

Neuropsychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten

W.M.A. VERHOEVEN, S. TUINIER, L.M.G. CURFS

SAMENVATTING Bestudering van psychopathologische verschijnselen bij verstandelijk gehandicapten is van groot heuristisch belang, niet alleen vanwege de relatie met een vaak bekende genetische aandoening, maar ook vanwege de heterogene en atypische fenomenologie. In de psychiatrische diagnostiek worden bepaalde symptomen samengevoegd tot een diagnostische entiteit waarvan wordt aangenomen dat hieraan een specifieke oorzaak ten grondslag zou kunnen liggen. Bij verstandelijk gehandicapten leidt een bekende syndromale etiologie tot een verwarrende hoeveelheid aspecifieke psychiatrische uitingsvormen. Ofschoon het hier beschreven concept van de 'behavioural phenotypes' een vaste relatie postuleert tussen een specifieke genetische etiologie en een kenmerkend gedragspatroon, is steeds duidelijker geworden dat dergelijke gedragingen binnen één syndroom variëren en dat er tussen verschillende syndromen duidelijke overeenkomsten bestaan. Naast deze 'behavioural phenotypes' worden ook min of meer syndroomspecifieke psychiatrische stoornissen waargenomen, die het beste zouden kunnen worden aangeduid met de term 'psychopathological phenotypes'. De neuropsychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten is derhalve buitengewoon complex en vereist kennis op een breed terrein.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 3, 151-163]

TREFWOORDEN 'behavioural phenotypes', diagnostiek, genetische etiologie, verstandelijke handicap

HET DIAGNOSTISCH PROCES

Reeds in de Middeleeuwen (Bartholomaeus Anglicus 1975-1988) werd onderscheid gemaakt tussen psychiatrische ziekte en verstandelijke handicap (vertaling: Trevisa 1988). Esquirol (1845) vermeldde in het midden van de negentiende eeuw dat verstandelijke handicap niet een ziekte op zichzelf is, maar een ontwikkelingsstoornis op basis van een pathogenetisch proces. Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat één tot drie procent van de bevolking in de ontwikkelde landen verstandelijk gehandicapt is (Hodapp & Dykens 1996). Door de stormachtige ontwikkelingen op het terrein van de geneeskunde en in

het bijzonder van de moleculaire biologie zijn inmiddels meer dan 500 genetisch bepaalde aandoeningen bekend die gepaard gaan met een verstandelijke handicap (Harris 1995).

Sedert de jaren tachtig is een duidelijke toename waarneembaar van de gedragswetenschappelijke belangstelling voor gedragsstoornissen bij verstandelijk gehandicapten en worden pogingen ondernomen tot het classificeren van psychiatrische stoornissen. Ter verbetering van het diagnostisch proces is in deze periode een tweetal vragenlijsten ontwikkeld, gebaseerd op DSM-III-criteria, die beide bleken te beschikken over voldoende betrouwbaarheid, validiteit en interne consistentie. Het betreft de

Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults (PIMRA; Matson e.a. 1984) en de Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped Scale (DASH; Matson e.a. 1991). Beide instrumenten zijn echter uitsluitend bruikbaar bij licht verstandelijk gehandicapten.

Bruikbaarheid van classificatiesystemen De psychiatrische diagnostiek en classificatie conform DSM-IV en ICD-10 kent een aantal belangrijke beperkingen. Uitgebreid onderzoek heeft namelijk aangetoond dat deze classificatiesystemen met de daarin opgenomen diagnostische criteria minder betrouwbaar kunnen worden toegepast naarmate de ernst van de verstandelijke handicap toeneemt. Voorts is de eventuele invloed van hersenafwijkingen op de toepasbaarheid van de diagnostische criteria volstrekt onbekend (Einfeld & Aman 1995). Het is in dit verband opmerkelijk dat geen gegevens voorhanden zijn omtrent de betrouwbaarheid van deze systemen voor de psychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten en evenmin omtrent de toegepaste diagnostische procedures (Sturmey 1993). Bovendien worden in de regel de criteria enigszins aangepast, ofschoon bekend is dat een dergelijke handelwijze aanzienlijke veranderingen kan veroorzaken in de uiteindelijke vaststelling van diagnostische categorieën (Zimmerman e.a. 1985).

Atypische symptomatologie Vastgesteld is dat psychiatrische ziektebeelden zoals depressies, angststoornissen, psychosen en dwangstoornissen zich bij verstandelijk gehandicapten kunnen presenteren met atypische symptomen. Depressies worden in de regel gekarakteriseerd door inactiviteit, vlak affect, prikkelbaarheid, agressie, zelfverwondend gedrag, stereotypieën en overbeweeglijkheid. Bovendien is de stemmingscomponent minder uitgesproken, dan wel niet vast te stellen, naarmate het verstandelijk niveau lager is (Meins 1995; Marston e.a. 1997). De atypische symptomatologie van bipolaire stemmingsstoornissen werd reeds in 1936 beschreven

door Duncan, en door Reid (1972) verder uitgewerkt. Beiden benadrukten de ongebruikelijke symptomatologie zoals verbijstering, emotionele instabiliteit, hyperseksualiteit en overprikkelbaarheid.

Ofschoon in factoranalytische studies naar psychiatrische symptomen bij verstandelijk gehandicapten angstgerelateerde fenomenen als een aparte cluster kunnen worden onderscheiden aan de hand van de factoren angst – al dan niet situationeel bepaald –, gespannenheid en agressie in samenhang met omgevingsfactoren (Einfeld & Aman 1995), wordt in de psychiatrische literatuur nauwelijks melding gemaakt van angststoornissen bij deze populatie. Het lijkt echter aannemelijk dat angststoornissen in hoge mate predisponeren voor zelfverwondend gedrag. Opmerkelijk is verder dat in de factorstructuur van zowel de Aberrant Behaviour Checklist (ABC; Aman & Singh 1985) als de DASH symptomen behorend tot het angstcluster vrijwel ontbreken. Bij dwangstoornissen wordt het klinisch beeld overheerst door angstige gespannenheid, stereotypieën en andere bewegingsstoornissen en zelfverwondende gedragspatronen (Bodfish e.a. 1995).

Wat betreft de psychosen is het opmerkelijk dat de meeste prevalentiestudies zich beperken tot één psychotische stoornis, de schizofrenie, terwijl in de klinisch psychiatrische literatuur velerlei psychotische stoornissen gediagnosticeerd kunnen worden. Van belang is dat psychosen gepaard kunnen gaan met agressie, zelfverwondend gedrag en stereotypieën, naast karakteristieke symptomen zoals hallucinaties en paranoïdie. Analoge gedragsstoornissen maar dan met een vrij plotseling begin, sterke fluctuaties over de dag, emotionele onrust en toegenomen prikkelbaarheid doen denken aan de zogenoemde cycloïde psychose (Perris 1988), die in de ICD-10 is geclassificeerd onder de rubriek acute polymorfe psychotische stoornis zonder symptomen van schizofrenie. Bovendien dient men te beseffen dat er meerdere typen psychosen bestaan met een episodisch beloop en stoornis-

sen in de psychomotoriek zoals periodieke katonie en motiliteitspsychose, die onderscheiden dienen te worden van schizofrene psychosen (Neumärker e.a. 1996). De afwijkende symptomatologie van zowel psychosen als bipolaire stemmingsstoornissen werd onlangs beschreven in een tweetal veldstudies over psychiatrische consultaties, waarbij in een aanzienlijk percentage het symptoom zelfverwondend gedrag de reden voor verwijzing vormde (King e.a. 1994; Verhoeven & Tuinier 1997).

Specifieke psychiatrische ziektebeelden Verschillende auteurs hebben erop gewezen dat factoranalytische studies specifieke psychiatrische ziektebeelden voor de groep verstandelijk gehandicapten aan het licht zouden kunnen brengen (Reid e.a. 1978; Meins 1994; Einfeld & Aman 1995). Op basis van de symptoomclusters, zoals verkregen met de ABC of de DASH, is het aannemelijk dat er in ieder geval een ziektebeeld bestaat, gekarakteriseerd door agressie, zelfverwonding, plotselinge stemmingswisselingen, emotionele labiliteit en prikkelbaarheid, dat aangeduid zou kunnen worden met de term 'unstable mood disorder' (Verhoeven & Tuinier 1999a). Daarnaast komt er vermoedelijk nog een ander ziektebeeld voor waarbij teruggetrokkenheid, afweer van contacten, starre psychomotoriek, gebrek aan spontaan gedrag en gedaalde stemming op de voorgrond staan en dat het best kan worden omschreven met de term 'motivational deficit syndrome' (Verhoeven & Tuinier 1999a). Recent wezen wij op het belang van stoornissen in de stresshomeostase, die tot uiting komen in een verhoogde kwetsbaarheid voor stoornissen in de angst-, stemmings- en agressieregulatie met zelfverwonding en andere aanpassingsstoornissen als kernsymptomen (Verhoeven & Tuinier 1999b; Verhoeven e.a. 1999). Dit ziektebeeld zou kunnen worden aangeduid met de term 'disordered stress feedback'.

Somatische, neurologische en farmacologische factoren Hierbij dient benadrukt te worden dat

somatische en/of neurologische afwijkingen, in het bijzonder sommige vormen van epilepsie, en behandeling met somatische farmaca, anticonvulsiva en psychofarmaca gepaard kunnen gaan met gedragsafwijkingen die niet kunnen worden onderscheiden van het globale spectrum van klassieke en atypische psychiatrische syndromen.

'BEHAVIOURAL PHENOTYPES'

Het concept van 'behavioural phenotypes' is voor het eerst in 1972 geïntroduceerd door Nyhan, die postuleerde dat een eenduidige genetische aandoening gepaard gaat met een specifiek patroon van gedragsstoornissen. Mede door de enorme vooruitgang op het gebied van de genetische diagnostiek is het steeds duidelijker geworden dat verschillende syndromen met een verstandelijke handicap zich niet alleen kenmerken door min of meer karakteristieke lichamelijke bijzonderheden (dysmorphieën), maar ook door meer dan toevallig waargenomen typische gedragsprofielen. De thans gangbare definitie van een 'behavioural phenotype' luidt: een kenmerkend patroon van motorische, cognitieve en sociale tekortkomingen en vertraagde en/of afwijkende taalontwikkeling, dat geassocieerd is met een biologische stoornis en ofwel de vorm kan aannemen van een psychiatrische aandoening, ofwel kan bestaan uit gedragingen die over het algemeen niet worden gezien als uiting van een psychiatrische ziekte (Flint & Yule 1994; Turk & Hill 1995).

Tot op heden is bij het onderzoek naar 'behavioural phenotypes' een relatief kunstmatig onderscheid gemaakt tussen de zogenaamde klassieke psychiatrische symptomen en niet-psychiatrische gedragsafwijkingen. Dit onderscheid lijkt onjuist te zijn omdat het uitgaat van een categoriale en niet van een dimensionele benadering van psychopathologische stoornissen (Tuinier & Verhoeven 1995), geen rekening houdt met de atypische presentatie van klassieke psychiatrische aandoeningen bij verstandelijk

gehandicapten, noch met de mogelijkheid van specifieke psychiatrische ziektebeelden (Verhoeven & Tuinier 1999a). Teneinde het onderscheid met klassieke, atypische en nieuwe psychiatrische stoornissen te accentueren, verdient het dan ook de voorkeur om naast 'behavioural phenotypes' te spreken over 'psychopathological phenotypes'.

Het concept van de 'behavioural phenotypes' omvat dus alle specifieke gedragscorrelaten van een welomschreven genetisch bepaald syndroom, ongeacht of deze samenhangen met een al dan niet behandelbare psychiatrische aandoening, maar gaat voorbij aan zowel de invloed van omgevingsfactoren op de genetische expressie (Plomin 1995) als het fenomeen van 'trait amplification', dat de condities beschrijft waaronder een biologische risicofactor onder invloed van psychologische factoren uitgroeit tot een stoornis (Paris 1994). De definitie van 'behavioural phenotypes' behelst voorts een consistente relatie met een biologische stoornis die tot op heden beperkt is gebleven tot een specifieke genetische afwijking. Het is echter niet aanneemelijk dat de genetische factor op zichzelf een verklaring vormt voor het patroon van gedragsstoornissen, en evenmin dat dit gerelateerd zou kunnen worden aan disfuncties binnen een neurobiologisch

substraat, temeer daar dit laatste in de regel niet wordt betrokken bij het onderzoek naar 'behavioural phenotypes'. In dit verband dient te worden beklemtoond dat er ondanks uitgebreid onderzoek nooit relaties zijn aangetoond tussen specifieke biologische afwijkingen en psychiatrische stoornissen (Tuinier e.a. 1996). Zelfs een wel omschreven genetisch defect zoals x-gebonden MAO-A-deficiëntie, dat aanvankelijk werd geassocieerd met agressie (Brunner e.a. 1993), bleek bij nader inzien gepaard te gaan met een reeks specifieke psychiatrische symptomen en gedragsstoornissen, waarvan de klinische presentatie bovendien in hoge mate werd bepaald door omgevingsfactoren (Tuinier e.a. 1995).

SYNDROMEN

Down-syndroom De etiologie van het Down-syndroom berust op afwijkingen van chromosoom-21. In de meerderheid van de gevallen is er sprake van een trisomie; in zeldzame gevallen van een ongebalanceerde translocatie tussen chromosoom-14 en -21 of een mozaïekvorm waarbij slechts een gedeelte van de cellen trisomie-21 vertoont.

Reeds vanaf de eerste beschrijvingen van het Down-syndroom is een associatie aangetoond met preseniele dementie van type Alzheimer met klinische symptomen en neuropathologische afwijkingen vanaf het 35e levensjaar (Prasher 1997). De pathogenese hiervan hangt vermoedelijk samen met een overexpressie van het β -amyloïd precursor-eiwit op chromosoom-21 (Teller e.a. 1996).

Uit populatiestudies is gebleken dat de prevalentie van affectieve stoornissen duidelijk verhoogd is, terwijl algemene gedragsstoornissen juist minder voorkomen in vergelijking met andere groepen verstandelijk gehandicapten (Lund 1988; Collacott e.a. 1998). De eerste symptomen van een depressie worden regelmatig verward met die van een beginnende dementie, temeer daar de depressieve symptomatologie vaak atypisch is. De meest frequent geobserveerde depressieve symptomen zijn: verminderde belangstelling, huilerigheid, slaapstoornissen, energieverlies, angstige gespannenheid, overmatige prikkelbaarheid en auditieve hallucinaties (Myers & Pueschel 1991; Cooper & Collacott 1994). Het betreft hier dus vrijwel uitsluitend observeerbare gedragsequivalenten van depressieve symptomen.

Fenylketonurie Fenylketonurie (PKU) is een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door mutaties in het fenylalaninehydroxylasegen op de lange arm van chromosoom-12. Door dit enzymdefect ontstaat een verminderde beschikbaarheid van neurotransmitters in het centrale zenuwstelsel zowel vanwege het compe-

titieve transport van tryptofaan en tyrosine met fenylalanine over de bloed-hersenbarrière, als door de verminderde hydroxylering van deze twee aminozuren. Het gevolg is een sterke afname van de synthese van de neurotransmitters serotonine, dopamine en noradrenaline en de daaruit voortvloeiende veranderingen in receptor-gevoeligheid.

Onbehandelde PKU leidt tot een ernstige verstandelijke handicap met neurologische functiestoornissen, epilepsie en ernstige autistiforme, agressieve, impulsieve en zelfverwondende gedragsstoornissen. Een dergelijk beloop kan worden voorkomen door een vroegtijdig en langdurig fenylalaninearm dieet, in elk geval tot de leeftijd van acht jaar. Bij behandelde PKU-patiënten worden op volwassen leeftijd regelmatig symptomen waargenomen die passen bij stemmings-, angst- en dwangstoornissen, zoals affectieve instabiliteit, fobieën, compulsieve handelingen, overmatige prikkelbaarheid en slaapstoornissen. Voorts komen aandachts- en concentratiestoornissen veelvuldig voor (Pietz e.a. 1997). Farmacologische behandeling van gedragsstoornissen zoals agressie, zelfverwonding en emotionele instabiliteit en van psychiatrische aandoeningen zoals angst- en stemmingsstoornissen dient altijd voorafgegaan te worden door optimalisering van het fenylalanineaanbod door middel van specifieke dieetmaatregelen. In de meeste gevallen leidt deze maatregel op zichzelf al tot een aanzienlijke verbetering van het gedrag of afname van de psychiatrische symptomen.

Fragiele-X-syndroom Het fragiele-X-syndroom (FRA-X) wordt veroorzaakt door een instabiele trinucleotide-repeat, dat wil zeggen een in lengte variabele repeterende volgorde van drie DNA-bouwstenen, in een gen aan het eind van de lange arm van het X-chromosoom (Barbe e.a. 1996). Het aantal trinucleotide-repeats neemt meestal in een volgende generatie toe en leidt tot inactivering van het gen dat geassocieerd is met de verstandelijke handicap en de gedragsstoornissen.

Het verband tussen de lengte van de trinucleotide-repeats en het fragiele-X-fenotype is echter niet eenduidig vastgesteld (Smits 1996). De fenotypische expressie van het syndroom is sterk variabel en bestaat, meest karakteristiek, uit faciale dysmorphieën en macro-orchidisme. Naast het klassieke FRA-X, meestal aangeduid als FRAXA, zijn genetische varianten beschreven zoals fragiele-X-E (FRAXE) met soortgelijke DNA-afwijkingen doch meer distaal gelegen op de lange arm van het X-chromosoom (De Graaff 1996).

De gedragsproblemen bij mannelijke patiënten omvatten impulsiviteit, overmatige prikkelbaarheid, zelfverwonding, hyperactiviteit en agressiviteit, alsmede autistiforme stoornissen, aandachts- en concentratiestoornissen (Maes 1993). Bij vrouwelijke en dus heterozygote FRA-X-patiënten worden in ongeveer 30% van de gevallen ook een verstandelijke handicap en gedragsproblemen waargenomen, maar veel minder uitgesproken dan bij mannelijke patiënten, terwijl bovendien het karakteristieke fenotype ontbreekt of slechts partieel aanwezig is (Fryns 1986; Freund e.a. 1992).

Bij vrouwelijke FRA-X-carriers met een premutatie, dat wil zeggen een kleine verandering in het aantal triplets variërend tussen 50 en 200, worden psychiatrische aandoeningen beschreven in een niet hogere frequentie dan in de normale populatie, hoewel stereotiep gedrag wel vaker wordt waargenomen (Franke e.a. 1996). Vrouwelijke FRA-X-patiënten met een normale intelligentie hebben een duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van stemmingsstoornissen (Thompson e.a. 1994), terwijl de persoonlijkheid in sommige gevallen schizotypische kenmerken vertoont (Freund e.a. 1993).

Prader-Willi-syndroom In genetisch opzicht zijn het Prader-Willi-syndroom (PWS) en het Angelman-syndroom bijzondere aandoeningen omdat hierbij het fenomeen van 'imprinting' een cruciale rol speelt. Het ontbreken van genen die alleen actief zijn op het paternale chromosoom-

15, veroorzaakt het PWS, terwijl een soortgelijke afwijking in het maternale chromosoom-15 tot het Angelman-syndroom leidt. Bekende oorzaken van dit genetische defect zijn deleties, uniparentale disomie en mutaties in het gebied dat de paternale herkomst definieert (Cassidy & Schwartz 1998).

Het PWS wordt onder meer gekenmerkt door extreme neonatale hypotonie, hypogonadisme, een in de kinderjaren beginnende hyperfagie en een lichte tot matige verstandelijke handicap (Hack e.a. 1997). Deze onverzadigbare eetlust en verstoorde energiehuishouding kunnen leiden tot extreem overgewicht. Een disfunctie in hypothalamische systemen ligt waarschijnlijk ten grondslag aan een aantal symptomen bij PWS zoals geboortecomplicaties, hypogonadisme ten gevolge van verminderde secretie van geslachtshormonen, stoornissen in de regulatie van slaap en lichaamstemperatuur en hyperfagie, mede veroorzaakt door een verminderd verzadigingsgevoel. Bij neuropathologisch onderzoek is gebleken dat het aantal oxytocine bevattende neuronen in de nucleus paraventricularis van de hypothalamus en de omvang van dat gebied sterk is afgenomen (Swaab 1997; Gabreëls 1998).

Karakteristiek voor PWS zijn symptomen binnen het obsessief-compulsieve spectrum zoals zelfbeschadigend gedrag, verzamelen van voorwerpen, ritualistische handelingen, handen wassen en obsessief vragen en vertellen (Stein e.a. 1994; Dykens & Cassidy 1996; Boer e.a. 1998). De overige gedragsproblemen zoals impulsiviteit, agressiviteit en koppigheid zijn vermoedelijk secundair aan de obsessief-compulsieve symptomatologie (Van Lieshout e.a. 1998). Vanaf de adolescentie treden in toenemende mate affectieve stoornissen en psychotische syndromen op, met name bipolaire stemmingsstoornissen (Clarke e.a. 1996) en acute polymorfe psychotische stoornissen welke kunnen worden gerubriceerd onder de cycloïde psychosen (Clarke 1993; Verhoeven e.a. 1998).

Williams (Williams-Beuren)-syndroom Het Williams-syndroom wordt gekarakteriseerd door een specifiek fenotype met congenitale cardiovasculaire (supravalvulaire aortastenose) en pulmonale afwijkingen, idiopathische hypercalciëmie en bindweefselafwijkingen. Het genetisch defect is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom-7 en betreft vermoedelijk een 'contiguous gene syndrome', hetgeen betekent dat meerdere naast elkaar gelegen genen zijn aangedaan, waarbij de variabiliteit van het syndroom ontstaat door submicroscopische verschillen in de uitgebreidheid van de laesie.

De meest kenmerkende gedragsproblemen zijn overactiviteit, aandachts- en concentratiestoornissen, angstige gespannenheid, overgevoeligheid voor auditieve stimuli, overdreven liefvalligheid en het vermijden van contact met leeftijdgenoten (Udwin e.a. 1987; Einfeld e.a. 1997). De taalontwikkeling bij het Williams-syndroom is zeer bijzonder omdat, ondanks de cognitieve deficiënties, specifieke linguïstische opdrachten zoals passieve zinnen met omdraaiingen en ontkenningen wel worden begrepen (Greer e.a. 1997). Op volwassen leeftijd lijkt er een verhoogd risico te bestaan op het ontwikkelen van angst- en stemmingsstoornissen en obsessief-compulsieve symptomen (Brewer e.a. 1995).

Turner- en Klinefelter-syndromen Het Turner-syndroom komt sporadisch voor bij vrouwen en berust op het verlies van of een structurele afwijking in een van beide x-chromosomen. Het fenotype behelst onder meer gonadale disfuncties en dysmorfieën. In hoeverre een directe invloed van de afwezigheid van een x-chromosoom op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel medebepalend is voor de gedragsstoornissen, is niet duidelijk (Reiss e.a. 1995). Het Klinefelter-syndroom ontstaat door een extra x-chromosoom (47XXY) en gaat gepaard met een toegenomen lichaamslengte en verminderde androgenisatie.

De gedragsproblemen bij het Turner-syndroom zoals gebrekkig emotioneel reageren,

minderwaardigheidsgevoelens en intimiteitsproblemen lijken vooral psychologisch bepaald te zijn en samen te hangen met de lichamelijke problematiek (Swillen e.a. 1993), hoewel daarnaast aanwijzingen zijn gevonden dat de aard van de gedragsstoornissen, met name betreffende het sociaal veiligheidsrepertoire, afhankelijk is van de maternale of paternale herkomst van het x-chromosoom (Skuse e.a. 1997). In psychopathologisch opzicht worden bij het Turner-syndroom door sommige auteurs stemmings- en angststoornissen beschreven, waarbij de neiging tot sociaal isolement en emotionele instabiliteit op de voorgrond staan (Kleczkowska e.a. 1990; Rigaud-Monnet & Bacaltchuck 1993). Voor het Klinefelter-syndroom bestaan enige aanwijzingen voor een verhoogd risico op agressieve gedragsstoornissen (Thomae & Verhoeven 1993) en een associatie met bipolaire stemmingsstoornissen (Everman & Stoudemire 1994).

Smith-Magenis-syndroom Het Smith-Magenis-syndroom is een vrij zeldzame aandoening die wordt veroorzaakt door een partiële of volledige deletie op de korte arm van chromosoom-17. Het fenotype wordt onder meer gekarakteriseerd door craniofaciale dysmorphieën en een ernstige achterstand in spraak- en taalontwikkeling (Smith e.a. 1982). De gedragsstoornissen bestaan met name in zelfverwonding, agressie, slaapstoornissen en hyperactiviteit (Greenberg e.a. 1996). De klinische diagnostiek wordt vergemakkelijkt door een zeer stereotiepe manier van wringen met de handen, waarbij deze tegen de bovenste lichaamshelft worden geduwd (Finucane e.a. 1994).

De bij dit syndroom optredende gedragsstoornissen kunnen vooralsnog niet worden ondergebracht binnen een al dan niet atypische psychiatrische aandoening. Naast de gedragsstoornissen vertonen patiënten met het Smith-Magenis-syndroom typische slaapstoornissen met elektrofysiologisch aantoonbare stoornissen in het REM-slaappatroon en een abnormaal hoge en circadiaan ontregelde secretie van melatonine,

wijzend op een regulatiestoornis van de interne biologische klok. Een groot gedeelte van de gedragsstoornissen wordt beschouwd als secundair aan de ontregeling van circadiane ritmen, waarvan de pathogenese tot op heden niet is opgehelderd (Smith e.a. 1998).

Wolfram-syndroom Het syndroom van Wolfram is een autosomaal recessieve aandoening op de korte arm van chromosoom-4, die wordt gekarakteriseerd door diabetes mellitus in combinatie met opticusatrofie alsmede frequent doofheid en diabetes insipidus (Barrett & Bunday 1997). Het belang van onderkenning van deze aandoening is gelegen in de hoge prevalentie (naar schatting 25%) van 'klassieke' psychiatrische aandoeningen, met name paranoïde psychosen en stemmingsstoornissen met manifeste suïcidaliteit (Swift e.a. 1990).

Evenals bij het fragiele-x-syndroom is vroegtijdige detectie van heterozygote carriers van groot belang omdat familiestudies met het syndroom van Wolfram een duidelijk verhoogd risico hebben aangetoond op het ontwikkelen van stemmingsstoornissen en suïcidaliteit (Swift e.a. 1991).

Lesch-Nyhan-syndroom Het Lesch-Nyhan-syndroom (LNS) is een x-gebonden deficiëntie van het enzym hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRTase) waardoor de dopaminerge neurotransmissie sterk wordt vermindert en een dopaminereceptorovergevoeligheid optreedt naast excessieve uitscheiding van urinezuur. Uitvoerig dierexperimenteel en humaan onderzoek heeft aangetoond dat 65-90% van de nigrostriatale en mesolimbische dopaminerge projecties functioneel verloren gaat en dat de pathogenese van het ernstige zelfverwondende gedrag bij LNS-patiënten waarschijnlijk samenhangt met een overgevoeligheid van de dopamine-D₁-subreceptorsystemen (overzicht: Verhoeven e.a. 1993). Het 'behavioural phenotype' van LNS wordt, behalve door een onwillekeurig bewegingspatroon, gekarakteriseerd door

obsessief-compulsieve en angstgerelateerde symptomen waaronder op de voorgrond staande ernstige zelfverwonding (Anderson & Ernst 1994).

In psychiatrische zin kan bij LNS vermoedelijk gesproken worden over een zeer vroeg optredende, ernstige en chronisch verlopende dwangstoornis bij patiënten met een uitgesproken tekortschietende dopaminerge neurotransmissie, die in ernst vergelijkbaar is met die bij de ziekte van Parkinson en vermoedelijk ten grondslag ligt aan het onvermogen om gedragspatronen te reorganiseren (Saint-Cyr e.a. 1995).

DiGeorge- en Shprintzen-syndroom Deleties op de lange arm van een van de chromosomen-22 werden aanvankelijk alleen beschreven bij het DiGeorge-syndroom (DGS), dat wordt gekenmerkt door congenitale hartafwijkingen, faciale dysmorphieën en hypo- of aplasie van de thymus en bijschildklieren. Recent werd eenzelfde deletie aangetroffen bij het Shprintzen-syndroom (velocardio-faciaal syndroom, VCFs), dat wordt gekarakteriseerd door onder meer faciale dysmorphieën en cardiopathie. De laatste jaren is duidelijk geworden dat kenmerken van DGS en VCFs frequent samen voorkomen en dat er regelmatig sprake is van een partieel fenotype met soms minimale kenmerken (DeVriendt e.a. 1996; Murphy e.a. 1998). Het fenotype van deze deletie is dus veel uitgebreider dan aanvankelijk werd gedacht en omvat twee in vroegere jaren afgebakende syndromen, waarbij het DGS moet worden beschouwd als een extreme presentatie van het VCFs. Omdat het VCFs betrekkelijk frequent voorkomt, vermoedelijk bij meer dan 1 op 5000 mensen, en de symptomatologie zeer variabel is, is onderkenning van deze autosomaal dominante aandoeningen van groot belang, temeer daar er reeds vanaf de kinderjaren een verband bestaat met gedragsstoornissen, zoals agressiviteit, aandachts- en concentratiestoornissen en driftbuien (Swillen e.a. 1997).

De laatste jaren is duidelijk geworden dat het VCFs in hoge mate geassocieerd is met bipo-

laire en schizoaffectieve stoornissen en andere aandoeningen binnen het affectieve spectrum (Papalos e.a. 1996; Shprintzen 1996). Voorts zijn associaties beschreven met psychosen van het schizofreniforme type (Shprintzen e.a. 1992; Pulver e.a. 1994; Chow e.a. 1998). Omdat VCFs waarschijnlijk vaak voorkomt, een zeer variabele fenotypische expressie heeft en geassocieerd blijkt te zijn met 'klassieke' psychiatrische ziektebeelden, dient men bij de diagnostiek van bipolaire en schizofreniforme aandoeningen bedacht te zijn op deze autosomaal dominante aandoening.

CONCLUSIES

In dit artikel is een overzicht geschetst van de diagnostische valkuilen en klemmen waarmee rekening moet worden gehouden in de diagnostische besliskunde van neuropsychiatrische aandoeningen bij verstandelijk gehandicapten. Het eenvoudig 'prikken' van een diagnostische categorie uit het veelgehanteerde DSM-systeem of het routinematig toedienen van 'gedragsbeïnvloedende farmaca' is volstrekt obsoleet. Het is van belang rekening te houden met atypische symptomatologie, somatische en neurologische aandoeningen, voor deze populatie specifieke psychiatrische aandoeningen en 'behavioural phenotypes'. Voorts dient ment bedacht te zijn op een significante onderdiagnostiek van syndromen, hetgeen, zoals uit een recent Nederlands diagnostisch onderzoek is gebleken, voor een aandoening als het fragile-X-syndroom ruim 50 procent bedraagt (De Vries e.a. 1998).

Er werd uitvoerig ingegaan op enkele, relatief frequent voorkomende, syndromen met een bekende genetische etiologie die, naast hun specifieke lichamelijke kenmerken, gepaard gaan met gedragsstoornissen en psychiatrische aandoeningen. Naar analogie van de variabiliteit van de fenotypische expressie moet naar alle waarschijnlijkheid ook rekening worden gehouden met een wisselende presentatie van het 'behavioural phenotype', waarbij naast geneti-

sche factoren ook omgevingscondities (intra-uterien en perinataal), alsmede psychologische en sociale factoren van belang zijn (Paris 1994; Plomin e.a. 1994; Gordon 1998; Finegan 1998). De validiteit van het 'behavioural phenotype'-concept wordt echter zowel beperkt door de overrepresentatie van psychiatrische stoornissen uit de traditionele taxonomie, die op zichzelf niet zijn geassocieerd met een specifieke pathogenese, als door de gelimiteerde expressie van andere psychiatrische aandoeningen vanwege de verstandelijke handicap op zichzelf en de psychosociale en relationele consequenties ervan. Bovendien is er een grote mate van variabiliteit in gedrag en gedragsstoornissen binnen eenzelfde syndroom en een evidente overlap hiervan tussen verschillende syndromen (Dykens 1995; Flint 1998; Finegan 1998).

Ten slotte moet worden beklemtoond dat carriers van bepaalde syndromen zoals het fragile-X-syndroom, het syndroom van Wolfram en het velo-cardio-faciaal syndroom een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen, en dat daarom genetisch onderzoek bij psychiatrische patiënten van belang kan zijn voor het onderkennen van een niet eerder vastgestelde syndroomaandoening (Lewis e.a. 1995).

LITERATUUR

- Aman, M.G., & Singh N.N. (1985). The Aberrant Behaviour Checklist: A behaviour rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, 89, 485-491.
- Anderson, L.T., & Ernst, M. (1994). Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 67-81.
- Barbe, B., Franke, P., Maier, W., e.a. (1996). Fragile-X-syndroom: I. An overview on its genetic mechanism. *European Psychiatry*, 11, 227-232.
- Barrett, T.G., & Bunday, S.E. (1997). Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 34, 838-841.
- Bartholomaeus Anglicus (1975-1988). On the properties of things; John Trevisa's translation (from the Latin) of Bartholomaeus Anglicus' 'De proprietatibus rerum'; a critical text. Oxford: Clarendon Press.
- Bodfish, J.W., Crawford, T.W., Powell, S.B., e.a. (1995). Compulsions in adults with mental retardation: Prevalence, phenomenology, and comorbidity with stereotypy and self-injury. *American Journal on Mental Retardation*, 100, 183-192.
- Boer, H., Clarke, D.J., Webb, T., e.a. (1998). Het syndroom van Prader-Willi: van gen naar gedrag. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 108-114.
- Brewer, J., Levine, K., & Pober, B. (1995). Parental survey of psychiatric problems in the adult with Williams syndrome. *Genetic counseling: Medical, psychological and ethical aspects*, 6, 185.
- Brunner, H.G., Nelen, M.R., van Zandvoort, P., e.a. (1993). X-Linked borderline mental retardation with prominent behavioural disturbance: Phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *American Journal of Human Genetics*, 52, 1032-1039.
- Cassidy, S.B., & Schwartz, S. (1998). Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine*, 77, 140-151.
- Chow, L.Y., Waye, M.M.Y., Garcia-Barcelo, M., e.a. (1998). Velo-cardio-facial syndrome, schizophrenia and deletion at chromosome 22q11. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 184-188.
- Clarke, D.J. (1993). Prader-Willi syndrome and psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 163, 680-684.
- Clarke, D.J., Boer, H., Chung, M.C., e.a. (1996). Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40, 159-165.
- Collacott, R.A., Cooper, S.A., Branford, D., e.a. (1998). Behaviour phenotype for Down's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 172, 85-89.
- Cooper, S.A., & Collacott, R.A. (1994). Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's Syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 165, 399-403.
- DeVriendt, K., Swillen, A., & Fryns, J.P. (1996). Het velo-cardio-faciaal syndroom: een frequente genetische aandoening veroorzaakt door microdeleties in chromosoom 22q11. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 52, 511-521.
- Duncan, A.G. (1936). Mental deficiency and manic-depressive insanity. *Journal of Mental Sciences*, 82, 635-647.
- Dykens, E.M. (1995). Measuring behavioural phenotypes: Provocations from the 'New Genetics'. *American Journal on Mental Retardation*, 99, 522-532.
- Dykens, E.M., & Cassidy, S.B. (1996). Prader-Willi Syndrome. Genetic, behavioural, and treatment issues. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 5, 913-927.
- Einfeld, S.L., & Aman, M. (1995). Issues in the taxonomy of psychopathology in mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25, 143-167.

- Einfield, S.L., Tonge, B.J., & Florio, T. (1997). Behavioural and emotional disturbance in individuals with Williams syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 102, 45-53.
- Esquirol, E. (1845). *Mental Maladies: A treatise on insanity*. Hunt E.K. (red.) & trans. Philadelphia: Lea & Blanchard.
- Everman, D.B., & Stoudemire, A.S. (1994). Bipolar disorder associated with Klinefelter's syndrome and other chromosomal abnormalities. *Psychosomatics*, 35, 35-40.
- Finegan, J.A. (1998). Study of behavioural phenotypes: Goals and methodological considerations. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 148-155.
- Finucane, B.M., Konar, D., Haas-Givier, B., e.a. (1994). The spasmodic upper-body squeeze: A characteristic behaviour in Smith-Magenis syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36, 70-83.
- Flint, J., & Yule, W. (1994). Behavioural phenotypes. In M. Rutter, E. Taylor & L. Hersov (red.), *Child and Adolescent Psychiatry*, 3rd Edition (pp. 666-687). Oxford: Blackwell Scientific.
- Flint, J. (1998). Behavioural phenotypes: Conceptual and methodological issues. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 235-240.
- Franke P., Maier, W., Hautzinger, M., e.a. (1996). Fragile-x carrier females: Evidence for a distinct psychopathological phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, 64, 334-339.
- Freund, L.S., Reiss, A.L., Hagerman, R., e.a. (1992). Chromosome fragility and psychopathology in obligate female carriers of the fragile-x chromosome. *Archives of General Psychiatry*, 49, 54-60.
- Freund, L.S., Reiss, A.L., & Abrams, M.T. (1993). Psychiatric disorders associated with fragile-x in the young female. *Pediatrics*, 91, 321-329.
- Fryns, J.P. (1986). The female and the fragile-x. A study of 144 obligate female carriers. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 157-169.
- Gabreëls, B.A.T.F. (1998). *Vasopressin secretion disorders in diabetes insipidus, Prader-Willi syndrome and Wolfram syndrome*. Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Gordon, N. (1998). Some influences on cognition in early life: A short review of recent opinions. *European Journal of Paediatric Neurology*, 1, 1-5.
- Graaff, E. de (1996). *The fragile x syndrome. Complex behaviour of a simple repeat*. Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam.
- Greenberg, F., Lewis, R.A., Potocki, L., e.a. (1996). Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *American Journal of Medical Genetics*, 62, 247-254.
- Greer, M.K., Brown III, F.R., Pai, S., e.a. (1997). Cognitive, adaptive, and behavioural characteristics of Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 74, 521-525.
- Hack, W.W.M., ten Houten, R., Breslau-Siderius, E.J., e.a. (1997). Het Prader-Willi syndroom bij de jonge zuigeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2025-2028.
- Harris, J.C. (1995). *Developmental neuropsychiatry. Assessment, diagnosis, and treatment of developmental disorders*. Volume II. Oxford University Press, 1995.
- Hodapp, R.M., & Dykens, W.M. (1996). Mental retardation. In E.J. Mash & R.E. Barclay (red.), *Child Psychopathology* (pp. 362-389).
- King, B.H., Deantonio, C., McCracken, J.T., e.a. (1994). Psychiatric consultation in severe and profound mental retardation. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1802-1808.
- Kleczkowska, A., Kubien, E., Dmoch, D., e.a. (1990). Turner syndrome: II. Associated anomalies, mental performance and psychological problems in 218 patients diagnosed in Leuven in the period 1965-1989. *Genetic Counseling*, 1, 241-249.
- Lewis, K.E., Lubetsky, M.J., Wenger, S.L., e.a. (1995). Chromosomal abnormalities in a psychiatric population. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 60, 53-54.
- Lieshout, C.F.M. van, de Meyer, R.E., Curfs, L.M.G., e.a. (1998). Problem behaviours and personality of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Psychology*, 23, 111-120.
- Lund, J. (1988). Psychiatric aspects of Down's syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78, 369-374.
- Maes, B. (1993). *Het psychosociaal functioneren van volwassen mentaal gehandicapte mannen met het fragile-x syndroom*. Proefschrift, Katholieke Universiteit, Leuven.
- Marston, G.M., Perry, D.W., & Roy, A. (1997). Manifestations of depression in people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, 476-480.
- Matson, J.L., Kazdin, A.E., & Senatore, V. (1984). Psychometric properties of the psychopathology instrument for mentally retarded adults. *Applied Research in Mental Retardation*, 5, 81-89.
- Matson, J.L., Coe, D.A., Gardner, W.L., e.a. (1991). A factor analytic study of the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped Scale. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 553-557.
- Meins, W. (1994). *Psychische Störungen bei geistiger Behinderung – Prävalenz und psychopathologische Besonderheiten*. Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychopathologie und Psychotherapie, 42, 274-285.

- Meins, W. (1995). Symptoms of major depression in mentally retarded adults. *Journal of Intellectual Disability Research*, 39, 41-45.
- Murphy, K.C., Jones, R.G., Griffiths, E., e.a. (1998). Chromosome 22q11 deletions. An under-recognised cause of idiopathic learning disability. *British Journal of Psychiatry*, 172, 180-183.
- Myers, B.A., & Pueschel, S.M. (1991). Psychiatric disorders in persons with Down Syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 609-613.
- Neumärker, K.J., Dudeck, U., & Neumärker, U. (1996). Ist die periodische Psychose der Adoleszenz ein eigenständiges Krankheitsbild? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 64, 66-80.
- Nyhan, W.L. (1972). Behavioural phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society of Pediatric Research. *Pediatric Research*, 6, 1-9.
- Papoulos, D.F., Faedda, G.L., Veit, S., e.a. (1996). Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: Does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1541-1546.
- Paris, J. (1994). The etiology of borderline personality disorder: A biopsychological approach. *Psychiatry*, 57, 316-325.
- Perris, C. (1988). The concept of cycloid psychotic disorder. *Psychiatric Developments*, 1, 37-56.
- Pietz, J., Fätkenheuer, B., Burgard, P., e.a. (1997). Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics*, 99, 345-350.
- Plomin, R. (1995). Molecular genetics and psychology. *Current Directions in Psychological Science*, 4, 114-117.
- Plomin, R., Owin, M.J., & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviours. *Science*, 264, 1733-1739.
- Prasher, V.P. (1997). Psychotic features and effect of severity of learning disability on dementia in adults with Down syndrome: Review of literature. *British Journal of Developmental Disabilities*, 43, 85-92.
- Pulver, A.E., Nestadt, G., Goldberg, R., e.a. (1994). Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 476-478.
- Reid, A.H. (1972). Psychoses in adult mental defectives: I. Manic depressive psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 120, 205-212.
- Reid, A.H., Ballinger, B.R., & Heather, B.B. (1978). Behavioural syndromes identified by cluster analysis in a sample of 100 severely and profoundly retarded adults. *Psychological Medicine*, 8, 399-412.
- Reiss, A.L., Mazzocco, M.M.M., Greenlaw, R., e.a. (1995). Neurodevelopmental effects of X monosomy: A volumetric imaging study. *Annals of Neurology*, 38, 731-738.
- Rigaud-Monnet, A.S., & Bacaltchuck, J. (1993). Les troubles psychologiques et neuropsychiatriques au cours du syndrome de Turner. *Annales de Psychiatrie*, 8, 117-128.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., & Nichol森, K. (1995). Behaviour and the basal ganglia. *Advances in Neurology*, 65, 1-28.
- Sarimski, K. (1997). Behavioural phenotypes and family stress in three mental retardation syndromes. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 6, 26-31.
- Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Golding-Kushner, K.J., e.a. (1992). Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42, 141-142.
- Shprintzen, R.J. (1996). Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: Does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1541-1546.
- Skuse, D.H., James, R.S., Bishop, D.V.M., e.a. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387, 705-708.
- Smith, A.C.M., McGavran, L., & Waldstein, G. (1982). Deletion of the 17 short arm in two patients with facial clefts. *American Journal of Human Genetics*, 34, S:A410.
- Smith, A.C.M., Dykens, E., & Greenberg, F. (1998). Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del17p11.2). *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 186-191.
- Smits, A.P.T. (1996). *The fragile X syndrome: Genetic and diagnostic aspects*. Proefschrift, Katholieke Universiteit, Nijmegen.
- Stein, D.J., Keating, J., Zar, H.J., e.a. (1994). A survey of the phenomenology and pharmacotherapy of compulsive and impulsive-aggressive symptoms in Prader-Willi Syndrome. *Journal of Neuropsychiatry*, 6, 23-29.
- Sturmeijer, P. (1993). The use of DSM and ICD diagnostic criteria in people with mental retardation. A review of empirical studies. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 38-41.
- Swaab, D.F. (1997). Prader-Willi Syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatrica Scandinavica*, S423, 50-54.
- Swift, R.G., Sadler, D.B., & Swift, M. (1990). Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *The Lancet*, 336, 667-669.
- Swift, R.G., Perkins, D.O., Chase, C.L., e.a. (1991). Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 148, 775-779.
- Swillen, A., Fryns, J.P., Kleczkowska, A., e.a. (1993). Intelligence, behaviour and psychosocial development in Turner syndrome. *Genetic Counseling*, 4, 7-18.

- Swillen, A., DeVriendt, K., Legius, E., e.a. (1997). Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: A study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 34, 453-458.
- Teller, J.K., Russo, C., DeBusk, L.M., e.a. (1996). Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome. *Nature Medicine*, 2, 93-95.
- Thomaes, A.M.S., & Verhoeven, W.M.A. (1993). Gedragsstoornissen en een afwijkend geslachtschromosomenpatroon. *Acta Neuropsychiatrica*, 5, 15-18.
- Thompson, N.M., Gulley, M.L., Rogeness, G.A., e.a. (1994). Neurobehavioural Characteristics of CCG amplification status in fragile-X females. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 54, 378-383.
- Trevisa, J. (1988). *On the properties of things*. Oxford: Clarendon Press.
- Tuinier, S., & Verhoeven, W.M.A. (1995). Dimensional classification and behavioral pharmacology of personality disorders; a review and hypothesis. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 135-146.
- Tuinier, S., Verhoeven, W.M.A., Scherders, M.J.W.T., e.a. (1995). Neuropsychiatric and biochemical characteristics of x-linked MAO-A deficiency syndrome. A single case intervention study. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*, 11, 99-107.
- Tuinier, S., Verhoeven, W.M.A., & van Praag, H.M. (1996). Serotonin and disruptive behavior; A critical evaluation of the clinical data. *Human Psychopharmacology*, 11, 469-482.
- Turk, J., & Hill, P. (1995). Behavioural phenotypes in dysmorphic syndromes. *Clinical Dysmorphology*, 4, 105-115.
- Udwin, O., Yule, W., & Martin, N. (1987). Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 297-309.
- Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S., & Sijben, A.E.S. (1993). Biological and Pharmacological Aspects of Self-injurious Behavior. In R.J. Fletcher & A. Dosen (red.), *Mental Health Aspects of Mental Retardation* (pp. 291-324). New York: Lexington Books, Free Press McMillan Inc.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1997). Neuropsychiatric consultation in mentally retarded patients; a clinical report. *European Psychiatry*, 12, 242-248.
- Verhoeven, W.M.A., Curfs, L.M.G., & Tuinier, S. (1998). Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 455-462.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1999a). The psychopharmacology of challenging behaviours in developmental disabilities. In N. Bouras (red.), *Psychiatric and behavioural disorders in mental retardation*. Cambridge University Press, in press.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1999b). Serotonin_{1A} agonist buspirone in disruptive behaviour. *Acta Psychiatrica Belgica*, in press.
- Verhoeven W.M.A., Tuinier S., van den Berg, Y.W.M.M., e.a. (1999). Stress and self-injurious behaviour; hormonal and serotonergic parameters in mentally retarded subjects. *Pharmacopsychiatry*, 32, 13-20.
- Vries, L.B.A. de, van den Ouweland, A.M.W., Mohkamsing, S., e.a. (1998). Een grootschalig diagnostisch programma voor het fragile-x syndroom onder verstandelijk gehandicapten. I. Een epidemiologisch onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 1666-1671.
- Zimmerman, M., Stangl, D., & Coryell, W. (1985). The research diagnostic criteria for endogenous depression and the Dexamethasone Suppression Test: A discriminant function analysis. *Psychiatry Research*, 14, 197-208.

AUTEURS

W.M.A. VERHOEVEN en S. TUINIER zijn respectievelijk als zenuwarts/A-opleider en psychiater verbonden aan het Vincent van Gogh Instituut te Venray.

L.M.G. CURFS is als psycholoog werkzaam bij de Stichting Klinische Genetica te Maastricht.

Correspondentieadres: Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Stationsweg 46, 5803 AC Venray, telefoon: (0478) 527339, fax: (0478) 527110.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-1-1999.

SUMMARY Neuropsychiatric diagnostic procedures in people with learning disabilities – Description of psychopathological symptoms in mentally retarded subjects is of great heuristic value because of the increasingly observed regular association with a known genetic disorder as well as the heterogenous and atypical phenomenology. In psychiatric diagnostic procedures, it is assumed that symptoms can be put together in diagnostic entities with a presumed specific etiopathogenesis. In mentally retarded subjects, on the contrary, various syndromes with a specific genetic etiology present with a confusing array of psychiatric manifestations. The concept of behavioural phenotypes postulates a specific relationship between gene defect and behaviour, although considerable overlap between syndromes and differences within syndromes concerning behavioural manifestations are frequently observed. Since syndrome specific psychiatric disorders can be established too, the term psychopathological phenotype seems to be appropriate. The making of a psychiatric diagnosis is therefore a complex task which requires expertise on several domains. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 3, 151-163]

KEYWORDS behavioural phenotypes, diagnosis, etiology, mental retardation, psychopathological phenotypes