

Neurochemische aspecten van kinderlijk autisme

door R. B. Minderaa, J. G. Young en D. G. Cohen

Inleiding

Kinderlijk autisme is een syndroom dat sedert de eerste beschrijving door Kanner (1943, 1944) de kinderpsychiater voor vele vragen heeft geplaatst. De symptomatologie verschilt van kind tot kind in ernst en kan in de loop van de tijd veranderen. Er is geen eenduidige ontstaansgeschiedenis en er zijn geen specifieke lichamelijke verschijnselen. Dit maakt het stellen van de diagnose moeilijk (Ornitz, e.a. 1976). De verwarring waartoe dit geleid heeft komt onder meer naar voren in verschillen in diagnostische terminologie. In de Engelstalige literatuur verwijzen de termen childhood autism, primary autism, infantile autism, atypical development, childhood schizofrenia, symbiotic psychosis en early onset psychosis alle naar ongeveer dezelfde symptomatologie. Ondermeer door het werk van de Amerikaanse National Society for Autistic Children (Ritvo, e.a. 1978), de American Psychiatric Association (DSM-III, 1980) en Rutter en medewerkers (Rutter, e.a. 1978) is meer eenduidigheid gebracht in de beschrijving en afgrenzing van het syndroom.

Kinderlijk autisme is een syndroom dat wordt omschreven in termen van gedrag, en waarvan de typische verschijnselen aanwezig zijn voor de leeftijd van dertig maanden. De belangrijkste symptomen zijn:

- een stoornis in spraak- en taalontwikkeling en in de nonverbale communicatieve vaardigheden (sterk vertraagde ontwikkeling van de spraak of mutisme; bij aanwezigheid van spraak afwijkingen in

Schrijvers zijn respectievelijk: Wetenschappelijk hoofdmedewerker Erasmus Universiteit Rotterdam Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis, momenteel verblijvend als research psychiater: Child Study Center, Yale University, New Haven, USA; Associate Professor of Psychiatry and Pediatrics, Child Study Center, Yale University, New Haven, USA en Professor of Pediatrics, Psychiatry and Psychology, Child Study Center, Yale University, New Haven, USA.

syntaxis en articulatie; afwezig of zeer gebrekkig vermogen tot symboolgebruik; onvermogen tot gebruik van abstract redeneren en begrip; neologismen; echolalie; ontbreken van communicatieve gebaren, etc.)

– een stoornis in de relatie tot de medemens, dingen en gebeurtenissen (ontbreken van ontwikkeling van een specifieke relatie met primaire verzorgers; ontbreken van oogcontact; ontbreken van samenspel en vriendschap met andere kinderen en van adequaat gebruik van speelgoed, stereotiep gebruik van voorwerpen; bijzondere gevoeligheid voor specifieke opeenvolging van gebeurtenissen, waarbij doorbreking van volgorde kan leiden tot paniek, etc.)

– een stoornis in de reactie op sensore stimuli: hyper-, hyporeactief, of beide alternerend (overmatige belangstelling voor visuele details; staren; aandacht voor veranderingen in lichtval; overmatig of juist niet reageren op geluiden, aanraking, pijn en temperatuur; aandacht voor zelfgeproduceerde geluiden; overmatig wrijven over oppervlakten; draaien en rytmisch bewegen van het lichaam; aandacht voor draaiende voorwerpen; likken van niet eetbare voorwerpen; fladderen met handen of armen, grimaceren, etc.). In het algemeen zijn de motore, sociaal adaptieve en cognitieve ontwikkeling ernstig vertraagd, gestremd of geregredieerd en is de onderlinge balans in de ontwikkeling ervan ernstig verstoord. Er is een ernstige stoornis in het uitdrukkingsvermogen, de taxering en waardering van emoties en in de regulatie van angst en opwindning. Kinderlijk autisme dient onder meer onderscheiden te worden van:

– ontwikkelingsafasie. Hierbij is sprake van de aanwezigheid van een ernstige expressieve, en vaak minder ernstige receptieve taalafwijking. In vergelijking met autistische kinderen hebben afatische kinderen een relatief meer intacte innerlijke taal. Ze maken gebruik van gebaren en mime en zijn communicatief gericht op de ander. Ze zijn dikwijls overactief, kunnen moeilijk hun aandacht op iets gericht houden en ontwikkelen vaak secundair gedragsproblemen. Interventies gericht op de opvoeding hebben meestal meer succes dan bij autistische kinderen.

– zwakzinnigheid. Dit wordt gediagnosticeerd op basis van psychometrisch onderzoek. Het intellectuele functioneren en de adaptieve vaardigheden zijn (ver) onder het gemiddelde niveau. De sociale en emotionele vaardigheden die duiden op sociale hechting, en de ontwikkeling van spraak en taal zijn in overeenstemming met het globale algehele peil van intellectueel functioneren. Aangezien de meeste autistische kinderen ook zwakzinnig zijn, is het beter te zeggen dat onderscheid gemaakt moet worden tussen zwakzinnige kinderen zonder, en zwakzinnige kinderen met autistisch syndroom, al of niet met specifieke aanwijsbare oorzaak.

– psychosen op de vroege kinderleeftijd (childhood onset pervasive developmental disorder, DSM-III). Hierbij is sprake van een ernstige stoornis in de sociale relaties met eigenaardige inadequate reacties in het sociale contact. Verder bestaan er plotselinge angsten, inadequate gevoelsuitingen en gestoord gebruik van de motoriek. Tevens afwijkingen in cognitieve en denkprocessen zoals

losse associaties, bizarre preoccupaties en concreet denken. De stoornis ontwikkelt zich na de dertigste levensmaand en voor het twaalfde levensjaar. In hoeverre er duidelijke kwalitatieve verschillen zijn tussen deze categorie kinderen en kinderen met de diagnose autisme is niet goed duidelijk (Chess, e.a. 1977). Bij psychosen op de vroege kinderleeftijd lijkt er sprake van een minder ernstige stoornis in de sociale relatievorming en meer symptoom variabiliteit dan bij autisme (Prior, e.a. 1975).

- degeneratieve organische hersenziekten, zoals de ziekte van Schilder en het syndroom van Heller.
- doofheid.

Kinderlijk autisme komt voor met een prevalentie van 4 à 5 per 10.000 kinderen beneden de leeftijd van 15 jaar en wordt 4 à 5 maal vaker gezien bij jongens dan bij meisjes. Ongeveer 60% van de autistische kinderen hebben een IQ lager dan 50, 20% tussen 50 en 70 en 20% hoger dan 70. De meeste autistische kinderen zijn dus mentaal geretardeerd. Het IQ is stabiel gemeten over langere tijd en heeft een prognostische waarde: hoe lager het IQ, des te slechter zijn de vooruitzichten voor het totale functioneren van het kind (Rutter, e.a. 1967; DeMyer, e.a. 1973). De gezinnen van autistische kinderen verschillen niet met controlegroepen in socio-economische status (Wing, e.a. 1980). De ouders als groep verschillen niet in frequentie van psychische stoornissen of in vermogen tot geven van ouderlijke zorg, emotionele responsiviteit of sociaal contact (Cox, e.a. 1975; McAdoo, e.a. 1978; DeMyer, e.a. 1972). De gezinsinteracties komen overeen met die van normale controlegezinnen (Byassee, e.a. 1975). Mogelijk speelt een genetische erfelijke factor bij (een subgroep van) autistische kinderen een rol, die dan waarschijnlijk niet het gehele syndroom betreft, maar slechts de cognitieve taalcomponenten (Folstein 1977). Een curatieve therapie is niet bekend. Bij ernstige gedragsproblemen zijn medicamenten soms zinvol, waarbij niet-sederende antipsychotica het meest effectief zijn gebleken (Campbell, e.a. 1978c; Faretra, e.a. 1970). Daarnaast wordt een breedgerichte op gedragstherapeutische principes gebaseerde aanpak het meest zinvol geacht (DeMyer, e.a. 1981). Ook aangepast en op specifieke problemen gericht onderwijs is van belang.

In de literatuur van de afgelopen tien jaar is meer en meer de mening gaan overheersen dat de symptomatologie van autistische kinderen veroorzaakt wordt door een of meerdere afwijkingen in het centrale zenuwstelsel (DeMyer, e.a. 1981). Dit is gebaseerd op een reeks van bevindingen die in deze richting wijzen. In een aantal gevallen is een organische ziekte diagnostiseerbaar. De meest voorkomende ziekten die tot autisme aanleiding kunnen geven zijn phenylketonurie en congenitale rubella (Chess, e.a. 1977; Coleman, 1979). Vaker voorkomen van postmaturiteit, bloedingen tijdens de zwangerschap, en pre- en perinatale complicaties zijn door verschillende auteurs genoemd (Lobascher, e.a. 1970; DeMyer, 1979; O'Moore, 1972; Torrey, 1975; Campbell, e.a. 1978b). Aanwijzingen voor afwijkingen van het CZS bij neurologisch on-

derzoek komen in verhoogde percentages voor ($\pm 50\%$) (Kolvin, e.a. 1971; Gubbay, e.a. 1970; DeMyer, e.a. 1979; Knobloch, e.a. 1975). De incidentie van epileptische aanvallen is verhoogd. De kans op insulten neemt toe in de puberteit (Deykin, e.a. 1979). Ook EEG-afwijkingen komen dan in verhoogde frequentie voor (Itil, e.a. 1976; Small, 1975; Waldo, e.a. 1978). Bij neurofysiologisch onderzoek, gebruikmakend van andere parameters, zoals 'averaged evoked responses' (Small, e.a. 1971; Ornitz, e.a. 1974; Tanguy, e.a. 1982), hartfrequentie en vasomotore reacties (Cohen, e.a. 1977a; Lake, e.a. 1977) en elektrodermale activiteit (Angus, e.a. 1970; Van Engeland, 1980), zijn mogelijke afwijkingen gevonden. Op basis van CT-scanonderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor linker hemisfeer afwijkingen (Hier, e.a. 1978; Hier, 1979) en geringe ventrikel afwijkingen (Damazio, e.a. 1980) bij sommige autisten.

Neurochemisch onderzoek

Het neurochemisch onderzoek bij autistische kinderen heeft zich vooral gericht op het metabolisme van drie monoamine transmitters, namelijk de catecholamines dopamine en noradrenaline en de indolamine serotonine. Een van de argumenten van het onderzoek naar het functioneren van de biogene amines is het relatieve therapeutische effect van neuroleptica. Hoewel deze pharmaca autisten verre van genezen, zijn ze tot op heden het meest nuttige medicament gebleken. Ze beïnvloeden verscheidene symptomen die het motore systeem betreffen zoals hyperactiviteit, stereotypieën, agressie en automutilatie. Verder beïnvloeden zij het autistische kind zodanig dat het beter gebruik kan maken van specifieke opvoedings- en trainingsprocedures ten voordele van de sociale redzaamheid. Neuroleptica blokkeren de catecholamine receptoren. Stimulantia, zoals amphetamines en methylphenidaat, verergeren autistische symptomen in de meeste gevallen, leidend tot toegenomen motore activiteit, agressie, stereotypieën en een algehele desorganisatie van gedrag. Stimulantia maken dopamine vrij van de presynaptische eindplaat en blokkeren de terugopname en afbraak.

Op basis van deze gegevens is verondersteld dat mogelijke afwijkingen in de catecholamine systemen in de hersenen bij autisme een rol spelen.

Liquor onderzoek naar neurotransmitter metabolieten

Aangezien het onmogelijk is bij mensen rechtstreeks concentraties te meten in de hersenen, wordt gebruik gemaakt van bepalingen in de liquor. De biogene amines zelf kunnen in de liquor niet gemeten worden omdat ze, na vrijkomen in de transmitterspleet, direct weer worden opgenomen of afgebroken. Vandaar dat om het metabolisme van de amines te bestuderen de belangrijkste afbraakproducten in de liquor worden gemeten van serotonine, dopamine en noradre-

naline, namelijk respectievelijk 5 hydroxyindolazijnzuur (5HIAZ), homovanilinezuur (HVZ) en 3methoxy4hydroxyfenylglycol (MHPG). Deze metabolieten worden actief in de hersenen uitgescheiden. Hun concentraties geven een indruk van de turnoversnelheid van de amines in de hersenen. Gezien verschillen tussen lumbale en ventriculaire liquorcirculatie, de variabiliteit over de tijd en verschillen in concentraties in de hersenen die niet worden weerspiegeld in de liquor, is voorzichtigheid in interpretatie geboden (Van Praag, e.a. 1973; Garelis, e.a. 1974). Door gebruik van probenecid wordt een beter beeld van het monoamine metabolisme in de hersenen verkregen.

Probenecid remt het membraantransport en blokkeert zo het wegvloeien van de zure metabolieten 5HIAZ en HVZ naar de bloedbaan. De blokkade door probenecid veroorzaakt daardoor een stijging in de concentraties van deze afbraakprodukten in de liquor en biedt zo een weergave van het metabolisme over een langere tijdsperiode. Aangezien er een relatie bestaat tussen de concentraties van de metabolieten en probenecid bij lage probenecidspiegels, worden metabolietconcentraties weergegeven in hun relaties tot de probenecidconcentraties. Bij autistische kinderen zijn liquorconcentraties onderzocht van 5HIAZ en HVA zowel zonder als na toediening van probenecid. De waarden zijn vergeleken met die van contrastgroepen omdat normaalwaarden bij gezonde kinderen niet voorhanden zijn.

In een onderzoek bij zes autistische jongens waren, zonder gebruik van probenecid, de concentraties van HVZ en 5HIAZ relatief laag, geclusterd en binnen de range zoals gevonden bij volwassenen (Cohen, e.a. 1980b). Bij een groep van 18 autistische kinderen bleek, na probenecidtoediening, de liquor 5HIAZ-concentratie minder sterk te stijgen dan bij een contrastgroep, bestaande uit niet-autistische psychotische kinderen (Cohen, e.a. 1977b). Deze bevinding is wellicht bepaald door verschil in de ernst van de ziektebeelden, omdat de autistische kinderen dieper gestoord waren.

De transmittersystemen lijken een verschillende rol te spelen in de organisatie van gedrag, en hun onderlinge balans kan misschien licht werpen op bepaalde aspecten van gestoord gedrag. Daarom is gekeken naar de verhouding tussen de 5HIAZ en HVZ waarden na probenecidbelasting. Bij autistische kinderen is de 5HIAZ/HVZ ratio in de lage range van die van volwassen schizofrene en depressieve patiënten (Cohen, 1978). Gedeeltelijk kan dit verklaard worden door het feit dat HVZ concentraties in de liquor bij kinderen hoger zijn dan bij volwassenen. Binnen de groep autistische kinderen bestond een subgroep met sterker toegenomen HVZ concentraties, zowel absoluut als in vergelijking met de 5 HIAZ concentraties. Deze subgroep onderscheidde zich in gedrag door de grote mate van stereotypie, repetitief gedrag en locomotore activiteit. Bovendien bestonden ze in het algemeen uit de meest ernstig gestoorde kinderen.

Deze bevinding vertoont overeenkomst met die bij het chronisch

multipel tic syndroom (syndroom van Gilles de la Tourette) waarbij ook een relatief hogere HVZ spiegel correleert met de ernst van de symptomatologie (Cohen, e.a. 1978).

Het verband tussen liquor HVZ spiegels en gedrag wordt geïllustreerd door twee monozygotische autistische tweelingen. De ernstigst gestoorde van de twee, met meer stereotypieën en hyperactiviteit had hogere liquor HVZ waarden (Cohen, e.a. 1977b).

Binnen de groep autistische kinderen is gezocht naar correlaties tussen CZS metaboliet concentraties en gedragsscores. Voor tien autistische kinderen was de HVZ/probenecid ratio negatief gecorreleerd met scores betreffende sociale responsiviteit en aandacht. De ratio 5HIAZ/HVZ was hiermee positief gecorreleerd. Dus autistische kinderen die in deze gedragsgebieden beter scoorden hadden lagere concentraties CZS HVZ en hogere concentraties 5HIAZ.

Ook wanneer werd gekeken naar een grotere groep van neuropsychiatrisch gestoorde kinderen, waren sociale responsiviteit en aandachtsscores positief gecorreleerd met de 5HIAZ concentratie en de ratio 5HIAZ/log probenecid. Dus een grotere turnover van serotonine, zoals gemeten via de metaboliet concentraties na probenecid belasting, was gecorreleerd met minder verstoring in sociaal en aandachtsfunctioneren bij autistische kinderen en een grotere groep neuropsychiatrisch gestoorde kinderen (Cohen, e.a. 1980b).

Een verlaging van 5HIAZ spiegels in de liquor is ook gevonden in drie andere psychiatrische syndromen, waarbij impulscontrole in het geding is, namelijk het syndroom van Gilles de la Tourette (Cohen, e.a. 1978), jonge mannen met 'sociopathic disorders' (Brown, e.a. 1979), en suïcidale patiënten (Banki, e.a. 1981; Traskman, e.a. 1981).

HVZ spiegels in de liquor bij autistische kinderen zijn wellicht gerelateerd aan het opmerkelijk vaker voorkomen van deze ziekte bij jongens dan bij meisjes, aangezien liquor HVZ spiegels bij mannen hoger zijn dan bij vrouwen (Leckman, e.a. 1980; Schainwitz, e.a. 1980). Wellicht maakt dit mannen meer vulneerabel voor ziekten waarbij het dopaminerge systeem is betrokken, zoals autisme, chronisch multipel tic syndroom en attention deficit disorder met hyperactiviteit. Deze aandoeningen komen alle vaker voor bij jongens dan bij meisjes (Young, 1982c).

MHPG, het afbraakprodukt van noradrenaline, is in de liquor gemeten bij zes autistische jongens en bleek 'normaal', indien vergeleken met de MHPG spiegels van volwassen neuropsychiatrische patiënten (Young, e.a. 1981).

Hyperserotonemie

Door vele auteurs is vermeld dat het serotoninegehalte in het bloed bij 20 à 40% van de autistische kinderen is verhoogd (Schain, e.a. 1961; Ritvo, e.a. 1970; Campbell, e.a. 1974a; Campbell, e.a. 1975; Hanley e.a. 1977, Takahashi, e.a. 1976).

Serotonine in het bloed is praktisch geheel in de bloedplaatjes gelokaliseerd. Slechts een gering gedeelte bevindt zich in het plasma. De totale hoeveelheid daalt in de loop van de jeugd.

Bij hyperserotonemie bij autistische kinderen is de hoeveelheid serotonine per bloedplaatje verhoogd.

Abnormale serotonine spiegels in het bloed worden ook gezien bij sommige kinderen met het syndroom van Down, met phenylketonurie en met hyperactiviteit, waarbij het verlaagd is, en met mentale retardatiesyndromen, infantiele hypothyreoïdie en kernicterus, waarbij het verhoogd is. Ook bij sommige volwassen patiënten met schizofrenie en bipolaire manisch-depressieve psychose is het serotonine gehalte verhoogd.

Gezien het feit dat er bij een aantal ernstig geretardeerde kinderen met bekende of onbekende etiologie afwijkende serotoninewaarden in het bloed zijn gevonden en vele van deze kinderen afwijkende gedragskenmerken delen met autistische kinderen, is verondersteld dat hyperserotonemie bij autisten wellicht gerelateerd is aan de diagnostische criteria die men hanteert. Bij een recente vergelijking van groepen autistische kinderen werd gevarieerd in de mate van striktheid waarmee de diagnostische criteria werden gehanteerd. Dit liet geen verschil zien in de gemiddelde serotonine bloedspiegels van het percentage kinderen met hyperserotonemie tussen deze groepen (Young, e.a. 1982c).

Terwijl de opname van serotonine door de bloedplaatjes normaal lijkt te zijn, is een verhoogde afgifte verondersteld (Boullin, e.a. 1970). Deze karakteristiek zou zelfs voorspellende waarde hebben ten aanzien van de aan- of afwezigheid van autisme (Boullin, e.a. 1971). Dit is echter door later onderzoek niet bevestigd (Yuwiler, e.a. 1975).

Als mogelijke oorzaak van hyperserotonemie is gezocht naar vermindering van de serotonine-afbraak door monoamine oxidase (MAO) in bloedplaatjes. Deze hypothese is met name interessant omdat de MAO activiteit bij volwassen patiënten met chronische schizofrenie in 50% van de gevallen verlaagd is. De MAO activiteit in bloedplaatjes is echter normaal gebleken (Boullin, e.a. 1976; Campbell, e.a. 1976; Lake, e.a. 1977; Roth, e.a. 1976). Onlangs is in een uitgebreide studie de relatie onderzocht tussen serotinespiegels in het bloed, en een groep biochemische parameters die bij autisme van belang lijken, zoals MAO activiteit in bloedplaatjes, dopamine hydroxylase (DBH) in serum, serum thyroxine indices, en een scala aan hematologische waarden die verband kunnen houden met serotonine waarden. Geen van deze waarden waren bij autisten abnormaal. Ook waren er geen correlaties van deze parameters met de serotonine spiegels, noch bij de hele groep autisten, noch bij de groep met hyperserotonemie (Young, e.a. 1982a,b,). Pogingen om de serotonine spiegel te beïnvloeden door L Dopa leidden tot weinig verandering in de serotonine waarden van het bloed en evenmin tot veranderingen in gedrag van autistische kinderen (Ritvo, e.a. 1971). Recent is door dezelfde auteurs fenfluramine toegediend aan drie autistische jongens met hyperserotone-

mie. Dit leidde tot een normalisering van de bloedserotonine concentraties en klinische verbetering van de kinderen in hun intellectueel functioneren en ten aanzien van de autistische symptomatologie (Geller, e.a. 1982).

Opmerkelijk is de dissociatie in de afwijking van de twee belangrijkste maten voor het indolamine metabolisme, namelijk een verhoogde serotonine spiegel in het bloed en een verlaagde 5HIAZ spiegel in de liquor. Beide waarden zijn bij autistische kinderen nog niet gelijkertijd onderzocht.

Catecholamine metabolisme gemeten in het bloed

De catecholamines kunnen de bloed-hersen barrière niet passeren. Dit is wel mogelijk voor hun afbraakprodukten. Noradrenaline in het plasma is dan ook grotendeels afkomstig van de sympatische zenuwuiteinden, en bestaat uit dat kleine deel dat niet wordt terug opgenomen door de sympatische zenuw of wordt afgebroken bij de synaps en gemetaboliseerd in de lever of de long.

Plasma noradrenaline wordt gemeten als methode om het normale functioneren van het sympatische zenuwstelsel te onderzoeken. Dit is ten aanzien van autistische kinderen van belang omdat in klinisch onderzoek herhaaldelijk vegetatieve stoornissen zijn gerapporteerd, zoals bij voorbeeld afwijkingen in de vasomotore regulatie en elektrodermale activiteit.

Het gebruik van plasma noradrenaline als een index voor sympatisch functioneren berust op de aanname dat de plasmaspiegels grotendeels afkomstig zijn van de postganglionaire zenuweinden. Daarnaast wordt noradrenaline ook door de bijnier uitgescheiden (Lake, e.a. 1976; Taylor, e.a. 1978; Louis, e.a. 1973). Waarschijnlijk is onder normale fysiologische omstandigheden het sympatische zenuwstelsel de belangrijkste bron van het noradrenaline van het plasma, terwijl onder stress de bijnier bijdrage van het plasma noradrenaline toeneemt (Popper, e.a. 1977; Micalizzi, e.a. 1979). De opmerkelijke responsiviteit van plasma catecholamines op psychologische en lichamelijke stimuli vereist dat procedures om bloed te verzamelen zorgvuldig gestandaardiseerd zijn om het effect van stimulatie door de venapunctie, houding en omgeving te minimaliseren.

Hoewel noradrenaline in het plasma grotendeels afkomstig is van de sympaticus, geeft het wellicht op een indirecte manier het functioneren van centrale systemen weer. De locus coeruleus, een belangrijke noradrenerge kern, gelegen in het dorsale tegmentum van de pons, beïnvloedt sympatische functies door dalende noradrenerge banen naar de laterale kolommen van het ruggemerg. Dit impliceert dat perifeer afkomstig noradrenaline en het afbraakproduct MHPG waarschijnlijk gecorreleerd zijn met de mate van centrale noradrenerge activiteit.

Over de vraag in welke mate MHPG, het voornaamste afbraakproduct van centraal geproduceerd noradrenaline, in het bloed van de hersenen of van perifere systemen afkomstig is, bestaat nog veel

debat. Via dezelfde weg als beschreven voor noradrenaline lijkt echter ook het plasma MHPG een nuttige index voor het functioneren van centrale noradrenerge systemen (Leckman, e.a. 1980). Lake e.a. (1977) vonden in een groep van elf autistische kinderen de noradrenaline spiegels in plasma significant verhoogd in vergelijking met de controlegroep, zowel in liggende als in staande houding. Young e.a. (1981) vonden het plasma vrije MHPG gehalte bij negen autistische jongens binnen de range die bij volwassenen als normaal wordt beschouwd en overeenkomend met die van een controlegroep bestaande uit acht jongens.

Dopamine β hydroxylase (DBH) cataliseert de omzetting van dopamine in noradrenaline. Het wordt intracellulair gevonden in oplosbare en membraan gebonden vorm in de opslagblaasjes aan de zenuwuiteinden, en komt vrij, tezamen met noradrenaline, in de synapsspleet.

Hoewel men aanvankelijk met in plasma gemeten DBH een indicatie in handen dacht te hebben voor de activiteit van de sympaticus, blijkt de relatie toch niet zo eenduidig. Als een sensitieve en betrouwbare beoordelaar van sympaticus functie is DBH geweken voor plasma catecholamines. Metingen van DBH in het serum van autistische kinderen leverden geen eenduidige resultaten op: verhoogd (Coleman, e.a. 1974), verlaagd (Goldstein, 1976; Lake, e.a. 1977), normaal (Belmaker, e.a. 1978; Young, e.a. 1980).

Er bestaat een relatie tussen schildklierfunctioneren en het catecholamine metabolisme. Zo is bij voorbeeld bij patiënten met hyperthyreoidie het plasma noradrenaline gehalte verlaagd en bij hypothyreoidie verhoogd. De spiegels van HVZ in de liquor zijn bij deze afwijkingen eveneens respectievelijk verlaagd en verhoogd. Daarnaast zijn positieve resultaten vermeld van de toediening van triiodothyronine (T3) bij psychotische kinderen (Campbell, e.a. 1974b; Campbell, e.a. 1978a).

In een groep van twintig autistische kinderen is het schildklierfunctioneren onderzocht. Serumthyroxine, triiodothyronine en schildklierstimulerend hormoon (TSH) waren alle normaal (Cohen, e.a. 1980a).

Catecholamine metabolisme gemeten in de urine

Vrij of geconjugeerd voorkomende catecholamines in de urine zijn afkomstig van perifere systemen, namelijk het bijniemerg en het sympatische zenuwstelsel. Het belangrijkste afbraakprodukt van perifeer gevormd noradrenaline is vanilylamandelzuur (VMA). VMA en MHPG komen in relatief grote hoeveelheden in de urine voor. De overwegende afbraak van centraal gevormd noradrenaline tot MHPG weerspiegelt zich in de urine. Het urine MHPG zou grotendeels (ongeveer 60%) een produkt van het hersenmetabolisme zijn. Daarbij geldt wellicht ook hier dat urine MHPG de noradrenerge activiteit in de hersenen weerspiegelt, aangezien het sympatische systeem mede via de locus coeruleus bestuurd wordt. Bepalingen van MHPG in 24-uurs urine is een veel gebruikte

klinische methode om het centrale noradrenaline metabolisme te onderzoeken.

In een pilotstudie van urine MHPG bij zes autistische jongens en negen normale jongens werd een significante verlaging in de gemiddelde urine secretie van MHPG gevonden in de groep autisten vergeleken met de controlegroep (Young, e.a. 1979).

Tevens bestonden er een parallelle vermindering van de vrije catecholamines in de urine bij deze groep autistische kinderen.

Vrije catecholamines geven grotendeels noradrenerge activiteit weer en bestaan voor 80 à 90% uit noradrenaline. Deze twee bevindingen, verlaagde MHPG en vrije catecholamine waarden zijn een aanwijzing voor een reductie in noradrenerge activiteit bij autistische kinderen, ook al is het niet duidelijk of deze nu centraal bepaald is of niet.

Er bestaat een discrepantie tussen de waargenomen verhoogde plasma noradrenaline spiegels en het op basis hiervan veronderstelde verhoogde noradrenerge functioneren, en de verlaagde vrije catecholamines en MHPG in de urine, die eerder duiden op verlaagde noradrenerge activiteit.

Ook bij andere onderzochte groepen, bij voorbeeld hyperactieve kinderen, depressieve volwassenen, en een groep jongens herstellende van een botfractuur, is een verlaging van de urine MHPG gevonden (Young, e.a. 1982c). Een mogelijke verklaring is dat de verlaging van noradrenerge activiteit slechts bestaat bij een subgroep van kinderen met dit soort aandoeningen en dat het geen primaire deficiëntie is maar een secundair antwoord op het chronisch geactiveerde arousalsystem.

Discussie

Het neurochemisch onderzoek bij kinderen lijdend aan kinderlijk autisme heeft tot op heden geen specifieke biochemische kenmerken opgeleverd. Er zijn echter wel aanwijzingen dat de serotonerge, noradrenerge en dopaminerge systemen in de hersenen bij het syndroom betrokken zijn. Deze aanwijzingen zijn onder andere: therapeutische effecten van medicamenten die op deze transmittersystemen inwerken, relatief verlaagde 5HIAZ waarden in de liquor na probenecid belasting, een subgroep met verhoogde HVZ waarden in de liquor na probenecid belasting, een subgroep met verhoogde serotonine waarden in het bloed, een verhoogde noradrenaline spiegel in plasma, en een verlaagde uitscheiding van vrije catecholamines en MHPG in de urine. Het is niet duidelijk of deze bevindingen primair of secundair van aard zijn. Evenmin is er duidelijkheid over aard en lokalisatie van hun pathogenetische substraat. Het staat nog niet vast of er correlaties zijn van neurochemische variabelen met syndromale subgroepen of specifieke gedragskenmerken, maar er zijn aanwijzingen dat een geringere centrale serotonine turnover correleert met ernstiger stoornissen in sociaal en aandachtsfunctioneren en dat een subgroep met verhoogde HVZ concentraties gekenmerkt wordt door ernstiger mate

van stereotypie, repetitief gedrag en locomotore activiteit en in het algemeen dieper gestoord gedrag. Allereerst zal het noodzakelijk zijn de recente bevindingen te repliceren met grotere groepen kinderen. Het is daarbij van belang dat factoren als leeftijd, seks, intelligentieniveau en activiteitsniveau onder experimentele controle worden gebracht. Daarbij spelen tal van praktische problemen een rol. Hoewel de ouders vaak zeer bereidwillig zijn, is het vaak moeilijk in tal van procedures de medewerking van de kinderen te verkrijgen zodat betrouwbare resultaten verkregen worden. De belasting van een lumbaalpunctie voor kind en gezin is groot en vereist intensieve begeleiding. Medicatie en andere therapeutische interventies compliceren vaak de mogelijkheden tot interpretatie van gegevens. Scoringsprocedures van emotionele en gedragsvariabelen dienen nauwkeurig afgestemd op de specifieke problematiek van autistische kinderen en zijn lastig uitvoerbaar. Naast replicatie van bevindingen zal het ondermeer van belang zijn dat serotonine in het bloed en 5HIAZ in de liquor simultaan gemeten worden en gecorreleerd aan subgroepen of gedragsvariabelen. Onderzoek naar therapeutisch en metabool effect van geneesmiddelen die het serotonine metabolisme beïnvloeden (bijv. fenfluramine, een stof die serotonine vrijmaakt uit de neuronale eindplaat, en het serotoninegehalte in het bloed verlaagt) zal gegevens opleveren die zowel praktisch als theoretisch van betekenis kunnen zijn. Verder onderzoek vereist de relatie tussen het dopaminerge functioneren in de hersenen en abnormale bewegings- en gedragsfenomenen. Ook hier kan farmacologische belasting van het systeem, zoals met stimulantia en neuroleptica, nieuw licht werpen wanneer wordt gerelateerd aan klinische en metabole variabelen.

Daarnaast is van belang het verband te onderzoeken tussen adrenerg functioneren en klinische fenomenen als opwinding en angst. Het systeem kan daarbij belast worden door farmacologische (bijv. clonidine, een partiële noradrenerge agonist) of functionele middelen, zoals een intellectuele taak of lichamelijke inspanning. Ook de stresssituaties van het dagelijkse leven kunnen als experimentele belasting worden gebruikt. Correlaties kunnen worden onderzocht met neurofysiologische parameters. Een andere lijn van onderzoek kan zijn naar de rijpingsveranderingen van biogene amines en de aan hun metabolisme gerelateerde stoffen. Dopaminerge activiteit blijkt tijdens de jeugd af te nemen, noradrenerge activiteit blijkt toe te nemen en serotonerge activiteit is stabiel of neemt af. Deze leeftijdgebonden veranderingen hebben wellicht fundamentele effecten op het gedrag. Uit balans zijn van monoaminesystemen en hun onderlinge relatie, op basis van verschil in ontwikkelingsnelheid, kan van ingrijpend belang zijn voor het gedrag van het kind (Young, e.a. 1982c). Als het profiel van neurotransmitterrijping in verschillende weefsels en lichaamsvloeistoffen met meer zekerheid is vastgesteld, zal het mogelijk zijn eventuele abnormale ontwikkeling op moleculair niveau op te sporen en te relateren aan klinische pathologie.

Aangezien autisme en ook andere neuropsychiatrische ziektebeel-

den zoals 'attention deficit disorder' (ADD) en de ziekte van Gilles de la Tourette 3 à 4 maal vaker voorkomen bij jongens dan bij meisjes, zijn verschillen in monoamine functioneren tussen mannen en vrouwen eveneens van belang. Meer directe informatie over receptor functioneren kan verkregen worden door onderzoek naar de bindingseigenschappen van specifieke receptoren met radioactief gelabelde stoffen.

de la Tourette 3 à 4 maal vaker voorkomen bij jongens dan bij meisjes, zijn verschillen in monoamine functioneren tussen mannen en vrouwen eveneens van belang. Meer directe informatie over receptor functioneren kan verkregen worden door onderzoek naar de bindingseigenschappen van specifieke receptoren met radioactief gelabelde stoffen.

Een voorbeeld is dat na prepareren van membranen van bloedplaatjes de bindingseigenschappen kunnen worden onderzocht van de hierop aanwezige noradrenerge α_2 receptoren door middel van radioactief gelabelde (ant)agonist, zoals bij voorbeeld Yohimbine (Daiguji, e.a. 1981). Dit biedt de mogelijkheid eventuele verschillen in deze bindingseigenschappen vast te stellen tussen diagnostische (sub)groepen en het gedrag van deze eigenschappen te vervolgen bij belasting van het noradrenerge systeem met farmacologische middelen, zoals bij voorbeeld met clonidine, een noradrenerge agonist.

Op basis van onderzoek naar het basale functioneren van het zenuwstelsel, en klinisch neurochemische research en door de grote vooruitgang in de analytisch neurochemische technieken zijn er vele hypothesen die op toetsing wachten. Het zal de taak van de toekomst zijn deze kennis en kunde te vertalen naar praktische uitvoerbare klinische experimenten, zodat nieuwe inzichten verworven worden over het intrigerende ziektebeeld kinderlijk autisme.

Literatuur

- American Psychiatric Association: DSM III (1980) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 3rd edition Washington, DC: APA
- Angus, Z. (1970) Autonomic and cognitive functions in childhood psychosis *Bulletin of the British Psychological Society* 23, 228-229
- Banki, C. M., G. Molnar, M. Vojnik (1981) Cerebrospinal fluid amine metabolites, tryptophan and clinical parameters in depression *Journal of Affective Disorders* 3, 91-99
- Belmaker, R. H., J. Hattab, R. P. Ebstein (1978) Plasma dopamine - beta - hydroxylase in childhood psychosis *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 8, 293-298
- Boullin, D. J., M. Coleman, R. A. O'Brien (1970) Abnormalities in platelet 5-hydroxytryptamine efflux in patients with infantile autism *Nature*, 226, 371-372
- Bouillan, D. J., M. Coleman, R. A. O'Brien, B. Rimland (1971) Laboratory prediction of infantile autism based on 5 hydroxytryptamine efflux from blood platelets and their correlation with the Rimland E-2 score *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 63-71

- Bouillin, D. J., H. N. Bhagavan, R. A. O'Brien, M. B. H. Youdim (1976) Platelet monoamine oxidase in children with infantile autism In: Coleman, M. (Ed), *The autistic syndromes* Amsterdam, North Holland
- Brown, G. L., F. K. Goodwin, J. C. Ballenger, P. F. Goyer, L. F. Major (1979) Agression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites *Psychiatry Research*, 1, 131-139
- Byassee, J. E., S. A. Murrell (1975) Interaction patterns in families of autistic, disturbed and normal children *American Journal of Orthopsychiatry*, 45, 473-478
- Campbell, M., E. Friedman, E. Devito, L. Greenspan, P. Collins (1974^a) Blood serotonin in psychotic and brain damaged children *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 2, 33-41
- Campbell, M., B. Fish (1974^b) Triiodothyronine in schizophrenic children In: Prange, A. J. (Ed): *The thyroid axis, drugs and behavior* New York: Raven Press, 87-102
- Campbell, M., F. Friedman, W. H. Green, P. J. Collins, A. M. Small, H. Breuer (1975) Blood serotonin in schizophrenic children *International Journal of Pharmacopsychiatry* 10, 213-221
- Campbell, M., E. Friedman, W. H. Green, A. M. Small, E. I. Burdock (1976) Bloodplatelet monoamine oxidase activity in schizophrenic children and their families *Neuropsychobiology* 2, 239-246
- Campbell, M., A. M. Small, C. S. Hollander, J. Korein, I. J. Cohen, M. Kalmijn, S. Ferris (1978^a) A controlled crossover study of triiodothyronine in autistic children *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 371-381
- Campbell, M., A. S. Hardesty, E. I. Burdock (1978^b) *Demographic and perinatal profile of 105 autistic children: a preliminary report Psychopharmacology Bulletin* 14, 36-39
- Campbell, M., L. Anderson, M. Meier, I. Cohen, A. Small, C. Samit, E. Sachar (1978^c) A comparison of Haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 17, 640-655
- Caparulo, B. K., D. J. Cohen, S. L. Rothman, J. G. Young, J. D. Katz, S. E. Shaywitz, B. A. Shaywitz (1981) Computed Tomographic Brain Scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 20, 338-357
- Chess, S. (1977) Follow-up report on autism in congenital rubella *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 7, 68-81
- Cohen, D. J., W. T. Johnson (1977^a) Cardiovascular correlates of attention in normal and psychiatrically disturbed children *Archives of General Psychiatry*, 34, 561-567
- Cohen, D. J., B. K. Caparulo, B. A. Shaywitz, M. B. Bowers (1977^b) Dopamine and serotonin metabolism in neuropsychiatrically disturbed children: CSF homovanillic acid and 5-hydroxy-indoleacetic acid *Archives of General Psychiatry* 34, 545-550
- Cohen, D. J., B. A. Shaywitz, B. K. Caparulo, J. G. Young, M. B. Bowers (1978) Chronic, multiple tics of Gilles de la Tourette's disease: CSF acid monoamine metabolites after probenecid administration *Archives of General Psychiatry* 35, 245-250
- Cohen, D. J., J. G. Young, T. L. Lowe, D. Harcherik (1980^a) Thyroid Hormone in Autistic Children *Journal of Autism and Developmental Disorders* 10, 445-450
- Cohen, D. J., B. A. Shaywitz, J. G. Young, M. B. Bowers (1980^b) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in neuropsychiatric disorders of childhood. In: *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid* J. Wood (Ed). New York: Plenum Publishing 665-683
- Coleman, M., M. Campbell, L. S. Freedman, M. Roffman, R. P. Ebstein, M.

- Goldstein (1974) Serum dopamine-beta-hydroxylase levels in Down's syndrome *Clinical Genetics* 5, 312-315
- Coleman, M. (1979) Studies of the autistic syndromes. In: *Congenital and Acquired Cognitive Disorders* Katzman, R. Research Publication, The Association for Research in Nervous and Mental Disease Vol. 57, 265-275
- Cox, A., M. Rutter, S. Newman, L. Bartak (1975) A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder: II Parental characteristics *British Journal of Psychiatry* 126, 146-159
- Daiguji, M., H. Y. Metzger, C. Tong, D. C. U'Prichard, M. Young, α_2 -adrenergic receptors in platelet membranes of depressed patients: no change in number or 3H-Yohimbine affinity. *Life Sciences*, 29, 2059-2064
- Damasio, H., R. G. Maurer, A. R. Damasio, H. C. Chui (1980) Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior *Archives of Neurology* 37, 504-510
- DeMyer, M. K., W. Pontius, J. A. Norton, S. Barton, J. Allen, R. Steele (1972) Parental practises and innate activity in normal, autistic, and brain-damaged infants. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 2, 49-66
- DeMyer, M. K., S. Barton, W. E. DeMyer, J. A. Norton, J. Allen, R. Steele (1973) Prognosis in autism: a follow-up study *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 3, 199-246
- DeMyer, M. K. (1979) *Parents and children in autism* Washington DC: Victor H. Winston and Sons
- DeMyer, M. K., J. N. Hingtgen, R. K. Jackson (1981) Infantile autism reviewed: a decade of research *Schizophrenia Bulletin* 7, 388-451
- Deykin, E. Y., B. Macmahon (1979) The incidence of seizures among children with autistic symptoms *American Journal of Psychiatry* 136, 1310-1312
- Engeland, H. van (1980) *Over ontwikkelingspsychosen. Een psychofysiologisch onderzoek naar input-modulatiestoornissen* Meppel: Krips Repro
- Faretra, G., L. Dooher, J. Dowling (1970) Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children *American Journal of Psychiatry* 126, 1670-1673
- Folstein, S., M. Rutter (1977) Genetic influences and infantile autism *Nature* 265, 726-728
- Garelis, E., S. N. Young, T. L. Sourkes (1974) Monoamine metabolites in lumbar CSF: The question of their origin in relation to clinical studies *Brain Research* 79, 1-8
- Geller, E., E. R. Ritvo, B. J. Freeman, A. Yuwiler (1982) Fenfluramine decreases blood serotonin and improves symptoms in three autistic boys. In druk
- Goldstein, M. (1976) DBH and endogenous total 5-hydroxyindole levels in autistic patients and controls In: *The autistic syndrome* Coleman M. (Ed) Amsterdam North Holland Publishing Co., 57-58
- Gubbay, S. S., M. Lobascher, P. Kingerlee (1970) A neurological appraisal of autistic children: Results of a Western Australian survey *Developmental Medicine and Child Neurology* 12, 422-429
- Hanley, H. G., S. M. Stahl, D. X. Freedman (1977) Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children *Archives of General Psychiatry* 34, 521-531
- Hier, D. E., M. LeMay, P. B. Rosenberger (1978) Autism: Association with reversed cerebral asymmetry *Neurology* 28, 348-349
- Hier, D. E., M. LeMay, P. B. Rosenberger (1979) Autism and unfavorable left-right asymmetries of the brain *Journal of Autism and Developmental Disorders* 9, 153-159
- Itil, T. M., J. Simeon, C. Coffin (1976) Qualitative and quantitative EEG in psychotic children *Diseases of the Nervous System* 37, 247-252
- Kanner, L. (1943) Autistic disturbances of affective contact *Nervous Child* 2, 217-250

- Kanner, L. (1944) Early infantile autism *Journal of Pediatrics* 25, 211-217
- Knobloch, H., B. Pasamanick (1975) Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis *Pediatrics* 55, 182-191
- Kolvin, I., C. Oundsted, M. Roth (1971) Studies in the childhood psychoses: V Cerebral dysfunction and childhood psychosis *British Journal of Psychiatry* 118, 407-414
- Lake, C. R., M. G. Ziegler, I. J. Kopin (1976) Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man *Life Sciences* 18, 1315-1326
- Lake, C. R., M. G. Ziegler, D. L. Murphy (1977) Increased norepinephrine levels and decreased DBH in primary autism *Archives of General Psychiatry* 35, 553-556
- Leckman, J. F., D. J. Cohen, B. A. Shaywitz, B. K. Caparulo, G. R. Heninger, M. B. Bowers (1980) CSF monoamine metabolites in child and adult psychiatric patients *Archives of General Psychiatry* 37, 677-681
- Lobascher, M. E., P. E. Kingerlee, S. S. Gubbay (1970) Childhood autism: an investigation of aetiological factors in twenty-five cases *British Journal of Psychiatry* 117, 525-529
- Louis, W. J., A. E. Doyle, S. Anavekar (1973) Plasma norepinephrine levels in essential hypertension *New England Journal of Medicine* 288, 599-601
- McAdoo, W. G., M. K. DeMyer (1978) Personality characteristics of parents In: *Autism: a reappraisal of concepts and treatment* Rutter M., Schopler E. (Ed) New York, Plenum Press 251-267
- Micalizzi, E. R., D. T. Pale (1979) Evaluation of plasma norepinephrine as an index of sympathetic neuron function in the conscious, unrestrained rat *Life Sciences*, 24, 2071-2076
- O'Moore, M. (1972) A study of the aetiology of autism from a study of birth and family characteristics *Journal of the Irish Medical Association* 65, 114-120
- Ornitz, E. M. (1974) The modulation of sensory input and motor output in autistic children *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 4, 192-215
- Ornitz, E. M., E. Rivo (1976) The syndrome of autism: a critical review *American Journal of Psychiatry* 133, 609-621
- Popper, C. W., C. C. Chiueh, I. J. Kopin (1977) Plasma catecholamine concentrations in unanesthetized rats, during sleep, wakefulness, immobilization and after decapitation *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics* 202, 144-148
- Praag, H. van, F. Flentge, J. Korf, L. Dols, T. Schut (1973) The influence of probenecid on the metabolism of serotonin, dopamine and their precursors in man *Psychopharmacologie* (Berlin) 33, 141-151
- Prior, M., D. Boulton, C. Gajago, D. Perry (1975) The classification of childhood psychoses by numerical taxonomy *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 16, 321-330
- Ritvo, E., A. Yuwiler, E. Geller, E. M. Ornitz, K. Saeger, S. Plotkin (1970) Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism *Archives of General Psychiatry* 23, 566-572
- Ritvo, E., A. Yuwiler, E. Geller, A. Kales, S. Rashkis, A. Schicor, S. Plotkin, R. Axelrod, C. Howard (1971) Effects of L-dopa in autism *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1, 190-205
- Ritvo, E., B. J. Freeman (1978) National Society for Autistic Children definition of the syndrom of autism *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 162-169
- Roth, J. A., J. G. Young, D. J. Cohen (1976) Platelet monoamine oxidase activity in children and adolescents *Life Sciences* 18, 919-924
- Rutter, M. (1978) Diagnosis and definition of childhood autism *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 139-161
- Rutter, M., L. Lockyer (1967) A five to fifteen year follow-up study of infantile

- psychosis I. Description of the sample *British Journal of Psychiatry*, 113, 1169-1182
- Schain, R. J., D. X. Freedman (1961) Studies on 5-hydroxy indole metabolism in autistic and other mentally retarded children *Journal of Pediatrics* 58, 315-320
- Shaywitz, B. A., D. J. Cohen, J. F. Leckman, J. G. Young, M. B. Bowers (1980) Ontogeny of dopamine and serotonin metabolites in the cerebrospinal fluid of children with neurological disorders *Developmental Medicine and Child Neurology* 22, 748-754
- Small, J. G. M. K. DeMyer, V. Milstein (1971) CNV responses of autistic and normal children *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1, 215-231
- Small, J. G. (1975) EEG and neurophysiological studies of early infantile autism *Biological Psychiatry* 10, 385-397
- Takahashi, S., H. Kanai, Y. Miyamoto (1976) Reassessment of elevated serotonin levels in blood platelets in early infantile autism *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 6, 317-326
- Tanguy, P. E., R. M. Edwards, J. Buchwald, J. Schwafel, V. Allen (1982) Auditory Brainstem Evoked Responses in Autistic Children *Archives of General Psychiatry* 39, 174-180
- Taylor, A. A., J. L. Pool, C. R. Lake, M. G. Ziegler, R. A. Rosen, D. E. Rollins, J. R. Mitchell (1978) Plasma norepinephrine concentrations: No differences among normal volunteers and low, high, or normal renin hypertensive patients *Life Sciences* 22, 1499-1519
- Träskman, L., M. "Asberg, L. Bertilsson, L. Sjöstrand (1981) Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior *Archives of General Psychiatry* 38, 631-636
- Waldo, M. D., D. J. Cohen, B. K. Caparulo J. G. Young, J. W. Prichard, B. A. Shaywitz (1978) EEG profiles of neuropsychiatrically disturbed children *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 17, 656-670
- Wing, L. (1980) Childhood autism and social class: a question of selection? *British Journal of Psychiatry* 137, 410-417
- Young, J. G., D. J. Cohen, B. K. Caparulo, S. L. Brown, J. W. Maas (1979) Decreased 24-hour urinary MHPG in childhood autism *American Journal of Psychiatry* 136, 1055-1057
- Young, J. G., R. M. Kyprie, N. T. Ross, D. J. Cohen (1980) Serum dopamine-beta-hydroxylase activity: clinical application in child psychiatry *Journal of Autism and Developmental Disorders* 10, 1-14
- Young, J. G., D. J. Cohen, M. E. Kavanagh, H. D. Landis, B. A. Shatzwitz, J. W. Maas (1981) Cerebrospinal fluid, plasma and urinary MHPG in children *Life Sciences* 28, 2837-2845
- Young, J. G., R. Feiz, J. A. Roth, M. C. Waldo, D. J. Cohen (1982^a) Catecholamine-thyroid hormone interactions. I. Thyroid hormone and platelet MAO activity in psychiatrically disturbed children *Schizophrenia Bulletin* 8, 297-300
- Young, J. G., J. Holliday, T. L. Lowe, D. J. Cohen (1982^b) Developmental changes in tyroxine in children and adolescents with autism and other developmental disorders Submitted for publication
- Young, J. G., D. J. Cohen, S. W. Shaywitz, B. K. Caparulo, M. E. Kavanagh, R. D. Hunt, J. F. Leckman, G. M. Anderson, J. Detlor, D. Harcherick, B. A. Shaywitz (1982^c) Assessment of brain function in clinical pediatric research: behavioral and biological strategies *Schizophrenia Bulletin* 8, 205-235
- Yuwiler, A., E. R. Ritvo, E. Geller, R. Glousman, G. Schneiderman, D. Matsumo (1975) Uptake and efflux of serotonin from platelets of autistic and non-autistic children *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 5, 83-98

Het schrijven van dit artikel is mogelijk gemaakt door financiële steun van het Sophia Fonds Wetenschappelijk Onderzoek.

Met dank aan Prof. Dr. J. A. R. Sanders-Woudstra voor kritisch commentaar