

RANI SKRINING POREMEĆAJA AUTISTIČNOG SPEKTRA KOD DECE UZRASTA 16 DO 30 MESECI

Aleksandra Milošević, Marko Kalanj¹, Jelena Jovanović,
Mia Čarakovac, Branko Aleksić², Milica Pejović Milovančević^{1,3}

¹Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

²Office of International Affairs/Department of Psychiatry,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Apstrakt: Uvod: Prevalenca poremećaja autističnog spektra u svetu je u porastu. Skrining i rana dijagnoza su od izuzetne važnosti, jer pružaju mogućnost rane intervencije. **Ciljevi:** Ovo istraživanje je deo istraživanja koje se sprovodi u Srbiji sa ciljem validacije srpskog prevoda Modifikovanog upitnika za autizam kod male dece (Revidiran, sa kontrolom) – M-CHAT-R/F. Drugi cilj ispitivanja je analiza faktora rizika, koji se dovode u vezu sa pojavom ASD. **Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Savski venac i na Institutu za mentalno zdravlje (IMZ). Ispitivana grupa je obuhvatila roditelje zdrave dece uzrasta od 16 do 30 meseci pri poseti pedijatru i roditelje dece upućene na pregled psihijatra u IMZ. Za svrhu istraživanja korišćen je M-CHAT-R/F. **Rezultati:** U istraživanju je učestvovalo ukupno 65 ispitanika. Ispitani u Domu zdravlja su svrstavani u grupu niskog rizika, a ispitanici upućeni u IMZ svrstavani su u grupu visokog rizika. Poređenjem navedenih grupa, nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast deteta i starost roditelja pri rođenju deteta. Nađena je značajna razlika u odnosu na gestacijsku nedelju u kojoj je dete rođeno, kao i značajno veća učestalost komplikacija u trudnoći u visokorizičnoj grupi. **Zaključak:** Daljim istraživanjem psihometrijske osobine M-CHAT upitnika će biti u potpunosti proučene, međutim i preliminarni nalazi ukazuju da M-CHAT može prepoznati značajan broj slučajeva ASD tokom rutinskog pedijatrijskog pregleda. Pojedini prenatalni i perinatalni faktori kao što su komplikacije u trudnoći i gestacijska starost pri rođenju mogu uticati na povećanje rizika za razvoj ASD.

Ključne reči: poremećaji autističnog spektra, skrining, M-CHAT, prenatalni faktori

Uvod

Autistični spektar poremećaja (ASD) je skup neurorazvojnih poremećaja koje karakterišu oštećene socijalne interakcije, komunikacijski deficiti i repetitivna ponašanja, neuobičajena ili ograničena interesovanja. Deca sa ASD ne uspevaju da "pročitaju" ljude, ignorišu ih i često uporno izbegavaju kontakt očima. Tipično, ne traže utehu i ne dele interesovanja drugih. Ne uspevaju da razviju komunikaciju bilo govorom, gestovima ili izrazima lica. Karakteristično je da mala deca ne koriste pogled ili pokazivanje prstom da usmere pažnju svojih roditelja. Mogu imati motorne stereotipije kao što su pokreti prstiju, uvrtnje žice, udaranje po stranicama knjige ili oblizivanje. Repetitivni pokreti čitavog tela uključuju vrtenje i trčanje napred nazad [1].

Trenutna prevalenca ASD se procenjuje na 1 od 68 rođenih [2]. Širom sveta postoji tendencija rasta incidence poremećaja autističnog spektra, a tačni uzroci ovog porasta još nisu sasvim jasni (spominju se biološki faktori ali i poboljšana dijagnostička procedura) [3-7]. Takođe je poznato da rane intervencije mogu voditi ka značajno boljoj prognozi kod dece sa ASD [8-12]. Međutim, još uvek se dijagnoza najčešće postavlja posle navršene treće godine [13] ili kasnije [14]. Mogućnosti intervencije pre uspostavljanja dijagnoze su veoma ograničene, stoga su skrining i rana dijagnoza od izuzetne važnosti [9]. Kod većine obolele dece simptomi autizma se razvijaju postepeno, dok se kod približno 30% uočava regresivni početak obično u uzrastu od 18 do 24 meseca [15-18].

Brojna istraživanja nedvosmisleno ukazuju da je efekat intervencija utoliko veći ukoliko se one ranije započnu. Savremena saznanja u oblasti neuronauka ukazuju da je uticaj ranih iskustava na razvoj neuronskih struktura i veza koje se nalaze u osnovi saznajnih, emocionalnih, govorno-jezičkih i drugih sposobnosti deteta najveći upravo u ranim periodima života.

Ciljevi rane intervencije su da se unapredi zdravlje i razvoj deteta, da se umanjí zaostajanje u fizičkom, saznajnom, emocionalnom, govorno-jezičkom i/ili društvenom razvoju deteta, da se spreči funkcionalna onesposobljenost deteta, i da se unapredi socijalna uključenost deteta i porodice. Put ka postizanju ovih ciljeva jeste odstranjivanje ili ublažavanje činilaca koji ometaju ili ugrožavaju razvoj deteta i uvođenje i unapređivanje snaga i činilaca koji pomažu razvoj deteta [10].

Iskustva deteta u tom periodu koja su pozitivna, raznovrsna i obogaćena, mogu mu pomoći da prevaziđe početni zastoj u razvoju motornih, saznajnih i drugih sposobnosti i da razvije sposobnosti komunikacije i rešavanja problema, da uspostavi zdrave odnose sa vršnjacima i sa odraslima i da razvije različite druge sposobnosti koje će mu biti korisne tokom celog života. Dokazano je da pozitivno roditeljstvo i stimulisanje interakcije majka-dete u ranim periodima života može značajno da unapredi kvalitet psihomotornog i psihosocijalnog razvoja deteta. Osnovni principi kojima se treba rukovoditi pri proceni potreba deteta sa sumnjom na ASD su da procena

bude usmerena na dete, da je zasnovana na detetovom individualnom razvoju i na identifikaciji teškoća, ali i postojećih snaga deteta i porodice, da je uključen interagencijski pristup proceni i obezbeđenju usluga, da to bude kontinuirani proces, a ne samo jednokratni događaj, kao i da su u proces procene obavezno aktivno uključeni porodica deteta i samo dete.

Preporučuje se da sva deca budu podvrgnuta skriningu na rane znake ASD u okviru primarne zdravstvene zaštite. Na taj način se ne postavlja dijagnoza ASD već se kod pozitivno označenih podstiče brže upućivanje na referentno kliničko ispitivanje. M-CHAT-R/F (Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up) je specijalno dizajniran upitnik koji se koristi u primarnoj praksi za identifikaciju odojčadi u riziku za ASD. M-CHAT-R/F je najčešće korišćen skrining instrument, a mogu ga popunjavati roditelji u čekaonici [19].

Ovo istraživanje je deo istraživanja koje se aktuelno sprovodi u Srbiji sa ciljem ispitivanja i validacije srpskog prevoda Modifikovanog upitnika za autizam kod male dece (Revidiran, sa kontrolom) u našoj populaciji, s obzirom da u našoj zemlji ne postoje publikovani rezultati o psihometrijskim osobinama i korišćenju ovog instrumenta. Drugi cilj ispitivanja je i analiza dobijenih faktora rizika kod ispitivane grupe dece, a koji se dovode u vezu sa pojavom ASD.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u periodu od sredine decembra 2014. do sredine februara 2015. godine u Domu zdravlja Savski venac i na Institutu za mentalno zdravlje (IMZ). Ispitivana grupa je obuhvatila roditelje zdrave dece uzrasta od 16 do 30 meseci pri poseti pedijatru i roditelje dece upućene na pregled psihijatra u IMZ. Za svrhu istraživanja korišćen je Modifikovani upitnik za autizam kod male dece, revidiran, sa kontrolom (M-CHAT-R/F), prilog I. M-CHAT-R/F predstavlja dvofazni instrument samo-procena namenjen roditeljima dece uzrasta 16 do 30 meseci. Koristi se za ustanovljavanje rizika od ASD i identifikaciju ranih znakova ASD ili zastoja u razvoju [19]. Istraživanje je anonimno. Roditelji koji su učestvovali u istraživanju potpisivali su pisani pristanak sa informacijama i ispunjavali upitnik koji sadrži deo o demografskim podacima ispitanika i M-CHAT-R/F koji se sastoji od 20 pitanja. Na kraju ove faze ispitivač je pregledao odgovore i donosio odluku o potrebi dodatnog razgovora. Očekivano je da kod dece kod koje nije postavljena sumnja na ASD roditelji odgovore sa „da” na sva pitanja osim na 2., 5. i 12. gde je očekivan odgovor „ne”. Odgovori koji se uklapaju u očekivane označavani su sa „prolaz” a oni koji odstupaju od očekivanih sa „pad”. Daljem ispitivanju podlegli su ispitanici koji su imali od 3 do 7 odgovora označenih kao „pad”. Ukoliko je druga faza potrebna, sledio je razgovor u kom se pojašnjavaju i dopunjavaju određeni odgovori dati u prvoj fazi.

Opšta pedijatrijska populacija ispitana u Domu zdravlja je svrstavana u grupu niskog rizika (low-risk), a ispitanici upućeni od strane pedijatra u IMZ pod sumnjom na razvojne probleme svrstavani su u grupu visokog rizika (high-risk). U istraživanju je učestvovalo ukupno 65 ispitanika od toga 32 dečaka (49,2%) i 33 devojčice (50,8%). U grupi niskog rizika bilo je 58 ispitanika od toga 27 dečaka (46,6%) i 31 devojčica (53,4%), a u grupi visokog rizika 7 ispitanika od toga 5 dečaka (71,4%) i 2 devojčice (28,6%). Uzrast pri anketiranju kretao se od 16 do 30 meseci u obe grupe. 54 upitnika (83%) popunile su majke, a 11 (17%) očevi.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za mentalno zdravlje.

Sva statistička izračunavanja su urađena preko računarskog programa SPSS 18. Za obradu podataka su korišćene mere deskriptivne statistike i parametrijske (univarijantna analiza varijanse) i neparametrijske (Hi-kvadrat test) metode za ispitivanje razlike između dve grupe.

Rezultati

Poređenjem grupa niskog i visokog rizika, nije pronađena značajna razlika u odnosu na uzrast, starost majke pri rođenju deteta kao ni starost oca pri rođenju deteta. (Tabela 1).

Tabela 1. Demografski podaci ispitanika i rezultati analize varijanse pri poređenju razlika između grupa

Varijabla	Grupa	M	SD	minimum	maksimum	F	p
Uzrast	Niskog rizika	23.5	4.0	16	30	.09	.760
	Visokog rizika	24.0	5.9	16	30		
Starost majke	Niskog rizika		4.5			1.17	.282
	Visokog rizika	31.4	3.8	17	41		
Starost oca	Niskog rizika		5.6			.01	.919
	Visokog rizika	33.3	3.8	26	38		
Gestacijska nedelja	Niskog rizika	35.7		26	61	7.8	.007
	Visokog rizika	35.4	4.5	30	42		
	Niskog rizika	38.5	2.1	33	43	7.8	.007
	Visokog rizika	35.8	3.2	32	40		

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; p – nivo značajnosti

Nađena je značajna razlika među posmatranim grupama u odnosu na gestacijsku nedelju u kojoj je dete rođeno. Deca iz grupe visokog rizika

rađala su se u proseku tri nedelje ranije nego deca iz grupe niskog rizika (Tabela 1).

Kod 4 ispitanika anketirana u Domu zdravlja dobijen je rezultat koji je zahtevao sprovođenje druge faze ispitivanja odnosno odgovori na 3 ili više pitanja označeni su kao „pad”. Daljim ispitivanjem broj odgovora označenih kao „pad” je smanjen na manje od 2 odnosno odbačena je sumnja na ASD. Svi ispitanici iz grupe visokog rizika kod kojih je upitnikom postavljena sumnja na ASD imali su 7 i više pitanja označenih kao „pad” te nije bilo indikovano sprovođenje druge faze ispitivanja. Broj pitanja na koja su dobijeni odgovori koji su označeni kao „pad” u grupi niskog rizika prosečno je iznosio $M=0,6$ ($SD=0,96$), a u grupi visokog rizika $M=7,1$ ($SD=6,8$). Broj kritičnih pitanja na koja su dobijeni odgovori koji su označeni kao „pad” u grupi niskog rizika prosečno je iznosio $M=0,1$ ($SD=0,4$), a u grupi visokog rizika $M=1,0$ ($SD=0,8$).

Poteškoće u održavanju trudnoće prijavljene su kod 7 (13.8%) majki dece iz grupe niskog rizika, dok je taj broj u grupi visokog rizika iznosio 4 (57.1%). Ova razlika bila je statistički značajna ($\chi^2(1.N=65)=7.798$; $p<0.01$). U grupi niskog rizika navođene su prenesenost, prevremeno skraćanje grlića materice, prevremene kontrakcije, hormonska terapija, hipotireoza, gestacijski dijabetes i hyperemesis gravidarum, dok su u grupi visokog rizika komplikacije bile – placenta previa, hipertenzija i prevremena dilatacija grlića materice. Komplikacije pri porođaju javile su se kod 6 (8.6%) ispitanika iz grupe niskog rizika i kod 2 (28.6%) ispitanika iz grupe visokog rizika. Razlika među grupama po ovom osnovu nije bila značajna.

Diskusija

Korist instrumenta koji detektuje slučajeve ASD ranije nego što bi oni bili prepoznati u okviru kliničke prakse ogleda se u ranijem upućivanju na dijagnostičku evaluaciju i omogućava ranu intervenciju. Upitnici za roditelje su pogodan instrument za procenu simptomatologije i obezbeđuju merenje nad većom populacijom uz smanjenje finansijskih ulaganja i vremena. M-CHAT je razvijen u svrhu rane identifikacije dece pod rizikom za nastanak ASD. Dvofazni M-CHAT skrining specifičan za ASD uz određene modifikacije prilagođene srpskom jeziku ima za cilj efikasniju identifikaciju dece sa potencijalnim ASD.

U našoj studiji psihometrijske osobine M-CHAT upitnika nisu u potpunosti proučene, što se planira u daljem istraživanju, međutim preliminarni nalazi ukazuju da M-CHAT može prepoznati značajan broj slučajeva ASD tokom rutinskog pedijatrijskog pregleda.

Preporučljivo je ispitivati pojedinačne stavke da bi se razlikovala deca pod sumnjom na ASD od druge dece u uzorku. Šest najznačajnijih odnosno kritičnih diskriminišućih stavki odnosi se na pažnju (pokazivanje kažiprstom, praćenje pogledom, donošenje stvari roditelju), socijalnu povezanost (interesovanje za drugu decu i imitiranje) i komunikaciju

(odazivanje na zvanje po imenu). Izostajanje navedenih oblika ponašanja je među ranim znacima ASD [21].

U grupi visokog rizika ukupan broj pitanja označenih kao „pad“ kao i broj kritičnih pitanja označenih kao „pad“ je veći u odnosu na iste parametre u grupi niskog rizika, što je u skladu sa drugim studijama gde je primenjivan isti instrument [22, 23, 24].

Ma koliko efikasan upitnik bio, ovakav skrining je baziran isključivo na onome što roditelji prijavljuju. Neki roditelji loše procenjuju ponašanje svog deteta, posebno ako imaju ograničen uvid u ponašanje druge male dece, dok drugi mogu imati poteškoća pri odgovaranju na pismeno postavljena pitanja. Treba imati u vidu da je M-CHAT namenjen isključivo u svrhe inicijalnog skrininga i da nije dijagnostičko sredstvo. Stoga je kod dece koja pokazuju odstupanja na ovom upitniku neophodna dalja evaluacija sa ciljem postavljanja dijagnoze i blagovremene intervencije. Ovakav pristup može povećati uspešnost ranog prepoznavanja problema i ranih intervencija.

U literaturi je preko 60 perinatalnih i neonatalnih faktora razmatrano kao faktor rizika za ASD u meta-analizi. Među njima su različite komplikacije u trudnoći poput poremećaja prezentacije ploda, male gestacijske starosti, komplikacija vezanih za pupčanu vrpcu, fetalnog distresa, kongenitalnih malformacija, maternalnog krvarenja, ABO i Rh inkompatibilije i hiperbilirubinemije, ali i komplikacije pri porođaju kao što su porođajne povrede, višestruki porođaji, nizak Apgar skor u petom minutu, aspiracija mekonijuma i druge (mala telesna težina novorođenčeta, teškoće pri hranjenju, neonatalna anemija) [25].

Ova studija našla je značajne razlike u učestalosti komplikacija u trudnoći, koje su se u grupi visokog rizika javile u 57,1% slučajeva, dok je u grupi niskog rizika bilo 13,8% komplikovanih trudnoća. U case-control studiji u Kini sprovedenoj na 286 autistične dece i istom broju zdrave dece pronađeno je da je starost majke preko 30 godina u trenutku rođenja deteta, nizak nivo obrazovanja roditelja, preteći abortus, komplikacije u trudnoći, bolest majke u toku trudnoće, mentalno zdravlje majke, porodična istorija mentalnih bolesti, neonatalna žutica, asfiksija na rođenju, prevremena ruptura plodovih ovojaka i gestacijska starost manja od 37 nedelja značajno češća u grupi obolelih od ASD [26]. Za razliku od navedene naša studija nije pokazala značajne razlike među posmatranim grupama u pogledu starosti majke i starosti oca pri rođenju deteta.

Iako ne postoji dovoljno dokaza koji ukazuju da je ijedan perinatalni ili neonatalni faktor etiološki činilac za razvoj ASD, pojedine studije daju dokaze koji sugerišu da prisustvo višestrukih neonatalnih komplikacija može povećati rizik. Prenatalni činioci najvećeg uticaja su starost roditelja na rođenju deteta, maternalno krvarenje u trudnoći, gestacijski dijabetes, prvorodenost i upotreba medikamenata u trudnoći [27]. Akušerske komplikacije kao značajan faktor za ASD ističu moguću ulogu fetalne i neonatalne asfiksije [28-33].

Iako prevremeno rođenje nije pouzdano povezano sa rizikom od nastanka ASD, postoji značajna heterogenost među studijama. U 5 studija sa širokim dijagostičkim kriterijumima prevremeni porođaj je povezan sa povećanjem rizika za 76%, a u 10 prospektivnih studija prevremenom porođaju pripisano je povećanje rizika za 54% [27].

Naše istraživanje je takođe došlo do statistički značajne razlike u gestacijskoj starosti na rođenju među dvema posmatranim grupama. I u drugim studijama prepoznat je postepen porast rizika za razvoj ASD kod kraće gestacije u odnosu na duže trajanje trudnoće [34]. Primenom istog upitnika u jednoj studiji je 25% odojčadi rođene pre 30. gestacijske nedelje označeno pozitivno [35] dok se u drugoj studiji navodi da je pozitivan skrining rezultat prisutan kod 21% odojčadi rođene pre 28. gestacijske nedelje [36].

Jedno od ograničenja ove studije je što su poređene opšta pedijatrijska populacija i visokorizična grupa dece. Trenutno, veličina uzorka ne dozvoljava analiziranje ovih grupa zasebno. Prikupljanjem većeg broja anketa omogućiće se i ovakva ispitivanja. Drugo ograničenje je što nisu utvrđene senzitivnost i specifičnost instrumenta.

Zaključak

Porast prevalence ASD zahteva unapređivanje ranog prepoznavanja poremećaja i u našoj zemlji, što se može postići masovnom primenom ovog upitnika na redovnom pedijatrijskom pregledu zdrave dece u drugoj godini.

Dalja istraživanja će se kretati u pravcu kompletne validacije upitnika i utvrđivanja specifičnosti i senzitivnosti instrumenta na većem uzorku.

EARLY SCREENING FOR AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS IN TODDLERS AGED 16 TO 30 MONTHS

Aleksandra Milosevic, Marko Kalanj¹, Jelena Jovanovic,
Mia Carakovac, Branko Aleksic², Milica Pejovic Milovancevic^{1,3}

¹Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

²Office of International Affairs/Department of Psychiatry,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Abstract: Introduction: Prevalence of autism spectrum disorders (ASD) worldwide shows a significant rise. Screening and early diagnosis are extremely important and provide a possibility for an early intervention. **Objectives:** This study is a part of validation process for a serbian translation of Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up (M-CHAT-R/F). Another aim was to analyse the risk factors which are associated with the development of ASD. **Methods:** The study included parents of toddlers aged 16 to 30 months during a well-child care visits in Dom zdravlja Savski venac and parents of toddlers sent to see a psychiatrist in Institute for mental health (IMH). Children were screened using the M-CHAT-R/F. **Results:** The study included 65 toddlers. The ones screened in Dom zdravlja were placed in a low-risk group, and others who were referred to IMH were classified as high-risk group. Comparing these two groups no statistically significant difference was found in terms of children's age or parents' age at birth. Statistically significant difference was found in terms of gestational week at birth, and significantly higher incidence of pregnancy complications in high-risk group. **Conclusion:** Further investigation should completely examine the psychometric characteristics of M-CHAT, but the preliminary findings show that M-CHAT can detect many cases of ASD during a routine pediatrician examination. Some prenatal and perinatal factors such as pregnancy complications and gestational age at birth can lead to increased risk of developing ASD.

Key words: *autistic spectrum disorders, screening, M-CHAT, prenatal factors*

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010 MMWR Surveill Summ. 2014;63:1-21.
3. Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:162-7.
4. Magnusson P, Saemundsen E. Prevalence of autism in Iceland. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:153-63.
5. Scott F, Baron-Cohen S, Bolton P. Prevalence of autism spectrum conditions in children aged 5-11 years in Cambridgeshire, UK. *Autism*. 2002;6:231-87.
6. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:151-61.
7. Prior M. Is there an increase in the prevalence of autism spectrum disorders? *J Paediatr Child Health*. 2003;39:81-2.
8. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 1999;29:439-84.
9. Harris SL, Handleman JS. Age and IQ at intake as predictors of placement for young children with autism: a four- to six-year follow-up. *J Autism Dev Disord*. 2000;30:137-42.
10. Howard JS, Sparkman CR, Cohen HG, Green G, Stanislaw H. A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Res Dev Disabil*. 2005;26:359-83.
11. Myers SM, Johnson CP American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120:1162-82.
12. Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *Am J Ment Retard*. 2005;110:417-38.
13. Fountain C, King MD, Bearman PS. Age of diagnosis for autism: individual and community factors across 10 birth cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:503-10.
14. Mandell DS, Morales KH, Xie M, Lawer LJ, Stahmer AC, Marcus SC. Age of diagnosis among Medicaid-enrolled children with autism, 2001-2004. *Psychiatr Serv*. 2010;61:822-9.
15. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:936-55.
16. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol*. 2005;56:315-36-

17. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:889-95.
18. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev.* 2008;18:305-19.
19. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2001;31:131-44.
20. Kamio Y, Inada N, Koyama T. A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with highfunctioning autism spectrum disorders. *Autism.* 2013;17:16-27.
21. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2001;31:131-44.
22. Robins DL. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism* 2008; 12:537.
23. Kamio Y, Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Tsuchiya K, Kuroda M. Effectiveness of Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in Two-Stage Screening of Autism Spectrum Disorder at the 18-Month Health Check-Up in Japan. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:194-203.
24. Kleinman JM, Robins DL, Ventola PE, Pandey J, Boorstein HC, Esser EL et al. The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:827-39.
25. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128:344-55.
26. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W[2014] Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry Res.* 15;220:410-7.
27. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:7-14.
28. Kolevson A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:326-33.
29. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, deKlerk N, Chaney G, Hallmayer JC. Perinatal factors and the development of autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:618-27.
30. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology.* 2002;13:417-23.
31. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:257-64.
32. Matsuishi T, Yamashita Y, Ohtani Y, et al. Brief report: incidence of and risk factors for autistic disorder in neonatal intensive care unit survivors. *J Autism Dev Disorder.* 1999;29:161-6.

33. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Weston KD. Williams Obstetrics, 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
34. Leavey A, Zwaigenbaum L, Heavner K, Burstyn I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J Pediatr.* 2013;162:361-8.
35. Limperoloulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M. et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics.* 2008;121:758-65.
36. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the modified checklist for autism in toddlers [M-CHAT] in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr.* 2009;154:535-40.

Dr Aleksandra MILOŠEVIĆ, Beograd, Srbija

Aleksandra MILOŠEVIĆ, MD, Belgrade, Serbia

E-mail: anyonka@gmail.com