

Vroegkinderlijk autisme en neuropeptiden

door J.K. Buitelaar

Samenvatting

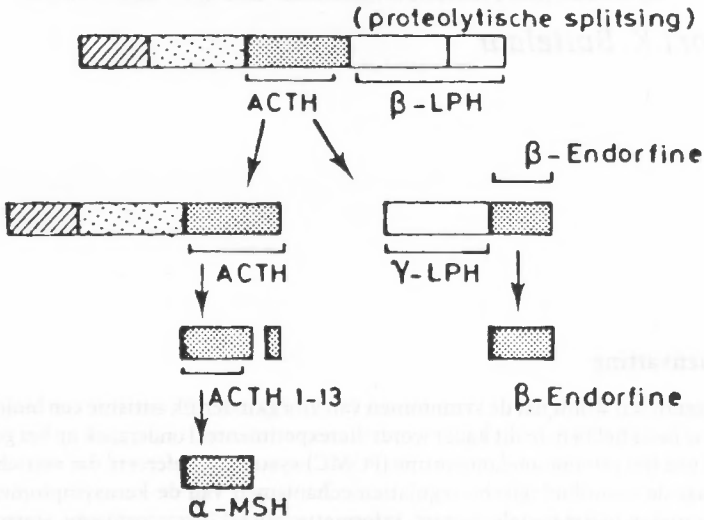
Aangenomen wordt dat de symptomen van vroegkinderlijk autisme een biologische basis hebben. In dit kader wordt dierexperimenteel onderzoek op het gebied van het pro-opiomelanocortine (POMC)-systeem gerefereerd dat verricht is naar de neurobiologische regulatiemechanismen van de kernsymptomen (stoornissen in het sociale contact, informatieverwerkingsstoornissen, stereotiepgedrag) van autisme. De door Panksepp opgestelde neuro-endocriene hypothese betreffende autisme wordt besproken. Een wijziging hiervan wordt voorgesteld die meer in overeenstemming is met de resultaten van het dierexperimenteel onderzoek. Verondersteld wordt dat er sprake is van een verstoring in het functioneel antagonisme van stukken van het POMC-molecuul, namelijk van bèta-endorfine enerzijds, en ACTH-fragmenten anderzijds. Tot slot wordt kort nagegaan of neuro-endocrien onderzoek bij autistische kinderen steun oplevert voor genoemde hypothese.

Inleiding

Vroegkinderlijk autisme is een van de neuropsychiatrische syndromen op de kinderleeftijd. Hoewel de meeste onderzoekers aannemen dat autisme een biologische basis heeft (Prior 1987; Rutter en Schöpler 1987), is het in feite niet bekend waaruit deze basis bestaat. We zullen in dit artikel een aantal neuro-endocriene hypothesen die op grond van dierexperimenteel onderzoek zijn opgesteld ten aanzien van de biologische basis van autisme bespreken en becommentariëren. Voordien staan we stil bij de vraag of er geschikte diermodellen bestaan voor autisme en aan welke voorwaarden deze diermodellen dienen te voldoen. Centraal staat de oorspronkelijk door Panksepp (1979) geformuleerde hypothese over het neuropeptiderge systeem. We zullen een wijziging van deze hypothese voorstellen die meer in overeenstemming lijkt met de resultaten van het dierexperimenteel onderzoek. Ten slotte gaan we kort na of, en zo ja, in hoeverre deze neuro-endocriene hypothesen kunnen steunen op empirische evidentie, verkregen in onderzoek bij autistische kinderen zelf.

Slechts met de neuropeptiden, behorende tot het zogenaamde pro-

Figuur 1: vroegkinderlijk autisme en neuropeptiden



biosynthese van β -Endorfine en α MSH uit pro-opiomelanocortine
(Gewijzigd naar O'Donohue en Dorsa 1982)

opiomelanocortine-systeem (POMC), een onderdeel van het neuro-endocriene systeem (figuur 1), zullen we ons hier bezighouden. Het voorloper molecuul POMC wordt gesynthetiseerd in de nucleus arcuatus, en via peptiderge neuronen getransporteerd naar het limbisch systeem, de hypofyse en de hersenstam. Van het POMC worden afgesplitst ACTH, en ACTH-fragmenten (waaronder het α -MSH = ACTH 1-13) en het β -LPH. Het β -LPH levert het β -endorphine, waar de andere endorfines uit kunnen ontstaan. (Voor overzicht en referenties betreffende de neuropeptiden en endorfines zie De Wied en Jolles 1982.)

Autisme

In de herziene DSM-III classificatie van de kinderpsychiatrische syndromen op de kindereleeftijd en in de adolescentie wordt kinderlijk autisme ingedeeld in de groep van de 'pervasive developmental disorders' die genoteerd worden op as II (DSM-III-R, American Psychiatric Association 1987). Hierin komt duidelijk een geleidelijke verschuiving in de visie op autisme tot uiting, namelijk van ontwikkelingspsychose naar ontwikkelingsstoornis die zowel het sociale, het cognitieve, het sensorisch-motorische als het psychologische terrein omvat. Zoals Rutter en Schöpler (1987) opmerken ligt het accent hierbij veel meer op de afwijkingen en de ontsporingen dan op de vertragingen in de ontwikkeling.

Evidentie voor een biologische basis van autisme wordt geleverd vanuit verschillende richtingen, zoals erfelijkheidsonderzoek (Folstein en Rutter 1977, 1988; Ritvo 1982, 1985); onderzoek naar perinatale complicaties (b.v. Gillberg en Gillberg 1983); EEG onderzoek (Tsai e.a. 1985); event-related evoked response onderzoek (Roelofs 1987); CT-scan onderzoek (Campbell e.a. 1982; Prior e.a. 1984); chromosomaal onderzoek (fragile-X, Blomquist e.a. 1984) en gegevens over het vóórkomen van autisme tegelijk met of na een veelheid aan andere ziektes die tot stoornissen leiden in het functioneren van het centrale zenuwstelsel zoals rubella (Chess 1977), cytomegalie, toxoplasmose (Stubbs e.a. 1984).

Basaal defect?

Voordat we ons buigen over de vraag naar een geschikt diermodel voor autisme, dienen we ons af te vragen: is er een kernstoornis, een basaal defect bij autisme van waaruit als verklarend principe de veelheid aan symptomen en verschijnselen kan worden gerangschikt, verklaard en begrepen? We weten dit niet! Toch is het een aantrekkelijke en voor de hand liggende gedachte een basaal defect te veronderstellen. Het is evenwel niet noodzakelijk de aanwezigheid van één basaal defect aan te nemen. Meerdere basale stoornissen zouden, eventueel in combinatie, aanwezig kunnen zijn. Het voordeel van deze laatste veronderstelling is dat de heterogeniteit van het autisme als klinisch syndroom zo beter zou kunnen worden verklaard. Drie visies zijn actueel met betrekking tot een mogelijke kernstoornis op grond van empirisch onderzoek.

1. Er bestaat primair een sociaal-affectief defect. Recent bestaat opnieuw een toenemende belangstelling voor de sociaal-affectieve stoornissen van autistische kinderen (Van Engeland e.a. 1985; Cohen e.a. 1986; Volkmar e.a. 1986; Fein e.a. 1986). In feite is weinig bekend over hoe autistische kinderen zich in sociale situaties concreet gedragen, waaruit hun sociale tekorten precies bestaan, en hoe de ontwikkeling van sociale bindingen en attachmentgedrag bij autistische kinderen verloopt. Wel is duidelijk dat autistische kinderen reciprociteit missen in hun contacten. Dat wil zeggen, er is geen 'over-en-weer' karakter. Van Engeland e.a. (1985) constateerden in dit verband dat autistische kinderen niet beschikten over 'verwijzende communicatie'. Gebaren bij voorbeeld als ja-knikken en nee-schudden ontbraken nageenough in hun gedragsrepertoire. In plaats hiervan hebben autisten een gedragsstelsel dat normale kinderen niet hebben, namelijk stereotiep rigide gedrag.

2. Bij autisme bestaat primair een stoornis in informatieverwerkingsprocessen (Roelofs 1987). Deze stoornissen kunnen neurofysiologisch via evoked potentials onderzoek geobjectiveerd worden. Autistische kinderen hebben extra veel moeite met de verwerking van

nieuwe prikkels ('novelty') en met complexe prikkels. Ze doen neurofysiologisch (zoals blijkt uit de amplitude van de P 300) alsof het bekende prikkels betreft, alsof het om 'sameness' gaat.

3. Autistische kinderen hebben primair een cognitief defect dat betrekking heeft op stoornissen in de taal en het taalgebruik, op sequentiële en abstracte bewerkingen en op (de)codeerprocessen (Rutter 1983; Dawson 1983). Deze cognitieve defecten zouden aan de overige stoornissen zoals die in het sociaal functioneren ten grondslag kunnen liggen. Mogelijk onder andere doordat autistische kinderen emotionele 'cues' niet herkennen en onderscheiden, bij voorbeeld niet waarnemen of anderen verdrietig, bedroefd, blij etc. zijn. Bovendien kunnen ze het onderscheid betreffende leeftijd en geslacht niet hanteren, en kunnen ze zich niet verplaatsen in wat anderen denken (Rutter en Schöpler 1987).

Diermodellen

Een bij een diersoort vastgesteld psychopathologiemodel is valide, dat wil zeggen homolog aan het syndroom bij de mens, indien het aan de volgende voorwaarden voldoet (McKinney 1974):

1. gelijkheid van inducerende of reducerende condities;
2. gelijkheid van symptomen en uiterlijke verschijnselen;
3. gelijkheid van de basale onderliggende neurobiologische mechanismen;
4. effectieve therapeutische strategieën bij de mens dienen ook bij het dier therapeutisch effectief te zijn.

Het zal duidelijk zijn dat de klinische syndromen bij de mens, het autisme inclusief, zelf niet aan deze criteria voldoen indien deze in de aan gegeven strikte zin gehanteerd worden. Tevens is duidelijk dat deze criteria een aspect van circulariteit bevatten. Een diermodel immers dient er juist toe veronderstellingen en hypothesen aangaande neurobiologische mechanismen, uitlokkende en verzachtende factoren en aangaande therapeutische mogelijkheden te toetsen en te onderzoeken. Het voordeel van het diermodel is hierbij onder andere de veel grotere mogelijkheid tot controle van experimentele variabelen, de vereenvoudigingen die kunnen worden aangebracht en het opsplitsen in deelvragen, de kortere levensduur van het dier, de mogelijkheid tot controle op genetische factoren, en last but not least factoren van ethische aard.

Een goed diermodel voor infantiel autisme bestaat dus niet! Wel kunnen de volgende aspecten van het autistische gedrag in afzonderlijke diermodellen bestudeerd worden.

(a) Stoornissen in het sociale gedrag kunnen bestudeerd worden aan de hand van sociale isolatie op het gedrag van proefdieren (ratten, muizen, primaten) (McKinney 1974; Harlow 1969; Suomi en Harlow

1972), en aan de hand van manipulaties in het attachmentgedrag bij proefdieren. Wel moet dan bedacht worden dat bij primaten en de mens attachmentgedrag de vorming inhoudt van een specifieke, voorkeursband met een of enkele anderen, terwijl deze specificiteit bij lagere diersoorten niet aanwezig is (Rajecki 1978).

(b) Informatieverwerkingsstoornissen kunnen onderzocht worden door studie van leergedrag en 'novelty'-gedrag bij proefdieren.

(c) Bij proefdieren kan ook gekeken worden naar stereotiepe gedragingen en 'sameness'-gedrag die door experimentele manipulatie (onder andere sociale en sensore deprivatie) beïnvloed kunnen worden.

De stoornissen in het taalgebruik en de taalontwikkeling, en de cognitieve stoornissen kunnen echter nooit bij proefdieren onderzocht worden. Naar neurobiologische regulatiemechanismen van (a), (b) en (c) is onderzoek verricht bij proefdieren, voornamelijk ratten. We zullen hiervan een overzicht geven, waarbij we ons beperken tot het POMC-systeem.

Neuropeptiden en attachmentgedrag

Vooral Panksepp en zijn medewerkers hebben zich beziggehouden met de neuroregulatie van attachmentgedrag. (Voor overzicht en verdere referenties zie Panksepp e.a. 1980; Sahley en Panksepp 1987.) Kort geformuleerd stellen zij dat het plezier in het aangaan van sociale contacten ten dele samenhangt met (veranderingen in) activiteiten van endogene opiaatsystemen. Het al dan niet gericht zijn op anderen (sociale motivatie) is ten dele een manifestatie van de activiteit van neuropeptiderge circuits.

Attachmentgedrag is onderzocht door de reactie op separatie na te gaan. De separatiereactie, met name de separatie-distress vormt dan een index voor de aard van en de kwaliteit van de aanwezige attachment. Als gemakkelijk te operationaliseren, en voor de verschillende diersoorten identieke maat neemt men de zogenaamde distress-vocalization (DV). Deze komt bij dieren tot uiting in gepiep en gehuil. Men meet de mate waarin deze DV door diverse farmaca en peptiden kan worden beïnvloed. Het onderzoek is uitgevoerd bij diverse diersoorten (jonge hondjes, cavia's, kuikens). Toediening van morfinen, zowel centraal als perifeer, heft de DV op volgens een dosis-response curve. Dit kan door Naloxon, een opiaatantagonist, geblokkeerd worden. Naloxon alleen toegediend, doet de DV toenemen. Vele andere endorfinen vertonen soortgelijke effecten als morfine, waarbij het effect van bèta-endorfine verreweg het sterkst is.

Deze effecten van de endorfinen op de DV zijn (a) neurochemisch specifiek, (b) gedragsspecifiek, en (c) hersenlocalisatorisch specifiek.

(a) Neurochemisch specifiek, dat wil zeggen dat dit effect specifiek is voor endorfinen. Vele andere, niet-endorfine, peptiden, en vele psychofarmaca, hebben slechts een geringe tot geen invloed op de DV. Een

uitzondering vormt clonidine, een alfa-2 adrenerge antagonist, dat eveneens de DV volledig opheft. Atropine en methysergide doen evenals Naloxon de DV toenemen. Als enig peptide doet het alfa-MSH de DV toenemen.

(b) Gedragsspecifiek, dat wil zeggen het betreft specifiek de reductie van de DV, en niet een effect dat tot stand komt via andere gedragsveranderingen. Het sedatieniveau van de dieren wordt niet beïnvloed en de optredende veranderingen in de motoriek zijn relatief gezien minder ingrijpend dan de veranderingen in de DV en lopen hiermee ook niet geheel parallel.

(c) Hersenlocalisatorisch specifiek, dat wil zeggen dat beïnvloeding van de DV slechts verkregen wordt door elektrische stimulatie van het hersenweefsel waar de endorfinen receptoren gelokaliseerd zijn. Deze door elektrische prikkeling opgewekte DV's kunnen worden gereduceerd door toedienen van morfine en worden op hun beurt door Naloxon weer verergerd.

De onderzoekers interpreteren deze bevindingen als ondersteuning van hun these dat hyperactiviteit van endogene opiaatsystemen het aangaan van sociale bindingen in de weg staat. Bij een hyperactief endogene opiaatsysteem neem de sociale interesse af.

Neuropeptiden en toenaderingsgedrag

Bij deze experimenten wordt gebruik gemaakt van voorafgaande sociale isolatie van de dieren. Van belang is dat het functioneren van endogene opiaatsystemen beïnvloed wordt door voorafgaande korte of langdurige sociale isolatie. Vermoedelijk vindt een dergelijke beïnvloeding plaats via verandering van het aantal receptoren (Schenk 1982; Geller e.a. 1977; Panksepp 1980).

Lage doseringen morfine verminderen bij ratten het toenaderingsgedrag. De dieren blijven op grotere afstand van elkaar. Dit effect van morfine wordt afgezwakt door voorafgaande sociale isolatie. Naloxon had in deze proefopstelling tegenstrijdige effecten. Niet onderzocht is of Naloxon het morfine-effect antagoneert (Herman en Panksepp 1978). Bij jonge cavia's doen lage doseringen morfine de mate van toenadering van moeder duidelijk afnemen. Naloxon heeft in deze opstelling geen effect. Voorafgaande sociale isolatie doet het morfine-effect te niet. Het vermogen van de moeder om het een aantal DV's te verminderen bij de jonge cavia's verdween wanneer de jonge cavia's morfine kregen.

Niesink (1983) heeft in zijn onderzoek gebruik gemaakt van een andere proefopstelling. Na korte sociale isolatie van ratten wordt na opheffen van de isolatie een toename gezien in frequentie van sociale gedragingen. De invloed van diverse farmaca en peptiden op deze toename in frequentie is onderzocht. Deze toename in toenaderingsgedrag kon worden tegengegaan door toediening van enkele tripeptiden,

waaronder het ACTH 4-9 analogon Org 2766. Er werden geen veranderingen waargenomen in het overige exploratieve en adaptatieve gedrag, de locomotoriek en de graad van sedatie van de ratten. Het effect van Org 2766 is Naltrexon (eveneens een opiaat antagonist) reversibel.

Bèta-endorfine doet bij geïsoleerde ratten het sociale gedrag toenemen, evenals alfa-endorfine en DT-gamma-endorfine. Het werkingspectrum van het type endorfine verschilt evenwel: bèta-endorfine doet vooral het contactgedrag toenemen, in tegenstelling tot het effect van alfa-endorfine en DT-gamma-endorfine, dat doet zich gelden als een toename van meerdere aspecten van de sociale interactie. Het effect van alfa-endorfine is onafhankelijk van psychostimulans-achtige werking van een gedeelte van het alfa-endorfine peptide. Bovendien heeft bèta-endorfine een uitgesproken positief, i.e. stimulerend effect op de frequentie van de sociale interacties bij niet-geïsoleerde ratten, dit in tegenstelling tot de overige endorfinen. Bij de niet-geïsoleerde rat doet gamma-MSH in tegenstelling tot bèta-endorfine vooral het contactgedrag afnemen, en ACTH 4-10 doet alle sociale interacties afnemen. Er lijkt derhalve een functioneel antagonisme te bestaan tussen gamma-MSH en ACTH 4-10 enerzijds en bèta-endorfine anderzijds met betrekking tot het sociale gedrag.

Neuropeptiden, en andere aspecten van sociaal gedrag

In het dierexperimenteel onderzoek is voorts de invloed aangetoond van opiaatsystemen op tal van andere aspecten van sociaal gedrag als imprinting en contact comfort, spelgedrag, moederlijk verzorgingsgedrag, en sociaal leergedrag. De betekenis van sociale beloningen neemt onder invloed van morfine af, hetgeen leidt tot persisteren van aangeleerde gedragspatronen. Naloxon versnelt daarentegen de extinctie van sociaal leergedrag (Panksepp 1980).

Exploratief gedrag en 'novelty'-stress

Gedragingen die eveneens ten dele gemedieerd worden door activiteit van endogene opiaten zijn exploratief gedrag en het reageren op novelty (Katz en Gelbart 1978). Onder invloed van de stress van een nieuwe omgeving is bij ratten een toename te constateren in het activiteitsniveau en het exploratief gedrag. Ook het zogenaamde 'grooming' gedrag (verzorggedrag en poetsgedrag) neemt toe. Deze reacties op novelty-stress hangen ten dele samen met de verhoogde afgifte van endorfinen en ACTH door de hypofyse, en kunnen worden geantagoniseerd door Naloxon (en haloperidol) (Green 1979; Rodgers en Deacon 1979; Katz en Gilbart 1978). Het is overigens bekend dat lage doses bèta-endorfine of morfine het exploratief gedrag en het activiteitsniveau bij proefdieren doen toenemen, en hogere doses juist inhiberend werken. Bovendien gaat Naloxon in sommige proefopstellingen het exploratief rem-

mend effect van morfine op ACTH tegen (File en Clarke 1981), terwijl Naloxon alleen toegediend ook een exploratieremmend effect vertoont (File 1980).

Neuropeptiden en sensore processen, motoriek, stereotypieën

a. Er zijn aanwijzingen dat ACTH en ACTH-fragmenten de *habituatie* beïnvloeden. Toediening van ACTH 1-24 en ACTH 1-10 resulteert in een vertraagde habituatie van het menselijk EEG op auditieve en visuele prikkels (Endroczi e.a. 1970). Ook bij ratten is een vertraagde habituatie voor de oriëntatiereactie op auditieve stimuli geconstateerd. Hierbij is van belang dat opiaatreceptoren en opiaatsystemen bij uitstek in het centrale zenuwstelsel daar gelokaliseerd zijn, waar de verwerking en modulatie van sensore informatie plaatsvindt, zowel op het niveau van het ruggemerg, de hersenstam, het mesencephalon als van de thalamus (Hökfeld e.a. 1977); Atweh en Kuhat 1977 a, b, c).

Interessant is ook dat ACTH 4-9 in staat is de visuele evoked response te beïnvloeden bij normale proefpersonen (Sandman e.a. 1985).

b. *Informatieverwerking en leergedrag*. Er is zeer veel dierexperimenteel, en ook humaan onderzoek gedaan waarbij de effecten van neuropeptiden van het POMC-systeem is onderzocht op informatie- en leerprocessen, andere dan habituatie. Aangezien we deze bevindingen als bekender veronderstellen dan de overige hier gerefereerde onderzoeken, zullen we er slechts kort op in gaan. ACTH-fragmenten vertragen de extinctie van aangeleerde responsen onder invloed van straf of beloning. Retentie van geleerde responsen neemt toe. Deze experimenten suggereren dat ACTH en ACTH-fragmenten processen van selectieve attentie en de arousal ten aanzien van relevante stimuli vergroten. Verder wordt gedacht dat ACTH-fragmenten effect hebben op het consolideren van recente geheugeninhouden, en op het kortetermijngeheugen (De Wied en Jolles 1982).

c. *Motoriek en stereotypieën*. Behandeling van proefdieren (ratten, muizen) met morfine en bèta-endorfine (per intraventriculaire injectie) veroorzaakt duidelijke veranderingen in de motoriek. Zowel abnormale bewegingen worden gezien (bij voorbeeld op de tenen lopen), en hyperactiviteit, als aan de andere kant hypoactiviteit, tot immobiliteit toe met een extreme gegeneraliseerde spierstijfheid die als catalepsie imponeert (Segal e.a. 1978). Intracranieële toediening van ACTH-fragmenten bij proefdieren roept ook het ontstaan van tal van stereotiepe gedragingen op.

Een uitvoerige studie naar de neuroregulatie van stereotypieën is verricht door Cronin (1985). Het aanbinden van zeugen leidt, als vorm van chronische stress, tot de ontwikkeling van uitgebreide stereotypieën. De opgetreden stereotypieën hebben in deze proefopstelling mogelijk de functie, een nieuwe, zelfbeheerste omgeving te creëren. Onder invloed van de chronische stress worden meer endorfines vrij

gegeven. Toediening van Naloxon doet het aantal stereotypieën sterk afnemen, en dit des te sneller en eerder naarmate de stereotypieën, vanaf het moment van aanbinden, korter aanwezig waren.

Samenvatting

We zullen deze onderzoeksgegevens die de revue zijn gepasseerd samenvatten, en van commentaar voorzien.

1. Opiatsystemen in de hersenen lijken neurobiologisch en neurochemisch betrokken bij de intensiteit van emoties en distressreacties die optreden bij sociale isolatie, en sociale interacties. Ze spelen een rol bij sociaal leergedrag. Niet is aangetoond dat opiaatsystemen een noodzakelijke en/of voldoende biologische voorwaarde zijn voor deze sociale gedragingen.

2. De effecten van manipulaties met het endogeen opiaatsysteem zijn afhankelijk van de gekozen proefopstelling. Het is moeilijk a priori predicties te doen. Dit kan betekenen dat afhankelijk van de proefopstelling bepaalde delen van het opiaatsysteem, c.q. bepaalde receptoren of receptortypes een rol spelen, en dat we hier nog weinig vanaf weten.

3. Sommige effecten zijn Naloxon omkeerbaar, andere niet. Soms heeft alleen morfine (of bèta-endorfine) een effect, soms alleen Naloxon.

4. In effect op het sociale gedrag komen zowel van morfine als bèta-endorfine bifasische effecten naar voren: in lage doseringen stimulering van het sociale contact, in hogere doseringen remming.

5. Omgevingsvariabelen en omgevingsmanipulaties, met name voorafgaande sociale isolatie, hebben een duidelijke invloed op de sociale gedragingen en het effect van de endogene opiatiesystemen hierop.

6. In een aantal proefopstellingen is een functioneel antagonisme merkbaar tussen enerzijds het bèta-endorfine en anderzijds ACTH-fragmenten, als gamma-MSH en alfa-MSH. Deze stoffen, zowel het bèta-endorfine als de ACTH-fragmenten gamma-MSH en alfa-MSH zijn alle afkomstig uit het voorlopermolecuul POMC.

Hypothese

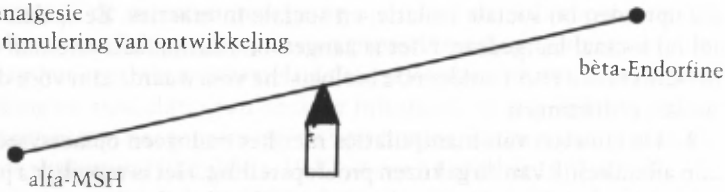
Panksepp heeft naar aanleiding van het functioneren van het endogene opiaatsysteem bij infantiel autisme een samenvattende hypothese opgesteld, namelijk dat er sprake is van een hyperactief endogeen opiaatsysteem. Hoewel dit, extrapolierend vanuit het dierexperimenteel onderzoek een aantal symptomen (met name een deel van de sociale gedragsstoornissen, en de stereotypieën) zou kunnen verklaren, is deze hypothese *niet* in overeenstemming met een belangrijk deel van het beschikbare materiaal (Buitelaar 1984). Meer in overeenstemming

met de onderzoeksbevindingen is het te veronderstellen dat er sprake is van een dysbalans en dysfunctioneren van het endogene opiaatsysteem en andere peptiden afkomstig van het POMC-systeem.

Figuur 2: Vroegkinderlijk autisme en neuropeptiden

(Gedeeltelijk) functioneel antagonisme van alfa-MSH en bèta-Endorfine op het gebied van:

- sociaal gedrag
- leren en geheugen
- analgesie
- stimulering van ontwikkeling



Hypothese: verstoord evenwicht van neuropeptiden (laag alfa-MSH, hoog bèta-Endorfine) draagt bij tot ontwikkeling van vroegkinderlijk autisme.

Dit kan zowel betrekking hebben op hyper- als op hypoactiviteit van delen van dit systeem, en ook op veranderingen in aantal en gevoeligheid van subpopulaties opiaatreceptoren. Bovendien is het mogelijk dat er een verstoring is van het functioneel antagonisme tussen zoals boven aangegeven bèta-endorfine enerzijds, en de ACTH-fragmenten alfa-MSH en gamma-MSH anderzijds. Mogelijk bestaan er stoornissen in de vorming en splitsing van de diverse POMC-derivaten.

Een bijkomende gedachte zou kunnen zijn dat er bij infantiel autisme sprake is van een aanlegstoornis, of rijpingsstoornis van het POMC-systeem. Het alfa-MSH speelt namelijk een belangrijke rol in het foetale metabolisme, en is te vinden in de – op de foetale leeftijd nog bestaande, maar later verdwijnende – intermediair kwab van de hypofyse. In het dierexperimenteel en humaan onderzoek is de belangrijke neurotrope en neurotrofe werking van het alfa-MSH aangetoond (Gluckman e.a. 1982; Sandman en Kastin 1981; O'Donahue en Dorsa 1982). Toediening van alfa-MSH stimuleert de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, en bevordert de groeisnelheid van zenuwbanen na traumatische zenuwbeschadigingen. Toediening van een overmaat aan bèta-endorfine of andere opiaten remt daarentegen de embryogonotogenese en de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel (Sandman en Kastin 1981). (In eerste instantie zou men een rijpingsstoornis van het POMC-systeem kunnen onderzoeken door de verhouding bèta-LPH en ACTH in het serum van autistische kinderen te bepalen, zie Facchinetti e.a. 1983).

Er zijn aanwijzingen dat in de pre- en postnatale periode veranderingen (door welke oorzaak dan ook) in de hoeveelheden alfa-MSH, bèta-

endorfine en andere neuropeptiden een belangrijke sturende invloed hebben op het verloop van de verdere ontwikkeling en rijping van delen van het centrale zenuwstelsel. De 'programmering' voor latere gebeurtenissen wordt hierdoor bepaald (Zadian e.a. 1985).

Het neuropeptiderge en (neuro-)endocriene systeem bij autistische kinderen

We staan nu stil bij de vraag of er voor deze hypothese steun bestaat vanuit empirisch onderzoek naar het functioneren van het neuropeptiderge en (neuro-)endocriene systeem bij autistische kinderen? Vooropgesteld zij dat hiernaar nog weinig onderzoek is verricht! We kijken eerst naar onderzoek van het POMC-systeem zelf, en vervolgens naar (neuro-)endocrien onderzoek in het algemeen. Dit laatste omdat het POMC-systeem immers samen met de bekende neurotransmittersystemen (dopamine, serotonine, noradrenaline) een belangrijke rol vervult in de regulatie van de hypothalamische inhibiting en releasing factors. Wanneer nu bepaalde neuro-endocriene parameters afwijkingen tonen, kan dit – indirect – informatie opleveren over het functioneren van het POMC-systeem.

1. *POMC-systeem*. Het direct meten en bepalen van spiegels en gehalten van endorfinen en andere neuropeptiden in de lichaamsvloeistoffen (bloed, liquor, urine) bij autistische kinderen is nauwelijks toegepast.

Weizman e.a. (1984) doen verslag van een onderzoek waarbij bij 10 autistische kinderen het gehalte aan H(umoraal)-endorfine gemeten is in het bloed. Het gehalte aan H-endorfine was bij autistische kinderen significant verlaagd ten opzichte van een groep controlepatiëntjes (N = 11). Recent hebben Weizman e.a. (1988) een significant verlaagd plasma immunoreactief- β -endorfine gevonden bij 22 autisten, vergeleken met 22 schizofrene patiënten en 22 controlepersonen. De betekenis van deze bevindingen is niet duidelijk, onder meer omdat deze perifere metingen geen informatie geven over de activiteit van het centrale endorfinesysteem.

Gillberg e.a. (1985) hebben bij autistische kinderen (N = 20) een verhoogd endorfinegehalte (fractie II) in de liquor gevonden. Er was een trend tot correlatie met zelfdestructief gedrag en verminderde pijngevoeligheid. De fractie II bevat echter geen endorfinen afkomstig van het POMC-systeem.

Er zijn ook afwijkende patronen gevonden bij chromatografie van peptidcomplexen in de urine van autistische kinderen (Reichelt e.a. 1981; Gillberg e.a. 1982). De betekenis hiervan is ook niet duidelijk. Bovendien lukte een replicatie van dit onderzoek (Le Couteur e.a. 1988), waarbij onder blinde condities in het laboratorium gemeten werd, niet.

2. *(Neuro-)endocrinologisch onderzoek*. Er zijn aanwijzingen voor

endocriene stoornissen bij autistische kinderen (afwijkende groeihormoon-respons, afwijkende dexamethason remmingstest, afwijkende TRH-test), voor overzicht zie Minderaa 1985; Anderson en Hoshino 1987. Het lijkt vooral te gaan om dysregulaties op hypothalaam niveau, en om afwijkende reacties van het endocriene systeem op stress en stress-responses. Mogelijk bestaat een verband met stoornissen in de regulatie en rijping van diurnale ritmes. Voorlopig echter zijn er geen onderzoeksbevindingen die de besproken hypothese betreffende het POMC-systeem ondersteunen.

Bovendien wordt de waarde van deze (neuro-)endocriene bevindingen ingeperkt doordat in veel studies niet aan een aantal methodologische eisen wordt voldaan. Zo vertonen de meeste onderzoeken manco's ten aanzien van de klinische diagnostiek en classificatie van autisme. Verder wordt niet vermeld in hoeverre somatische nevendiaagnoses gesteld werden, en/of emotionele deprivatie en hospitalisering aanwezig zijn. Deze factoren kunnen alle endocriene reacties beïnvloeden. In enkele studies gaat het voorts om relatief kleine aantallen kinderen. In niet alle onderzoeken is rekening gehouden met, danwel gecorrigeerd voor de mate van emotionele arousal en stress, dieetinvloeden, leeftijd, en dag-nacht ritme. Mogelijk zijn de gevonden endocriene afwijkingen derhalve uiting van verhoogde emotionele arousal, en van afwijkende of versterkte reacties van het kind op stress in algemene zin (Graveling en Brooke 1978). Tot slot is een bezwaar van dit (neuro-)endocrinologisch onderzoek dat het voor een deel 'perifeer' is, en slechts in beperkte mate inzicht biedt in het functioneren van het POMC-systeem zelf.

Slotopmerkingen

Aan de hand van vooral dierexperimenteel onderzoek hebben we de mogelijke rol geschetst van neuropeptiden en endorfinen behorende bij het POMC-systeem in de pathogenese van het infantiel autisme. Ter onderbouwing van de besproken neuro-endocriene hypothese zou verder onderzoek dienen te geschieden.

1. Met gebruikmaking van een goede en nauwkeurige klinische diagnostiek kan onderzoek naar neuro-endocriene parameters herhaald worden. Vergeleken dient te worden met adequate contrast- en controlegroepen. In dit kader zijn dat groepen zwakzinnige, niet-autistische kinderen, en kinderen met psychiatrische beelden anders dan autisme en/of zwakzinnigheid. Waar gebruik wordt gemaakt van stress-responsen, dient de gehanteerde stress nauwkeurig en specifiek te worden omschreven, en lijkt het zinnig een verbinding te leggen met het neurofysiologisch onderzoek waarin afwijkende stress-responsen vastgelegd en beschreven worden.

Het is echter de vraag of het praktisch realiseerbaar is aan alle reeds genoemde methodologische eisen te voldoen. Vanuit de aard van hun

gedragsstoornissen zijn autistische kinderen 'berucht' moeilijk te standaardiseren en controleren in activiteitsniveau, dieet, dag-nacht ritme e.d.

2. Directe, rechtstreekse informatie over het POMC-systeem is moeilijk te verkrijgen. Peptiden zijn in extreem lage concentraties (pico-femto molair) aanwezig in het centrale zenuwstelsel hetgeen meet-technische problemen oplevert (Emson e.a. 1986). Het meest nauwkeurig zijn metingen in de liquor en metingen in het centrale zenuwstelsel zelf bij post-mortem onderzoek. Ook hieraan zijn praktische en ethische bezwaren verbonden.

De benaderingen zoals geschetst onder (1) en (2) hebben hiernaast het nadeel informatie te geven over het POMC-systeem en/of het (neuro-)endocriene systeem in statische zin, dat wil zeggen zoals het actueel functioneert bij autistische kinderen. Het is theoretisch mogelijk dat zich tijdens de ontwikkeling van het (autistische) kind stoornissen hebben voorgedaan in neuro-endocriene functies die later niet meer als zodanig zijn te objectiveren. Deze stoornissen hebben dan als het ware geen 'endocriene vingerafdrukken' achtergelaten.

3. Een geheel andere benadering is de farmacologische manipulatie van het POMC-systeem bij autistische kinderen. Ex iuvantibus kan men zo trachten na te gaan of hiermee veranderingen in het gedrag van autistische kinderen, of veranderingen in belangrijke neurofysiologische of biochemische parameters bewerkstelligd kunnen worden. Gedacht kan worden aan proefbehandeling met neuropeptiden, dan wel met opiaatantagonisten.

In pilot studies waarin autistische kinderen met de opiaatantagonist Naltrexon zijn behandeld (Herman e.a. 1986; Campbell e.a. 1988) worden gunstige gedrageffecten gemeld. Interessant zijn voorts casuïstische mededelingen over verbetering van repetitief automutilatief gedrag na Naloxon-toediening bij geretardeerde (niet-autistische) patiënten (Sandman e.a. 1983, 1987).

Ook wij hebben de weg van de farmacologische manipulatie gekozen. Binnenkort zullen wij rapporteren over een klinische trial waarin autistische kinderen zijn behandeld met het ACTH 4-9 analogon Org 2766 (Buitelaar, Van Engeland, Van Ree en De Wied).

Literatuur

- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*. DMS-III-R, (1987). APA, Washington DC.
- Anderson, G.M., Y. Hoshino (1987), Neurochemical studies of infantile autism. In: D.J. Cohen, A.M. Donnellan (red.), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 166-191. Wiley & Sons, New York.
- Atweh, S.F., M.J. Kuhat (1977a), Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain. I Spinal cord and medulla. *Brain Research*, 124, 53-67.

- Atweh, S.F., M.J. Kuhat (1977b), Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain. II The brain stem. *Brain Research*, 129, 1-12.
- Atweh, S.F., M.J. Kuhat (1977c), Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain. III The telencephalon. *Brain Research*, 134, 393-405.
- Blomquist, H.K., M. Bohman, S.O. Edvinsson, C. Gillberg, K.H. Gustavson, G. Holmgren, J. Wahlstrom (1985), Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. *Clinical Genetics*, 27, 113-117.
- Buitelaar, J.K. (1984), Neuropeptiden en infantiel autisme. *Lezing Studiedag van de Sectie Kinderpsychiatrie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie*, oktober 1984, Rotterdam.
- Buitelaar, J.K., H. van Engeland, J.M. van Ree, D. de Wied (1988), Behavioral effects of the neuropeptide ACTH 4-9 in 14 outpatient autistic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (ingezonden).
- Campbell, M., S. Rosenbloom, R. Perry, A. Geirge, I.I. Krichoff, L. Anderson, A. Small, S.J. Jennings (1982), Computerized axial tomography in young autistic children. *American Journal of Psychiatry*, 149, 510-512.
- Campbell, M., P. Adams, A.M. Small, L. McVeigh Tesch, E.L. Curren (1988), Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 135-139.
- Chess, S., Follow-up report on autism in congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 7, 33-47.
- Cohen, D.J., R. Paul, F.R. Volkmar (1986), Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders: toward DSM-IV. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 213-220.
- Couteur, A. le, O. Trygstad, C. Evered, C. Gillberg, M. Rutter (1988), Infantile autism and urinary excretion of peptides and protein-associated complexes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 181-190.
- Cronin, G.M. (1985), The development and significance of abnormal stereotyped behaviours in tethered sows. *Thesis*, Wageningen, University of Wageningen.
- Dawson, G. (1983), Lateralized brain function in autism: evidence from the Halstead-Reitan neuropsychological battery. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13, 369-386.
- Emsen, P.C., M.N. Rossor, M. Tohyama (1986), Peptide research. In: *Progress in Brain Research*, vol. 66. Elsevier Scienc. Publishers BV, Amsterdam.
- Endröczy, E., K. Lissak, T. Fekete, D. de Wied (1970), Effects of ACTH on EEG habituation in human subjects. *Progress in Brain Research*, 32, 254-262.
- Engeland, H. van, F.A. Bodnar, G. Bolhuis (1985), Some qualitative aspects of the social behaviour of autistic children: an ethological approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 26, 879-893.
- Facchinetti, F., F. Petraglia, G. Nappi, E. Martignoni, G. Antoni, D. Parrani, A.R. Genazzani (1983), Different patterns of central and peripheral beta-endorphin, beta-LPH and ACTH throughout life. *Peptides*, 4, 469-474.
- Fein, D., B. Pennington, P. Markowitz, M. Braverman, L. Waterhouse (1986), Toward a neuropsychological model of infantile autism: are social deficits primary? *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 198-212.
- File, S.E. (1980), Naloxone reduces social and exploratory activity in the rat. *Psychopharmacology*, 71, 41-44.
- File, S.E., A. Clarke (1981), Exploration and motor activity after intraventricu-

- lar ACTH, morphine and naloxone. *Behavior and Brain Research*, 2, 223-227.
- Folstein, S.E., M. Rutter (1977), Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265, 727-728.
- Folstein, S.E., M. Rutter (1988), Autism: familial aggregation and genetic implications. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 3-30.
- Geller, E.B., S. Braberman, I. Biunno, C. Harakal, M.W. Adler (1977), The effects of short-term and long-term isolation on morphine analgesia in two strains of rats. (Abstract) *Federation of the Proceedings of Science*, 36, 993.
- Gillberg, C., O. Trygstad, I. Foss (1982), Childhood psychosis and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 229-240.
- Gillberg, C., 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.
- Gillberg, C., L. Terenius, G. Lönnerholm (1985), Endorphin activity in childhood psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 42, 780-783.
- Graveling, R.A., J.D. Brooke (1978), Hormonal and cardiac response of autistic children to changes in environmental stimulation. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8, 441, 455.
- Green, E.J., R.L. Isaacson, A.J. Dunn, T.H. Lanthorn (1979), Aloxxone and haloperidol reduce grooming occurring as an aftereffect of novelty. *Behavioral and Neural Biology*, 27, 546-551.
- Harlow, H.F., M.K. Harlow (1969), Effects of various mother-infant relationships on rhesus monkey behavior. *Determinants of Infant Behaviour*. B.M. Foss (red.), Wiley & Sons, New York.
- Herman, B.H., J. Panksepp (1978), Effects of morphine and naloxone on separation distress and approach attachment: evidence for opiate mediation of social affect. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 9, 213-220.
- Herman, B.H., M.K. Hammock, A. Arthur-Smith, J. Egan, I. Chatoor, N. Zelnik, M. Corradine, K. Appelgate, R. Boeckx, S.D. Sharp (1986), Role of opioid peptides in autism: effects of acute administration of naltrexone. *Society for Neuroscience Abstracts*, 12.
- Hökfelt, T., H. Ljunädal, L. Terenius, R. Elde, G. Nilsson (1977), Immunohistochemical analysis of peptide pathways possible related to pain and analgesia: enkephalin and substance-P. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 74, 3081-3085.
- Gluckman, P.D., M.M. Grumbach, S.L. Kaplan (1980), The human fetal hypothalamus and pituitary gland. In: *Maternal-Fetal Endocrinology*, D. Tulchinsky, K.J. Ryan (red.), 196-232. W.B. Saunders Comp., Philadelphia/Londen/Toronto.
- Katz, R.J., J. Gelbart (1978), Endogenous opiates and behavioral responses to environmental novelty. *Behavioral Neurology*, 24, 338-348.
- Kheen, J.D. (1986), *Animal Models for Psychiatry*. Routledge Kegan Paul, Londen.
- McKinney, W.T., (1974), Animal models in psychiatry. *Perspectives in Biology and Medicine*, 17, 529-541.
- Minderaa, R.B. (1985), Neurochemical Aspects of Infantile Autism. *Thesis*, Erasmus University, Rotterdam.
- Niesink, R.J.M. (1983), Social behavior of rats. Interaction of environment and neuropeptides in dyadic encounters. *Thesis*, RU Utrecht.

- O'Donohue, T.L., D.M. Dorsa (1982), The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine systems. *Peptides*, 3, 353-395.
- Panksepp, J., (1979), A neurochemical theory of autism. *Trends in Neuroscience*, 2, 174-177.
- Panksepp, J., B.H. Herman, T. Vilberg, P. Bishop, F.G. DeEsquinazi (1980), Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 4, 473-487.
- Prior, M.R., B. Tress, W.L. Hoffman, D. Boldt (1984), Computed tomographic study of children with classic autism. *Archives of Neurology*, 41, 482-484.
- Prior, M.R. (1987), Biological and neuropsychological approaches to childhood autism. *British Journal of Psychiatry*, 150, 8-17.
- Rajecki, D.W., M.E. Lamb, P. Obmascher (1978), Toward a general theory of infantile attachment: a comparative review of aspects of the social bond. *The Behavioral and the Brain Sciences*, 3, 417-464.
- Reichelt, K.L., K. Hole, A. Hamberger, G. Saelid, P.D. Edminson, C.B. Braestrup, O. Lingjaerde, P. Ledaal, H. Orbeck (1981), Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Neurosecretion and Brain Peptides*, J.B. Martin, S. Reichlin, K.L. Bick (red.), 627-643. Raven Press, New York.
- Ritvo, E.R., E.C. Ritvo, A.M. Brothers (1982), Genetic and immunohematological factors in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 109-114.
- Ritvo, E.R., M.A. Spence, B.A. Freeman, M. Mason-Brothers, A. Mo, M.L. Marazita (1985), Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *American Journal of Psychiatry*, 142, 187-192.
- Rodgers, R.J., R.M.J. Deacon (1979), Effect of naloxone on the behaviour of rats exposed to a novel environment. *Psychopharmacology*, 65, 103-105.
- Roelefs, J.W. (1987), Verwerking van visuele informatie bij autistische kinderen. *Thesis*, RU Utrecht.
- Rutter, M. (1983), Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. The Kenneth Cameron Memorial Lecture. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24, 513-531.
- Rutter, M., E. Schöpler (1987), Autism and pervasive developmental disorders: concepts and diagnostic issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 159-186.
- Sahley, T.L., J. Panksepp (1987), Brain opioids and autism: an updated analysis of possible linkages. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17 (2), 210-216.
- Sandman, C.A., A.J. Kastin (1981), The influence of fragments of the LPH-chains on learning, memory and attention in animals and man. *Pharmacology and Therapeutics*, 13, 39-60.
- Sandman, C.A., P.C. Patta, J. Banon, F.K. Hoehler, C. Williams, J.M. Swanson (1983), Naloxone attenuates self-abusive behavior in developmentally disabled children. *Applied Research in Mental Retardation*, 4, 5-11.
- Sandman, C.A., J.L. Barron, F.M. Crinella, J.F. Donnelly (1987), Influence of naloxone on brain and behavior of a self-injurious woman. *Biological Psychiatry*, 22, 899-906.
- Schenk, S., M.D. Britt, D. Atalay, S. Charleson (1982), Isolation rearing decreases opiate receptor binding in rat brain. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 16, 841-842.

- Segal, D.S., R.G. Browne, F. Bloom, N. Ling, R. Guillemin (1977), Bèta-Endorphin: endogenous opiate or neuroleptic? *Science*, 198, 411.
- Suomi, S.J., H.F. Harlow (1972), Social rehabilitation of isolate reared monkeys. *Developmental Psychology*, 6, 487-496.
- Tsai, L.Y., M.C. Tsai, 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.
- Volkmar, F.R., D.J. Cohen, R. Paul (1986), An evaluation of DSM-III criteria for infantile autism. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 190-197.
- Weizman, R., A. Weizman, S. Tyano, B. Szekely, B.A. Weissman, Y. Sarne (1984), Humoral-endorphin blood levels in autistic, schizophrenic and healthy subjects. *Psychopharmacology*, 82, 368-370.
- Weizman, R., I. Gil-ad, J. Dick, S. Tyano, G.A. Szekely, Z. Laron (1988), Low plasma immunoreactive bèta-endorphin levels in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 430-433.
- Wied, D. De, J. Jolles (1982), Neuropeptides derived from the pro-opiocortin: behavioral, physiological, and neurochemical effects. *Physiological Review*, 62, 976-1059.
- Zadian, J.E., A.J. Kastin, D.H. Coy, B.A. Adinoff (1985), Developmental, Behavioral and opiate receptor changes after prenatal of postnatal bèta-endorphin, CRF or tyr-MIF-1. *Psychoneuroendocrinology*, 10, 367-383.

De schrijver is kinder- en jeugdpsychiater, werkzaam binnen een researchproject rond infantiel autisme op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie (hoofd: prof. dr. H. van Engeland) van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht, en voorts werkzaam in de Riagg Gooi en Vechtstreek te Hilversum. Correspondentieadres: E. de Boer van Rijklaan 45, 3584 GL Utrecht.

Het artikel is geaccepteerd voor publicatie op 18-8-'88.