

Recente ontwikkelingen in het onderzoek van autisme II: neurobiologie

door J.K. Buitelaar

Samenvatting

Er is communis opinio dat autistische stoornissen een biologische basis hebben met een heterogene en variërende etiologie. Autopsie-studies beschrijven als consistente bevinding vooral een afname in Purkinje cellen in het cerebellum. Neuroanatomisch onderzoek wijst eveneens op afwijkingen in de achterste schedelgroeve, of op selectieve subcorticale stoornissen van limbisch systeem of basale ganglia. Event-related potential studies laten zien dat autisten moeite hebben met de verwerking van complexe en nieuwe informatie, zowel van auditief als visueel karakter. In 30% van de gevallen is sprake van hyperserotoninemie. De specificiteit van veel van deze bevindingen is echter laag.

Inleiding

De meeste onderzoekers zijn het erover eens dat de autistische stoornissen een biologische basis hebben met een heterogene en variërende etiologie. Er is geen verband met een specifieke pre- of postnatale gebeurtenis, maar wel met verminderde perinatale optimaliteit in globale zin (DeMeyer e.a. 1981; Gillberg en Gillberg 1983; Green e.a. 1984; Mason-Brothers e.a. 1987; Bryson e.a. 1989). Autisme komt in verhoogde frequentie voor tegelijk met of bij ziektes die tot functiestoornissen in het centrale zenuwstelsel leiden zoals rubella, cytomegalie, toxoplasmose, postnatale herpes infecties, stoornissen in de lactaat en purine stofwisseling, hydrocephalus, Rett-syndroom, Moebius syndroom, spierdystrofie van Duchenne en het De Lange syndroom (review Coleman en Gillberg 1985). In verhoogde mate worden bij autisten 'minor physical signs' gevonden, verminderde visus en gehoor, hypotonie, achterstanden in lengte en gewichtsonwikkeling en vertraagde ontwikkeling van de hand preferentie (Coleman en Gillberg 1985; Campbell e.a. 1980; Prior 1987). De betekenis van deze bevindingen is echter beperkt, doordat genoemde lichamelijke ziekten en afwijkingen ook in verhoogde mate voorkomen bij mentale retardatie zonder autisme.

Nadere exploratie van de relatie tussen afwijkingen in het centraal zenuwstelsel en autistische symptomatologie kan plaatsvinden via meer *lokaliserende* of via meer *functionele* benaderingen. Strategieën in het opsporen van structurele lokale defecten zijn autopsie, CT-scan en NMR-onderzoek.

Autopsie

Autopsische studies hebben een groot aantal neuronale afwijkingen gerapporteerd bij autisme. De meest consistente bevinding over verschillende studies is een afname van het aantal Purkinje cellen in het cerebellum (Ritvo e.a. 1986; Bauman en Kemper 1985; Bauman 1986, 1987; Kemper 1988; Darby 1976). Er zijn ook structurele afwijkingen waargenomen in de hippocampus, amygdala en corpora mammillaria, en verlies van granulaire cellen in het cerebellum en neuronen van cerebellaire kernen (Bauman en Kemper 1985). In andere studies echter werden geen afwijkingen gevonden (Williams e.a. 1980; Coleman e.a. 1985).

CT-scan onderzoek

Bij CT-scan onderzoek is de belangrijkste consistente bevinding ventrikelvergroting met vooral verwijding van de linker temporale hoorn of verwijding van de vierde ventrikel. Er worden veel specifieke afwijkingen gevonden, het meest bij de lager functionerende mentaal gretardeerde autisten (Hier e.a. 1978, 1979; Damasio e.a. 1980; Caparulo e.a. 1981; Campbell e.a. 1982; Gillberg en Svendsen 1983; Tsai e.a. 1983; Hoshino e.a. 1984; Bauman e.a. 1985). In een aantal CT-studies van latere datum, waarin zorgvuldiger geselecteerde en gediagnosticeerde autistische patiënten onderzocht werden, werden echter geen of slechts geringe afwijkingen gevonden (Rosenbloom e.a. 1984; Prior e.a. 1984; Creasey e.a. 1986; Rumsey e.a. 1988; Balottin e.a. 1989).

Een belangrijke technische verbetering is toegepast door Jacobson e.a. (1988). Zij hebben CT-scans van 9 volwassen autisten geanalyseerd met een computerprogramma om (verschillen in) regionale radio-dichtheid te meten. Zij vonden dat de autisten, vergeleken met een controlegroep, een significant grotere derde ventrikel hadden en lagere dichtheden van de nucleus caudatus. Deze bevindingen, die uiteraard gerepliceerd dienen te worden in grotere groepen, kunnen wijzen op selectieve subcorticale stoornissen bij autisme.

NMR-onderzoek

NMR-studies zijn alle van zeer recente datum en hebben zich primair gericht op 'hoog functionerende' autisten. Men constateerde cerebel-

laire afwijkingen (Courchesne e.a. 1987), hypoplasie van de neo-cerebellaire lobuli 6 en 7 (Courchesne e.a. 1988), hypoplasie van de pons (Gaffney e.a. 1988) en verwijding van de vierde ventrikel (Gaffney e.a. 1987a, b; Gaffney en Tsai 1987) en afwijkingen van de prefrontale structuren, namelijk vergrote voorhoorns, vergrote laterale ventrikels, en afwijkingen van de nucleus lentiformis (Gaffney e.a. 1989). In andere studies konden deze bevindingen niet gerepliceerd worden (Garber e.a. 1989; Ekman e.a. 1989b). Ten slotte werden bij 7 volwassen autisten (uit een groep van 13) afwijkingen gevonden van de cerebrale cortex die kunnen passen bij een defecte migratie van neuronen in de eerste twee zwangerschapstrimesters (Piven e.a. 1990).

Samenvattend geven de resultaten van het lokaliserende onderzoek aan dat er op neuroanatomisch vlak verschillende groepen autistische patiënten in het spel zijn. Bij een subgroep autisten lijken er aanwijzingen te zijn voor vooral (geringe) afwijkingen in de achterste schedelgroeve met pathologie van het cerebellum en de hersenstam. In andere subgroepen worden morfologische veranderingen gevonden, ofwel in subcorticale gebieden die waarschijnlijk delen omvatten van het limbisch systeem en de basale ganglia, ofwel in corticale gebieden. Natuurlijk hoeven de discrepanties tussen de verschillende lokaliserende studies niet noodzakelijk verklaard te worden door verschillen in de samenstelling van de onderzoeksgroepen. Het is niet alleen mogelijk maar zelfs waarschijnlijk dat verschillen in meettechniek, wijze van afbeelden en apparatuur ook een deel van de discrepanties kunnen verklaren. Het is echter zeer de vraag of de beschreven bevindingen van autopsie, CT-scan en NMR-onderzoek enigszins specifiek zijn voor autisme. Immers, er zijn ook veel niet-autistische (geretardeerde) patiënten beschreven met dit soort afwijkingen (zie b.v. Nasrallah en Coffman 1985). Over de hele linie bezien is de opbrengst van het lokaliserende onderzoek tot dusver mager.

Onder de meer functionele benadering zijn te rangschikken PET-scanning, EEG-onderzoek, psychofysiologisch onderzoek van aandachts- en informatieverwerkingsprocessen middels event-related potentials (ERP) studies en biochemisch onderzoek.

PET-scans

De eerste resultaten van PET-scan studies bieden nog geen duidelijk beeld. Horwitz e.a. (1988) vergeleken correlaties tussen regionale cerebrale metabole ratio's voor glucose. Zij vonden subcorticale functiestoornissen met stoornissen in de interactie tussen frontale/pariëtale gebieden en het neostriatum en de thalamus. Het is van belang op te merken dat deze laatste hersengebieden betrokken zijn bij de regulatie van selectieve attentie (zie onder). Andere onderzoeken daarentegen constateerden geen verschillen in cerebraal metabolisme tussen autisten

en controlepatiënten (Rumsey e.a. 1985; Herold e.a. 1986; Heh e.a. 1989). Dit kan terug te voeren zijn op de aanpak die in PET-scan studies tot dusverre is toegepast, namelijk onderzoek van cerebraal metabolisme 'in rust' bij volwassen autisten. Betere mogelijkheden om specifieke functionele afwijkingen aan het licht te brengen is waarschijnlijk onderzoek bij autistische jongeren al dan niet in combinatie met specifieke neuropsychologische taken.

EEG-onderzoek

De resultaten van EEG-onderzoek wijzen ofwel in de richting van dysfuncties van de temporaal kwab bij patiënten met partieel complexe epilepsie ofwel in de richting van talrijke (10-83%) aspecifieke afwijkingen (Itil e.a. 1976; Small 1975; Waldo e.a. 1978; DeLong e.a. 1981; Schneble 1984; Tsai e.a. 1985).

Psychofysiologisch onderzoek

Meer inzicht in aandachts- en informatieverwerkingsprocessen kan verkregen worden met psychofysiologisch onderzoek. Een veel gebruikte parameter voor informatieverwerkingsonderzoek is de oriëntatie-reactie (OR, zie Sokolov 1963). De OR is het proces dat optreedt wanneer organismen met nieuwe stimuli worden geconfronteerd. Aan de OR kunnen 3 componenten worden onderscheiden, namelijk (1) een autonome component, onder andere te meten in de vorm van de huidgeleidingsreactie (skin conductance reaction, de SCR), (2) een motorische component (te meten via registratie van de oogbewegingen) en (3) een corticale component (te meten via ERP's).

SCR

Huidgeleidingsreacties van autisten zijn onderzocht na zowel auditieve als visuele stimulatie in een achttal studies (review Van Engeland e.a. 1991). Autisten blijken of hyporesponsief te zijn in de eerste trial (op de eerste stimulus) bij stimuli van matige intensiteit (Van Engeland e.a. 1991) of een vertraagde habituatie te tonen op stimuli van lage intensiteit (James en Barry 1984). Beide bevindingen wijzen op problemen in de verwerking van 'novelty'.

Oogbewegingsonderzoek

In de enige studie waarin deze motorische component van de OR is gemeten bleek een verkorte fixatietijd op non-task stimuli, maar geen verschil in fixatietijd op taak stimuli (Verbaten e.a. 1991).

ERP's

Vooral auditieve en in mindere mate visuele stimulatie is toegepast in ERP-onderzoek bij autisme. We beperken ons tot de effecten op twee componenten van de ERP, namelijk op: (a) de P 300, een positieve golf met een latentietijd van 300 ms of meer. De P 300 kan als een cognitieve component beschouwd worden, i.e. de P 300 fluctueert in latentietijd en amplitude afhankelijk van de cognitieve evaluatie van de betekenisverlening aan de stimulus (Donchin 1981); en (b) de Nc, een negatieve golf met de grootste amplitude over de frontale cortex en een latentietijd van 350 tot 1000 ms. De Nc is vooral een 'novelty' indicator.

Auditieve stimuli. Er zijn geen afwijkingen gevonden in hersenstam ERP's. Met andere woorden, er zijn geen defecten in de vroege, zogenaamd sensorische fase van het auditieve waarnemingsproces (review Courchesne 1987; Roelofs 1987; Grillon e.a. 1989). Bij het meten van de corticale reacties op auditieve ERP's kwam naar voren dat bij autisten de amplitude van de P 300 op nieuwe prikkels veel kleiner is (Novick e.a. 1979, 1980; Martineau e.a. 1981; LeLord e.a. 1982; Niwa e.a. 1983; Courchesne e.a. 1984, 1985; Dawson e.a. 1986; Oades e.a. 1988; Courchesne e.a. 1989; Ciesielski e.a. 1990). Ook de amplitude van de Nc is bij autisten veel kleiner of zelfs positief (Courchesne 1987; Courchesne e.a. 1989; Ciesielski e.a. 1990).

Visuele stimuli. De resultaten van ERP-onderzoek na visuele stimulatie zijn minder eenduidig. Geen verschillen in de P 300 amplitude (pariëtaal gemeten) vonden Courchesne e.a. (1985) en Pritchard e.a. (1987), wel een verschil vonden Novick e.a. (1980). Courchesne e.a. (1989) vonden wel een verschil in P 300 amplitude na visuele stimulatie (pariëtaal gemeten) maar dit verschil was veel kleiner dan het verschil na auditieve stimulatie. In een zorgvuldig opgezette studie (drie controlegroepen, registratie van visuele fixatietijd, taak en niet-taak conditie, enkelvoudige en complexe stimulus, ook occipitale registratie, single-trial analyse) vonden Utrechtse onderzoekers wel een verminderde amplitude van de P 300, namelijk in de taak conditie (met maximaal verschil occipitaal), in de niet-taak conditie op de complexe stimulus, en in een oriëntatie-habituatie paradigma op de 'recovery' (second novelty) stimulus (Roelofs 1987; Verbaten e.a. 1991). De amplitude van de Nc na visuele stimulatie was eveneens significant lager bij autisten (Courchesne 1987; Verbaten e.a. 1991; Ciesielski e.a. 1990).

Een belangrijke uitbreiding van het ERP-onderzoek is het gebruik van laterale elektrodenregistratie. Een afwijkende activatie van beide hersenhelften, een stoornis in de functionele lateralisatie dus, is in verband gebracht met autisme (Dawson 1987). Volgens Dawson kan de combinatie van stoornissen in verbale communicatie enerzijds en de

vaak meer intacte visuo-spatieële vaardigheden anderzijds berusten op een dysfunctioneren van de linker hemisfeer en/of een verminderde of vertraagde lateralisatie. (Deze hypothese is moeilijk te rijmen met de tekorten in emotie-recognitie – zie deel I – die meer wijzen in de richting van rechter hemisfeer dysfunctioneren.) Eerste aanwijzingen voor een afwijkende lateralisatie zijn in elk geval gevonden door Dawson e.a. (1986, 1988) en Oades e.a. (1988).

Samengevat geeft het psychofysiologisch informatieverwerkingsonderzoek aan dat autisten tekorten tonen in de verwerking van complexe, nieuwe en taak-relevante informatie. Deze tekorten kunnen niet verklaard worden vanuit perifere zintuiglijke factoren, en passen ook niet bij globale maturatieachterstanden. De gevonden afwijkende ERP-patronen zijn modaliteitsspecifiek, en aangetoond voor auditieve en visuele stimuli. Nadere analyse van de ERP- en SCR-data geeft aan dat deze tekorten in de verwerking van novelty niet berusten op een structureel capaciteitsprobleem inzake stimulus detectie of oriëntatie reactie (Courchesne 1987; Van Engeland e.a. 1991). Met andere woorden, het lijkt niet zo te zijn dat autisten geen novelty kunnen detecteren of verwerken, maar ze doen het (vaak) niet. Deze ERP-bevindingen hebben wel vooral betrekking op hoog functionerende autisten (IQ boven 70), het gaat om groepseffecten, en er is sprake van interindividuele variatie.

Voor de toekomst is het belangrijk het ERP-onderzoek uit te breiden met (1) registraties via laterale elektrodes, (2) stimulatie via andere zintuiglijke modaliteiten (dan de auditieve en visuele modaliteit) en onderzoek via cross-modaliteitsparadigma's, (3) variatie van taak- en stimulus parameters met zoeken van aansluiting bij sociaal-cognitief en emotie-recognitie onderzoek (zie deel I), (4) de opbouw van een dataset met psychofysiologische normgegevens betreffende leeftijd en geslacht (Van Engeland 1990), en (5) familiair-genetische strategieën.

Biochemisch onderzoek

We beperken ons hier tot de bespreking van afwijkingen in de serotonine en dopamine stofwisseling. Voor afwijkingen van (neuro-)endocriene parameters zie Buitelaar (1989).

Serotonine. Bij ruim 30% van de autisten wordt hyperserotoninemie gevonden (review Minderaa 1985). Recent onderzoek heeft dit nogmaals bevestigd (Geller e.a. 1988; Minderaa e.a. 1989; Abramson e.a. 1989). Deze hyperserotoninemie persisteert ten minste 1 jaar of langer (Minderaa 1985; Minderaa e.a. 1989). Drie mogelijke achtergronden of oorzaken van deze hyperserotoninemie zijn onderzocht, namelijk toegenomen serotonine synthese, verminderde serotonine katabolisme en (toegenomen) opslag door de bloedplaatjes, de belangrijkste bron van

bloed serotonine (Anderson 1987). Voor de eerste twee mogelijkheden is geen empirische evidentie gevonden, onderzoek naar de derde mogelijkheid is gaande.

De hyperserotoninemie is echter niet specifiek voor autisme en voldoet op dit moment niet aan voorwaarden een biologische marker te zijn: (1) hyperserotoninemie wordt gevonden bij circa 50% van de mentaal geretardeerden (Partington e.a. 1973); (2) binnen de autistische groep is er geen relatie gevonden tussen een verhoogd bloed serotonine en de (aard of ernst van de) symptomatologie, met als uitzondering de studie van Kuperman e.a. (1987) waarin echter sprake is van sampling-bias doordat vooral patiënten met ernstiger vormen van autisme in de studie zijn opgenomen; (3) ook het verband tussen het IQ en het bloed serotonine is niet duidelijk, er is wel een verband bij Campbell e.a. (1975), niet in andere studies (Cook e.a. 1988); (4) bloed serotonine spiegels tonen een grote spreiding die, in combinatie met een grote spreiding bij controlegroepen, het moeilijk maakt een cut-off point vast te stellen; (5) ook verschillen in bepalingstechniek tussen diverse laboratoria bemoeilijken een eenduidige afgrenzing; (6) een hoge bloed serotonine spiegel is mogelijk familiair of genetisch bepaald; segregatie wordt gevonden in families van autisten met een hyperserotoninemie, ook bij niet-autistische familieleden (Kuperman e.a. 1985; Abramson e.a. 1989).

Verder is de relatie tussen de (perifere) bloed serotonine spiegel en centrale serotonerge mechanismen onduidelijk (Minderaa 1985). Via een neuro-endocriene provocatietest werd bij een zevental autistische jong volwassenen een hypofunctie gevonden van centrale serotonerge systemen. Er bleek een negatieve correlatie tussen perifere en centrale serotonerge parameters (McBride e.a. 1989).

Dopamine. Bij een subgroep autistische kinderen zijn (licht) verhoogde HVA concentraties in de liquor gevonden (Cohen e.a. 1977). HVA is de belangrijkste metabooliet van dopamine. Er bleek een relatie tussen deze verhoogde HVA concentratie en de hoeveelheid stereotypieën en motorische hyperactiviteit. De bevinding van verhoogde HVA liquor concentraties bij autisten is nadien tweemaal bevestigd (Gillberg e.a. 1983; Gillberg en Svennerholm 1987). Winsberg e.a. (1980) echter vonden geen verschillen in liquor HVA concentraties. Waarschijnlijk is er niet sprake van een voor autisme specifieke biochemische bevinding. Verhoogde liquor HVA concentraties worden ook gevonden bij andere psychiatrische beelden waarbij sprake is van motorische symptomatologie (syndroom van Gilles de la Tourette, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit).

Wat betreft meer perifere indices van de dopamine stofwisseling hebben Franse onderzoekers uit Tours bij herhaling verhoogde HVA waarden in de urine bij autisten gevonden (LeLord e.a. 1978; Garreau e.a. 1980, 1988; Martineau e.a. 1984; Garnier e.a. 1983). Slechts in een geval

(Garreau e.a. 1980) was de HVA uitscheiding in de urine gecorrigeerd met de ernst van de symptomatologie. Minderaa e.a. (1989) vonden evenwel geen verhoogde HVA urine uitscheiding noch afwijkingen van andere perifere indices van de dopamine stofwisseling bij autisten. Replicatie van de Franse bevinding door andere laboratoria is gewenst. De tegenstrijdige bevindingen van verschillende laboratoria tot dusverre kunnen berusten op verschillen in de samenstelling van de proefgroep autisten (leeftijd, wijze van diagnostiseren), dietaire factoren, of op verschil in de gebruikte bepalingstechniek.

Slotopmerkingen

In hoeverre werpen de resultaten van het neurobiologisch onderzoek nieuw licht op de eerder beschreven sociaal-affectieve en sociaal-cognitieve tekorten van autisten?

Voordat deze vraag beantwoord kan worden, moet bedacht worden dat het autistische syndroom het best beschreven lijkt te worden vanuit de combinatie van meerdere factoren, te weten een defect van het sociaal-affectieve contact (met inbegrip van tekorten op het terrein van non-verbale communicatie, spelgedrag en sociale cognitie), een defect van de receptieve en expressieve taalontwikkeling en een globale mentale retardatie factor (Goodman 1989). Wisselende gradaties van ernst van deze stoornissen bepalen het resulterende klinische beeld. Het is aannemelijk dat de neurobiologische achtergrond voor elk van deze defecten verschilt.

De resultaten van het neurofysiologische informatieverwerkingsonderzoek sluiten het best aan bij het onderzoek van sociaal gedrag en sociale cognitie. Wanneer autisten specifiek moeite hebben met de verwerking van complexe of nieuwe (auditieve of visuele) informatie kan verondersteld worden dat ze juist extra moeite hebben met sociale en affectief geladen stimuli. Immers, sociale stimuli, i.e. informatie over gedrag, emoties, gelaatsexpressies, verbale en non-verbale communicatie, zijn gekenmerkt door een hoge mate van complexiteit, 'novelty' en onvoorspelbaarheid (Dawson en Lewy 1989a). Samenhangende hypothesen over de relatie tussen stoornissen in informatieverwerking en de socio-emotionele tekorten van autisten zijn reeds geformuleerd (Dawson en Lewy 1989a, b) en dienen verder getoetst te worden. Emotieherkenning bij voorbeeld lijkt (in de klassieke situatie) vooral een rechter hemisfeeractiviteit te zijn (Campbell 1982). Dit maakt onderzoek naar het verband tussen emotie-recognitie problemen en lateralisatiestoornissen wenselijk en boeiend (Benowitz e.a. 1983; Davidson 1984).

Moeilijker te integreren zijn de bevindingen van het biochemisch en neuroanatomisch onderzoek. De gevonden afwijkingen lijken vooralsnog tamelijk aspecifiek en hebben niet de kwaliteit van biologische markers. Verder is de relatie met de klinische symptomatologie ondui-

delijk. Biochemisch en neuroanatomisch onderzoek geven meer uitsluitsel over de globale mentale retardatie factor dan over de sociaal-affectieve en taal defecten. Het meest belovend lijken de morfologische afwijkingen van subcorticale gebieden (de basale ganglia en limbisch systeem) en cerebellaire structuren. Immers, deze subcorticale gebieden zijn betrokken bij de planning en organisatie van het gedrag, en bij verwerking van en (emotionele) betekenisverlening aan binnenkomende informatie. Verder spelen neo-cerebellaire structuren een rol bij het aanleren en uitvoeren van complexe cognitieve en motorische operaties (Leiner e.a. 1986). Wanneer zou blijken dat de genoemde neuroanatomische bevindingen wel degelijk meer specifiek zijn voor autisme, dan sluiten ze aan bij de tekorten in informatieverwerking en emotieherkenning en bij de stoornissen in de organisatie en planning van het gedrag die bij autisten zijn beschreven. De verschillende stukjes van de legpuzzel 'autisme' zouden dan opeens verrassend goed in elkaar gaan passen.

Literatuur

- Abramson, R.K., H.H. Wright, R. Carpenter, W. Brennan, O. Lumpuy, E. Cole en S.R. Young (1989), Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 397-407.
- Anderson, G.M. (1987), Monoamines in autism: an update of neurochemical research on a pervasive developmental disorder. *Medical Biology*, 65, 67-74.
- Balottin, U., M. Bejor, A. Cecchini, A. Martelli, S. Palazzi en G. Lanzi (1989), Infantile autism and CT brain-scan findings: specific versus nonspecific abnormalities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 109-118.
- Bauman, M. (1987), Limbic involvement in a second case of early infantile autism. *Neurology*, 37, 147.
- Bauman, M. (1986), Developmental cerebellar anomalies: a consistent finding in early infantile autism. *Neurology*, 36, 190.
- Bauman, M.L., M. Lemay en R.A. Bauman (1985), Computerized tomographic (CT) observations of the posterior fossa in early infantile autism. *Neurology*, 35 (suppl.), 247.
- Bauman, M.L., en T.L. Kemper (1985), Histoanatomic observation of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35, 866-874.
- Bryson, S.E., I. Smith en D. Eastwood (1989), Obstetrical optimality in autistic children. *Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 418-422.
- Buitelaar, J.K. (1989), Vroegkinderlijk autisme en neuropeptiden. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 31, 185-201.
- Campbell, R. (1982), The lateralisation of emotion: a critical review. *International Journal of Psychology*, 17, 211-229.
- Ciesielski, K.T., E. Courchesne en R. Elmasian (1990), Effects of focused selective attention tasks on event-related potentials in autistic and normal individuals. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75, 207-220.
- Coleman, M., en C. Gillberg (1985), *The biology of the Autistic Syndromes*. Praeger, New York.
- Coleman, P.D., J. Romano, L. Lapham en W. Simon (1985), Cell counts in cerebral

- cortex of an autistic patient. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15, 245-255.
- Cook, E.H., B.L. Leventhal en D.X. Freedman (1988), Serotonin and measured intelligence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 553-559.
- Courchesne, E. (1987), A neurophysiological view of autism. In: E. Schöpler en G.B. Mesibov (red.), *Neurobiological Issues in Autism*, 285-324. Plenum Press, New York.
- Courchesne, E., A.J. Lincoln, R. Yeung-Courchesne, R. Elmasian en C. Grillon (1989), Pathophysiologic findings in nonretarded autism and receptive developmental language disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 1-17.
- Courchesne, E., R. Yeung-Courchesne, G.A. Pless, J.R. Hesselink en T.L. Jernigan (1988), Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*, 318, 1349-1354.
- Courchesne, E., R. Yeung-Courchesne, G.A. Press, J.R. Hesselink en T.L. Jernigan (1987), Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. *Archives of Neurology*, 44, 335-341.
- Creasy, H., J.M. Rumsey, M. Schwartz, R. Dura, J.L. Rapoport en S.I. Rapoport (1986), Brain morphometry in autistic men as measured by volumetric computed tomography. *Archives of Neurology*, 43, 669-672.
- Damasio, H., R.G. Maurer, A.R. Damasio en H.C. Chui (1980), Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Archives of Neurology*, 37, 504-510.
- Davidson, R.J. (1984), Affect, cognition and hemispheric specialization. In: C.E. Izard, J. Kagan en R.B. Zajonc (red.), *Emotions, Cognition & Behavior*, 320-365. Cambridge University Press, Cambridge.
- Dawson, G. (1987), The role of abnormal hemispheric specialization in autism. In: E. Schöpler en G.B. Mesibov (red.), *Neurobiological Issues in Autism*. Plenum Press, New York.
- Dawson, G., en A. Lewy (1989a), Reciprocal subcortical-cortical influences in autism: the role of attentional mechanisms. In: G. Dawson (red.), *Autism. Nature, Diagnosis and Treatment*, 144-174. Guilford Press, New York.
- Dawson, G., en A. Lewy (1989b), Arousal, attention and the socioemotional impairments of individuals with autism. In: G. Dawson (red.), *Autism. Nature, Diagnosis and Treatment*, 49-73. Guilford Press, New York.
- Dawson, G., C. Finley, S. Philips, L. Galpert en A. Lewy (1988), Reduced P3 amplitude of the event-related potential: its relationship to language ability in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 493-504.
- Dawson, G., C. Finley, S. Philips en L. Galpert (1986), Hemispheric specialization and the language abilities of autistic children. *Child Development*, 57, 1440-1453.
- DeMeyer, M., J.N. Hingten en R.K. Jackson (1981), Infantile autism reviewed: a decade of research. *Schizophrenia Bulletin*, 7, 388-451.
- Ekman, G., P. de Chateau, L.-O. Wahlund, H. Sellden en L. Wetterberg (1989b), Children with infantile autism investigated by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the International Conference on the Experimental Biology of the Autistic Syndromes*, 29-31 maart, Durham U.K.
- Gaffney, G.R., S. Kuperman, L.Y. Tsai, S. Minchin en M.H. Khatib (1987b), Mid-sagittal magnetic resonance imaging of autism. *British Journal of Psychiatry*, 151, 831-833.

- Gaffney, G.R., S. Kuperman, L.Y. Tsai en S. Minchin (1989), Forebrain structure in infantile autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 534-537.
- Gaffney, G.R., S. Kuperman, L.Y. Tsai en S. Minchin (1988), Morphological evidence for brainstem involvement in infantile autism. *Biological Psychiatry*, 24, 578-586.
- Gaffney, G.R., en L.Y. Tsai (1987), Magnetic resonance imaging of high level autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 423-432.
- Gaffney, G.R., L.Y. Tsai, S. Kuperman en S. Minchin (1987a), Cerebellar structure in autism. *American Journal of the Diseases of Children*, 141, 1330-1332.
- Garber, H.J., E.R. Ritvo, L.C. Chin, V.J. Griswold, B.S. Kashanian, B.J. Freeman en W.H. Oldendorf (1989), A magnetic resonance imaging study of autism: normal fourth ventricle size and absence of pathology. *American Journal of Psychiatry*, 146, 532-534.
- Geller, E., A. Yuwiler, B.J. Freeman en E. Ritvo (1988), Platelet size, number and serotonin content in blood of autistic, childhood schizophrenic and normal children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 119-126.
- Gillberg, C., L. Svennerholm en C. Hamilton-Hellberg (1983), Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13, 383-396.
- Gillberg, C., en J. Gillberg (1983), Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal period. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13, 153-166.
- Goodman, R. (1989), Infantile autism: a syndrome of multiple primary deficits? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 409-424.
- Grillon, C., E. Courchesne en N. Akshoomoff (1989), Brainstem and middle latency auditory evoked potentials in autism and developmental language disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 255-267.
- Heh, C.W., R. Smith, J. Wu, E. Hazlett, A. Russell, R. Asarnow, P.E. Tanguay en M. Buchsbaum (1989), Positron emission tomography of the cerebellum in autism. *American Journal of Psychiatry*, 146, 2.
- Herold, S., R.S.J. Frackowiak, A. Le Couteur, M. Rutter en P. Howlin (1986), Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 5 (suppl.), S189-S190.
- Horwitz, B., J. Rumsey, C. Grady en S. Rapoport (1988), The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Archives of Neurology*, 45, 567-582.
- Jacobsen, R., A. Le Couteur, P. Howlin en M. Rutter (1988), Selective subcortical abnormalities in autism. *Psychological Medicine*, 18, 39-48.
- James, A.L., en R.J. Barry (1984), Cardiovascular and electrodermal responses to simple stimuli in autistic, retarded and normal children. *International Journal of Psychophysiology*, 2, 179-193.
- Kuperman, S., J.H. Beeghly, T. Burns en L.Y. Tsai (1987), Association of serotonin concentration to behavior and IQ in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 133-140.
- Kuperman, S., J.H. Beeghly, T. Burns en L.Y. Tsai (1985), Serotonin relationships of autistic probands and their first degree relatives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 24, 186-190.
- Leiner, H.C., A.L. Leiner en R.S. Dow (1986), Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavior & Neurosciences*, 100, 443-454.

- Mason-Brothers, A., E.R. Ritvo, B. Guze, A. Mo, B.J. Freeman, S.J. Funderburk en P. Schroth (1987), Pre-, peri- en postnatal factors in 181 autistic patients from single and multiple incidence families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 39-42.
- McBride, P.A., G.M. Anderson, M.E. Hertzog, J.A. Sweeney, J. Kream, D.J. Cohen en J.J. Mann (1989), Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 213-221.
- Minderaa, R.B., G.M. Anderson, F.R. Volkmar, G.W. Akkerhuis en D.J. Cohen (1989), Neurochemical study of dopamine functioning in autistic and normal subjects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 190-194.
- Minderaa, R.B. (1985), *Neurochemical Aspects of Infantile Autism*. Thesis. Erasmus University, Rotterdam.
- Nasrallah, H.A., en J.A. Coffman (1985), Computerized tomography in psychiatry. *Psychiatric Annals*, 15, 175-178.
- Oades, R.D., M.K. Walker, L.B. Geffen en L.M. Stern (1988), Event-related potentials in autistic and healthy children on an auditory reaction time task. *International Journal of Psychophysiology*, 6, 25-37.
- Piven, J., M.L. Berthier, S.E. Starkstein, E. Nehme, G. Pearlson en S. Folstein (1990), Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *American Journal of Psychiatry*, 147, 734-739.
- Prior, M.R. (1984), Developing concepts of autism: the influence of experimental cognitive research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 4-16.
- Pritchard, W.S., N. Raz en G.J. August (1987), Visual augmenting/reducing and visual P 300 in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 231-242.
- Ritvo, E.R., B.J. Freeman, A.J. Scheibel, T. Duong, H. Robinson, D. Guthrie en A. Ritvo (1986), Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC research report. *American Journal of Psychiatry*, 143, 862-866.
- Roelofs, J.W. (1987), *Verwerking van visuele informatie bij autistische kinderen*. Thesis, RU Utrecht.
- Rumsey, J.M., R. Duara, C. Grady, J.L. Rapoport, R.A. Margolin, S.I. Rapoport en N.R. Cutler (1985), Brain metabolism in autism. *Archives of General Psychiatry*, 42, 448-455.
- Rumsey, J.M., H. Creasey, J.S. Stapanek, R. Dorwart, N. Patronas, S.D. Hamburger en R. Duara (1988), Hemispheric asymmetries, fourth ventricular size and cerebellar morphology in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 127-137.
- Sokolov, E.N. (1963), Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annual Review of Physiology*, 25, 545-580.
- Tsai, L.Y., C.G. Jacoby en M.A. Stewart (1983), Morphological and cerebral asymmetries in autistic children. *Biological Psychiatry*, 18, 317-327.
- Tsai, L.Y., M.C. Tsai en G.J. August (1985), Brief report: implication of EEG diagnosis in the subclassification of infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15 (3), 339-344.
- Van Engeland, H., J.W. Roelofs, M.N. Verbaten en J.L. Slangen (1991), Abnormal electrodermal reactivity to novel visual stimuli in autistic children. *Psychiatry Research* (in druk).
- Verbaten, M.N., J.W. Roelofs, H. van Engeland, J.L. Kenemans en J.L. Slangen

- (1991), Abnormal visual event-related potentials of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (in druk).
- Williams, R.S., S.L. Hauser en D.P. Purpura (1980), Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Archives of Neurology*, 37, 749-753.

Summary: Recent developments in Autism research II: neurobiology

Most investigators agree that autistic disorders have a biological basis with a heterogeneous and varying etiology. Autopsy studies report as the most consistent finding a decrease in the number of Purkinje cells in the cerebellum. Neuroanatomic research as well underscores abnormalities in the posterior cranial fossa, or selective subcortical abnormalities of the limbic system or basal ganglia. Event-related potential studies reveal that autistic subjects are deficient in the processing of complex and new information, either when visually or auditory stimulated. Hyperserotoninemia is found in 30% of the cases. The specificity of most findings is low, however.

Met dank aan prof. dr. H. van Engeland en prof. dr. J.M. van Ree voor hun commentaar op een eerdere versie, en aan Grace Postma voor de secretariële ondersteuning.

De volledige lijst referenties kan bij de auteur worden opgevraagd.

De auteur is als kinder- en jeugdpsychiater werkzaam op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-7-1991.