

# Autismespectrumstoornissen: oorzakelijke factoren

R.J. VAN DER GAAG

**DOEL** Exploratie van de state-of-the-art van onze kennis van autismespectrumstoornissen.

**METHODE** Literatuuronderzoek is verricht met behulp van Medline over de afgelopen tien jaar. Als trefwoorden zijn gebruikt autism, PDD en Asperger.

**RESULTATEN EN CONCLUSIE** Volgens het model van Morton & Frith (1995) voor ontwikkelingspsychopathologie, zouden autismespectrumstoornissen de gevarieerde klinische expressies zijn van een heterogene neurobiologische stoornis in het functioneren van het brein. Deze stoornissen zijn deels erfelijk bepaald, deels verworven, en hebben cognitieve disfuncties als gemeenschappelijk kenmerk. De heteronomie en heterogeniteit blijken echter nog veel groter omdat de neurocognitieve disfuncties van personen met autismespectrumstoornissen verre van homogeen blijken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 9, 549-558]

**TREFWOORDEN** autisme, pervasieve ontwikkelingsstoornis, syndroom van Asperger

‘Autisme’ is een misleidende term. Letterlijk betekent het woord ‘het geheel op zichzelf gericht zijn’. Velen staat hierbij een stereotiep beeld voor ogen, zoals in het *Van Dale groot woordenboek der Nederlandse taal* omschreven: ‘psychische stoornis waarbij de geneigdheid bestaat geheel in de eigen belevingswereld op te gaan en er geen overeenstemming is tussen de fantasieën en de werkelijkheid’. Dit cliché dekt echter slechts een fractie van wat tegenwoordig onder het begrip autisme wordt verstaan. Het is een verzamelterm voor de best beschreven en meest ingrijpende ontwikkelingsstoornis, die in het merendeel van de gevallen levenslang duurt. Onder de autismediagnose valt een aantal groepen, alle gekenmerkt door stoornissen in de wederkerige sociale relaties, in verbale en non-verbale communicatie, met daarnaast een beperkt repertoire van gedrag en interesses.

Om de huidige stand van zaken op het gebied

van autisme te schetsen is Medline geraadpleegd met als trefwoorden autism, PDD en Asperger. In de afgelopen tien jaar bleken meer dan tweeduizend wetenschappelijke peer-reviewed publicaties te zijn verschenen. Het is ondoenlijk deze alle te bespreken. Daarom is gekozen voor een overzicht rondom de historische ontwikkelingen, het klinische beeld, de oorzakelijke factoren en de vraag of autisme een neurocognitieve ontwikkelingsstoornis is. De hieruit voortvloeiende opvattingen over vroege herkenning, goede klinische diagnostiek en praktisch handelen komen in dit artikel niet aan bod.

## HISTORISCH PERSPECTIEF

De twee artikelen waarin de basis werd gelegd voor de diagnose ‘autisme’, zijn van de hand van Kanner (1943) en Asperger (1944).

Kanner schreef over ‘autistic disturbances of

*affective contact*. Deze beschrijving was nauwkeurig en atheoretisch. Kanner zag als de gezamenlijke noemer bij de elf kinderen uit zijn oorspronkelijke artikel hun gebrek aan ‘engagement’ in sociale contacten resulterend in ‘autistic aloneness’. Daarnaast noemde hij: een sterke hang naar gelijkblijvendheid; een fantastisch geheugen voor betekenisloze zaken; abnormale gevoeligheid voor sensorische prikkels (geluid, aanraking, pijn); taal- en spraakeigenaardigheden (mutisme, directe of uitgestelde echolalie); aanhoudende pronominale inversie (het over zichzelf spreken in de derde persoon); een neiging om taal heel letterlijk op te vatten; een beperkt en eenzijdig spelrepertoire; stereotiepe bewegingen; hyperfocalisatie op bepaalde voorwerpen (bv. lichtknopjes) of interesses; gehechtheid aan levenloze voorwerpen; en bij velen een extreme handigheid bij het laten tollen van voorwerpen of puzzelen. Kanner dacht dat deze kinderen intelligent waren, maar dat hun potentieel gemaskeerd werd. Hij wees op een ‘in aanleg aanwezige stoornis in het functioneren van de hersenen’. Helaas beschreef hij de ouders van deze kinderen als ‘kil en afstandelijk’. Dit was de opmaat tot psychodynamische theorieën, die tot de jaren zestig en in delen van zuidelijk Europa tot op heden als verklaringmodel gangbaar bleven.

Asperger (1944) schreef over ‘autistische Psychopathen im Kindesalter’. Ook hij wees op gebrekkig (oog)contact, weerstand tegen verandering en een scheve verhouding jongens-meisjes (4-9:1). Anders dan Kanner beschreef hij houderige, onhandige jongens, die al vroeg, maar plechtstatig spraken en aardden naar hun vaders. Asperger veronderstelde een familiale, al dan niet erfelijke belasting. Asperger bleef lang onbekend (Wing 1981).

Door de psychodynamische veronderstellingen bleef empirisch onderzoek drie decades uit. Een aantal auteurs, onder wie Rimland (1968), luidden de ommekeer in door de psychodynamische theorie te verwerpen en te wijzen op organische pathologie. Kolvin e.a. (1971) onderscheidden autisme en schizofrenie. Rutter e.a. (1994) postuleerden een organische oorzaak met

cognitieve uitingen. Hermelin & O’Connor (1970) toonden als eersten hersendisfuncties aan.

Maar de huidige visie op autisme als een klinische spectrumstoornis kwam vooral voort uit de *Camberwell study* (Wing & Gould 1979). Aanvankelijk zochten Wing & Gould naar de prevalentie van autisme op basis van de symptomen van Kanner die geoperationaliseerd waren door Creak (Rutter 1968). Met deze criteria lukte het om autisme te onderscheiden van andere stoornissen en ontwikkelingsretardatie. Zij stelden een prevalentie vast van 4,9/10.000. Deze prevalentie bleek wereldwijd praktisch overal identiek (wat een psychodynamische oorsprong hoogst onwaarschijnlijk maakte). Zij troffen echter wel vele ‘verwante gevallen’: casussen waar een aantal, maar niet alle, symptomen vastgesteld werden en ook casussen waar de uitingvorm van bijvoorbeeld de contactstoornissen anders was. Zij konden met een clusteranalyse drie dimensies vaststellen: stoornissen in de socialisatie (het ontwikkelen van wederkerige sociale relaties); stoornissen in de verbale en de non-verbale communicatie; en stoornissen in de ontwikkeling van de imaginatie/het verbeeldend vermogen. Deze kenmerken werden bevestigd in diverse replicatieonderzoeken (Shah e.a. 1982) en vormen de basis voor classificatienormen.

De prevalentie was toen 4,9/10.000 voor de ‘zuivere vorm van Kanner-autisme’, maar de prevalentie van de ‘verwante vormen’ was maar liefst 15/10.000. Inmiddels zijn de prevalentiecijfers (‘autisme’) gestegen (1966-1981: 4,4-4,9/10.000; 1982-1989: 7,7/10.000; 1990-1997: 9,6/10.000; 2001: 6,2 (Chakrabarti & Fombonne 2001); 6,7/1000! (Bertrand e.a. 2001)). De verklaring daarvan is niet eenduidig: komt autisme vaker voor (waarschijnlijk wel), wordt het beter onderkend, of weerspiegelen de cijfers verschuivingen in de classificatiesystematiek? Dit maakt autismespectrumstoornissen wel tot een ‘niet zo zeldzame stoornis’ (Gillberg & Wing 1999).

Morton & Frith (1995) hebben een model gepostuleerd om ontwikkelingsstoornissen op te vatten als producten van interacties tussen het

neurobiologische, neurocognitieve en gedragsmatige. Bij autismespectrumstoornissen is de huidige veronderstelling dat een verscheidenheid aan neurobiologische oorzakelijke factoren via een gezamenlijk patroon van cognitieve disfuncties leidt tot een waaier van klinische uitingsvormen.

#### EEN SPECTRUM VAN KLINISCHE UITINGSVORMEN

Autisme werd in 1980 in de DSM (American Psychiatric Association 1980) opgenomen als 'pervasieve ontwikkelingsstoornis' (*pervasive developmental disorder*, PDD). Momenteel omvatten de pervasieve ontwikkelingsstoornissen vijf classificaties (DSM-IV en DSM-IV-TR; American Psychiatric Association 1994, 2000): de autistische stoornis, de stoornis van Rett, de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd, de stoornis van Asperger en de pervasieve ontwikkelingsstoornis Niet Anderszins Omschreven (PDD-NOS; PDD *Not Otherwise Specified*). In dit artikel blijven de stoornis van Rett (Ellaway & Christodoulou 1999) en de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd (Malhotra & Gupta 1999, 2002) buiten beschouwing. Dit zijn regressieve ziektebeelden met een neurologische oorzaak, waarbij autistisch gedrag slechts een symptoom is. Voor de stoornis van Rett is bovendien onlangs een genetische marker (een mutatie in het *methyl-Cpg-binding protein*, MECP2) ontdekt (Percy 2000).

De autistische stoornis volgens de DSM De autistische stoornis (299.00 DSM-IV-TR) is het kernsyndroom. De uitingsvormen van de symptomen verschillen echter sterk per individu. Sommige kinderen zijn zeer in zichzelf gekeerd, anderen grenzeloos claimend in het contact. Geen van allen komt tot echte wederkerigheid. Voor de taal is er een soortgelijke waaier van uitingsvormen, van mutisme tot het oeverloos maar niet communicatief spreken. De klinische presentatie wisselt naar gelang de omstandigheden: thuis druk en grenzeloos – buitenshuis erg

afzijdig. Ook verandert het beeld met de leeftijd. Zo kan een in zichzelf gekeerde kleuter een eigenaardige aanklappende adolescent worden en zich ontwikkelen tot een starre volwassene met dwangmatige trekken. Een aanzienlijk deel van deze personen functioneert op verstandelijk-gehandicaptenniveau. Bij de lager functionerende mensen met autisme zijn de preoccupaties concreet: deuren, lichtknopjes, voorwerpen laten tolleren, en dergelijke.

Bij de stoornis van Asperger is er ook een eenzijdige contactname, weerstand tegen veranderingen en overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels. Om van deze stoornis te mogen spreken, moet de spraak op een normaal tijdstip tot ontwikkeling zijn gekomen, zij het niet of onvoldoende communicatief. Personen met het syndroom van Asperger zijn niet alleen sociaal houderig, maar vaak ook letterlijk. Zij vertonen 'kennispreoccupaties' (dinosauriërs, astronomie, enz.). De validiteit en de betrouwbaarheid van de stoornis van Asperger volgens de criteria van de DSM-IV is nog dubieus (Klin & Volkmar 1997). De oorspronkelijke casussen van Asperger zelf (Miller & Ozonoff 1997) kunnen hierdoor niet in deze categorie geclassificeerd worden, maar voldoen aan de criteria voor een autistische stoornis. In Angelsaksische en Scandinavische landen is 'Asperger' populair. In ons land krijgen 'verwante gevallen' meestal de noemer PDD-NOS. PDD-NOS is een restcategorie voor individuen met gedragskenmerken van autisme, die minder dan zes criteria halen. Familieonderzoeken laten ook 'milde varianten van autisme' zien (Bolton e.a. 1994): mensen met kenmerken op slechts een of twee van de categorieën van de triade, vaak zonder dat dit tot klinische problemen aanleiding geeft.

Voor de klinische praktijk is een te brede formulering verwarrend. Voorstellen voor een meer doelmatige definiëring zijn empirisch uitgewerkt (Buitelaar e.a. 1999a, b, c). In de recente 'textreview' van de DSM (American Psychiatric Association 2001) zijn de criteria voor PDD-NOS toegespitst. Bepaalde onderzoeksgroepen bestu-

deren PDD-NOS als één geheel (Luteijn e.a. 2000). Andere zoeken naar klinisch betekenisvolle subgroepen, zoals: de semantisch-pragmatische stoornissen (Rapin 1999); de multipele complexe ontwikkelingsstoornissen (MCDD) waar, naast de PDD-kenmerken, stoornissen in de regulatie van affecten en het denken op de voorgrond staan (Van der Gaag e.a. 1995; Paul e.a. 1999; Jansen e.a. 2000) – door anderen ook de *multiple impairment disorder* (MDI) genoemd (Kumra e.a. 1998).

De literatuur is eenduidig als het gaat om de differentiële diagnostiek, te weten: perceptuele stoornissen; primaire taalontwikkelingsstoornissen; selectief mutisme; ernstige (vroegkindelijke) affectieve en pedagogische verwaarlozing; en ten slotte het zeer zeldzame beeld van de kinderschizofrenie.

In de DSM-III stond de classificatie PDD op as II. In de DSM-IV is hij zonder nadere toelichting op as I geplaatst. Het voordeel van de as-II-classificatie is, dat het aangeeft dat de stoornis een grondpatroon vormt met een blijvende verankering in de persoonlijkheid. Op as I is er dan aandacht voor de veelvuldige comorbiditeit (angst, overbewegelijkheid, concentratieproblemen, (auto)agressief gedrag, obsessies, dwang- en stemmingstoornissen (Martin e.a. 1999).

Samenvattend kan men stellen dat de autismespectrumstoornissen weliswaar enkele basale gezamenlijke kenmerken hebben, maar dat de klinische presentatie ervan veelzijdig is, met veranderingen afhankelijk van de omstandigheden, het stadium van de ontwikkeling en het niveau van verstandelijk functioneren. Bovendien wordt het beeld gekleurd door een hoge comorbiditeit.

#### EEN SPECTRUM VAN OORZAKELIJKE FACTOREN

In 10 tot 15% van de gevallen is er bij autisme tevens sprake van een bekend ziektebeeld. Gillberg & Coleman (2000) noemen vele 'dubbele syndromen' op: chromosomale afwijkingen (o.m. syndroom van Angelman, Down-syndroom, fragile-X-syndroom, syndroom van Joubert,

Möbius-syndroom, velofaciale syndromen); autosomaal dominante ziekten (zoals tubereuze sclerose, neurofibromatose); erfelijke metabole stapelingsziekten (bv. fenyketonurie, mucopolysacharidoses); endocrinologische stoornissen (hypothyreoidie, hypothalamus-hypofyseafwijkingen); prenatale infecties (zoals congenitale rubella, herpes-simplex-encefalitis, cytomegalie); en vroege blootstelling aan toxische stoffen (foetaal alcoholyndroom, foetale blootstelling aan cocaïne, valproïnezuur, thalodamide, lood). Hierbij is steeds sprake van een hogere prevalentie van autisme dan bij de algemene bevolking: bijvoorbeeld een samenhang van 40% tussen autisme en tubereuze sclerose, en tot een verdrievoudigd risico bij congenitale rubella.

Hoe de relatie ligt tussen de hersenafwijkingen en de ontwikkeling van autisme is niet opgehelderd. Sommigen vermoeden een verband met de lokalisatie van de hersenafwijkingen. Bolton & Griffiths (1997) vonden in alle gevallen van autisme bij tubereuze sclerose tuberkels in de temporale kwabben.

Bij het merendeel van de casussen van autisme is er echter geen aantoonbare medische afwijking. Autismen ten gevolge van extreme verwaarlozing komt slechts zeer sporadisch voor (Rutter e.a. 1999). Familieonderzoek (Piven e.a. 1997) laat zien dat de incidentie van autisme bij broertjes en zusjes 20 tot 60 maal verhoogd is. Subtiele subklinische communicatiezwakte, sociale onhandigheid en stereotiepe gedragingen komen bij 12 tot 20% van de familieleden voor terwijl dat bij 1,6 tot 3,2% van de controlepersonen (familieleden van individuen met het syndroom van Down) het geval is. Dit suggereert dat er naast de klinische varianten nog zwakkere fenotypen bestaan. De erfelijke component in de transmissie van autisme is onderzocht in tweelingonderzoek. De concordantie bij eeneiige (monozygote, MZ) tweelingen ligt aanzienlijk hoger dan bij twee-eiige (dizygote, DZ) tweelingen (Steffenburg e.a. 1989: 91% bij MZ versus 0% bij DZ). Deze evidentie versterkt het vermoeden van een genetische factor, waar overigens meerdere genen

bij betrokken zijn. De fenotypische expressie hangt niet alleen af van de genen op zich (dan zou de concordantie bij MZ-tweelingen immers 100% zijn), maar moet het resultaat zijn van complexe interacties tussen verschillende genen. Het is nog niet bekend hoeveel genen bij de transmissie betrokken zijn, maar verschillende onafhankelijke groepen wijzen naar kandidaat-loci op gen 7q31-35, 15q11-13 en 16p13-3 (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium 1998).

Met betrekking tot epigenetische fenomenen zijn er diverse discussies over de betrokkenheid van virussen en mazelenvaccinatie (Wakefield e.a. 1998). Er bestaan suggestieve gevalbeschrijvingen, maar deze doorstaan de toets van de empirie niet (Fombonne 1998). Hierbij is het wel de vraag of het gerechtvaardigd is om – in het licht van de enorme klinische en oorzakelijke heterogeniteit – louter op statistische gronden hypothesen die misschien voor een specifieke subgroep relevant zijn, volledig te verwerpen.

Er bestaan dus veel aanwijzingen voor hersendisfuncties als oorzaak van autisme. Post mortem onderzoeken en neuroimaging-onderzoeken hebben kandidaat-regio's geïdentificeerd. Kemper & Bauman (1998) veronderstelden vroege celmigratiestoornissen op basis van verhoogde celdensiteiten in de hippocampus, de nuclei amygdalae en het limbische systeem, en minder Purkinje-cellen en resten van foetale circulatie in de kleine hersenen. Bailey e.a. (1998) konden deze hypothese niet bevestigen. In hun onderzoek viel op dat de breinen groot waren. Kanner (1943) had hier al aan gerefereerd. Recente onderzoeken bevestigen dat er in 14 tot 30% van de gevallen sprake is van een vergrote hoofdomtrek (Fombonne e.a. 1998). MRI-onderzoeken (Piven e.a. 1996) toonden een vergroting van het hersenvolume aan, maar niet verdeeld over het gehele brein. De frontale kwabben waren niet vergroot. De betekenis van een groot brein bij mensen met autisme is nog niet duidelijk. In statische neuroimaging-onderzoeken (Rumsey & Ernst 2000) zijn verschillende mogelijke locaties van defecten gevonden: hypoplasieën van de vermis van het

cerebellum; afwijkingen in het limbische systeem; afwijkingen in de pariëtale gebieden; en abnormale prefrontale structuren. Recente dynamische technieken (Ernst & Rumsey 2001) tonen aan dat het niet zozeer om structurele afwijkingen gaat, maar dat de informatieverwerking trager, over meer schakels en minder effectief verloopt dan bij controlepersonen. Dergelijke onderzoeken worden in de nabije toekomst gemakkelijker en kunnen leiden tot onderzoek naar fundamentele ontwikkelingsmechanismen. Een fraai voorbeeld zijn de onderzoeken naar afwijkend kijkgedrag bij adolescenten met autisme (Klin e.a. 2002a). Zij blijken niet naar de ogen, maar naar minder informatieve bewegende delen zoals de mond te kijken.

#### EEN NEUROCOGNITIEVE ONTWIKKELINGSSTOORNIS?

De dynamische beeldvormingonderzoeken suggereren dat de neurobiologische basis voor autisme ligt in afwijkende of minder effectieve informatieverwerking, vooral van de sociale informatie. Het 'sociale brein' bij individuen met autisme is minder functioneel. Hermelin & O'Connor (1970) constateerden dat mensen met autisme tekortschieten in betekenis verlenen, verbanden leggen en abstraheren. In hun sociaal-cognitieve functioneren onderscheiden individuen met autisme zich – ongeacht het niveau van verstandelijk functioneren. Uit psychofysiologische onderzoek blijkt dat mensen met autisme moeite hebben met het reguleren van hun 'arousal' (Van Engeland 1984). Ook verloopt de visuele en auditieve informatieverwerking (*event-related potential, ERP*) afwijkend (Kemner e.a. 1999), zeker als het gaat om gewenning (habituatie). Technische verschillen in meetopstellingen maken replicaties moeilijk. Deze onderzoeken zijn ook moeilijk vergelijkbaar door uiteenlopende controlegroepen en doordat IQ-verschillen dikwijls veronachtzaamd worden.

Aanvankelijk concentreerden psychologische onderzoeken zich op het niveau van verstan-

delijk functioneren. Een laag IQ voorspelde een matige uitkomst. Maar IQ-profielen van individuen binnen het autistische spectrum blijken niet eenduidig, maar overwegend disharmonisch met visueel-ruimtelijke uitschieters en zwakheden op cognitieve flexibiliteit en sociaal inzicht (Siegel e.a. 1996). Hobson & Lee (1998) experimenteerden met herkenning van emotie in gezichtsuitdrukkingen. Individuen met autisme hebben hier moeite mee, wat zij in verband brachten met een verminderd vermogen tot empathie. Wimmer & Perner (1983) focusten op bepaalde complexe cognities ('false belief'). In de inmiddels klassieke test *Sally and Anne*, weet Sally niet dat in haar afwezigheid de knikker die zij in een mandje achter liet, door Anne verplaatst is. Kinderen jonger dan een mentale leeftijd van vier veronderstellen dat Sally de knikker zal zoeken waar hij nu ligt en niet waar zij denkt, veronderstelt dat hij is. Het merendeel van de kinderen met autisme met een mentale leeftijd van boven de vier slagen er niet in om deze test goed te doen. Wimmer & Perner zochten de verklaring niet in de herkenning, maar op een metacognitief niveau ('mentalizing'). Baron-Cohen e.a. (zie Baron-Cohen 1991) opperden de hypothese dat het individuen met autisme aan een 'theory of mind' (TOM) ontbreekt. Deze 'mindblindness' zou de sociaal-emotionele en de communicatieve problemen kunnen verklaren. Deze bevindingen werden gerepliceerd, maar er is ook gegronde kritiek. De vraag of het niet ontwikkelen van een theory of mind niet louter een uiting is van een vertraagde taalontwikkeling, wordt gepareerd. Happé (1995) liet zien dat ook verbaal sterke kinderen met autisme TOM-testen niet goed volbrengen, terwijl kinderen met taalontwikkelingsproblemen, maar zonder sociaal-emotionele aanpassingsproblemen geen moeite hebben met TOM. Het niet slagen in de TOM-testen blijkt echter niet specifiek voor autisme (Buitelaar e.a. 1998). Bovendien slagen individuen met autisme en een hoger IQ er wel degelijk in om de TOM te maken zonder dat zij in het leven van alle dag veel sociale empathie laten zien.

Er zijn bovendien nog fundamentele vragen (Rutter 1999): Hoe zou de theory of mind die pas in het vierde levensjaar tot uiting komt, het autisme dat zich al veel eerder manifesteert, kunnen verklaren? Bovendien kan TOM de sociale en communicatieve problemen misschien verklaren, maar niet het beperkte en starre repertoire van interesses en gedragingen. Hiervoor zouden veel vroegere stoornissen in de ontwikkeling in het spel moeten zijn. Dit bracht een aantal onderzoekers (Mundy e.a. 1989) ertoe om hele vroege stappen in de socialisatie te onderzoeken: bijvoorbeeld de 'gedeelde aandacht' (joint attention). Deze fundamentele ontwikkelingsstap vindt normaliter plaats in de tweede helft van het eerste levensjaar. Baby's vertonen een volgreactie als de volwassene wijst en gaan zelf al gauw 'informatief wijzen'. Kinderen waar autisme vermoed wordt, blijken zelf niet te wijzen en als zij wel naar de moeder kijken, lijken zij de boodschap niet van haar gezicht af te lezen (Swettenham 1998). Deze experimenten, gekoppeld aan de bevindingen over de rol van de nuclei amygdalae bij de herkenning van emoties en gezichtsuitdrukkingen en de verminderde reactiviteit hiervan bij mensen met autisme (Adolphs e.a. 2002) hebben hernieuwde belangstelling voor de door Hobson onderzochte emotieherkenning gewekt. Bovendien is het ontbreken van het vermogen tot 'gedeelde aandacht' tot in de volwassenheid manifest (Klin e.a. 2002b).

Toch bieden TOM, het uitblijven van joint attention, en de gebrekkige emotieherkenning onvoldoende verklaring voor de rigiditeit en de preoccupaties. Twee neuropsychologische theorieën pogen dit wel te verklaren: de 'executive functioning' (Liss e.a. 2001) en de 'central coherence' (Happé e.a. 2001). Veel mensen met autisme hebben grote problemen met het plannen en organiseren van gedrag, kunnen niet goed profiteren van feedback om hun gedrag bij te stellen, en missen de cognitieve flexibiliteit om zich snel aan wisselende omstandigheden aan te passen, zij blijven hangen in 'saillante, vaak irrelevante' details (Bailey e.a. 1996). Dit onvermogen om het geheel te overzien en te zeer detailgericht te

blijven denken, past bij een zwakke central coherence. Het onderzoek waar deze theorieën op gebaseerd zijn, vertoont echter methodologische problemen. Bovendien zijn executive-functioning-problemen en een zwakke centrale coherentie allerminst specifiek voor autisme. Zij komen voor bij schizofrenie, fenylketonurie, de obsessieve compulsieve stoornis, het syndroom van Gilles de la Tourette, aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis, de ziekte van Parkinson en bij verstandelijke handicaps (Baron-Cohen 1997).

## CONCLUSIE

Onder 'autismespectrumstoornissen' wordt een heteronome en heterogene groep van ontwikkelingsstoornissen verstaan. In de afgelopen twee decennia is duidelijk geworden dat het gaat om een fundamentele ontwikkelingsstoornis van basale cerebrale functies, in een minderheid van de gevallen te herleiden naar een chromosomale afwijking of een zéér vroege verworven cerebrale disfunctie. In het merendeel van de gevallen betreft het de fenotypische expressie van een genetische kwetsbaarheid, waarbij meerdere genen betrokken zijn.

De classificatiesystemen hebben de onderkenning van deze stoornissen op gedragsmatig niveau bevorderd. Maar zijn de kliniek en het onderzoek hiermee voldoende gebaat? Het is maar de vraag of alle gevallen binnen het autistische spectrum dezelfde aanpak behoeven. Door deze gedragsmatige classificatie wordt het onderzoek misschien een richting opgestuurd waarvan later blijkt dat er op een ander niveau sprake is van heterogeniteit. Er is immers vooralsnog niet één verklaringmodel op neurocognitief niveau voor de informatieverwerkingsproblemen, de sociale en communicatieve problemen en de inflexibiliteit van individuen met autisme. Gecombineerde neuropsychologische en beeldvormende onderzoeken leveren belangrijke bijdragen aan een beter begrijpen van de (dis)functionele profielen. Ofschoon niet specifiek voor autisme, leveren de inzichten in het neuropsychologische

functioneren een wezenlijke bijdrage voor het klinisch denken en handelen.

Voortschrijdend inzicht in de autismespectrumstoornissen zal de komende jaren de praktijk van screening, vroege herkenning, diagnostiek en classificatie, maar vooral van behandeling en begeleiding vorm gaan geven.

✍ Met dank aan de heer F. Boer en mevr. C. Gevers voor het meedenken en de inspirerende commentaren en aan het Veldwijk Research Instituut, Meerkanten GGZ.

## LITERATUUR

- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 14, 1264-1274.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, text revision* (4de, herziene versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Asperger, H. (1944). Die autistische Psychopathen im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136.
- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., e.a. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, 121, 889-905.
- Bailey, A., Phillips, W., & Rutter, M. (1996). Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 89-126.
- Baron-Cohen, S. (1991). The development of a theory of mind in autism: deviance and delay? *Psychiatric Clinics of North America*, 14, 33-51.
- Baron-Cohen, S., & Swettenham, J. (1997). Theory of mind in autism: its relationship to executive function and central coherence. In D. Cohen & F.R. Volkmar (Red.), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (2de druk, pp. 880-893). New York: Wiley & Sons.
- Bertrand, J., Mars, A., Boyle, C., e.a. (2001). Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*, 108, 1155-1161.

- Bolton, P.F., & Griffiths, P.D. (1997). Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *The Lancet*, 349, 392-395.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., e.a. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.
- Buitelaar, J.K., & van der Gaag, R.J. (1998). Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 911-999.
- Buitelaar, J.K., van der Gaag, R., Klin, A., e.a. (1999a). Exploring the boundaries of pervasive developmental disorder not otherwise specified: analyses of data from the DSM-IV Autistic Disorder Field Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 33-43.
- Buitelaar, J.K., van der Wees, M., Swaab-Barneveld, H., e.a. (1999b). Theory of mind and emotion-recognition functioning in autistic spectrum disorders and in psychiatric control and normal children. *Development and Psychopathology*, 11, 39-58.
- Buitelaar, J.K., van der Wees, M., Swaab-Barneveld, H., e.a. (1999c). Verbal memory and Performance IQ predict theory of mind and emotion recognition ability in children with autistic spectrum disorders and in psychiatric control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 869-881.
- Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *Journal of the American Medical Association*, 285, 3093-3099.
- Ellaway, C., & Christodoulou, J. (1999). Rett syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *Journal of Paediatric Child Health*, 35, 419-426.
- Engeland, H. van. (1984). The electrodermal orienting response to auditory stimuli in autistic children, normal children, mentally retarded children, and child psychiatric patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14, 261-279.
- Ernst, M., & Rumsey, J.M. (2001). *Functional neuroimaging in child psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fombonne, E. (1998). Epidemiology of Autism and related conditions. In F.R. Volkmar (Red.), *Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 32-63). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fombonne, E., & Chakrabarti, S. (2001). No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*, 108, E58.
- Fombonne, E., Roge, B., Claverie, J., e.a. (1999). Microcephaly and macrocephaly in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 113-119.
- Gaag, R.J. van der, Buitelaar, J., van den Ban, E., e.a. (1995). A controlled multivariate chart review of multiple complex developmental disorder. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 34, 1096-1106.
- Gillberg, C., & Coleman, M. (2000). *The Biology of Autistic syndromes* (3de druk). Cambridge: Cambridge University Press.
- Gillberg, C., & Wing, L. (1999). Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 399-406.
- Happé, F. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child development*, 66, 843-855.
- Happé, F., Briskman, J., & Frith, U. (2001). Exploring the cognitive phenotype of autism: weak 'central coherence' in parents and siblings of children with autism: I. Experimental tests. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 299-307.
- Hermelin, B., & O'Connor, N. (1970). *Psychological experiments with autistic children*. New York: Pergamon Press.
- Hobson, R.P. (1991). Methodological issues for experiments on autistic individuals' perception and understanding of emotion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1135-1158.
- Hobson, R.P., & Lee, A. (1998). Hello and goodbye: a study of social engagement in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 117-127.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 7, 571-578.
- Jansen, L.M., Gispen-de Wied, C.C., van der Gaag, R.J., e.a. (2000). Unresponsiveness to psychosocial stress in a subgroup of autistic-like children, multiple complex developmental disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 753-764.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kemner, C., van der Gaag, R.J., Verbaten, M., e.a. (1999). ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 781-789.
- Kemper, T.L., & Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 645-652.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., e.a. (2002a). Defining and quantifying the social phenotype in autism. *American Journal of Psychiatry*, 159, 895-908.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., e.a. (2002b). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as



- predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59, 809-816.
- Klin, A., & Volkmar, F.R. (1997). Asperger's Syndrome. In D.J. Cohen & F.R. Volkmar (Red.), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 94-122). New York: John Wiley & Sons.
- Kolvin, I., Ounsted, C., Humphrey, M., e.a. (1971). Studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 118, 385-395.
- Kumra, S., Jacobsen, L.K., Lenane, M., e.a. (1998). 'Multidimensionally impaired disorder': is it a variant of very early-onset schizophrenia? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 91-99.
- Liss, M., Fein, D., Allen, D., e.a. (2001). Executive functioning in high-functioning children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 261-270.
- Luteijn, E.F., Serra, M., Jackson, S., e.a. (2000). How unspecified are disorders of children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified? A study of social problems in children with PDD-NOS and ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9, 168-179.
- Malhotra, S., & Gupta, N. (1999). Childhood disintegrative disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 491-498.
- Malhotra, S., & Gupta, N. (2002). Childhood disintegrative disorder. Re-examination of the current concept. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 11, 108-114.
- Martin, A., Scahill, L., Klin, A., e.a. (1999). Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 923-931.
- Miller, J.N., & Ozonoff, S. (1997). Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 247-251.
- Morton, J., & Frith, U. (1995). Casual Modeling: a structural approach to developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D.J. Cohen (Red.), *Developmental Psychopathology. Volume I, Theory and Methods* (pp. 357-390). New York: John Wiley & Sons.
- Mundy, P., Sigman, M., & Kasari, C. (1990). A longitudinal study of joint attention and language development in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 115-128.
- Paul, R., Cohen, D., Klin, A., e.a. (1999). Multiplex developmental disorders. The role of communication in the construction of a self. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 8, 189-202.
- Percy, A.K. (2000). Genetics of Rett syndrome: properties of the newly discovered gene and pathobiology of the disorder. *Current Opinions in Pediatrics*, 12, 589-595.
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., e.a. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 530-536.
- Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., e.a. (1997). Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154, 185-190.
- Rapin, I. (1999). Appropriate investigations for clinical care versus research in children with autism. *Brain Development*, 21, 152-156.
- Rimland, B. (1968). On the objective diagnosis of infantile autism. *Acta Paedopsychiatrica*, 35, 146-161.
- Rumsey, J.M., & Ernst, M. (2000). Functional neuroimaging of autistic disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 6, 171-179.
- Rutter, M. (1968). Concepts of autism: a review of research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 9, 1-25.
- Rutter, M. (1999). The Emanuel Miller Memorial Lecture 1998. Autism: two-way interplay between research and clinical work. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 169-188.
- Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., e.a. (1999). Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 537-549.
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., e.a. (1994). Autism and known medical conditions: myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 311-322.
- Shah, A., Holmes, N., & Wing, L. (1982). Prevalence of autism and related conditions in adults in a mental handicap hospital. *Applied Research in Mental Retardation*, 3, 303-317.
- Siegel, D.J., Minshew, N.J., & Goldstein, G. (1996). Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 389-406.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., e.a. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405-416.
- Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Charman, T., e.a. (1998). The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and nonsocial stimuli in autistic, typically developing, and nonautistic developmentally delayed infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 747-753.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., e.a. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351, 637-641.

- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, 103-128.
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*, 11, 115-129.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9, 11-29.

AUTEUR

R.J. VAN DER GAAG is psychiater en als hoogleraar klinische kinder- & jeugdpsychiatrie verbonden aan het Academisch Centrum Kinder- & Jeugdpsychiatrie Oost-Nederland - UMCN St. Radboud te Nijmegen.  
Correspondentieadres: prof. dr. R.J. van der Gaag, Academisch Centrum Kinder- & Jeugd Psychiatrie, UMC St Radboud, Reinier Postlaan 12, 6525 GC Nijmegen.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-3-2003.

SUMMARY

Autism spectrum disorder: causality – R.J. van der Gaag –

*AIM* To review the recent literature on autism spectrum disorders and summarise the current state of our knowledge.

*METHOD* The literature published over the last ten years was reviewed with the help of Medline, using as key words autism, PDD and Asperger.

*RESULTS AND CONCLUSION* According to the model for developmental psychopathology (developed by Morton & Frith in 1995) autism spectrum disorders can be regarded as the clinical expressions of a heterogeneous neurobiological disorder that affects the functioning of the brain. The conditions are partly hereditary and partly acquired and in general are characterised by neurocognitive dysfunctioning. However, the neurocognitive evidence does not support this hypothesis since the neurocognitive dysfunctions in individuals with autism spectrum disorders are far more heterogeneous than has been supposed hitherto.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45(2003)9, 549-558]

*KEY WORDS* Asperger syndrome, autistic disorder, pervasive child development disorders