

# De Verweven Ontwikkeling van Autismekenmerken en Functionele Somatische Symptomen in de Adolescentie

Elske Hogendoorn<sup>1</sup>, Catharina Hartman<sup>1</sup>, Sarah Burke<sup>1</sup>, Marijn van Dijk<sup>2</sup>, Judith Rosmalen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland | <sup>2</sup>Afdeling Pedagogische en Onderwijswetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Nederland |

<sup>3</sup>Afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland

**Samenvatting** Autismekenmerken en functionele somatische symptomen (fss, d.w.z. lichamelijke klachten zonder duidelijke medische oorzaak) komen vaak samen voor. Tot op heden is dit verband vooral onderzocht in crosssectie studies, waardoor onduidelijk bleef hoe autismekenmerken en fss zich gezamenlijk over de tijd ontwikkelen in de adolescentie. Deze longitudinale studie is de eerste die de onderlinge relaties tussen autismekenmerken en fss onderzoekt over vier meetmomenten tussen de leeftijd van elf en negentien jaar. De steekproef bestond uit 2772 adolescenten (52,5% jongens) uit het bevolkingscohort Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) en het klinische cohort TRAILS-cc. Autismekenmerken werden gemeten met behulp van de Vragenlijst voor Inventarisatie van Sociaal gedrag bij Kinderen. fss werden, afhankelijk van de leeftijd, gemeten met de Youth Self Report en Adult Self Report. De resultaten toonden een stabiele, positieve associatie tussen autismekenmerken en fss gedurende de adolescentie. Naast deze stabiele associatie hadden autismekenmerken op het ene meetmoment geen extra voorspellende waarde voor fss op het volgende meetmoment en omgekeerd. Secundaire analyses gericht op specifieke domeinen van autismekenmerken toonden vergelijkbare resultaten, evenals analyses van adolescenten met een klinische diagnose van autismespectrumstoornis ( $n=264$ ). Concluderend is de relatie tussen autismekenmerken en fss stabiel. Medici en ggz-professionals dienen daarom alert te zijn op de aanwezigheid van gelijktijdige symptomen, zowel bij diagnostiek als bij het vormgeven van passende zorg. De bevindingen benadrukken de noodzaak van geïntegreerde psychische en somatische zorg voor deze doelgroep.

**Trefwoorden** autismekenmerken, functionele somatische symptomen, lichamelijke klachten, longitudinaal, adolescentie

## Artikelgeschiedenis

Ontvangen: 13 maart 2025

Geaccepteerd: 10 september 2025

Online: 5 november 2025

## Contactpersoon

Elske Hogendoorn,

e.hogendoorn@umcg.nl

## Copyright

© Author(s); licensed under Creative Commons Attribution 4.0. This allows for unrestricted use, as long as the author(s) and source are credited.

## Financiering Onderzoek

Dit onderzoek is gefinancierd door Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, nummer VI.C.191.021.

## Belangen

De auteurs hebben geen conflicterende belangen te vermelden.

## 1 Introductie

Een autismespectrumstoornis (ASS) wordt gekenmerkt door moeilijkheden in de sociale interactie en communicatie, en beperkt en repetitief gedrag (American Psychological Association, 2013). Ook adolescenten zonder een ASS-classificatie kunnen in meer of

mindere mate kenmerken vertonen die binnen het autismespectrum passen, zonder dat dit wijst op klinisch relevante problematiek (Constantino & Todd, 2003). Autistische adolescenten bevinden zich aan het einde van dit continuüm. ASS is een van de meest voorkomende ontwikkelingsstoornissen en wordt geclassificeerd bij ongeveer 1% van de kinderen, hoewel prevalentiecijfers sterk verschillen tussen landen (Zeidan et al., 2022).

Autismekenmerken komen vaak samen voor met lichamelijke klachten. Vooral de prevalentie van gastro-intestinale klachten is hoger bij autistische adolescenten dan bij niet-autistische leeftijdsgenoten (Chaidez et al., 2014; Mayes et al., 2021). Een meta-analyse laat zien dat kinderen van twee tot achttien jaar met ASS meer dan drie keer zo vaak constipatie, diarree en algemene gastro-intestinale klachten hebben en meer dan twee keer zo vaak buikpijn, vergeleken met kinderen zonder ASS (McElhanon et al., 2014).

Ook andere lichamelijke klachten zijn gerelateerd aan autismekenmerken. Zo werden in een recente studie verbanden gevonden tussen pijn en vermoeidheid en autismekenmerken bij volwassenen (Li et al., 2024). Bij autistische kinderen ligt ook de prevalentie van vermoeidheid en hoofdpijn/migraine hoger dan bij niet-autistische kinderen (Gurney et al., 2006; Mayes et al., 2021). Daarnaast werd bij kleuters een verband gevonden tussen ASS en lichamelijke klachten dat bleef bestaan nadat gastro-intestinale klachten uit de analyses werden gehaald (Fulceri et al., 2016). Andere studies rapporteren een significant hoger totaal van verscheidene lichamelijke klachten bij autistische kinderen vergeleken met niet-autistische leeftijdsgenoten (Bos et al., 2018; Paul et al., 2015). Ook is gebleken dat kinderen en adolescenten met chronische pijn meer autismekenmerken vertonen dan kinderen in de algemene bevolking (Lipsker et al., 2018). Deze literatuur toont aan dat autismekenmerken ook vaak gelijktijdig voorkomen met lichamelijke klachten buiten het gastro-intestinale stelsel. Kinderen met een combinatie van lichamelijke klachten en autismekenmerken vertonen ernstigere autismekenmerken en bijkomende moeilijkheden zoals angst en externaliserende gedragsproblemen, en rapporteren een lagere kwaliteit van leven (Aldinger et al., 2015; Fulceri et al., 2016; Kuhlthau et al., 2018).

Verklaringen voor het gelijktijdig voorkomen van autismekenmerken en lichamelijke klachten kunnen worden gevonden in het beperkte dieet dat vaak wordt gezien bij autistische kinderen (Sharp et al., 2013) en biomedische mechanismen zoals ontstekingen en darmmicrobiota (Kim et al., 2022). Vaak wordt echter geen voldoende verklarende organische oorzaak gevonden voor lichamelijke klachten. Deze klachten worden dan functionele somatische symptomen (FSS) genoemd (Beck, 2008). Buikpijn, waar kinderen met ASS vaak last van hebben, is een van de meest voorkomende FSS bij kinderen (Domènech-Llaberia et al., 2004).

Hoewel er overtuigend bewijs is voor een samenhang tussen autismekenmerken en lichamelijke klachten, is nog weinig bekend over hoe deze relatie zich ontwikkelt gedurende de adolescentie. De meeste studies zijn crosssectioneel, waardoor onduidelijk blijft of en hoe deze samenhang verandert over de tijd.

Autismekenmerken en FSS kunnen elkaar op verschillende manieren beïnvloeden over de tijd. Enerzijds kunnen autismekenmerken bijdragen aan FSS. Zo kunnen problemen in

sociale interactie leiden tot angst en stress (Spain et al., 2018), wat zich kan manifesteren in lichamelijke klachten (een proces dat 'somatisatie' wordt genoemd; Beck, 2008). Daarnaast kan gevoeligheid voor sensorische stimuli de perceptie van lichamelijke klachten beïnvloeden. Onderzoek suggereert dat autistische mensen een verminderd vermogen hebben om lichamelijke signalen accuraat waar te nemen, naast een verhoogde gevoeligheid voor lichamelijke sensaties (Garfinkel et al., 2016). Dit kan bijdragen aan het rapporteren van meer fss. Ook kunnen beperkingen in cognitieve flexibiliteit leiden tot fixatie op lichamelijke sensaties, wat de intensiteit van lichamelijke klachten verhoogt (Hatta et al., 2019).

Anderzijds kunnen fss bijdragen aan het in stand houden of verergeren van autismekkenmerken door de sociale ontwikkeling te belemmeren. Zo kan schoolverzuim door fss leiden tot minder mogelijkheden om sociale vaardigheden te oefenen (Youssef et al., 2006). Bovendien ervaren adolescenten met fss vaak stigmatisatie en eenzaamheid, wat kan leiden tot sociale afwijzing en terugtrekgedrag (Looper & Kirmayer, 2004; Moulin et al., 2015). Onderzoek heeft aangetoond dat chronisch zieke adolescenten zich minder sociaal verbonden voelen, meer moeite hebben met vrienden maken en minder adequate gesprekstechnieken gebruiken dan gezonde leeftijdsgenoten (Pinquart & Teubert, 2012).

Er zijn ongetwijfeld gedeelde factoren die bijdragen aan zowel autismekkenmerken als fss. Dit kunnen factoren zijn zoals andere psychische problemen (Janssens et al., 2010; Strang et al., 2012) en genetische aanleg (Grove et al., 2019; Kato et al., 2010). Een beter begrip van de onderlinge relaties tussen autismekkenmerken en fss kan de gezondheidszorg voor adolescenten met dergelijke problemen mogelijk verbeteren.

De adolescentie is een relevante periode om de verweven ontwikkeling van autismekkenmerken en lichamelijke klachten te onderzoeken. Deze overgangperiode brengt veel veranderingen met zich mee, zowel fysiek als sociaal en emotioneel. Hoewel fss veel voorkomen bij jonge kinderen, nemen de meeste symptomen af tijdens de adolescentie (Janssens et al., 2011). Autismekkenmerken bij adolescenten met een ASS-classificatie zijn relatief stabiel maar kunnen enigszins fluctueren tijdens de adolescentie (Bal et al., 2019). In het algemeen nemen ze licht af tijdens de adolescentie, vooral bij adolescenten met mildere vormen van ASS (Horwitz et al., 2020; Seltzer et al., 2004). Mogelijk ontwikkelen autismekkenmerken en fss zich anders gedurende de adolescentie wanneer ze gelijktijdig voorkomen. De meeste beschikbare studies zijn echter crosssectioneel van aard en maakten gebruik van brede leeftijdscategorieën. Deze studies kunnen daarom geen antwoord geven op de vraag of verbanden tussen autismekkenmerken en fss veranderen gedurende de adolescentie ontwikkeling. Hierdoor ontbreekt kennis over de ontwikkeling van het gelijktijdig optreden van autismekkenmerken en fss in deze periode. Longitudinaal onderzoek is daarom essentieel om zicht te krijgen op de verweven ontwikkeling over de tijd.

In de huidige studie werd een dimensionale benadering van autismekkenmerken gehanteerd. Eerdere studies hebben een duidelijke grens tussen klinische ASS en autismekkenmerken in de algemene bevolking betwist (Constantino & Todd, 2003; Lundström et

al., 2012). Specifiek met betrekking tot FSS liet een grote cohortstudie zien dat niet alleen volwassenen met een ASS-diagnose, maar ook degenen met verhoogde niveaus van autisme kenmerken een verhoogd risico hadden op gastro-intestinale klachten (Warreman et al., 2023). Het opnemen van de volledige variatie van autisme kenmerken kan een genuanceerder beeld opleveren bij het onderzoeken van de relatie met FSS. Onderliggende relaties bij mildere uitingen van symptomen kunnen zo ook worden bestudeerd.

Het doel van deze studie was om de ontwikkeling van autisme kenmerken en FSS, en hun onderlinge relatie te beschrijven gedurende de adolescentie. Door gebruik te maken van longitudinale data over meerdere meetmomenten, biedt deze studie een unieke kans om de wederzijdse beïnvloeding tussen autisme kenmerken en FSS over tijd te onderzoeken. Twee hypothesen werden getoetst: (1) Er is een consistente en stabiele, crosssectionele positieve associatie tussen autisme kenmerken en FSS gedurende de adolescentie. Met andere woorden: autisme kenmerken zijn geassocieerd met FSS op elke leeftijd; (2) Er is een bidirectioneel verband tussen autisme kenmerken en FSS gedurende de adolescentie naast de positieve crosssectionele associaties op de verschillende leeftijden. Anders gezegd: autisme kenmerken voorspellen FSS op het volgende meetmoment en omgekeerd.

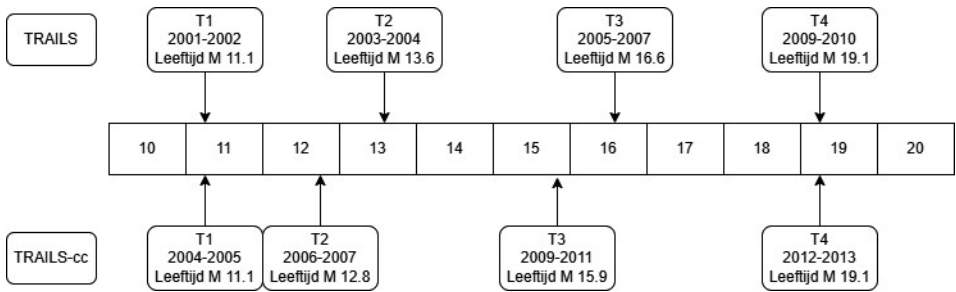
## 2 Methode

### 2.1 Steekproef en Procedure

Deze studie maakt deel uit van TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). Gedetailleerde informatie over de steekproefselectie en cohortkenmerken is elders gerapporteerd (Oldehinkel et al., 2015). In de huidige studie werden data van zowel het algemene bevolkingscohort (TRAILS) als het klinische cohort (TRAILS-cc) gebruikt (gecombineerd:  $n=2772$ ; 52,5% jongens op T1).

TRAILS is een prospectief algemeen bevolkingscohortonderzoek van Nederlandse adolescenten ( $n=2229$  bij T1). Deelnemers, die bij aanvang van het onderzoek in Noord-Nederland woonden, werden geworven op de leeftijd van tien tot twaalf jaar. TRAILS-cc is een klinisch cohort ( $n=543$  bij T1) dat parallel loopt met TRAILS en dezelfde dataverzameling omvat. Deelnemers van TRAILS-cc werden geworven uit een grote polikliniek voor kinder- en jeugdpsychiatrie in Noord-Nederland met hetzelfde wervingsgebied als het populatiecohort. Kinderen van tien tot twaalf jaar die op enig moment in hun leven naar deze kliniek waren verwezen voor een psychisch probleem kwamen in aanmerking voor deelname aan TRAILS-cc. De prevalentie van autistieke kenmerken was hoger in TRAILS-cc vergeleken met TRAILS. Dit maakte het mogelijk om een breed scala aan ernst van autistieke kenmerken te bestuderen.

Figuur 1 toont de tijdlijn van de dataverzameling en de gemiddelde leeftijden van de deelnemers bij elk meetmoment. Voor de huidige studie werden vier meetmomenten gebruikt.



**Figure 1** Dataverzamelingstijddijn van TRAILS en TRAILS-cc

*Noot.* De getallen verwijzen naar de leeftijden in jaren

De TRAILS-studie werd goedgekeurd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO; #NL38237.042.11). Schriftelijke toestemming van de ouders werd verkregen bij T1. De TRAILS(-cc) deelnemers gaven zelf ook schriftelijke toestemming vanaf T2.

## 2.2 Instrumenten

### 2.2.1 Hoofdvariabelen

#### Autismekenenmerken

Autismekenenmerken werden gemeten op T1 t/m T4 met behulp van de Vragenlijst voor Inventarisatie van Sociaal gedrag van Kinderen (visk) (Hartman et al., 2006). De visk is ontwikkeld om gedragingen te meten die kernsymptomen van ASS representeren, inclusief meer subtiele varianten van deze gedragingen die vaak voorkomen aan de mildere kant van het spectrum. De visk bevat 49 items verdeeld over zes schalen: 'niet goed afgestemd zijn op de sociale situatie', 'verminderde neiging van sociale interactie', 'oriëntatieproblemen in tijd, ruimte en plaats', 'niet snappen van sociale informatie', 'angst voor en weerstand tegen veranderingen' en 'stereotiep gedrag'. De visk vertoont een goede betrouwbaarheid en validiteit (de Bildt et al., 2009; Hartman et al., 2006). De ouders van de TRAILS(-cc) deelnemers gaven aan in hoeverre het genoemde gedrag van toepassing was op hun kind in de afgelopen twee maanden, door elk item te beoordelen op een driepunts Likert-schaal (0=niet van toepassing, 1=soms of enigszins van toepassing, 2=duidelijk of vaak van toepassing). De interne consistentie in onze studie was uitstekend (T1  $\alpha=0,94$ ; T2  $\alpha=0,95$ ; T3  $\alpha=0,95$ ; T4  $\alpha=0,96$ ).

#### FSS

FSS werden gemeten met behulp van de subschaal 'Lichamelijke klachten' van de Youth Self Report (YSR; Achenbach & Rescorla, 2003) op T1 t/m T3. Op T4 werd hiervoor dezelfde subschaal van de Adult Self Report (ASR; Achenbach & Rescorla, 2001) gebruikt, passend bij de leeftijd van de deelnemers op dat moment. De subschaal 'Lichamelijke

klachten' bevat items die verwijzen naar lichamelijke klachten zonder bekende (medische) oorzaak. De ASR bevat drie items meer dan de YSR. Deze items werden uitgesloten van de analyses om consistentie tussen de twee versies te waarborgen. Daarnaast werden ook huidproblemen en oogproblemen uitgesloten van de analyses, omdat eerdere TRAILS-studies lieten zien dat deze niet samenhangen met de andere items van de lijst (Janssens et al., 2010, 2014). De resterende zeven items waren: pijn, hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, overgeven, oververmoeidheid en duizeligheid. De TRAILS(-cc) deelnemer gaf aan in hoeverre elke klacht van toepassing was op hem/haar in de afgelopen zes maanden, door deze te beoordelen op een driepunts Likert-schaal (0=nooit of helemaal niet, 1=een beetje of soms, 2=duidelijk of vaak). De interne consistentie van de zeven items die in onze studie werden gebruikt was goed (T1  $\alpha=0,75$ ; T2  $\alpha=0,77$ ; T3  $\alpha=0,75$ ; T4  $\alpha=0,78$ ).

### 2.2.2 *Secundaire Variabelen*

#### **Geslacht**

Geslacht (jongen/meisje) werd gemeten op T1 middels zelfrapportage.

#### **Psychotrope Medicatie**

Het gebruik van psychotrope medicatie werd opgenomen als covariaat. Het werd gemeten met behulp van ouder- en zelfrapportage op T1 t/m T3 en ouder- en zelfrapportage op T4. Op T4 werd het gebruik gecodeerd als aanwezig wanneer ofwel ouder ofwel adolescent bevestigend antwoordde. Vijf soorten medicatie werden opgenomen: antipsychotica, anxiolytica, sedativa-hypnotica, antidepressiva en stimulantia. Medicatie werd geclassificeerd met behulp van het Anatomische Therapeutische Chemische classificatiesysteem (ATC; Wereldgezondheidsorganisatie, 2004). Van het gebruik van psychotrope medicatie werd op elk meetmoment een binaire categorie gemaakt (aanwezig/afwezig).

#### **Sociaaleconomische Status**

Sociaaleconomische status (SES) werd gemeten op T1 aan de hand van het beroep en opleidingsniveau van vader en moeder en het huishoudinkomen. Beroepsniveau werd geclassificeerd op basis van de internationale standaard beroepenclassificatie (ISCO; Ganzeboom & Treiman, 1996).

#### **Chronische Ziekte**

De aanwezigheid van astma en diabetes, de twee meest voorkomende chronische ziekten onder adolescenten (Dabelea et al., 2014; Dharmage et al., 2019), werd gemeten op T1 t/m T3 met behulp van ouder- en zelfrapportage. Het werd gecodeerd als aanwezig (een van beide of beide ziekten)/afwezig op elk meetmoment.

## ASS-Classificatie

Klinische ASS-classificaties werden verkregen uit het Psychiatrisch Casusregister Noord-Nederland (PCRNN). Het PCRNN registreert specialistische geestelijke gezondheidszorggebruik in Noord-Nederland. Voor TRAILS-cc werden deze gegevens aangevuld met classificaties die werden verkregen bij de polikliniek voor kinder- en jeugdpsychiatrie uit de zorgdossiers van het kind tot de leeftijd van elf jaar. ASS-classificatie werd gecodeerd als aanwezig als deze ofwel vermeld was in het PCRNN ofwel in het zorgdossier.

## 2.3 Statistische Analyses

Een preregistratie van deze studie is gepubliceerd voorafgaand aan de data-analyse (<https://osf.io/3g5yq>). Eerst werden beschrijvende statistieken berekend met behulp van SPSS versie 26. Vervolgens gebruikten we het Random Intercept Cross-Lagged Panel Model (RI-CLPM) in Mplus versie acht (Muthén & Muthén, 1998–2017) om relaties tussen autismekkenmerken en FSS te onderzoeken. Het RI-CLPM maakt onderscheid tussen een stabiel tijdsinvariant *between-persons* deel en een fluctuerend *within-persons* deel (Hamaker et al., 2015). Het laatste deel van het model vangt de directe voorspellende effecten die autismekkenmerken op één tijdstip hebben op FSS op een volgend tijdstip en vice versa. Dit kan dus inzicht geven in mogelijk causale paden die aanwezig zijn tijdens de bestudeerde ontwikkelingsperiode. Het stabiele, tijdsinvariante deel van het model toont de stabiele correlaties tussen autismekkenmerken en FSS gedurende de studieperiode. Daarnaast schat het model de autoregressieve effecten (de voorspellende effecten van een variabele op één meetmoment op dezelfde variabele op het volgende meetmoment) en associaties tussen autismekkenmerken en FSS specifiek per meetmoment, in aanvulling op de algemene associatie tussen de concepten gevangen in het stabiele *between-persons* deel.

Voor deze analyses werden eerst de intra-klasse correlaties berekend voor itemgemiddelden van autismekkenmerken en FSS. Intra-klasse correlaties laten zien in hoeverre autismekkenmerken op alle meetmomenten onderling gecorreleerd zijn en in hoeverre FSS gecorreleerd zijn op alle meetmomenten. Deze intra-klasse correlatie vertegenwoordigt het aandeel (stabiele) *between-persons* variantie, de rest vertegenwoordigt de variantie die wordt verklaard door *within-persons* fluctuaties over tijd. Vervolgens werd het RI-CLPM geschat op basis van de data. Er werd gecontroleerd voor de effecten van SES, geslacht en gebruik van psychotrope medicatie. Lage SES is een bekende risicofactor voor zowel lichamelijke als psychosociale problemen (Bradley & Corwyn, 2002; Hinz et al., 2017). Voor geslacht werd gecontroleerd omdat ASS vaker voorkomt bij jongens, terwijl FSS vaker voorkomt bij meisjes (Beck, 2008; Werling & Geschwind, 2013). Ook kunnen symptomen van zowel ASS als FSS zich anders presenteren bij jongens dan bij meisjes (Barsky et al., 2001; Werling & Geschwind, 2013). Dit kan mogelijk leiden tot geslachtsverschillen in de associaties. Psychotrope medicatie kan worden voorgeschreven aan autistische kinderen (meestal voor comorbide problemen) en kan lichamelijke bijwer-

kingen veroorzaken (Garcia et al., 2012), waardoor de relatie tussen autismekenenmerken en FSS mogelijk wordt beïnvloed.

Daarna werden verschillende modellen afzonderlijk geschat voor sociale en communicatieve gedragingen (VSK-subschalen 'verminderde neiging van sociale interactie' en 'niet snappen van sociale informatie'), voor repetitieve gedragingen (VSK-subschalen 'stereotiep gedrag' en 'angst voor en weerstand tegen veranderingen') en voor zelfregulerende gedragingen (VSK-subschalen 'niet goed afgestemd zijn op de sociale situatie' en 'oriëntatieproblemen in tijd, ruimte en plaats') om te onderzoeken of de associatie tussen autismekenenmerken en FSS verschilt per domein van autismekenenmerken. Daarna werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij alle deelnemers met astma of diabetes werden uitgesloten om te toetsen of de aanwezigheid van een chronische ziekte de resultaten had beïnvloed. Een andere sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd waarbij gecontroleerd werd voor cohortstatus (TRAILS of TRAILS-cc) om te toetsen of verschillen tussen de cohorten in demografische kenmerken een rol hadden gespeeld in de resultaten. Ten slotte werd het RI-CLPM dat voor de hoofdanalyses werd gebruikt opnieuw geschat voor de subgroep van TRAILS- en TRAILS-cc-deelnemers met een klinische ASS-classificatie, om te onderzoeken of onderlinge relaties tussen autismekenenmerken en FSS anders waren voor deze groep adolescenten.

Om te bepalen hoe goed het model de data in de steekproef weergeeft, werden fit-statistieken berekend. Een goede modelfit werd aangegeven door de volgende waarden: Root Mean Squared Error Approximation (RMSEA) kleiner dan 0,05; Standardized Root Mean Squared Residual (SRMR) kleiner dan 0,08; Comparative Fit Index (CFI) groter dan 0,95 (Hu & Bentler, 1999).

Deelnemers met ontbrekende data over autismekenenmerken en/of FSS op twee of minder meetmomenten werden opgenomen in de analyses. Middels de Full Information Maximum Likelihood (FIML)-methode werd rekening gehouden met ontbrekende data en werden parameters geschat op basis van alle beschikbare data (Little & Rubin, 2002). Deelnemers met ontbrekende data over autismekenenmerken en/of FSS op drie of meer meetmomenten werden uitgesloten van de analyses, omdat het RI-CLPM longitudinale informatie vereist om intra-individuele veranderingen en inter-individuele verschillen betrouwbaar te kunnen schatten.

## 3 Resultaten

### 3.1 Beschrijvende Bevindingen

De beschrijvende statistieken van de variabelen die in het model zijn opgenomen worden weergegeven in Tabel 1. Hier is te zien dat autismekenenmerken een hoge stabiliteit vertonen, hoewel er een lichte afname in de loop van de tijd lijkt te zijn. FSS lijken in de loop van de tijd in grotere mate af te nemen.



**Tabel 1** Beschrijvende statistieken

Variable	T1 (n=2772)	T2 (n=2610)	T3 (n=2237)	T4 (n=2302)
Klinisch cohort n (%) <sup>a</sup>	543 (19,6)	462 (17,7)	419 (18,7)	422 (18,3)
Geslacht – Jongens n (%) <sup>a</sup>	1456 (52,5)	1360 (52,1)	1144 (51,1)	1176 (51,1)
Leeftijd – Jaren M (SD)	11,11 (0,55)	13,44 (0,61)	16,21 (0,72)	19,09 (0,63)
Autismekenmerken – M (SD) <sup>b</sup>	0,33 (0,29)	0,28 (0,28)	0,27 (0,28)	0,25 (0,28)
FSS – M (SD) <sup>c</sup>	0,47 (0,35)	0,39 (0,35)	0,34 (0,34)	0,22 (0,31)
Psychotrope medicatie – n (%) <sup>a</sup>	297 (11,6)	335 (14,1)	241 (12,5)	200 (8,9)
Chronische ziekten – n (%) <sup>a</sup>	202 (7,3)	156 (6,0)	111 (5,0)	n/a
Sociaaleconomische status – M (SD)	-0,05 (0,79)	n/a	n/a	n/a

*Noot.* a = percentage gebaseerd op de totale steekproef zonder missende data; b = item gemiddelde score op de VISK, range 0–2; c = item gemiddelde score van zeven geïncludeerde items van de subschaal 'Lichamelijke klachten' van de YSR (T1–T3) of ASR (T4), theoretische range 0–2.

### 3.2 Stabiliteit van Autismekenmerken en FSS over de Meetmomenten

De intra-klasse correlatie laat zien dat 71,3% van de variantie in autismekenmerken over de vier meetmomenten verklaard werd door stabiele verschillen tussen personen. De resterende 28,7% werd verklaard door fluctuaties binnen personen tussen de verschillende meetmomenten. Voor FSS werd 28,0% van de variantie verklaard door verschillen tussen personen en de resterende 72,0% door fluctuaties binnen personen.

### 3.3 Relaties tussen Autismekenmerken en FSS gedurende de Adolescentie

Het RI-CLPM werd geschat met alle deelnemers wiens data over autismekenmerken en FSS beschikbaar waren op twee of meer meetmomenten (n=2407). Het model kon niet goed geschat worden wanneer geslacht als covariaat werd opgenomen. Daarom werden er, anders dan beschreven in de preregistratie, multigroepsanalyses van jongens en meisjes uitgevoerd. Hierdoor konden sekseverschillen expliciet getoetst worden, en alle parameters voor jongens en meisjes, daar waar ze verschilden, apart worden geschat.

Het model met vrij geschatte parameters bereikte een goede fit ( $\chi^2(86)=200,61$ ;  $p<,01$ ; CFI=0,979; RMSEA=0,033; SRMR=0,029). Er werden, zoals weergegeven in Tabel 2, overeenkomsten tussen jongens en meisjes getest door restricties toe te voegen aan schattingen op een stapsgewijze manier (stappen op volgorde: covariaten, stabiele correlaties, binnen-metmoment (residuele) correlaties, cross-lagged paden, autoregressieve paden autismekenmerken, autoregressieve paden FSS). Hierbij werden parameters gelijk gehouden tussen de groepen om te testen of de structuur van het model gelijk is voor

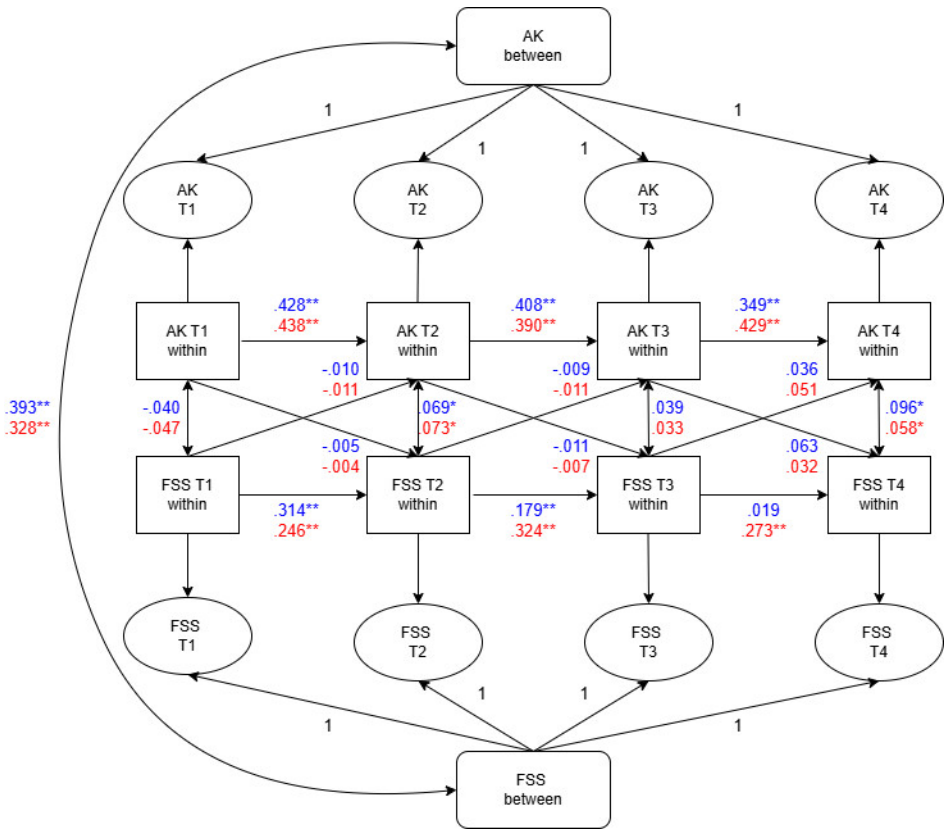
**Tabel 2** Fitstatistieken voor modelvergelijkingen in multigroepsanalyses

Model	$\chi^2$ (df)	CFI	RMSEA	SRMR	Modelvergelijking (vergeleken met model 1): $\chi^2$ (df), $p$
1 – Vrij geschat	200,614 (86)	0,979	0,033	0,029	n/a
2 – Restricties op covariaten	231,013 (96)	0,975	0,034	0,040	30,217 (10) $p=,001^*$
3 – Restricties op stabiele correlaties (random intercepts)	200,495 (87)	0,979	0,033	0,029	0,122 (1) $p=,727$
4 – Restricties op stabiele correlaties en binnen-meetmoment correlaties	206,094 (91)	0,978	0,032	0,030	5,333 (5) $p=,377$
5 – Restricties op stabiele correlaties, binnen-meetmoment correlaties en cross-lagged paden	211,955 (97)	0,978	0,031	0,031	10,967 (11) $p=,446$
6** – Restricties op stabiele correlaties, binnen-meetmoment correlaties, cross-lagged paden en autoregressieve paden autismekenmerken	211,997 (100)	0,979	0,031	0,031	13,785 (14) $p=,466$
7 – Restricties op stabiele correlaties, binnen-meetmoment correlaties, cross-lagged paden en autoregressieve paden autismekenmerken en fss	232,181 (103)	0,976	0,032	0,034	32,265 (17) $p=,014^*$

*Noot.* \* = significant bij  $p < 0,05$ , \*\* = optimaal model met restricties.

jongens en meisjes. Verslechtering van de modelfit werd geëvalueerd met behulp van Satorra-Bentler geschaalde  $\chi^2$ -verschilttesten (Satorra & Bentler, 2001), waarbij modellen met restricties werden vergeleken met het model met vrij geschatte parameters. Als twee modellen een even goede fit hadden, werd het meest eenvoudige model gekozen. Dit zou duiden op vergelijkbare effecten voor jongens en meisjes. Als de modelfit significant verslechterde, wijzend op verschillende effecten voor jongens en meisjes, werden de restricties weer losgelaten. Het uiteindelijk geschatte model toonde aan dat jongens en meisjes niet verschilden met betrekking tot stabiele correlaties (*random intercepts*), correlaties op de specifieke meetmomenten, cross-lagged paden en autoregressieve paden van autismekenmerken. Effecten van covariaten (SES en psychotrope medicatie) en autoregressieve paden van fss verschilden voor jongens en meisjes. Het optimale model bereikte een goede fit ( $\chi^2(100)=211,997$ ;  $p < ,01$ ; CFI=0,979; RMSEA=0,031; SRMR=0,031).

Zoals weergegeven in Figuur 2 werd een positieve, matig sterke associatie tussen autismekenmerken en fss gevonden op het between-persons niveau ( $b=0,008$ , na geslachts-specifieke standaardisatie: jongens:  $\beta=0,393$ ;  $p < ,01$ ; meisjes:  $\beta=0,328$ ;  $p < ,01$ ). Dit geeft aan dat adolescenten met hogere niveaus van autismekenmerken op de vier meetmomenten

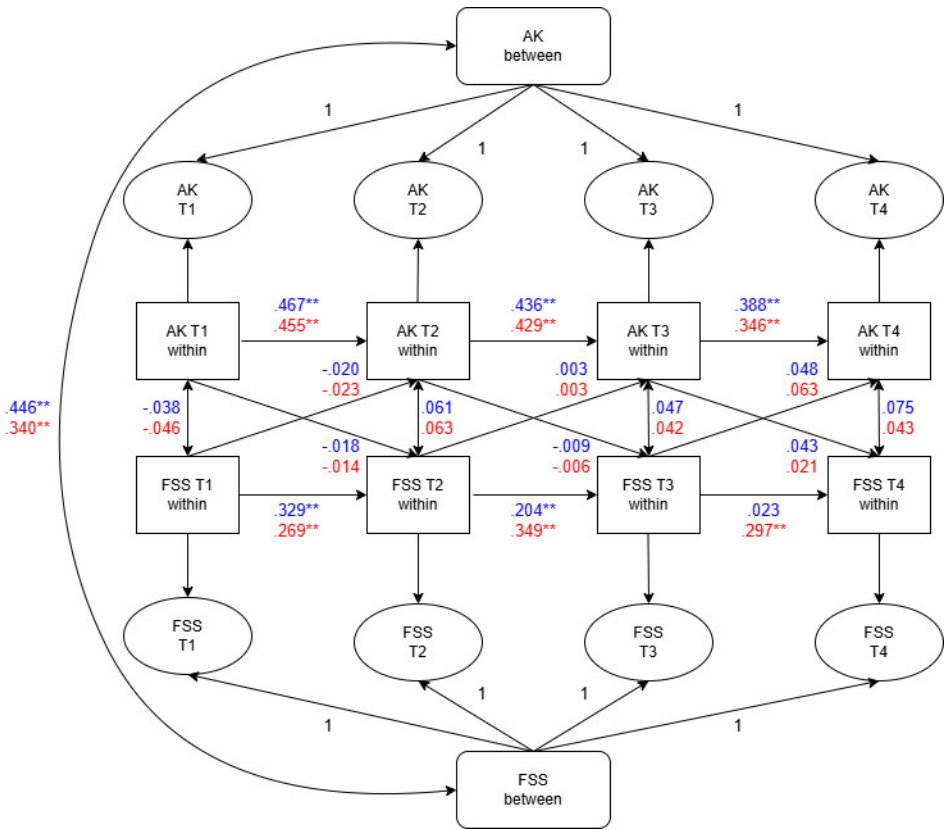


**Figure 2** Samenvatting van multigroepsanalyses voor jongens en meisjes in het optimaal geschatte RI-CLPM met restricties

*Noot.* \* = significant bij  $p < .05$ ; \*\* = significant bij  $p < .01$ ; coëfficiënten in blauw = jongens; coëfficiënten in rood = meisjes; AK = autismekkenmerken

ook hogere niveaus van FSS rapporteerden op de vier meetmomenten. Geen van de cross-lagged relaties was significant, wat betekent dat we geen bewijs vonden voor associaties tussen autismekkenmerken en FSS tussen de meetmomenten. Met andere woorden: in onze steekproef waren veranderingen in autismekkenmerken op het ene meetmoment niet gerelateerd aan veranderingen in FSS op het volgende meetmoment. Eveneens waren veranderingen in FSS op het ene meetmoment niet gerelateerd aan veranderingen in autismekkenmerken op het volgende meetmoment.

Om te onderzoeken of de associatie tussen autismekkenmerken en FSS verschilde per type autismekkenmerken, werden drie RI-CLPM's afzonderlijk geschat voor drie domeinen van autismekkenmerken. De parameterschattingen van alle drie de modellen waren vergelijkbaar met die van het model met het totaal van autismekkenmerken. In alle drie de domeinen werd een significante associatie gevonden tussen autismekkenmerken en



**Figure 3** Samenvatting van multigroeps-sensitiviteitsanalyses in het optimaal geschatte RI-CLPM met restricties waarbij alle deelnemers met een chronische ziekte werden uitgesloten *Noot.* \* = significant bij  $p < .05$ ; \*\* = significant bij  $p < .01$ ; coëfficiënten in blauw = jongens; coëfficiënten in rood = meisjes; AK = autismekkenmerken

fss op het between-persons niveau (sociale en communicatieve beperkingen:  $b = 0,009$ ; jongens:  $\beta = 0,311$ ;  $p < .01$ ; meisjes:  $\beta = 0,348$ ;  $p < .01$ ; repetitieve gedragingen:  $b = 0,006$ ; jongens:  $\beta = 0,284$ ;  $p < .01$ ; meisjes:  $\beta = 0,242$ ;  $p < .01$ ; zelfregulerende gedragingen:  $b = 0,009$ ; jongens:  $\beta = 0,334$ ;  $p < .01$ ; meisjes:  $\beta = 0,283$ ;  $p < .01$ ).

Om te toetsen of de aanwezigheid van chronische ziekten onze resultaten had beïnvloed, werd in sensitiviteitsanalyses het volledige model (met het totaal van autismekkenmerken) nogmaals geschat, waarbij we alle deelnemers met astma of diabetes op ten minste één van de meetmomenten uitsloten ( $n = 247$ ). Figuur 3 geeft de resultaten weer. De resultaten waren vergelijkbaar met de hoofdanalyses met betrekking tot de stabiele associatie en relaties tussen de meetmomenten.

Om te toetsen of verschillen tussen de cohorten in demografische kenmerken onze resultaten hadden beïnvloed, werd in sensitiviteitsanalyses het volledige model nog-



## 4 Discussie

Deze studie onderzocht de longitudinale relaties tussen autismekenenmerken en FSS tijdens de adolescentie. We vonden een stabiele, positieve, matig sterke between-persons associatie tussen autismekenenmerken en FSS gedurende de hele adolescentie. Naast deze stabiele associatie vonden we geen verbanden tussen autismekenenmerken en FSS tussen de meetmomenten. Met andere woorden: in tegenstelling tot onze hypothese vonden we geen aanwijzing dat een verandering in autismekenenmerken zou bijdragen aan een daaropvolgende verandering in FSS, noch dat een verandering in FSS zou bijdragen aan een daaropvolgende verandering in autismekenenmerken. In onze steekproef was de associatie tussen autismekenenmerken en FSS stabiel gedurende de adolescentie bij jongens en meisjes. De relatie was vergelijkbaar voor alle verschillende domeinen van autismekenenmerken. Geen van de domeinen was duidelijk sterker of zwakker gerelateerd aan FSS, wat het beeld ondersteunt van een brede, domein-overstijgende samenhang.

Deze studie heeft verschillende sterke punten. De vier meetmomenten omvatten de volledige adolescentie. Hierdoor konden we associaties gedurende deze hele periode bestuderen, wat een belangrijke tijd is in termen van sociale en lichamelijke ontwikkeling en dus zeer relevant voor autismekenenmerken en FSS. Daarnaast gebruikten we een model dat onderscheid maakte tussen stabiele between-persons en fluctuerende within-persons associaties. Andere sterke punten zijn het gebruik van gevalideerde instrumenten om de belangrijkste variabelen te meten, en het gebruik van oudergerapporteerde autismekenenmerken en door de adolescenten zelfgerapporteerde FSS. Ouders en adolescenten ervaren symptomen anders. Autismekenenmerken, wat gedragsmatige uitingen zijn, worden vaker door ouders herkend dan door jongeren zelf (Johnson et al., 2009). Hierdoor beschouwen we ouders als meer geschikte informanten hiervoor. FSS daarentegen zijn subjectieve interne ervaringen, die vaak niet volledig worden opgemerkt door ouders (Hogendoorn et al., 2023). Daarom achten wij adolescenten zelf als meest betrouwbare informant hiervoor. Mogelijk zouden we sterkere relaties hebben gevonden als dezelfde informant was gebruikt voor het meten van zowel autismekenenmerken als FSS. Echter, door gebruik te maken van verschillende informanten voor autismekenenmerken (ouderrapportage) en FSS (zelfrapportage), is gedeelde methodologische variantie minder waarschijnlijk. Dit verkleint het risico op overschatte associaties door infantenbias (Neyer, 2006). Ten slotte konden we door data uit zowel het populatiecohort als het klinische TRAILS-cohort te gebruiken verbanden onderzoeken in een steekproef van adolescenten met zowel milde als ernstigere symptomen, resulterend in voldoende variantie in autismekenenmerken en FSS. Onze sensitiviteitsanalyse leverde zeer vergelijkbare resultaten op wanneer we controleerden voor cohortstatus, wat aantoont dat verschillen tussen het populatiecohort en klinische cohort in demografische of andere mogelijk verstorende kenmerken onze resultaten niet hebben beïnvloed. Bovendien waren verbanden in de subgroep van deelnemers met een klinische ASS-classificatie vergelijkbaar met die van de totale steekproef. Dit laat zien dat ook bij adolescenten met autismekenenmerken boven de diagnosegrens

associaties met FSS van het ene op het andere meetmoment waarschijnlijk niet aanwezig zijn. Dit ondersteunt het idee dat een dimensionele benadering van autisme, waarbij kenmerken over de diagnostische grens heen worden bekeken, een waardevolle manier is om de relaties tussen ASS en FSS beter te begrijpen.

Deze studie heeft ook enkele beperkingen. Ten eerste was er sprake van selectieve uitval van deelnemers, zoals bij vrijwel elke longitudinale studie het geval is. Deelnemers met ontbrekende data op drie of meer meetmomenten werden niet meegenomen in de analyses. Aangezien deelnemers met ernstigere symptomen meer kans hadden om uit te vallen (Oldehinkel et al., 2015) kan dit hebben geleid tot een onderschatting van de associaties tussen autismekkenmerken en FSS. Ten tweede is niet uit te sluiten dat bepaalde lichamelijke klachten toch veroorzaakt werden door een lichamelijke ziekte. Hoewel de YSR en ASR lichamelijke klachten zonder bekende medische oorzaak meten, is er altijd een mogelijkheid dat de klachten worden veroorzaakt door een ziekte die nog niet is ontdekt. Echter maakt het voor de verbanden die we bestudeerden mogelijk niet uit of de symptomen medisch verklaard waren of niet. Mechanismen die de klachtervaring beïnvloeden, zoals verhoogde aandacht voor sensorische stimuli, spelen een rol bij elke lichamelijke klacht, ongeacht de oorzaak (Crombez et al., 2005). De sensitiviteitsanalyse toonde dan ook aan dat het uitsluiten van deelnemers met astma of diabetes de resultaten niet veranderde. Ten derde werden autismekkenmerken gemeten met behulp van de VISK, een instrument dat ook deels autismekkenmerken meet die vaak voorkomen bij autisme maar strikt genomen buiten de kernsymptomen van ASS vallen. De subschalen in het domein 'zelfregulerend gedrag' meten symptomen die kenmerkend maar niet specifiek zijn voor ASS, omdat ze ook gedragingen betreffen die worden gezien bij kinderen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) en een oppositieel-opstandige gedragsstoornis (ODD; de Bildt et al., 2009; Hartman et al., 2006). Om deze reden hebben we in secundaire analyses drie afzonderlijke modellen geschat, waarbij we onderscheid maakten tussen de twee kerndomeinen van ASS (namelijk sociale en communicatieve beperkingen, en repetitieve gedragingen) en het domein van zelfregulerend gedrag. Deze analyses lieten zien dat de associaties met FSS vergelijkbaar waren voor alle drie de domeinen. Ten slotte zou het gebruik van zelfrapportage voor het meten van FSS ook als een mogelijke beperking gezien kunnen worden, aangezien eerdere studies suggereren dat mensen met autismekkenmerken lichamelijke sensaties anders kunnen waarnemen en interpreteren (Garfinkel et al., 2016). Tegelijkertijd is zelfrapportage bij adolescenten een valide en veelgebruikte methode, juist omdat lichamelijke klachten subjectieve ervaringen zijn die het best door de persoon zelf kunnen worden beoordeeld. Bovendien heeft het gebruik van ouderrapportage ook beperkingen, omdat ouders afhankelijk zijn van de uitingen van hun kind om diens interne beleving te begrijpen. Jongeren met verhoogde autismekkenmerken kunnen hun klachten anders uiten, mogelijk leidend tot onderschatting van FSS door ouders. Daarom achten wij zelfrapportage in deze context de meest geschikte methode om FSS te meten.

Dit is de eerste studie in de wetenschappelijke literatuur die associaties tussen autisme-kenmerken en FSS tijdens de adolescentie onderzocht met behulp van een longitudinaal design. De stabiele associatie tussen autisme-kenmerken en FSS die werd gevonden sluit aan bij eerdere crosssectionele studies die meer FSS vonden bij autistische adolescenten dan bij niet-autistische leeftijdsgenoten (Paul et al., 2015; Schroeder et al., 2011). Dit resultaat komt ook overeen met de bevinding dat kinderen met ernstigere autisme-kenmerken hogere niveaus van FSS rapporteren dan kinderen met minder ernstige autisme-kenmerken (Kim et al., 2020). Longitudinale studies over dit onderwerp zijn tot nu toe schaars. Eén studie onderzocht longitudinale relaties tussen autisme-kenmerken en internaliserende symptomen en vond, in tegenstelling tot de huidige studie, associaties van meetmoment tot meetmoment (Hallett et al., 2010). Die studie onderzocht echter kinderen in de basisschoolleeftijd en niet de adolescentie. Daarnaast werd een totaal van internaliserende symptomen gebruikt, dat slechts één item over lichamelijke klachten bevatte, naast items over angst en depressie. Een nog belangrijker verschil is dat, in tegenstelling tot het RI-CLPM dat wij gebruikten, het model dat in deze eerdere studie werd gebruikt geen onderscheid maakte tussen stabiele between-persons associaties en fluctuerende within-persons associaties. Hierdoor ligt het voor de hand dat longitudinale associaties worden gevonden die geen ontwikkelingsveranderingen weerspiegelen, maar feitelijk deel uitmaken van het algehele stabiele verband tussen deze concepten.

De resultaten van deze studie tonen aan dat de associatie tussen autisme-kenmerken en FSS vrij stabiel is tijdens de adolescentie en dat dit tevens geldt voor de drie verschillende domeinen van autisme-kenmerken. Bidirectionele verbanden zijn mogelijk eerder in de kindertijd aanwezig, waarna de associatie stabiel blijft gedurende de adolescentie. Een alternatieve verklaring is de aanwezigheid van andere variabelen en/of een complexere relatie die het gelijktijdig optreden van autisme-kenmerken en FSS kunnen verklaren. Andere psychische problemen kunnen een gedeelde factor zijn die bijdraagt aan de stabiele associatie die werd gevonden. Eerdere TRAILS-studies vonden inderdaad verbanden tussen psychische problemen en zowel autisme-kenmerken als FSS (Horwitz et al., 2020; Janssens et al., 2010). Een recente studie toonde aan dat bij autistische jongvolwassenen lichamelijke klachten, naast de ernst van autisme-kenmerken, geassocieerd waren met angst en depressie. Autisme-kenmerken bleven echter voorspellend voor lichamelijke klachten na correctie voor co-morbide psychopathologie, wat erop duidt dat autisme-kenmerken een onafhankelijke risicofactor vormen (Williams & Gotham, 2022). Verder is gevonden dat stressvolle levensgebeurtenissen zowel autisme-kenmerken als FSS kunnen uitlokken, in stand houden of verergeren (Bonvanie et al., 2017; Taylor & Gotham, 2016). Ook is aangetoond dat een laag intelligentieniveau gerelateerd is aan zowel ASS als FSS (Kingma et al., 2011; Tonnsen et al., 2016). Toekomstig onderzoek kan zich richten op associaties met gedeelde risicofactoren en andere aandoeningen om de resultaten van onze studie verder te verfijnen. Een belangrijke richting is gedeelde genetische achtergrond, aangezien een recente studie genetische associaties vond die mogelijk het gelijktijdig optreden van ASS en FSS gedeeltelijk kunnen verklaren (Li et al., 2024). Ook bevelen we



longitudinaal onderzoek aan naar de ontwikkeling van autismekenenmerken en een breed scala aan lichamelijke aandoeningen welke verhoogd zijn bij adolescenten met ASS, zoals epilepsie, allergieën en slaapproblemen (Muskens et al., 2023; Weber & Gadow, 2017).

Deze studie toonde ook aan dat autismekenenmerken vrij stabiel zijn in de tijd terwijl dit veel minder het geval is voor FSS. De relatief hoge stabiliteit in autismekenenmerken draagt eraan bij dat fluctuaties in autismekenenmerken als gevolg van fluctuaties in FSS mogelijk onwaarschijnlijk zijn. Within-person fluctuaties in autismekenenmerken zijn echter niet ongewoon bij adolescenten (Bal et al., 2019). De meeste autistische deelnemers bevonden zich aan de mildere kant van het autismespectrum, waar wél individuele verschillen in ontwikkelingsverandering te verwachten zijn (Louwerse et al., 2015). Mogelijk treden voorspellende effecten tussen autismekenenmerken en FSS wel op, maar binnen kortere tijdsintervallen. Deze konden niet vastgesteld worden met de tweejaarlijkse meetmomenten in onze studie.

De bevindingen van deze studie onderstrepen het belang van een geïntegreerde benadering in de zorg voor adolescenten met autismekenenmerken en FSS. Zorgverleners in zowel de somatische als geestelijke gezondheidszorg zouden alert moeten zijn op het gelijktijdig optreden van deze klachten. Dit vraagt om een bredere screening en diagnostiek waarin aandacht is voor zowel lichamelijke als gedragsmatige symptomen. Interventies voor adolescenten met FSS kunnen mogelijk effectiever worden wanneer ze worden aangepast aan de specifieke behoeften van jongeren met autismekenenmerken, bijvoorbeeld door rekening te houden met sensorische gevoeligheden, beperkte cognitieve flexibiliteit of communicatievoorkeuren. Omgekeerd kan in behandelingen voor jongeren met autismekenenmerken aandacht worden geschonken aan uitlokkende en herstelbelemmerende factoren van FSS. Daarnaast kunnen deze inzichten bijdragen aan vroegsignalering en preventie: het tijdig herkennen van gelijktijdige klachten kan verergering van problemen helpen voorkomen. Bijscholing voor eerstelijnszorgverleners met betrekking tot (samenhang in) symptomatologie kan hierin effectief zijn (Hof et al., 2021).

## Dankwoord

Dit onderzoek maakt deel uit van de TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). Deelnemende centra aan TRAILS zijn het Universitair Medisch Centrum Groningen en de Rijksuniversiteit Groningen, de Universiteit Utrecht, het Radboud Medisch Centrum Nijmegen en de Parnassia Groep, allemaal in Nederland. TRAILS wordt financieel ondersteund door verschillende subsidies van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) (Medical Research Council program grant GB-MW 940-38-011; ZonMw Brainpower grant 100-001-004; ZonMw Risk Behavior and Dependence grant 60-60600-97-118; ZonMw Culture and Health grant 261-98-710; Social Sciences Council medium-sized investment grants GB-MaGW 480-01-006 en GB-MaGW 480-07-001; Social Sciences Council project grants GB-MaGW 452-04-314 en GB-MaGW 452-06-004; ZonMw Longitudinal Cohort Research on Early Detection and Treatment in

Mental Health Care grant 636340002; NWO large-sized investment grant 175. 010.2003.005; NWO Longitudinale Onderzoeks- en Panel Funding 481-08-013 en 481-11-001; NWO Vici 016.130.002, 453-16-007/2735, en Vi.C.191.021; NWO Gravitation 024.001.003), het Ministerie van Justitie (WODC), de European Science Foundation (EuroSTRESS project FP-006), de European Research Council (ERC-2017-STG-757364 en ERC-CoG-2015-681466), Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure BBMRI-NL (CP 32), Gratama Stichting, Jan Dekker Stichting, de deelnemende universiteiten en Accare Centrum voor kinder- en jeugdpsychiatrie (CP 32). We zijn iedereen dankbaar die aan dit onderzoek heeft deelgenomen of aan dit project heeft meegewerkt om het mogelijk te maken.

### Verklaring Data en Syntax

De syntax die gebruikt is voor de analyses is als bijlage toegevoegd. De data zijn niet vrij toegankelijk maar opvraagbaar via TRAILS ([www.trails.nl](http://www.trails.nl)).

### AI-Verklaring

Tijdens de voorbereiding van dit werk hebben de auteurs Microsoft Copilot gebruikt ter ondersteuning van de vertaling van Engels naar Nederlands. Na gebruik van deze tool hebben de auteurs de inhoud zoals nodig beoordeeld en bewerkt en zij nemen volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud van de publicatie.

### Literatuur

- Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2003). *Manual for the ASEBA adult forms & profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Aldinger, K.A., Lane, C.J., Veenstra-VanderWeele, J., & Levitt, P. (2015). Patterns of Risk for Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, 8(6), 771–781. <https://doi.org/10.1002/aur.1492>
- American Psychological Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychological Association Inc.
- Bal, V.H., Kim, S.H., Fok, M., & Lord, C. (2019). Autism spectrum disorder symptoms from ages 2 to 19 years: Implications for diagnosing adolescents and young adults. *Autism Research*, 12(1), 89–99. <https://doi.org/10.1002/AUR.2004>
- Barsky, A.J., Peekna, H.M., & Borus, J.F. (2001). Somatic symptom reporting in women and men. *Journal of General Internal Medicine*, 16(4), 266–275. <https://doi.org/10.1046/J.1525-1497.2001.00229.X>
- Beck, J.E. (2008). A developmental perspective on functional somatic symptoms. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(5), 547–562. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm113>
- Bildt, A. de, Mulder, E.J., Hoekstra, P.J., Van Lang, N.D.J., Minderaa, R.B., & Hartman, C.A. (2009). Validity of the Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ) in Children with Intellectual

- Disability: Comparing the CSBQ with ADI-R, ADOS, and Clinical DSM-IV-TR Classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(10), 1464. <https://doi.org/10.1007/S10803-009-0764-X>
- Bonvanie, I.J., Janssens, K.A.M., Rosmalen, J.G.M., & Oldehinkel, A.J. (2017). Life events and functional somatic symptoms: A population study in older adolescents. *British Journal of Psychology*, 108(2), 318–333. <https://doi.org/10.1111/BJOP.12198>
- Bos, M.G.N., Diamantopoulou, S., Stockmann, L., Begeer, S., & Rieffe, C. (2018). Emotion Control Predicts Internalizing and Externalizing Behavior Problems in Boys With and Without an Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(8), 2727–2739. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3519-8>
- Bradley, R.H., & Corwyn, R.F. (2002). Socioeconomic Status and Child Development. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 371–399. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.1009.01.135233>
- Chaidez, V., Hansen, R.L., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(5), 1117–1127. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x>
- Constantino, J.N., & Todd, R.D. (2003). Autistic traits in the general population: A twin study. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 524–530. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.524>
- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: An experimental and clinical analysis. *Pain*, 116(1–2), 4–7. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2005.03.035>
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E.J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Bell, R., Badaru, A., Talton, J.W., Crume, T., Liese, A.D., Merchant, A.T., Lawrence, J.M., Reynolds, K., Dolan, L., Liu, L.L., Hamman, R.F., & Study, for the S. for D. in Y. (2014). Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778–1786. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.3201>
- Dharmage, S.C., Perret, J.L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Frontiers in Pediatrics*, 0(JUN), 246. <https://doi.org/10.3389/FPED.2019.00246>
- Domènech-Llaberia, E., Jané, M.C., Canals, J., Ballequí, S., Esparó, G., & Garralda, E. (2004). Parental reports of somatic symptoms in preschool children: Prevalence and associations in a Spanish sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(5), 598–604. <https://doi.org/10.1097/00004583-200405000-00013>
- Fulceri, F., Morelli, M., Santocchi, E., Cena, H., Del Bianco, T., Narzisi, A., Calderoni, S., & Mura-tori, F. (2016). Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*, 48(3), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.026>
- Ganzeboom, H.B.G., & Treiman, D.J. (1996). Internationally comparable measures of occupational status for the 1988 International Standard Classification of Occupations. *Social Science Research*, 25(3), 201–239. <https://doi.org/10.1006/ssre.1996.0010>
- Garcia, G., Logan, G.E., & Gonzalez-Heydrich, J. (2012). Management of Psychotropic Medication Side Effects in Children and Adolescents. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 21, Issue 4, pp. 713–738). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.012>
- Garfinkel, S.N., Tiley, C., O’Keefe, S., Harrison, N.A., Seth, A.K., & Critchley, H.D. (2016). Discrepan-

- cies between dimensions of interoception in autism: Implications for emotion and anxiety. *Biological Psychology*, 114, 117–126. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2015.12.003>
- Grove, J., Ripke, S., Als, T.D., Mattheisen, M., Walters, R.K., Won, H., Pallesen, J., Agerbo, E., Andreasen, O.A., Anney, R., Awasthi, S., Belliveau, R., Bettella, F., Buxbaum, J.D., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Christensen, J.H., ... Børglum, A.D. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics* 2019 51:3, 51(3), 431–444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
- Gurney, J.G., McPheeters, M.L., & Davis, M.M. (2006). Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National survey of children's health. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 160(8), 825–830. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.8.825>
- Hallett, V., Ronald, A., Rijdsdijk, F., & Happé, F. (2010). Association of autistic-like and internalizing traits during childhood: a longitudinal twin study. *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), 809–817. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09070990>
- Hamaker, E.L., Kuiper, R.M., & Grasman, R.P.P.P. (2015). A critique of the cross-lagged panel model. *Psychological Methods*, 20(1), 102–116. <https://doi.org/10.1037/a0038889>
- Hartman, C.A., Luteijn, E., Serra, M., & Minderaa, R. (2006). Refinement of the Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ): An instrument that describes the diverse problems seen in milder forms of PDD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(3), 325–342. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0072-z>
- Hatta, K., Hosozawa, M., Tanaka, K., & Shimizu, T. (2019). Exploring Traits of Autism and Their Impact on Functional Disability in Children with Somatic Symptom Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(2), 729–737. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3751-2>
- Hinz, A., Ernst, J., Glaesmer, H., Brähler, E., Rauscher, F.G., Petrowski, K., & Kocalevent, R.D. (2017). Frequency of somatic symptoms in the general population: Normative values for the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15). *Journal of Psychosomatic Research*, 96, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.12.017>
- Hof, M. van 't, Nieuwenhuyzen, A.D. van, Berckelaer-Onnes, I. van, Deen, M., Hoek, H.W., & Ester, W.A. (2021). Autism spectrum disorder alertness in dutch youth and family center physicians: effects of a live online educational program. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(10), 3401–3411.
- Hogendoorn, E., Ballering, A.V., van Dijk, M.W., Rosmalen, J.G., & Burke, S.M. (2023). Discordance between adolescents and parents in functional somatic symptom reports: sex differences and future symptom prevalence. *Journal of Youth and Adolescence*, 52(10), 2182–2195.
- Horwitz, E.H., Schoevers, R.A., Greaves-Lord, K., de Bildt, A., & Hartman, C.A. (2020). Adult Manifestation of Milder Forms of Autism Spectrum Disorder; Autistic and Non-autistic Psychopathology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(8), 2973–2986. <https://doi.org/10.1007/S10803-020-04403-9>
- Hu, L.T., & Bentler, P.M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*, 6(1), 1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>

- Janssens, K.A.M., Klis, S., Kingma, E.M., Oldehinkel, A.J., & Rosmalen, J.G.M. (2014). Predictors for persistence of functional somatic symptoms in adolescents. *Journal of Pediatrics*, 164(4), 900–905.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.003>
- Janssens, K.A.M., Rosmalen, J.G.M., Ormel, J., van Oort, F.V.A., & Oldehinkel, A.J. (2010). Anxiety and depression are risk factors rather than consequences of functional somatic symptoms in a general population of adolescents: The TRAILS study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(3), 304–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02174.x>
- Janssens, K.A.M., Rosmalen, J.G.M., Ormel, J., Verhulst, F.C., Hunfeld, J.A.M., Mancl, L.A., Oldehinkel, A.J., & LeResche, L. (2011). Pubertal status predicts back pain, overtiredness, and dizziness in American and Dutch adolescents. *Pediatrics*, 128(3), 553–559. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2364>
- Jenkinson, R., Milne, E., & Thompson, A. (2020). The relationship between intolerance of uncertainty and anxiety in autism: A systematic literature review and meta-analysis. *Autism*, 24(8), 1933. <https://doi.org/10.1177/1362361320932437>
- Johnson, S.A., Filliter, J.H., & Murphy, R.R. (2009). Discrepancies between self- and parent-perceptions of Autistic traits and empathy in high functioning children and adolescents on the Autism spectrum. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(12), 1706–1714. <https://doi.org/10.1007/S10803-009-0809-1/FIGURES/2>
- Kato, K., Sullivan, P.F., & Pedersen, N.L. (2010). Latent class analysis of functional somatic symptoms in a population-based sample of twins. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 447–453. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2010.01.010>
- Kingma, E.M., Janssens, K.A., Venema, M., Ormel, J., de Jonge, P., & Rosmalen, J.G. (2011). Adolescents with low intelligence are at risk of functional somatic symptoms: the TRAILS study. *Journal of Adolescent Health*, 49(6), 621–626.
- Kim, H., Ahn, J., Lee, H., Ha, S., & Cheon, K.A. (2020). Differences in language ability and emotional-behavioral problems according to symptom severity in children with autism spectrum disorder. *Yonsei Medical Journal*, 61(10), 880–890. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.10.880>
- Kim, J.Y., Choi, M.J., Ha, S., Hwang, J., Koyanagi, A., Dragioti, E., ... & Solmi, M. (2022). Association between autism spectrum disorder and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Autism Research*, 15(2), 340–352.
- Kinnaird, E., Stewart, C., & Tchanturia, K. (2019). Investigating alexithymia in autism: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 55, 80–89. <https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2018.09.004>
- Kuhlthau, K.A., McDonnell, E., Coury, D.L., Payakachat, N., & Macklin, E. (2018). Associations of quality of life with health-related characteristics among children with autism. *Autism*, 22(7), 804–813. <https://doi.org/10.1177/1362361317704420>
- Lai, M.C., Kassee, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P., & Ameis, S.H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 6(10), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)
- Larkin, F., Ralston, B., Dinsdale, S.J., Kimura, S., & Hayiou-Thomas, M.E. (2022). Alexithymia

- and intolerance of uncertainty predict somatic symptoms in autistic and non-autistic adults: <https://doi.org/10.1177/13623613221109717>, 13623613221109716.
- Li, Y., Xie, T., Snieder, H., & Hartman, C.A. (2024). Associations between autistic and comorbid somatic problems of gastrointestinal disorders, food allergy, pain, and fatigue in adults. *Autism*, 28(12), 3105–3117. <https://doi.org/10.1177/13623613241254619>
- Li, Y., Xie, T., Vos M., Snieder, H. & Hartman, C.A. (2023). Shared genetic architecture and causality between autism spectrum disorder and irritable bowel syndrome, multisite pain, and fatigue. *Transl Psychiatry*, 14(1), 476. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03184-4>.
- Lipsker, C.W., Bölte, S., Hirvikoski, T., Lekander, M., Holmström, L., & Wicksell, R.K. (2018). Prevalence of autism traits and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinical sample of children and adolescents with chronic pain. *Journal of Pain Research*, 11, 2827. <https://doi.org/10.2147/JPR.S177534>
- Little, R.J., & Rubin, D.B. (2002). *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley.
- Looper, K.J., & Kirmayer, L.J. (2004). Perceived stigma in functional somatic syndromes and comparable medical conditions. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(4), 373–378. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2004.03.005>
- Louwerse, A., Eussen, M.L.J.M., Ende, J. van der, Nijs, P.F.A. de, Gool, A.R. van, Dekker, L.P., Verheij, C., Verheij, F., Verhulst, F.C., & Greaves-Lord, K. (2015). ASD Symptom Severity in Adolescence of Individuals Diagnosed with PDD-NOS in Childhood: Stability and the Relation with Psychiatric Comorbidity and Societal Participation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(12), 3908. <https://doi.org/10.1007/S10803-015-2595-2>
- Lundström, S., Chang, Z., Råstam, M., Gillberg, C., Larsson, H., Anckarsäter, H., & Lichtenstein, P. (2012). Autism Spectrum Disorders and Autistic-like Traits: Similar Etiology in the Extreme End and the Normal Variation. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 46–52. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.144>
- Mayes, S.D., Calhoun, S.L., Baweja, R., & Waschbusch, D.A. (2020). Relative Frequency of Psychiatric, Neurodevelopmental, and Somatic Symptoms as Reported by Mothers of Children with Autism Compared with ADHD and Typical Samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04697-9>
- McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W.G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5), 872–883. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
- Moulin, V., Akre, C., Rodondi, P.Y., Ambresin, A.E., & Suris, J.C. (2015). A qualitative study of adolescents with medically unexplained symptoms and their parents. Part 1: Experiences and impact on daily life. *Journal of Adolescence*, 45, 307–316. <https://doi.org/10.1016/J.ADOLESCENCE.2015.10.010>
- Muskens, J.B., Ester, W.A., Klip, H., Zinkstok, J., van Dongen-Boomsma, M., & Staal, W.G. (2025). Novel insights into somatic comorbidities in children and adolescents across psychiatric diagnoses: an explorative study. *Child Psychiatry & Human Development*, 56(3), 704–714.
- Muthén, L.K., & Muthén, B.O. (2017). *Mplus User's Guide*. Eight Edition. Muthén & Muthén.
- Neyer, F.J. (2006). Informant Assessment. In M. Eid & E. Diener (Eds.), *Handbook of multimethod*

- measurement in psychology* (pp. 43–59). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11383-004>
- Oldehinkel, A.J., Rosmalen, J.G., Buitelaar, J.K., Hoek, H.W., Ormel, J., Raven, D., Reijneveld, S.A., Veenstra, R., Verhulst, F.C., Vollebergh, W.A., & Hartman, C.A. (2015). Cohort Profile Update: The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). *International Journal of Epidemiology*, 44(1), 76–76n. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu225>
- Paul, A.R., McKechnie, A.G., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C., & Stanfield, A.C. (2015). Brief Report: The Association of Autistic Traits and Behavioural Patterns in Adolescents Receiving Special Educational Assistance. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(9), 3055–3060. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2445-2>
- Pinquart, M., & Teubert, D. (2012). Academic, physical, and social functioning of children and adolescents with chronic physical illness: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 37(4), 376–389. <https://doi.org/10.1093/JPEPSY/JSR106>
- Satorra, A., & Bentler, P.M. (2001). A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika* 2001 66:4, 66(4), 507–514. <https://doi.org/10.1007/BF02296192>
- Schroeder, J., Weiss, J., & Bebko, J. (2011). CBCL Profiles of Children and Adolescents with Asperger Syndrome: A Review and Pilot Study. *Journal on Developmental Disabilities*, 17(1), 26–37. <https://yorkspace.library.yorku.ca/xmlui/handle/10315/33099>
- Seltzer, M.M., Shattuck, P., Abbeduto, L., & Greenberg, J.S. (2004). Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(4), 234–247. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20038>
- Sharp, W.G., Berry, R.C., McCracken, C., Nuhu, N.N., Marvel, E., Saulnier, C.A., Klin, A., Jones, W., & Jaquess, D.L. (2013). Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(9), 2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>
- Spain, D., Sin, J., Linder, K.B., McMahan, J., & Happé, F. (2018). Social anxiety in autism spectrum disorder: A systematic review. In *Research in Autism Spectrum Disorders* (Vol. 52, pp. 51–68). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.04.007>
- Strang, J.F., Kenworthy, L., Daniolos, P., Case, L., Wills, M.C., Martin, A., & Wallace, G.L. (2012). Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 406–412. <https://doi.org/10.1016/J.RASD.2011.06.015>
- Taylor, J.L., & Gotham, K.O. (2016). Cumulative life events, traumatic experiences, and psychiatric symptomatology in transition-aged youth with autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S11689-016-9160-Y/TABLES/4>
- Tonnissen, B.L., Boan, A.D., Bradley, C.C., Charles, J., Cohen, A., & Carpenter, L.A. (2016). Prevalence of autism spectrum disorders among children with intellectual disability. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 121(6), 487–500.
- Vasa, R.A., Kreiser, N.L., Keefer, A., Singh, V., & Mostofsky, S.H. (2018). Relationships between autism spectrum disorder and intolerance of uncertainty. *Autism Research*, 11(4), 636–644. <https://doi.org/10.1002/AUR.1916>

- Warreman, E.B., Nootboom, L.A., Terry, M.B., Hoek, H.W., Leenen, P.J.M., Rossum, E.F.C. van, ... & Ester, W.A. (2023). Psychological, behavioural and biological factors associated with gastrointestinal symptoms in autistic adults and adults with autistic traits. *Autism*, 27(7), 2173–2186.
- Weber, R.J., & Gadow, K.D. (2017). Relation of psychiatric symptoms with epilepsy, asthma, and allergy in youth with ASD vs. psychiatry referrals. *Journal of abnormal child psychology*, 45, 1247–1257.
- Werling, D.M., & Geschwind, D.H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146. <https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E32835EE548>
- Williams, Z.J., & Gotham, K.O. (2022). Current and lifetime somatic symptom burden among transition-aged autistic young adults. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 15(4), 761–770. <https://doi.org/10.1002/AUR.2671>
- World Health Organization. (2004). About the ATC/DDD system. [www.whooc.no/atcddd/](http://www.whooc.no/atcddd/)
- Youssef, N.N., Murphy, T.G., Langseder, A.L., & Rosh, J.R. (2006). Quality of life for children with functional abdominal pain: A comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics*, 117(1), 54–59. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0114>
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M.S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*, 15(5), 778–790.