

# AUTISME

## Bespreking van overzichtsartikelen en de discussie over epidemiologische trends

Jaap van der Stel  
3 december 2005

De belangstelling voor autisme en meer in het algemeen autisme spectrum stoornissen neemt sterk toe – de uitkomsten van recent onderzoek spelen daarin een belangrijke rol. Dit artikel heeft een tweeledig doel. Allereerst biedt het een oriëntatie op enkele recente overzichtsartikelen. In de tweede plaats gaat het in op de directe aanleiding voor dit artikel: de vraag of er sprake is van een toename van autisme en zo ja wat daar dan de oorzaak van kan zijn. Deze vraag komt niet uit de lucht vallen: al enige jaren rapporteren epidemiologen in de westerse wereld dat er volgens hen van zo'n toename sprake is, met name bij de minder ernstige varianten in het autisme spectrum.<sup>1</sup>

### I. Wat is autisme? Literatuurtips voor beginners

Over autisme worden jaarlijks meer artikelen geschreven – werkers in de praktijk kunnen die stroom natuurlijk niet of nauwelijks volgen. Gelukkig nemen onderzoekers op gezette tijden de moeite de ontwikkelingen op hun interessegebied zorgvuldig samen te vatten. Goede voorbeelden daarvan zijn te vinden in het in 2004 verschenen en geheel aan autisme gewijde themanummer van *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* (10, 219-326), waarvan, met aanvullingen, de bijdragen hieronder voor het voetlicht komen.

#### A. Kenmerken, vroegtijdige opsporing en beloop

Een fraai overzichtsartikel over autisme spectrum stoornissen is gemaakt door Goldson (2004). Het behandelt de (historische) achtergronden van autisme, de diagnostische criteria volgens de DSM-IV-TR, de biologische achtergronden, vroegtijdige opsporing én behandeling en co-morbide problemen.

*Vroegtijdige opsporing* | Een overzicht dat specifiek ingaat op de mogelijkheden en het belang van vroegtijdige opsporing van autisme is gemaakt door Sigman e.a. (2004). Onder 'vroeg' verstaan deze auteurs een diagnose vóór een leeftijd van 18 maanden.<sup>2</sup>

*Ontwikkeling gedurende de adolescentie en volwassenheid* | Seltzer e.a. (2004) hebben inzicht verschaft in de wijze waarop autisme zich in de latere leeftijdsfasen ontwikkelt. Ze geven onder andere aandacht aan symptomen en het verwerven van sociale en cognitieve vaardigheden en gaan na in welk opzicht herstel mogelijk is. Specifiek over het syndroom van Asperger heeft Berney (2004) een beknopt overzicht gemaakt. Naast ontwikkelingsaspecten gaat het ook in op diagnostiek en behandeling.

#### B. Biologisch onderzoek

Geheel in de geest van deze tijd is er ruimschoots aandacht voor biologisch georiënteerd onderzoek naar de achtergronden en het beloop van autisme.

*Neuroanatomisch en neurocognitief onderzoek* | Onder onderzoekers heeft zich consensus gevormd over de gedachte dat autisme en de gedragsmatige (sociale, emotionele en cognitieve) symptomen daarvan duiden op biologische afwijkingen en dus in de hersenen moeten kunnen worden aangetoond. Door Pelphey e.a. (2004) is een

---

<sup>1</sup> Waar in dit artikel staat 'autisme' kan in de meeste gevallen ook gelezen worden 'autisme spectrum stoornissen'.

<sup>2</sup> Zie voor relevante diagnostische categorieën: *DC: 0-3. Diagnostische classificatie van psychische en ontwikkelingsstoornissen bij infants*. Vertaling J.C. Visser (2003). Assen: Van Gorcum.

samenvatting gemaakt van de stand van zaken met betrekking tot de neurale structuren en circuits die aan – in het bijzonder de disfunctionele sociale cognitie van – autisme ten grondslag liggen. Ze identificeren drie hersenstructuren van uitzonderlijk belang voor de kennisontwikkeling van autisme: de amygdala, de superieure temporale sulcus en de fusiforme gyrus. Schultz (2005) heeft recent een overzicht gemaakt van de mogelijke rol van de amygdala en een subregio van de fusiforme gyrus die verantwoordelijk is voor identificatie van gezichten bij de ontwikkelingstekorten voor wat betreft de sociale perceptie bij autisme.

*Proefdieren* | Om praktische en medisch-ethische redenen vindt zulk onderzoek vooral plaats bij muizen – met behulp van moderne (zoals moleculair-biologische) onderzoekstechnieken kunnen deze dienen als model voor autisme bij mensen. Crawley (2004) geeft een interessante inkijk in het muisgebonden onderzoek naar de biologische mechanismen van autisme. In proefopstellingen is het mogelijk muizen specifieke taken te laten uitvoeren waarmee op autisme gelijkend gedrag kan worden uitgelokt en onderzocht.

*Genetisch onderzoek* | De moderne biologie is gegrondvest op kennis over evolutionaire mechanismen, in het bijzonder kennis van de erfelijkheid (de genetische codes en de [epigenetische] mechanismen die daarbij in het geding zijn). De zoektocht naar de aan autisme gerelateerde genen is in volle gang, en het is goed mogelijk dat al binnen 10 jaar de betrokken genen goeddeels in kaart zijn gebracht.

Autisme is in hoge mate erfelijk, maar het staat nu wel vast dat er geen ‘gen voor autisme’ bestaat – veel waarschijnlijker is dat er in de nabije toekomst een tiental genen (beter gezegd: genvarianten) wordt geïdentificeerd die – in interactie met omgevingsfactoren – verantwoordelijk zijn voor autistische stoornissen. Daarbij is uiteraard van groot belang wat het genenprofiel van beide ouders is. Wassink e.a. (2004) geven een overzicht van de stand van zaken tot 2004. Een recenter overzicht is te vinden in de meta-analyse van Trikalinos e.a. (2005 - epub). Deze onderzoekers stellen eveneens vast dat er nog geen robuust gedocumenteerde verbanden zijn aangetoond tussen genvarianten met autisme. Wel stellen ze een aantal chromosomale gebieden vast (zoals de 7q22-q32 regio) die van groot belang lijken te zijn voor nader onderzoek. Deze analyse weerspreekt overigens weer de uitkomsten van een eerder overzichtsartikel waarin nu juist regio 15q11-q13 als cruciaal werd geïdentificeerd (Dykens e.a., 2004).

Gauthier e.a. (2005 – epub) hebben recent op grond van genetisch onderzoek twee loci op het X-chromosoom geïdentificeerd die zouden kunnen predisponeren voor autisme spectrum stoornissen. Het aardige van deze tentatieve bevindingen is dat het wellicht kan verklaren waarom mannen een vier keer zo hoog risico lopen op een autistische stoornis in engere zin, en een wel acht keer zo hoog risico op het syndroom van Asperger. Mannen hebben slechts één X-chromosoom – de genvarianten die zich daarop bevinden hebben mogelijk een veel grotere impact op de biologische ontwikkeling dan wanneer diezelfde variant bij vrouwen aanwezig is, ervan uitgaande dat vrouwen van de andere ouder een variant hebben geërfd die niet is gerelateerd aan autisme.

*Neurobiologisch onderzoek* | Polleux en Lauder (2004) hebben een overzicht gemaakt van de neurobiologie van autisme. Autismen beschrijven ze als een ontwikkelingsstoornis van de hersenen. Ze gaan in het bijzonder in op de diverse neurotransmittersystemen die betrokken zijn bij de waargenomen afwijkende ratio tussen de exciterende en inhiberende signaaloverdracht in de hersenen. Verder hebben ze hun zoeklicht gericht op de (voorlopige) uitkomsten van het genetisch onderzoek voor zover daarin sleutels liggen voor de mogelijke oorzaken voor die afwijkende ratio.

### C. Behandeling

De literatuur over de behandeling van autisme is uiteraard zeer uitgebreid. Een goede maar bondige samenvatting van de stand van zaken van het onderzoek naar en de ontwikkeling van goed gevalideerde behandelmethode is geschreven door Bodfish (2004). Ook in verschillende hierboven genoemde overzichtsartikelen komen behandelaspecten aan de orde.

Er is in Nederland nog geen onder auspiciën van het CBO ontwikkelde richtlijn voor de multidisciplinaire behandeling van autisme. Elders in de wereld zijn deze er wel. Een goed voorbeeld zijn de *Best practice guidelines for screening, diagnosis and assessment* voor

autisme spectrum stoornissen (California Department of Developmental Services, 2002), die op internet te downloaden zijn ([http://www.ddhealthinfo.org/pdf/ASD\\_Best\\_Practice.pdf](http://www.ddhealthinfo.org/pdf/ASD_Best_Practice.pdf)).

## II. Neemt autisme toe? Zo ja – wat zijn de oorzaken?

### A. Epidemiologie

Historisch gezien is de diagnose 'autisme' (in 1943 door Kanner beschreven) of 'Asperger' (in 1944 door de gelijknamige arts wereldkundig gemaakt) van recente datum – dit geldt eens te meer voor de verschillende varianten die tezamen het autisme spectrum vormen. In de afgelopen tientallen jaren zijn de diagnostische criteria telkens veranderd, en het ziet ernaar uit dat die ontwikkeling nog lang niet tot stilstand komt. Ook de technieken en de kwalificaties van hulpverleners om tot een goede diagnose te komen verbeteren zich. Het ligt daarmee voor de hand – als we ook nog de media-aandacht en de druk van belangengroepen daaraan toevoegen – dat er sinds de jaren veertig veel meer en veel vaker kinderen met autistische stoornissen worden gesignaleerd.<sup>3</sup> Toch zijn er door klinisch-epidemiologen en andere onderzoekers suggesties gedaan dat er ook andere – aan omgevingsfactoren gerelateerde – oorzaken zijn aan te wijzen voor de toename van autisme.

Epidemiologisch onderzoek naar autisme wordt systematisch uitgevoerd in bijvoorbeeld Californië (VS) – het onderzoek is gestart omdat er aanwijzingen waren dat er sprake was van een reële stijging. In 2002 concludeerde het MIND Institute dat de waargenomen toename niet verklaard kon worden doordat klinici de diagnostische criteria in vergelijking met vroeger soepeler of anders toepasten. De toename zagen ze met andere woorden niet als het gevolg van een andere diagnostische praktijk (MIND, 2002). De bevindingen werden in 2003 door de Californische overheid overgenomen (Department of Developmental services, 2003). Ook elders in de VS en in Groot-Brittannië (GB) verspreidden zich de afgelopen jaren verontrustende berichten dat het aantal gevallen van autisme omhoog schoot.

Een mooi overzicht van epidemiologische studies over autisme, waarin de vraag wordt beantwoord of er inderdaad sprake is van een stijgende lijn, is samengesteld door Blaxill (2004). De auteur stelt weliswaar enkele methodologische tekortkomingen vast die van de verschillende stijgingen nogal wat afdingen, maar dan nog zijn er volgens hem sterke aanwijzingen dat zowel in de VS als in GB er sprake lijkt te zijn geweest van zeer forse stijgingen, die in het bijzonder betrekking hebben op de lichtere varianten in het spectrum. De vermaarde onderzoeker en psychiater Rutter (2005) beoordeelde recent de belangrijkste epidemiologische studies volgens strenge methodologische criteria. Hij constateert dat er in de afgelopen 40 jaar inderdaad een enorme toename heeft plaatsgevonden in het aantal geïdentificeerde gevallen binnen het autisme spectrum, maar acht het toch meer waarschijnlijk, in tegenstelling tot Blaxill (*ibid.*), dat dit *grotendeels* het gevolg is geweest van een verbeterde opsporingsmethode én een aanzienlijke verbreiding van het diagnostische concept. Toch laat hij nog een 'gaatje' open voor de mogelijkheid dat er wellicht een omgevingsfactor in het spel is geweest, die een klein deel van de stijging zou kunnen verklaren.

### B. Oorzakelijke factoren

Eerder is al gewezen op de sterke genetische component van autisme als belangrijke zonië de belangrijkste factor in het ontstaan van autisme. Maar zelf bij eenige tweelingen is het niet vanzelfsprekend dat beide kinderen autisme ontwikkelen ook als bij één kind daarvan sprake is. Omgevingsfactoren en complexe mechanismen van genexpressie spelen daarbij een belangrijke rol. Een helder overzicht van het onderzoek naar eventuele omgevingsfactoren die zouden kunnen bijdragen aan het ontstaan van autisme is er van de hand van Lawler e.a. (2004).

---

<sup>3</sup> Volgens de Nederlandse Vereniging voor Autisme, die zich baseert op recente epidemiologische studies uit het buitenland, komt autisme thans bij 0,58 procent van de bevolking voor. Dit is als volgt uitgesplitst: 0,08 procent heeft 'klassiek autisme', 0,38 procent heeft de stoornis van Asperger en 0,12 procent wordt als PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified) geclassificeerd (<http://www.autisme-nva.nl>).

**Neurotoxiciteit** | Als er één factor is die het menselijk biologisch leven drastisch heeft beïnvloed dan is dat wel het chemische milieu waarin wij ons dagelijks 'wagen'. Neurotoxische stoffen, zoals zware metalen (lood, cadmium en kwik), komen in onze voeding voor, en anders worden we er wel aan blootgesteld doordat we er – bijvoorbeeld op het werk – onbedoeld mee in aanraking komen. Vooral kinderen lopen een verhoogd risico – niet alleen doordat zij hun mond als 'voelspriet' gebruiken, maar ook omdat hun zenuwstelsel zich nog sterk in ontwikkeling bevindt en maar beperkt in staat is zich tegen neurotoxische stoffen te beschermen. De beoordeling van neurotoxiciteit is uiteraard gerelateerd aan de dosis. De blootstelling aan kwik – en daarmee de risico's – voor werknemers (en hun gezinnen) in de kwikmijnen of kwikverwerkende industrie is vele malen hoger dan wanneer incidenteel een kwikverbinding in een voedingsmiddel (of vaccin, zie hieronder) voorkomt.

**Kwik** | Dat kwik zeer neurotoxisch is staat vast. In de VS is kwik in verband gebracht met autisme omdat de eerste gevallen van autisme werden gesignaleerd *nadat* kwik in de jaren dertig werd toegevoegd aan vaccines – als conserveermiddel in de vorm van thimerosal (of thiomersal), dat ethylkwik bevat. Verder is er kwik gebruikt in de vullingen die tandartsen in ons gebit placht(t)en aan te brengen. Hoewel het *biologisch plausibel* werd bevonden dat er een verband is tussen ethylkwik en autisme heeft in 2001 het Amerikaanse Institute of Medicine niettemin gesteld dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om thimerosal in vaccines verantwoordelijk te houden voor autisme. Ook latere auteurs hebben het verband tussen kwikverbindingen en autisme in twijfel getrokken (Rusyniak, 2005; Davidson e.a., 2005).

Over de oorzaken van autisme, los van de genetische componenten daarvan, tasten we voorsnog in het duister. De vraag is niettemin of ouders er verstandig aan doen hun kinderen te laten inenten tegen de bof, mazelen en rode hond (BMR-vaccinatie). Van Oosten en De Boer (2005) zijn daar in het *Infectieziekten Bulletin* duidelijk over. De geruchten over het vermeende verband tussen BMR-vaccinatie en autisme zijn een gevaar voor de volksgezondheid in geval ze – zoals bijvoorbeeld in GB heeft plaatsgevonden – leiden tot een dramatische daling van het aantal gevaccineerden.

## Literatuur

- Berney, T. (2004). Asperger syndrome from childhood into adulthood. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10, 341-351.
- Blaxill, M.F. (2004). What's going on? The question of time trends in autism. *Public Health Rep*, 119, 536-551.
- Bodfish, J.W. (2004). Treating the core features of autism: are we there yet? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 318-326.
- Crawley, J.N. (2004). Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors.
- Davidson, P.W., Myers, G.J. & Weiss, B. (2004). Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics*, 113 (Suppl), 1023-1029.
- Department of Developmental Services (2002). *Autistic spectrum disorders. Best practice guidelines for screening, diagnosis and assessment*. Sacramento: Department of Developmental Services.
- Department of Developmental Services (2003). *Autistic spectrum disorders. Changes in the California caseload. An update: 1999 through 2002*. Sacramento: Department of Developmental Services.
- Dykens, E.M., Sutcliffe, J.S. & Levitt, P. (2004). Autism and 15q11-q13 disorders: behavioral, genetic, and pathophysiological issues. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 284-291.
- Gauthier, J., Joober, R., Dube, M.P., St-Onge, J., Bonnel, A., Gariépy, D., Laurent, S., Najafee, R., Lacasse, H., St-Charles, L., Fombonne, E., Mottron, L. & Rouleau, G.A. (2005). Autism spectrum disorders associated with X chromosome markers in French-Canadian males. *Mol Psychiatry*, november (Epub).
- Goldson, E. Autism spectrum disorders: an overview. *Adv Pediatr*, 51, 63-109.
- Lawler, C.P., Croen, L.A., Grether, J.K., Van de Water, J. (2004). Identifying environmental contributions to autism: provocative clues and false leads. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 292-302.
- Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 248-258.

MIND Institute (2002). *Report to the legislature on the principle findings from the epidemiology of autism in California*. Sacramento: University of California.

Oosten, M. & Boer, A.S. de (2005). BMR-vaccinatie en autisme. *Infectieziekten Bulletin*, 16, 171-174.

Pelphrey, K., Adolphs, R. & Morris, J.P. (2004). Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 259-271.

Polleux, F. & Lauder, J.M. (2004). Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 303-317.

Rusyniak, D.E., Furbee, R.B. & Pascuzzi, R. (2005). Historical neurotoxins: what we have learned from toxins of the past about diseases of the present. *Neurol Clin*, 23, 337-352.

Rutter, M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*, 94, 2-15.

Schultz, R.T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 23, 125-141.

Seltzer, M.M., Shattuck, P., Abbeduto, L. & Greenberg, J.S. (2004). Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 234-247.

Sigman, M., Dijamco, A., Gratier, M. & Rozga, A. (2004). Early detection of core deficits in autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 221-233.

Trikalinos, T.A., Karvouni, A., Zintzaras, E., Ylisaukko-Oja, T., Peltonen, L., Jarvela, I. & Ioannidis, J.P. (2005). A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, september (Epub).

Wassink, T.H., Brzustowicz, L.M., Bartlett, C.W. & Szatmari, P. (2004). The search for autism disease genes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 272-283.