflexibiliteit in gedrag, extreme moeilijkheden bij het omgaan met veranderingen of ander beperkt/repetitief gedrag dat duidelijk interfereert met functioneren op alle gebieden. Duidelijk lijden/moeilijkheden om de focus of actie te veranderen.  |
| Niveau 2:<br>vereist substantiële steun      | Duidelijke tekorten in verbale en non-verbale sociale communicatie vaardigheden; sociale beperkingen zijn zichtbaar ook al is er sprake van ondersteuning; beperkt initiëren van sociale interacties en een verminderde of abnormale reactie op sociale toenadering van anderen                               | Inflexibiliteit in gedrag, moeilijkheden bij het omgaan met veranderingen of ander beperkt/repetitief gedrag dat vaak genoeg voorkomt om duidelijk te zijn voor een toevallige waarnemer en interfereert met functioneren in een variëteit aan contexten. Lijden/moeilijkheden om de focus of actie te veranderen. |
| Niveau 1:<br>vereist steun                   | Zonder steun veroorzaken de tekorten in sociale communicatie merkbare beperkingen; heeft moeite met het initiëren van sociale interacties en toont duidelijke voorbeelden van atypische of mislukte reacties op sociale toenadering van anderen. Kan een verminderde interesse hebben in sociale interacties. | Inflexibiliteit in gedrag veroorzaakt significante interferentie met functioneren in een of meerder contexten. Problemen in de organisatie en planning hinderen onafhankelijkheid.   |

## BIJLAGE 3

Tabel bijlage 3a Overzichtstabel screeningsinstrumenten voor een ASS bij kinderen en adolescenten.

Lai et al. (28) 2014 p. 901, eigen Nederlandstalige vertaling; (24)

| Screeningsinstrument   | Leeftijd                                      | Beschrijving   |
|--|---|--|
| Checklist for autism in toddlers (CHAT)                            | 18 maanden                                    | Vragenlijst bestaande uit 14 items waarvan er 9 ingevuld worden door een ouder of andere verzorger en 5 door de eerstelijns-zorgverstreker   |
| Modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT)*                | 16-30 maanden                                 | Vragenlijst bestaande uit 23 items ingevuld door een ouder of andere verzorger<br><br>Nederlandstalige versie beschikbaar (M-CHAT-NL)  |
| Early screening of autistic traits (ESAT)                          | 14 maanden                                    | Vragenlijst bestaande uit 14 items ingevuld door een arts na een interview met een ouder of andere verzorger en observatie van het kind<br><br>Nederlandstalige versie beschikbaar (ESAT-NL/CoSoS) |
| Infant toddler checklist (ITC)                                     | 6-24 maanden                                  | Vragenlijst bestaande uit 24 items ingevuld door een ouder of andere verzorger   |
| Quantitative checklist for autism in toddlers (Q-CHAT)             | 18-24 maanden                                 | Vragenlijst bestaande uit 25 items ingevuld door een ouder of andere verzorger<br><br>Kortere vragenlijst met 10 items is beschikbaar  |
| Screening tool for autism in children aged 2 years (STAT)          | 24-36 maanden                                 | 12 items en activiteiten beoordeeld door de clinicus na interactie met het kind  |
| Social communication questionnaire (SCQ)*                          | >4 jaar<br><br>(en mentale leeftijd >2 jaar)  | Vragenlijst bestaande uit 40 items ingevuld door een ouder of andere verzorger<br><br>Nederlandstalige versie beschikbaar (SCQ-NL)   |
| Social responsiveness scale, first or second edition (SRS, SRS-2)* | 2,5-18 jaar                                   | Vragenlijst bestaande uit 65 items ingevuld door een ouder, andere verzorger of leerkracht<br><br>Nederlandstalige versie beschikbaar (SRS-2-NL)   |
| Childhood autism screening test (CAST)                             | 4-11 jaar                                     | Vragenlijst bestaande uit 37 items ingevuld door een ouder of andere verzorger   |
| Autism spectrum screening questionnaire (ASSQ)                     | 7-16 jaar                                     | Vragenlijst bestaande uit 27 items ingevuld door een ouder, andere verzorger of leerkracht   |
| Autism spectrum quotient (AQ)                                      | Kind: 4-16 jaar<br><br>Adolescent: 10-16 jaar | Vragenlijst bestaande uit 50 items ingevuld door een ouder of andere verzorger<br><br>Kortere vragenlijst met 10 items is beschikbaar  |

\* Aanbevolen voor gebruik in Vlaanderen

Tabel bijlage 3b Overzichtstabel diagnostische instrumenten voor een ASS bij kinderen en adolescenten. Lai et al. (28) 2014 p. 901 eigen Nederlandstalige vertaling; (24)

| Diagnostisch instrument   | Leeftijd                                  | Beschrijving   |
|---|---|--|
| <b>1/ Gestructureerde interviews</b>  |   |  |
| The autism diagnostic interview-revised (ADI-R)*                                    | Mentale leeftijd >2 jaar                  | Interview bestaande uit 93 vragen gesteld aan een ouder of andere verzorger  |
| The diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO)*            | Alle chronologische en mentale leeftijden | Interview bestaande uit 362 vragen gesteld aan een ouder of andere verzorger   |
| The developmental dimensional, and diagnostic interview (3di)*                      | >2 jaar                                   | Computergestuurd interview bestaande uit 266 vragen gesteld aan een ouder of andere verzorger<br>Kortere versie met 53 vragen is beschikbaar |
| <b>2/ Observatieve metingen</b>   |   |  |
| The autism diagnostic observation schedule, first or second edition (ADOS, ADOS-2)* | >12 maanden                               | Klinische observatie via interactie met het kind   |
| Childhood autism rating scale, first or second edition (CARS, CARS-2)               | >2 jaar                                   | Beoordelingschaal bestaande uit 15 items beoordeeld door een clinicus en een vragenlijst ingevuld door ouder of andere verzorger             |

\* Aanbevolen voor gebruik in Vlaanderen

## BIJLAGE 4: Newcastle – Ottawa quality assessment scale (44)

### CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### Selection

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) Yes, with independent validation ★
  - b) Yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) No description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) Consecutive or obviously representative series of cases ★
  - b) Potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) Community controls ★
  - b) Hospital control
  - c) No description
- 4) Definition of Controls
  - a) No history of disease (endpoint)★
  - b) No description of source

#### Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) Study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor) ★
  - b) Study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) Secure record (eg surgical records) ★
  - b) Structured interview where blind to case/control status ★
  - c) Interview not blinded to case/control status
  - d) Written self report or medical record only
  - e) No description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) Yes★

- b) No
- 3) Non-Response rate
  - a) Same rate for both groups ★
  - b) Non respondents described
  - c) Rate different and no designation

## COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort?
  - a) Truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community. ★
  - b) Somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★
  - c) Selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) Drawn from the same community as the exposed cohort ★
  - b) Drawn from a different source
  - c) No description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) Secure record (eg surgical records) ★
  - b) Structured interview ★
  - c) Written self report
  - d) No description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) Yes ★
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) Study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor) ★
  - b) Study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

## Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) Independent blind assessment ★
  - b) Record linkage ★
  - c) Self report
  - d) No description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)★
  - b) No
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) Complete follow up – all subjects accounted for ★
  - b) Subjects lots to follow up unlikely to introduce bias – small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost ★
  - c) Follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) No statement



# Tool to Assess Risk of Bias in Case Control Studies

Contributed by the CLARITY Group at McMaster University

## 1. Can we be confident in the assessment of exposure?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Evidence of exposure comes from previously created records and data abstractors are unaware of the study hypothesis

### Examples of higher risk of bias:

- Evidence of exposure is acquired by patient interview, but interviewers are blinded to patient status
- Memory of exposure unlikely to be influenced by occurrence of outcome

### Examples of high risk of bias:

- Evidence of exposure is acquired by patient interview, data collectors are not blinded to patient status or the study hypothesis
- Memory of exposure is likely to be influenced by the occurrence of the outcome

## 2. Can we be confident that cases had developed the outcome of interest and controls had not?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Cases and controls undergo valid and reliable diagnostic procedures
- Surveillance for the outcome of interest clearly unrelated to the exposure of interest

### Examples of higher risk of bias:

- The outcome of interest is acquired by subjective methods (e.g. patient interview)
- Reasonable steps are taken to independently validate results (e.g. independent validation by >1 person)
- Surveillance for the outcome of interest possibly related to the exposure of interest

### Examples of high risk of bias:

- No description
- Cases are established with diagnostic procedures associated with high rates of false positive results
- Controls are established with diagnostic procedures associated with high rates of false negative results
- Surveillance for the outcome of interest clearly relate to the exposure of interest
-

### 3. Were the cases (those who were exposed and developed the outcome of interest) properly selected?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

#### Examples of low risk of bias:

- All eligible cases are enrolled in a defined catchment area over a defined period of time during which diagnostic procedures would be unlikely to have changed
- Random sample of those cases

#### Examples of higher risk of bias:

- All eligible cases in a defined catchment area over a defined period of time during which diagnostic procedures would be likely to have changed
- Random sample of those cases

#### Examples of high risk of bias:

- Not reported

## 4. Were the controls (those who were exposed and did not develop the outcome of interest) properly selected?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Controls clearly selected from the same underlying population as the cases and equally at risk of exposure to the putative causal factor

### Examples of higher risk of bias:

- Differences in sampling frame of cases and controls that may be related to the exposure of interest

### Examples of high risk of bias:

Difference in sampling frame of cases and controls clearly related to the exposure of interest

-

## 5. Were cases and controls matched according to important prognostic variables or was statistical adjustment carried out for those variables?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Comprehensive matching or adjustment for all plausible prognostic variables

### Examples of higher risk of bias:

- Matching or adjustment for most plausible prognostic variables

### Examples of high risk of bias:

- Matching or adjustment for a minority of plausible prognostic variables
- No matching or adjustment of plausible prognostic variables
- Statements of no differences between groups  
Statements that differences were not statistically significant are not sufficient for
- establishing comparability

# Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies

Contributed by the CLARITY Group at McMaster University

## 1. Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Exposed and unexposed drawn for same administrative data base of patients presenting at same points of care over the same time frame

### Examples of high risk of bias:

- Exposed and unexposed presenting to different points of care over a different time frame

## 2. Can we be confident in the assessment of exposure?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Secure record (e.g. surgical records, pharmacy records)
- Repeated interview or other ascertainment asking about current use/exposure

### Examples of higher risk of bias:

- Structured interview at a single point in time
- Written self report
- Individuals who are asked retrospectively confirm their exposure status may be subject to recall bias - less likely to recall an exposure if they have not developed an adverse outcome, and more likely to recall an exposure (whether an exposure occurred or not) if they have developed an adverse outcome

### Examples of high risk of bias:

- Uncertain how exposure information obtained

### 3. Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### 4. Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these prognostic variables?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

#### Examples of low risk of bias:

- Comprehensive matching or adjustment for all plausible prognostic variables

#### Examples of higher risk of bias:

- Matching or adjustment for most plausible prognostic variables

#### Examples of high risk of bias:

- Matching or adjustment for a minority of plausible prognostic variables
- No matching or adjustment of plausible prognostic variables
- Statements of no differences between groups  
Statements that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability



## 5. Can we be confident in the assessment of the presence or absence of prognostic factors?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Interview of all participants
- Self-completed survey from all participants
- Review of charts with reproducibility demonstrated
- From data base with documentation of accuracy of abstraction of prognostic data

### Examples of higher risk of bias:

- Chart review without demonstration of reproducibility
- Data base with uncertain quality of abstraction of prognostic information

### Examples of high risk of bias:

- Prognostic information from data base with no available documentation of quality of abstraction of prognostic variables

## 6. Can we be confident in the assessment of outcome?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Independent blind assessment
- Record linkage
- For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture

### Examples of higher risk of bias:

- Independent assessment unblinded
- Self-report
- For some outcomes (e.g. vertebral fracture where reference to x-rays would be required) reference to the medical record would not be adequate outcomes

### Examples of high risk of bias:

- Uncertain (no description)

## 7. Was the follow up of cohorts adequate?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- No missing outcome data
- Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring is unlikely to introduce bias)
- Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups
- For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate
- For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes is not large enough to have an important impact on the observed effect size
- Missing data have been imputed using appropriated methods

### Examples of high risk of bias:

- Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either
  - imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups
- For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is enough to induce important bias in intervention effect estimate

For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes is large enough to induce clinically relevant bias in the observed effect size

## 8. Were co-interventions similar between groups?

Definitely yes  
(low risk of bias)

Probably yes

Probably no

Definitely no  
(high risk of bias)

### Examples of low risk of bias:

- Most or all relevant co-interventions that might influence the outcome of interest are documented to be similar in the exposed and unexposed

### Examples of high risk of bias:

- Few or no relevant co-interventions that might influence the outcome of interest are documented to be similar in the exposed and unexposed