

Richtlijn diagnostiek en behandeling autismspectrumstoornissen
bij kinderen en jeugdigen

Richtlijn diagnostiek en behandeling autisme- spectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen

P.F. Schothorst (voorzitter), H. van Engeland, R.J. van der Gaag, R.B. Minderaa, A.P.A.M. Stockmann, G.M.A. Westermann, H.A. Floor-Siebelink (ambtelijk secretaris) (Werkgroep richtlijn autisme en aanverwante stoornissen bij kinderen en jeugdigen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie)

In samenwerking met het Landelijk Kennis Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie

Aan hoofdstuk 4 en 8 werkten mee A.A. de Bildt en C.E.J. Ketelaars

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, opgericht 17 november 1871

De Tijdstroom, Utrecht

© 2009 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

E-mail: info@nvvp.net

Omslagontwerp: Cees Brake bno, Enschede

Uitgegeven door De Tijdstroom uitgeverij BV, Postbus 775, 3500 AT Utrecht.

Internet: www.tijdstroom.nl

E-mail: info@tijdstroom.nl

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Waar dit mogelijk was is aan auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Wij verzoeken eenieder die meent aanspraken te kunnen ontlenen aan in dit boek opgenomen teksten en afbeeldingen, zich in verbinding te stellen met de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie aanvragen.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stbl. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stbl. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 882, 1180 AW Amstelveen.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Deze richtlijn is geen standaard die in alle omstandigheden van toepassing verklaard kan worden. Standaarden zijn dwingend en men dient er in principe niet van af te wijken. Van richtlijnen mag in individuele gevallen, mits beredeneerd, afgeweken worden. Ze zijn bedoeld om rationeel klinisch handelen te ondersteunen.

ISBN 978 90 5898 149 3

NUR 875

Inhoud

Intentieverklaring en verantwoording — 9

Hoofdstuk 1 Inleiding

- 1 Aanleiding — 11
- 2 Proces — 11
- 3 Probleemstelling — 12
- 4 Doelstelling — 14
- 5 Richtlijngebruikers — 15
- 6 Definities — 15
- 7 Werkwijze werkgroep — 16
- 8 Onafhankelijkheid werkgroep — 16
- 9 Selectiecriteria literatuur en wetenschappelijke onderbouwing — 17
- 10 Kosteneffectiviteit — 17
- 11 Implementatie en indicatorontwikkeling — 18

Hoofdstuk 2 Klinische verschijnselen

- 1 Inleiding — 19
- 2 Kenmerken — 19
- 3 Differentiële diagnose — 24
- 4 Beloop en prognose — 26

Hoofdstuk 3 Risicofactoren voor het ontwikkelen van ASS

- 1 Vraagstelling — 29
- 2 Zoekstrategie — 29
- 3 Wetenschappelijke onderbouwing — 29
- 4 Conclusies — 32
- 5 Aanbevelingen — 32

Hoofdstuk 4 Diagnostiek en het gebruik van meetinstrumenten

- 1 Vraagstelling — 33
- 2 Zoekstrategie — 33
- 3 Selectiecriteria literatuur — 34
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 34
- 5 Conclusies — 43
- 6 Overige overwegingen — 43
- 7 Aanbevelingen — 45

Hoofdstuk 5 Aanvullend onderzoek

- 1 Vraagstelling — 49
- 2 Zoekstrategie — 49
- 3 Selectiecriteria literatuur — 49
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 50
- 5 Conclusies — 52
- 6 Overige overwegingen — 53
- 7 Aanbevelingen — 53

Hoofdstuk 6 Comorbiditeit

- 1 Vraagstelling — 55
- 2 Zoekstrategie — 55
- 3 Selectiecriteria literatuur — 55
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 55
- 5 Conclusies — 60
- 6 Overige overwegingen — 60
- 7 Aanbevelingen — 61

Hoofdstuk 7 Voorlichting en advies

- 1 Vraagstelling — 63
- 2 Zoekstrategie — 63
- 3 Selectiecriteria literatuur — 63
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 64
- 5 Psycho-educatie — 64
- 6 Conclusies — 66
- 7 Overige overwegingen — 66
- 8 Aanbevelingen — 66

Hoofdstuk 8 Gedragmatige behandeling

- 1 Vraagstelling — 69
- 2 Zoekstrategie — 69
- 3 Wetenschappelijke onderbouwing — 69
- 4 Een educatieve benadering — 70
- 5 Gedragsmodificatieprogramma's — 71
- 6 Vroege interventies gericht op 'voorlopers van autisme' — 72
- 7 Veel gebruikte interventies waarvoor geringe evidentie bestaat — 72
- 8 Veel genoemde methoden waarvoor geen evidentie bestaat — 72
- 9 Conclusies — 73
- 10 Overige overwegingen — 73
- 11 Aanbevelingen — 74

Hoofdstuk 9 Medicamenteuze ondersteuning

- 1 Vraagstellingen — 75
- 2 Zoekstrategie — 75
- 3 Selectiecriteria literatuur — 75
- 4 Wetenschappelijke onderbouwing — 75
- 5 Effectmetingen — 82
- 6 Conclusies — 82
- 7 Overige overwegingen — 83
- 8 Aanbevelingen — 83

Hoofdstuk 10 Samenvatting

- 1 Inleiding — 85
- 2 Risicofactoren — 86
- 3 Diagnostiek — 87
- 4 Behandeling — 88

Hoofdstuk 11 Implementatie van de richtlijn en voorstellen voor verder onderzoek

- 1 Inleiding — 91
- 2 Wetenschappelijke onderbouwing — 91
- 3 Conclusies — 92
- 4 Overige overwegingen — 93
- 5 Aanbevelingen — 94
- 6 Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek — 94

Literatuur — 95

Bijlage 1

DSM-IV-TR-criteria voor de vijf subtypen autismespectrumstoornissen

- DSM-IV-TR-criteria voor autistische stoornis — 113
- DSM-IV-TR-criteria voor de stoornis van Asperger — 114
- DSM-IV-TR-criteria voor 'stoornis van Rett' — 115
- DSM-IV-TR-criteria voor desintegratiestoornis op de kinderleeftijd — 116
- DSM-IV-TR-criteria voor PDD-NOS — 117

Bijlage 2

Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en niveau van de conclusies

- Voor artikelen over preventie of therapie — 119
- Voor artikelen over diagnostiek — 119
- Niveau van de conclusies — 120

Bijlage 3

Stappenplan Diagnostiek autismespectrumstoornissen

Stap 1 — 121

Stap 2 — 121

Stap 3 — 122

Stap 4 — 122

Bijlage 4 Overzicht behandeling en begeleiding van autismespectrumstoornissen

1 Medicamenteuze therapie of adviezen — 123

2 Stroomdiagram behandeling en begeleiding van autismespectrumstoornissen — 125

Intentieverklaring en verantwoording

Deze richtlijn is niet gemaakt om te dienen als de standaard voor medisch psychiatrische zorg die in alle omstandigheden en behandelomgevingen van toepassing kan worden verklaard. Standaarden zijn dwingend en men dient er in principe niet van af te wijken. Van richtlijnen mag in individuele gevallen beredeneerd afgeweken worden. Ze zijn bedoeld om het rationele klinische handelen te ondersteunen. De term protocol dient in dezen vermeden te worden, omdat deze term, in vergelijking met de term richtlijn, meer van toepassing is op handelingen, dwingend is en niet altijd gebaseerd is op klinisch wetenschappelijk onderzoek. Doorgaans houdt dit ook geen appreciatie in van individuele verschillen tussen patiënten voor wat betreft de wenselijkheid van de mogelijke uitkomsten van klinisch handelen.

De hier beschreven richtlijn is een binnen de psychiatrische beroepsgroep overeengekomen gedragslijn voor gepaste zorg, die gebaseerd is op actueel klinisch wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit en doelmatigheid van beschikbare alternatieven, rekening houdend met de situatie van de patiënt. Zich houden aan richtlijnen is geen garantie voor een succesvolle behandeling, noch omvatten de richtlijnen alle werkzame behandelingen of sluiten ze andere succesvol gebleken behandelingen uit. Een behandelingsplan wordt uiteindelijk vastgesteld door de behandelend psychiater in samenspraak met de patiënt, uitgaande van de klinische informatie gegeven door de patiënt, de beschikbare diagnostische mogelijkheden en behandel mogelijkheden. Deze richtlijn is ontwikkeld door klinisch werkzame psychiaters en anderen, deskundig in het betreffende onderwerp.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1 Aanleiding

Onder autisme en aanverwante contactstoornissen valt een spectrum van stoornissen dat in de DSM-IV-classificatie (APA, 1994) wordt aangeduid met de term *pervasive developmental disorder* (PDD) (zie verder paragraaf 6). In het Nederlandse taalgebied spreken we over autismespectrumstoornissen (ASS). ASS komen in vergelijking met andere psychiatrische stoornissen van de kinderleeftijd en adolescentie relatief weinig voor. Epidemiologisch onderzoek heeft echter aannemelijk gemaakt dat de prevalentie van ASS is toegenomen, waarschijnlijk door onder andere een toegenomen bewustwording en de verbreding van de diagnostische afgrenzing van autisme naar autismespectrumstoornissen.

ASS hebben een grote impact op de ontwikkeling en het functioneren van het kind en hebben een chronisch beloop. Ook voor de directe omgeving, in het bijzonder de overige gezinsleden, heeft de aandoening doorgaans grote invloed op het dagelijkse bestaan. Patiënten met ASS hebben meestal levenslang hulpverlening en speciale voorzieningen nodig voor onderwijs, arbeid en wonen waardoor de kosten voor de maatschappij hoog zijn.

ASS worden binnen de DSM-IV geassocieerd onder de pervasieve ontwikkelingsstoornissen. Voor de diagnostiek en diagnostische classificatie van autistische stoornis (AS) zijn instrumenten voorhanden die als voldoende betrouwbaar en valide beschouwd kunnen worden. Dit geldt in veel mindere mate voor de contactstoornissen die binnen de DSM-IV geassocieerd worden als *pervasive developmental disorder not otherwise specified* (PDD-NOS). Dit kan enerzijds onderdiagnostiek en anderzijds overdiagnostiek tot gevolg hebben. De afgelopen jaren is de hoeveelheid aan behandelingsmethoden sterk toegenomen. Van veel behandelmethoden wordt beweerd dat ze effectief zijn. Wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van behandeling bij ASS ontbreekt echter bijna volledig.

2 Proces

De Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) heeft in samenspraak met de afdeling (voorheen sectie) Kinder- en Jeugdpsychiatrie van de NVvP het initiatief genomen tot het ontwikkelen van deze richtlijn. De

richtlijn maakt deel uit van het programma Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialisten Richtlijnen van de Orde van Medisch Specialisten. De richtlijn is in een invitationale conferentie en schriftelijk ter becommentariëring voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Psychologen (NIP), de Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA), Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN), professor F. Redlschool, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en de Nederlandse Vereniging van Pedagogen en Onderwijskundigen (NVO). De richtlijn is ter becommentariëring voorgelegd aan de leden van de NVvP. Vervolgens is de richtlijn, vergezeld van een document met de commentaren en reactie van de richtlijncommissie, aangeboden aan de Commissie Kwaliteitszorg (CKZ) van de NVvP. Deze heeft de richtlijn op 21 april 2008 procedureel getoetst, volgens de checklist bij het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen, en met een positief advies ter autorisatie voorgedragen aan het verenigingsbestuur. Het bestuur heeft de richtlijn geautoriseerd op 11 juni 2008.

3 Probleemstelling

3.1 Prevalentie van ASS

Epidemiologisch onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat de prevalentie van ASS is toegenomen. Studies uit de jaren zeventig kwamen op een prevalentie van ASS van 2-5 per 10.000. In recente studies varieert de (geschatte) prevalentie van ASS sterk, uiteenlopend van 60, 70 tot 116 per 10.000. De prevalentiestijging kan waarschijnlijk teruggevoerd worden tot een verandering van diagnostische criteria, veranderde casefindingtechnieken en een toegenomen bewustwording van autisme. Toch verdient de gerapporteerde toename in prevalentie verder onderzoek. Wakefield en anderen (1998) suggereerden dat de prevalentietoename een gevolg is van de invoering van de triplevaccinatie mazelen-bof-rodehond. In uitvoerig epidemiologisch onderzoek is voor deze veronderstelling geen enkele evidentie gevonden (Taylor e.a., 1999; Madsen, 2002).

3.2 Etiologie

Het klinische onderzoek heeft zich in de loop der jaren geconcentreerd op de vraag in hoeverre ASS zijn geassocieerd met de persoonlijkheid van de ouders, met perinatale complicaties, met epilepsie of andere hersenaandoeningen, met chromosomale afwijkingen, metabole stoornissen, infectieziekten en andere medische condities. Onderzoek heeft aangetoond dat er geen verband is tussen het voorkomen van ASS en de sociaaleconomische status van het gezin van herkomst van het betreffende kind (Fombonne e.a., 1999).

Geografische verschillen zijn moeilijk te detecteren door de variatie aan methodologische technieken die worden toegepast (Fombonne, 2002). Bij autistische kinderen is een verhoogde incidentie gevonden van prenatale problemen, bloedingen in het tweede trimester van de zwangerschap, maternale infecties, en gebruik van medicatie door de moeder en dergelijke (Tsai, 1987). Verschillende somatische afwijkingen zijn geassocieerd met autisme: tubereuze sclerose, het fragiele-X-syndroom, en zelden voorkomende condities als congenitale rubella, fenylketonurie of neurofibromatose. Epilepsie, die zich vaak ontwikkelt als autisme al aanwezig is, werd bij 17% van de autistische kinderen gediagnosticeerd (Bertrand e.a., 2001; Fombonne, 2002). Bij kinderen met autistische stoornissen is frequent sprake van mentale retardatie; in oudere onderzoeken wordt een prevalentie van 50-70% genoemd. Echter, autistische stoornissen worden steeds vaker gediagnosticeerd bij normaal begaafde kinderen. Op dit moment zijn geen betrouwbare gegevens beschikbaar over de incidentie van mentale retardatie in autistische stoornissen en het bredere spectrum.

Empirisch onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat een autistische stoornis geen begeleidingsverschijnsel is van mentale retardatie. De man-vrouwratio is 4,2:1. De ratio is hoger bij mensen met milde of geen mentale retardatie en lager in ernstig mentaal geretardeerden. Voor de prevalentie van mentale retardatie in het bredere spectrum (ASS) zijn geen betrouwbare cijfers beschikbaar. Bij de stoornis van Asperger is er per definitie geen verstandelijke beperking.

Uit het onderzoek van Yeargin-Allsopp en anderen (2003) blijkt dat de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose autisme wordt gesteld, bij jongens 3,9 jaar en bij meisjes 4,1 jaar is. Voor aan autisme verwante contactstoornissen is dit niet bekend, maar uit een enquête uit 2005 onder leden van de NVA bleek dat de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose ASS werd gesteld, 9 jaar was.

3.3 Diagnostiek

Vroegtijdige herkenning van ASS wordt van belang geacht om de secundaire gevolgen voor kind en omgeving zoveel mogelijk te beperken. Vanwege de relatieve zeldzaamheid van ASS acht men screening in de algemene populatie op deze stoornissen niet zinvol. De mogelijkheid tot casefinding bij kinderen met een 'verdachte' ontwikkeling biedt een beter perspectief op vroegtijdige herkenning. Hiervoor zijn betrouwbare instrumenten nodig die onder meer ter beschikking staan aan jeugdartsen, kinderartsen en huisartsen. Voor het vaststellen van de diagnose autisme is een aantal instrumenten ontwikkeld die als de gouden standaard worden beschouwd. Deze instrumenten blijken in de praktijk vaak niet geschikt voor het vaststellen van aan autisme verwante contactstoornissen (PDD-NOS).

Sommige kinderen met een contactstoornis en evidente functionele be-

perkingen ten gevolge van deze stoornis, scoren niet als autistisch op deze instrumenten. De afgelopen jaren is een toenemende aandacht ontstaan voor ASS bij volwassenen en in het verlengde daarvan een behoefte aan valide diagnostische instrumenten voor deze leeftijdscategorie. De toegenomen aandacht voor ASS en het ontbreken van duidelijke criteria voor het vaststellen en afgrenzen van onder de classificatie PDD-NOS vallende stoornissen brengen het risico van ‘overdiagnostiek’ met zich mee.

3.4 Comorbiditeit

ASS en de vaak aanwezige comorbide stoornissen hebben grote implicaties voor de ontwikkeling van het kind, voor zijn of haar functioneren op meerdere domeinen (sociaal, op school) en voor de omgeving. Een kind met ASS en zijn of haar ouders zijn vaak levenslang aangewezen op meerdere hulpverleningsinstanties en speciale voorzieningen. Dit gegeven stelt hoge eisen aan de samenwerking, afstemming en toerusting van de betreffende hulpverleners en voorzieningen.

3.5 Behandeling

Er zijn geen behandelmethoden voor ASS die als evidence-based gekwalificeerd kunnen worden. De farmacotherapeutische behandeling van (bijkomende) symptomen vormt hierop enigszins een uitzondering. Er is een toename te constateren van onderzoeken naar de effectiviteit van medicatie bij ASS.

4 Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is om artsen, in het bijzonder kinder- en jeugdpsychiaters, artsen werkzaam in de jeugdgezondheidszorg, en kinderartsen aanbevelingen aan te reiken die de betrouwbaarheid, efficiëntie en doelmatigheid van de diagnostiek en behandeling van patiënten met (vermoedelijke) ASS kunnen vergroten. De aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en op *good clinical evidence*. Daarbij gelden de volgende uitgangsvragen.

- Welk instrumentarium kan gebruikt worden bij casefinding van ASS?
- Welk instrumentarium kan gebruikt worden bij de diagnostiek van ASS?
- Welke zijn de indicaties voor aanvullend onderzoek?
- Welk aanvullend onderzoek kan aangewend worden?
- Wat is de plaats van neuropsychologisch onderzoek in de diagnostiek van autismespectrumstoornissen?
- Welke ‘testbatterij’ dient hierbij bij voorkeur gebruikt te worden?
- Welke comorbide stoornissen komen regelmatig voor en zijn klinisch relevant bij ASS?

- Welke medicamenteuze behandeling van (bijkomende pathologie van) ASS is (het eerste) werkzaam?
- Welke zijn klinisch belangrijke bijwerkingen van werkzame medicamenteuze behandelingen van ASS?
- Welke behandelingen zijn effectief bij autismespectrumstoornissen?
- Wat is de empirische status van behandelingen die claimen dat zij effectief zijn?

5 Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is primair ontwikkeld ten behoeve van de zorg voor kinderen en jeugdigen met – de verdenking op – ASS door psychiaters, artsen werkzaam in de jeugdgezondheidszorg en kinderartsen. De richtlijn is ook bedoeld om de samenwerking met andere disciplines te ondersteunen.

6 Definities

Onder autisme en aanverwante contactstoornissen valt een spectrum van stoornissen. In het Nederlandse taalgebied spreken we over autismespectrumstoornissen (ASS). In de DSM-IV-classificatie wordt het spectrum aangeduid met de term pervasieve ontwikkelingsstoornissen (*pervasive developmental disorder*, PDD). Binnen dit spectrum onderscheidt de DSM-IV-classificatie een vijftal pervasieve ontwikkelingsstoornissen:

- autistische stoornis (AS);
- stoornis van Rett;
- desintegratiestoornis van de kinderleeftijd;
- stoornis van Asperger;
- een algemene categorie die wordt aangeduid met de term *pervasive developmental disorder not otherwise specified* (PDD-NOS), waarin de groep van contactgestoorde kinderen kan worden ondergebracht die niet volledig voldoen aan de criteria van een van de vier specifieke PDD-subgroepen.

Gezien de uiterste zeldzaamheid en het specifieke beloop van de stoornis van Rett en de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd worden deze stoornissen in de richtlijn besproken in kader van de differentiële diagnostiek bij ASS, maar verder buiten beschouwing gelaten. Voor de DSM-IV-criteria voor de classificatie autistische stoornis (AS), de stoornis van Asperger, de stoornis van Rett, de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd en PDD-NOS zij verwezen naar bijlage 1.

7 Werkwijze werkgroep

Tijdens een *invitational conference* in november 2003 heeft de werkgroep de vragen uit het veld geïnventariseerd. De werkgroepleden hebben aan de hand van systematisch literatuuronderzoek en de beoordeling van kwaliteit en inhoud van de literatuur deze vragen beantwoord. De aan de werkgroep toegevoegde ambtelijk secretaris heeft de werkgroep bijgestaan in de coördinatie van de activiteiten, de verwerking van de literatuur in het vereiste model en het redigeren van de tekst.

Uit oogpunt van zorgvuldigheid en het belang van een breed draagvlak is de werkgroep in haar werkzaamheden opgetrokken met het Landelijk Kennis Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, waarbij er afstemming en uitwisseling over de inhoud van de richtlijn heeft plaatsgevonden. De conceptrichtlijn is in mei 2007 ter commentaar aangeboden aan Nederlandse Vereniging voor Psychologen (NIP), de Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA), Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN), Professor Fritz Redtschool (school voor Langdurig Zieke Kinderen (LKZ) en deeltmakend van het Regionaal Expertisecentrum Regio 't Gooi, Utrecht, Westveluwe cluster-IV onderwijs (REC4-4)), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en de Nederlandse Vereniging van Pedagogen en Onderwijskundigen (NVO). Het commentaar is in juni 2007 verwerkt in de definitieve richtlijn.

8 Onafhankelijkheid werkgroep

De werkgroepleden zijn allen nauw betrokken bij het veld en een aantal van hen is in meerdere of mindere betrokken bij samenwerkingsverbanden met de farmaceutische industrie. Ze hebben naar beste vermogen objectief en onafhankelijk gehandeld. De werkgroep bestond uit:

- dr. P.F. Schothorst, kinder- en jeugdpsychiater (voorzitter);
- prof.dr. H. van Engeland, kinder- en jeugdpsychiater;
- prof.dr. R.J. van der Gaag, kinder- en jeugdpsychiater;
- prof.dr. R.B. Minderaa, kinder- en jeugdpsychiater;
- drs. A.P.A.M. Stockmann, kinder- en jeugdpsychiater;
- drs. G.M.A. Westermann, kinder- en jeugdpsychiater;
- drs. H.A. Floor-Siebelink, kinder- en jeugdpsychiater in opleiding (ambtelijk secretaris).

Uit oogpunt van zorgvuldigheid en in het belang van een breed draagvlak is de werkgroep in haar werkzaamheden opgetrokken met het Landelijk Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie (KJP). Aan hoofdstuk 4 en 8 werkten mee:

- dr. A.A. de Bildt;
- dr. C.E.J. Ketelaars.

9 Selectiecriteria literatuur en wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijsmateriaal uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Uit het verrichte literatuur onderzoek bleek dat evidence-based gegevens zeer beperkt aanwezig zijn. De richtlijn is daarom voor een belangrijk deel gebaseerd op de expertise van de werkgroepleden en internationale consensusdocumenten. Relevante artikelen voor de hier voorliggende richtlijn zijn als volgt geselecteerd door middel van systematische zoekacties.

- Databases: Cinahl, Cochrane Library, Embase, Medline, Pubmed.
- Periode: 1996-2006, met aanvullingen van relevante literatuur uit voorgaande jaren en 2007.
- Soort onderzoek: meta-analysen, klinische trials, casecontrol- en cohort-onderzoek.
- Algemene exclusie:
 - artikelen van algemene aard en beschouwingen over het onderzoek van anderen;
 - casuïstiek, gevalbeschrijvingen;
 - dubbelpublicaties;
 - dierexperimenteel onderzoek;
 - artikelen niet in het Engels, Frans, Duits of Nederlands;
 - (niet-systematische) reviews, tutorials, editorials.

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradueerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt volgens CBO (bijlage 2).

10 Kosteneffectiviteit

Systematische onderzoeken naar kosteneffectiviteit van interventies bij ASS ontbreken. Vanwege de grote uitwerking van de stoornis (en comorbide stoornissen) op het functioneren en de ontwikkeling van de patiënt en op zijn omgeving is het aannemelijk dat vroegtijdige diagnostiek en interventies de secundaire sociale, psychologische en maatschappelijke gevolgen

van de stoornis kunnen beperken. Het chronische beloop van de stoornis brengt echter met zich mee dat het grootste deel van de patiënten met ASS levenslang aangewezen is op hulpverlening.

11 Implementatie en indicatorontwikkeling

De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van de NVvP en verspreid onder de besturen van de geraadpleegde verenigingen. De richtlijn is tevens in boekvorm te bestellen.

Hoofdstuk 2

Klinische verschijnselen

1 Inleiding

Met de DSM-IV-classificatie *pervasive developmental disorder* (PDD) en de in ons taalgebied gebruikte term autismespectrumstoornissen (ASS) worden kinderen en volwassenen aangeduid die lijden aan levenslang bestaande beperkingen in sociale en communicatieve vaardigheden. Het spectrum varieert van ernstig mentaal geretardeerde kinderen met een stoornis in de sociaal affectieve contactname, naast vele andere defecten (die groter is dan op basis van hun algemene mentale retardatie verwacht mag worden) tot aan cognitief vaardige, intelligente kinderen met alleen een defect in de sociaal affectieve contactname. De aard en ernst waarmee de symptomatologie van een patiënt met ASS zich manifesteert, kan niet alleen interindividueel wisselen, maar ook bij één en hetzelfde kind op verschillende tijdstippen in zijn leven. Centraal bij ASS staan stoornissen in het sociale contact, de communicatie en imaginatie evenals een rigide gedragsorganisatie.

2 Kenmerken

In de DSM-IV-TR (2001) worden vijf subtypen onderscheiden (voor de criteria zie bijlage 1).

- autistische stoornis;
- stoornis van Rett;
- desintegratiestoornis van de kinderleeftijd;
- stoornis van Asperger;
- pervasieve ontwikkelingsstoornis NAO (niet anderszins omschreven).

In de loop van de ontwikkeling vindt er een verschuiving plaats in de kernsymptomen van ASS: vaak nemen de communicatieve vaardigheden en de sociale contactname toe (Howlin, 2005).

2.1 Autistische stoornis

Bij kinderen met een autistische stoornis (AS) is er in de loop van het eerste tot tweede levensjaar sprake van *extreme autistic aloneness*. Vooral als peuter en kleuter zijn kinderen met autistische stoornissen sterk in zichzelf gekeerd. Ze maken geen of afwijkend oogcontact, zijn te sterk op zichzelf

gericht, vooral doordat ze op een sensopathische wijze met lichamelijke en zintuiglijke gewaarwordingen omgaan en het contact met de ander instrumenteel van aard is. Contacten met leeftijdgenoten verlopen vrijwel altijd abnormaal: in de kleutergroep valt op dat het kind met een autistische stoornis als een dwaallicht in de periferie van de groep ronddoelt. Soms ontstaat in de adolescentie een betrekkelijk primitieve contactbehoefte. Het kind wil er dan bijhoren, maar zal slechts zelden tot een realisering van die behoefte kunnen komen. Zijn onvermogen om zich in te leven in interesses, emoties en motieven van de ander staan hem daarbij in de weg. Het kind met een autistische stoornis heeft belangstelling voor enkele, zeer bepaalde objecten en activiteiten waardoor het gefascineerd kan raken. Het gaat functioneel ordenend met speelgoed om en blijft ruiken en likken aan voorwerpen. De speelse omgang met speelgoed en fantasiespel zijn vaak niet aanwezig. Vooral bij intelligente kinderen met autistische stoornissen kunnen preoccupaties ook in het denken teruggevonden worden. Vaak blijken dergelijke kinderen een uitzonderlijke kennis over het binnen hun preoccupatie vallende gebied te bezitten. Kinderen met een autistische stoornis vertonen een grote hang naar routine en herhaling (*desire for sameness*), angst voor alles wat nieuw, onbekend en onverwacht is en een zucht naar behoud van dezelfde toestand, ordening of indeling. Verstoring van die routine leidt niet zelden tot drift- en paniekaanvallen bij het kind. Vaak is het kind daarna dagenlang ontregeld.

Veel kinderen met een autistische stoornis hebben tevens een verstandelijke beperking ($IQ < 70$), of functioneren in het dagelijkse leven op een dergelijk niveau. Velen komen nooit tot een actief gebruik van spraak en blijven mutistisch. Als de spraakontwikkeling op gang komt, gebeurt dat in de meeste gevallen vertraagd en abnormaal: echolalie, te ouwelijk taalgebruik, ongepast gebruik van zinnen en gezegden die ze van volwassenen letterlijk (ook wat betreft intonatie en articulatie) hebben overgenomen (*delayed echolalia*), over zichzelf in de tweede of derde persoon spreken (*pronominal reversal*), gebruik van neologismen, concretisme en afwijkingen in toon, ritme en stembuigingen in de zin van vlak, robotachtig en gemaniëreerd taalgebruik. Daardoor is de emotionele betekenis van wat het kind meedeelt moeilijk te peilen. Bij hoogintelligente individuen met een autistische stoornis kan het gebruik van de taal in eerste instantie en bij oppervlakkig luisteren van redelijk niveau lijken. Bij nader inzien blijkt toch vaak dat de taal niet in communicatieve zin wordt gebruikt en er geen gelijke behandeling over en weer (reciprociteit) tussen de gesprekspartners is. Al deze symptomen zijn destijds door Wing en Gould gesystematiseerd en opgenomen in de criteria van de *Diagnostic and statistical manual*. De huidige criteria uit versie IV, *text revision* zijn in het Nederlands vertaald. De motoriek van kinderen met een autistische stoornis is vaak op meerdere gebieden gestoord. De psychomotoriek wordt gekenmerkt door een

gebrek aan mimische expressie in de communicatie en van de gevoelsbeleving. Emoties en stemming manifesteren zich in een geagiteerd fladderen met de handen, springen of tollen om de eigen lichaams-as. Meestal is er sprake van een achterstand in de ontwikkeling van de grove en de fijne motoriek. Neurologisch onderzoek levert vaak *minor neurological dysfunctions* op, zogeheten *soft signs*. Een groot gedeelte van de motorische activiteit van deze kinderen bestaat uit stereotiep ritueel gedrag, dat deels dient tot zelfstimulatie. Vooral bij kinderen die op een laag verstandelijk niveau functioneren, kan dergelijk gedrag tot automutilatie leiden. Vaak worden kinderen met een autistische stoornis als overbeweeglijk, snel afleidbaar en impulsief beschreven; nogal eens worden dergelijke perioden van overactiviteit afgewisseld met perioden van verstillig.

Kinderen met een autistische stoornis vertonen vaak een extreme wisseling in hun reactiepatronen op alle soorten prikkels, via welke modaliteit ze het kind ook bereiken. Vaak is er afwezigheid van responsiviteit op stemmen en begroetingen van anderen, en op pijn. Op andere auditieve prikkels (bijvoorbeeld geluiden van huishoudelijke apparaten), visuele prikkels (bijvoorbeeld licht) of tactiele prikkels (bijvoorbeeld dragen van nieuwe kleren, bepaalde voedselsubstantie) kunnen ze extreem heftig reageren met paniek, drift of verzet. Niet zelden raken ze juist gefascineerd door prikkels van auditieve, visuele of door zelfstimulatie opgewekte proprioceptieve (bijvoorbeeld hoofdbonken) aard. Dergelijke vormen van zelfstimulatie kunnen automutilatieve aspecten krijgen en dramatische vormen aannemen.

De ontwikkeling van de diverse functies verloopt bij een autistische stoornis vaak met horten en stoten. Een extreem achterblijven op de ene ontwikkelingsdimensie staat naast voorlijkheid op een andere dimensie. Het ontwikkelingstempo kan van tijd tot tijd verschillen; sprints worden afgewisseld met lange perioden van stilstand. Ongeveer een derde van alle kinderen met een vroege diagnose vertoont een plotseling verlies van reeds verworven taalvaardigheden in het tweede levensjaar. Meestal betreft het hier laag functionerende autistische kinderen en blijft de taalfunctie ernstig gestoord (Rogers & DiLalla, 1990).

Veel kinderen met een autistische stoornis functioneren op een verstandelijk gehandicapt niveau, of er is sprake van een sterk disharmonische cognitieve toerusting waardoor zij in de praktijk ook op verstandelijk gehandicapt niveau functioneren. Een aantal van deze kinderen blijkt overigens op een bepaald deelgebied van het cognitief functioneren relatief begaafd te zijn: een ongewone gevoeligheid voor muziek; een uitzonderlijke vaardigheid in het maken van legpuzzels; een zeer goed geheugen voor getallenreeksen, speciale gebeurtenissen en details van situaties die ze hebben meegemaakt.

2.2 Subtypen

2.2.1 *Stoornis van Asperger*

In zijn eerste artikel over de ‘autistische psychopathie’ beschreef Asperger (1944) kinderen met problemen op verschillende gebieden. Hij gaf geen diagnostische criteria, maar legde de nadruk op een aantal gemeenschappelijke aspecten in het gedrag van deze kinderen. De kinderen gedroegen zich sociaal onaangepast en naïef; daarnaast leken ze emotioneel afstandelijk. Hij beschreef de kinderen als egocentrisch, erg gevoelig voor kritiek en zich weinig bewust van de gevoelens van anderen. Ondanks een over het algemeen vloeiende spraak, kon het spreken langdradig, letterlijk en pedant zijn. Hij noteerde een opvallende sterkte in grammatica en vocabulaire. Het taalgebruik kernmerkte zich echter door monologen. Het ontbrak aan wederkerige communicatie. Er was sprake van een beperkte non-verbale communicatie, een monotone intonatie, eenzijdige interesses en een onhandige motoriek. Daarnaast zag Asperger bij enkele kinderen duidelijk stereotiep spel, opvallende reacties op sensore prikkels, stereotiepe bewegingen, agressie en hyperactiviteit. Al deze verschijnselen komen ook voor in de beschrijvingen van Kanner. In een later artikel signaleert Asperger zelf deze overeenkomsten ook (Kanner, 1943; Asperger, 1944; Asperger, 1979). Wing neemt grotendeels de beschrijving van Asperger over, maar andere auteurs leggen de nadruk op andere symptomen en proberen de verschillen met Kanners autisme te benadrukken (Wing, 1981b; Gillberg, 1989).

Naast overeenkomsten zijn er enkele belangrijke verschillen tussen de beschrijving van de stoornis van Asperger en de huidige criteria in de DSM en de ICD. Weliswaar zag ook Asperger geen taalontwikkelingsachterstand bij ‘zijn’ kinderen; hij beschrijft echter wel duidelijke taaleigenaardigheden die in de huidige criteria niet terugkomen. Ook de motorische onhandigheid wordt in de huidige criteria niet omschreven, terwijl diverse andere auteurs – behalve Asperger zelf – (bijvoorbeeld Gillberg, 1989) dit wel als een opvallende eigenschap zien. Doordat de criteria in DSM-IV en ICD-10 uitgaan van een normale taalontwikkeling en dit gelijk stellen aan ‘normale’ communicatie, is de paradoxale situatie ontstaan dat de gevallen die Asperger beschreef, niet voldoen aan de criteria van de classificatiesystemen. Hierdoor is de stoornis van Asperger weliswaar een klinisch relevante stoornis, maar een onbruikbare classificatie (Miller & Ozonoff e.a., 1997; Hengeveld e.a., 2008).

2.2.2 *PDD-NOS*

De term PDD-NOS is geïntroduceerd in de DSM als diagnostische classificatie om kinderen en jeugdigen aan te duiden die duidelijke problemen en beperkingen hebben op dezelfde domeinen als bij een autistische stoornis

en de andere specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornissen, maar bij wie er onvoldoende criteria zijn om te kunnen classificeren binnen een van deze diagnostische classificaties. Bij PDD-NOS is er sprake van een verminderde geneigdheid zich, met aandacht en interesse en als vanzelf, op de sociale buitenwereld te richten. Er bestaat een zwakte in het vermogen om personen, situaties en gebeurtenissen in het juiste perspectief te zien, tegen elkaar af te wegen en ten opzichte van elkaar op de juiste plaats te zetten. Hierdoor is het kind of de jeugdige onvoldoende als vanzelf en op de goede manier georiënteerd op en verankerd in wat er om hem heen gebeurt. Het kind of de jeugdige functioneert daardoor te zeer los van de sociale context waarin het zich begeeft. Informatie van buiten corrigeert het niet automatisch mee. Daardoor bestaat er een ernstige handicap bij het sturen van het eigen handelen, in juiste verhouding tot en afgestemd op wat het meemaakt. Het gedrag hangt te los in de lucht, is niet passend bij de context. Op zichzelf normale gedragingen en emoties zijn te heftig, te kortdurend, te lang durend, te veel, te eenzijdig, te zwak, enzovoort. Kortom, de juiste afstemming ontbreekt. Als de druk van informatie op het kind wordt vergroot en/of de situatie verandert, dan wordt het angstig, verzet het zich en neemt de gedragsproblematiek toe. Naast de beschreven problemen kunnen ook problemen voorkomen op domeinen die niet als kern van het autisme spectrum beschouwd worden. Dit betreft problemen op het gebied van de motoriek (zowel motorische onhandigheid als stereotypieën), de taalontwikkeling (deze kan vertraagd zijn), de reactie op sensorische prikkels en de cognitieve ontwikkeling. Vaak is er bij deze kinderen sprake van aandachtsproblemen en hyperactiviteit.

De criteria zoals opgenomen in DSM-IV-TR zijn te vaag om PDD-NOS betrouwbaar te kunnen classificeren. In een meta-analyse van de data uit de DSM-IV Field Trial kon een afbreekpunt berekend worden met een optimale differentiatie tussen PDD-NOS en niet-PDD (drie tot vijf criteria van autistische stoornis, met ten minste één positief criterium op de sociale wederkerigheid) Buitelaar e.a., 1999).

2.2.3 Stoornis van Rett en de desintegratiestoornis

De stoornis van Rett (psychomotorische regressie met verlies van taal na ongeveer een jaar 'normale' ontwikkeling) is duidelijk te onderscheiden van de andere ASS op basis van het feit dat er een afwijkend gen bekend is (met mildere varianten inmiddels beschreven). De desintegratiestoornis (Malhotra & Gupta, 2002), ook syndroom van Heller genoemd, is een restcategorie voor de problematiek van kinderen met een onbegrepen psychomotorische en socialemotionele regressie die optreedt na een normale ontwikkeling van ten minste drie tot vier jaar.

2.2.4 Ontwikkelingen buiten de DSM-classificatie

Een NOS (*not otherwise specified*) -categorie vraagt om nader onderzoek om binnen dit domein van psychopathologie valide subgroepen te onderscheiden. Zo bestonden er in de DSM-III-R (1986) slechts twee categorieën: de autistische stoornis en PDD-NOS. Op basis van clusteranalytische studies (Dahl, Cohen & Provence, 1986) werden voor de DSM twee subgroepen voorgesteld om PDD-NOS nader te differentiëren: de stoornis van Asperger – die in een ‘verdunde’ vorm in DSM-IV opgenomen werd – en de zogeheten *multiple complex developmental disorders* (MCDD; Van der Gaag e.a., 2005). MCDD is niet officieel erkend, maar biedt duidelijke handvatten voor de klinische praktijk: kinderen en jeugdigen met problemen in de sociale sensitiviteit, gecombineerd met affectregulatieproblemen en cognitieve problemen zoals verhoogde associativiteit en verwarring tussen fantasie en realiteit. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met MCDD een sterk verhoogd risico hebben om op de volwassen leeftijd een psychose door te maken. Dit suggereert een verband met het schizofreniespectrum (Van Engeland & Van der Gaag, 1994).

Een andere categorie die vaak genoemd wordt, is die van de zogeheten non-verbale leerstoornissen (NLD: *nonverbal learning disorders*). Deze categorie is van een andere orde dan de hiervoor vermelde, omdat deze gebaseerd is op een neuropsychologisch testprofiel waarbij een significant verschil gevonden wordt tussen de verbale en de performale scores ten nadele van de performale. Deze individuen hebben vaak grote problemen met abstractie, planning en organisatie van gedrag. Onderzoek wijst uit dat negen van de tien mensen met de stoornis van Asperger een dergelijk profiel heeft, maar het omgekeerde gaat niet op: er zijn talloze individuen met een NLD-profiel die geen stoornis in het autistische spectrum hebben (Klin e.a., 1995). Maar recent onderzoek laat zien dat de verschillen in intelligentieprofielen tussen de subtypen minder uitgesproken zijn dan eerder gedacht (De Bruin e.a., 2006). Met andere woorden, de neuropsychologische subtypen van autismespectrumstoornissen correleren niet een-op-een met de klinische subtyperingen.

3 Differentiële diagnose

Bij de diagnostiek van ASS dient er zowel aandacht te zijn voor de differentiële diagnose binnen het spectrum als buiten het spectrum. Bij de autistische stoornissen zijn, naast de andere pervasieve stoornissen, een ernstige taalontwikkelingsstoornis, mentale retardatie, sensore defecten (zien, horen) en hechtingsstoornis ten gevolge van ernstige emotionele verwaarlozing de belangrijkste differentiële diagnoses.

Bij de stoornis van Asperger is het belangrijk om deze te onderscheiden

van de andere pervasieve ontwikkelingsstoornissen, maar dit is door nog bestaande onduidelijkheden en discussies over de validiteit en afgrenzing van de classificaties vaak niet eenvoudig. Er is een grote overlap in symptomatologie tussen de stoornis van Asperger en autisme, vooral met hoogfunctionerend autisme. Het beloop en de ontwikkelingsgeschiedenis kunnen houvast geven om te besluiten een van beide classificaties te kiezen. Per definitie is het zo dat kinderen met de stoornis van Asperger voor het derde levensjaar moeten zijn begonnen met spreken. Daarnaast mag de cognitieve ontwikkeling niet vertraagd zijn. In de praktijk echter voldoen veel kinderen die klinisch sterk overeenkomen met de beschrijving van de stoornis van Asperger, vaak ook aan de criteria voor autisme (Szatmari e.a., 1998).

De afgrenzing naar 'beneden', naar PDD-NOS, is mogelijk nog lastiger. Er is niet veel verschil in het aantal DSM-criteria waaraan een kind moet voldoen (twee binnen het sociale domein en één binnen het domein van stereotypie voor de stoornis van Asperger, en één binnen het sociale domein en een criterium binnen het domein van taal of stereotypie voor PDD-NOS). In de praktijk zal de aanwezigheid van sterke preoccupaties of, naast sociale 'onnozelheid', vooral het 'sociaal harkerige' mogelijk de doorslag geven voor de diagnose stoornis van Asperger (Szatmari, 1998). Ook het onderscheid met een aantal stoornissen buiten het autismespectrum is van belang, zoals met hiervoor al genoemde non-verbale leerstoornis of *nonverbal learning disability* (NLD). Andere differentiële diagnoses die overwogen dienen te worden zijn de obsessieve-compulsieve stoornis (OCD), schizofrenie en de schizoïde persoonlijkheidsstoornis.

De DSM-IV gebruikt voor de beschrijving van de classificatie PDD-NOS dezelfde basiselementen als voor de classificatie autistische stoornis. Het classificatiesysteem heeft echter geen positieve criteria voor het toekennen van deze diagnostische classificatie en dat maakt een betrouwbare toepassing moeilijk. In verschillende onderzoeken is gebleken dat vooral de afgrenzing tussen autisme en PDD-NOS moeilijk was, maar ook de afgrenzing naar 'normaal' blijkt niet altijd even gemakkelijk (Klin e.a., 2000). Met het verschijnen van de DSM-IV-TR (APA, 2000) zijn de criteria voor PDD-NOS aangescherpt en werd een ingeslopen fout hersteld. Werd er in DSM-IV nog gesproken van hetzij sociale problemen, hetzij taalproblemen, hetzij restrictieve gedragspatronen; in de nieuwe versie moet er sprake zijn van problemen op het sociale domein met ofwel taalproblemen ofwel restrictieve gedragspatronen.

Evenals autisme moet PDD-NOS onderscheiden worden van andere ontwikkelingsstoornissen, verstandelijke handicap en taalstoornissen; vooral op jonge leeftijd kan het onderscheid tussen PDD-NOS en een verstandelijke handicap lastig zijn. De sociale vaardigheden van kinderen met een verstandelijke handicap zijn over het algemeen niet op het niveau van hun

gemiddeld intelligente leeftijdgenoten. Het is in de praktijk van belang de sociale ontwikkeling van kinderen met een verstandelijke handicap niet zozeer te vergelijken met die van leeftijdgenoten, als wel met kinderen met hetzelfde intelligentieniveau.

Bepaalde taalstoornissen gaan gepaard met problemen in het sociale functioneren die kunnen vallen binnen het autismespectrum. Vaak is er bij kinderen met PDD-NOS sprake van aandachtsproblemen en hyperactiviteit in een mate die ervoor zorgt dat de afgrenzing met ADHD vaak zeer moeilijk is (Minderaa & Luteijn, 2001). Uit onderzoek blijkt dat bij pervasieve ontwikkelingsstoornissen vaak comorbide ADHD-symptomen voorkomen (Ghaziuddin Weidmer-Mikhail & Ghaziuddin, 1998; Bonde, 2000). In onderzoeken naar ADHD wordt vaak comorbide symptomatologie uit het autismespectrum gevonden (Greene e.a., 1996; Clark e.a., 1999; Luteijn e.a., 2000). Vooral bij ernstige ADHD kan het zeer moeilijk zijn om te onderscheiden of er comorbide problemen spelen in het autismespectrum (Towbin, 2005). Een extra probleem in het toekennen van de diagnostische classificatie betreft de expliciete hiërarchie van autisme ten opzichte van ADHD. In de DSM-IV wordt autisme beschouwd als hoofddiagnose, waarbij bijkomende hyperactiviteit en aandachtsproblemen worden beschouwd als secundair aan het autisme (Towbin e.a., 2005).

De oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en de gedragsstoornis zijn andere classificaties die buiten het autistische spectrum vallen. Klinisch presenteren kinderen en jeugdigen met PDD-NOS zich nogal eens met oppositioneel gedrag dat op het eerste gezicht te plaatsen lijkt binnen een van deze gedragsstoornissen. Bij nader doorvragen blijkt vaak dat bij PDD-NOS het opstandige gedrag meer bepaald wordt door het verlies van overzicht over een situatie of weerstand tegen veranderingen.

4 Beloop en prognose

Over het beloop en de prognose van de autistische stoornis zijn we goed geïnformeerd (Lotter, 1978; Venter, Lord & Schopler, 1992; Howlin e.a., 2004). De acht door Lotter (1978) geanalyseerde follow-uponderzoeken van autistische kinderen laten zien dat 5 tot 17% van de autistische populatie een bevredigend sociaal leven heeft en redelijk functioneert op school en werk. Wel dient daarbij te worden aangetekend dat deze autistische mensen, om te kunnen functioneren, aangewezen zijn op speciaal werk, of op een beschermde plaats binnen een normale werkkring. Ruim de helft bleek een slechte prognose te hebben: deze mensen hadden een ernstige handicap en waren niet in staat een zelfstandig bestaan te leiden. Ongeveer de helft van de autistische kinderen bleek na dertig jaar geplaatst te zijn in

voorzieningen voor zwakzinnigenzorg of in grote psychiatrische inrichtingen.

Het is op dit moment mogelijk om op de leeftijd van 5 tot 8 jaar een redelijk goede prognose te geven van de ontwikkeling van het autistische kind naar de volwassenheid. Kinderen die op hun 8e jaar een performaal IQ hebben dat kleiner is dan 60 en die geen taalontwikkeling vertonen, hebben met zeer grote waarschijnlijkheid een slechte prognose. Bij kinderen met een hoge non-verbale intelligentiescore, maar zonder een behoorlijke vooruitgang in de taalontwikkeling, is de prognose veel moeilijker in te schatten. Kinderen bij wie een hoge non-verbale score op intelligentietests samengaat met de ontwikkeling van zinvolle taal vóór het 5e levensjaar, blijken in de praktijk te behoren tot de groep met een relatief betere sociale prognose. Echter, bij deze kinderen spelen ook andere variabelen een rol bij de prognose, zoals: de hoeveelheid tijd die het kind op school kan doorbrengen, en de kwaliteit van het sociale gedrag van het kind.

De variabiliteit in het beloop op lange termijn is dus aanzienlijk: IQ, taalontwikkeling en de mate van sociale adaptatie zijn de beste voorspellers. Bijna geen van de volwassen mensen die aan autisme lijden bereiken 'volledige normaliteit'. Hoewel ze een aanzienlijke mate van autonomie kunnen ontwikkelen, blijven ze opvallend anders en daardoor blijven ze aangewezen op steun en speciale voorzieningen. Er is geen langdurig longitudinaal onderzoek gedaan, maar er zijn aanwijzingen uit korter onderzoek dat het beloop van de stoornis van Asperger milder is dan dat van autisme (Szatmari, 2000). Wel ontwikkelen adolescenten met de stoornis van Asperger soms depressieve klachten wanneer ze zich meer en meer bewust worden van hun handicap. Uit enkele retrospectieve onderzoeken blijkt dat volwassenen met de stoornis van Asperger weliswaar significante problemen hebben, maar dat een aantal wel zelfstandig woont, getrouwd is en/of een baan heeft (Gillberg, 1991; Tantam, Evered & Hersov, 1990; Gillberg, 1998). Longitudinaal onderzoek naar beloop en prognose van kinderen met PDD-NOS ontbreekt tot nu toe geheel. Zo is de relatie tussen PDD-NOS en het ontstaan op latere leeftijd van bijvoorbeeld ernstige gedragsstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen of verslavingsgedrag onbekend. Wellicht zijn PDD-aspecten zoals teruggetrokken gedrag, beperkt 'sociaal snapvermogen', zwakke sociale oriëntatie en stereotiepe en sociaal niet optimaal aangepaste gedragspatronen te beschouwen als kwetsbaarheidfactoren die vooral van belang worden in combinatie met ongunstige stresserende levensomstandigheden of andere comorbide aandoeningen zoals depressie of angststoornissen.

Hoofdstuk 3

Risicofactoren voor het ontwikkelen van ASS

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende uitgangsvraag.

- Wat zijn de risicofactoren voor het ontwikkelen van ASS?

2 Zoekstrategie

Vanwege de beperkte wetenschappelijke evidentie is er gezocht via handboeken als ingang.

3 Wetenschappelijke onderbouwing

In de loop der jaren heeft het klinisch onderzoek zich gericht op de vraag in hoeverre ASS zijn geassocieerd met perinatale complicaties, met hersenaandoeningen, chromosomale afwijkingen, metabole stoornissen, infectieziekten of andere medische condities. Bij de beschrijving van deze risicofactoren van ASS is het overzichtelijk om een onderscheid te maken tussen kindgebonden en omgevingsgebonden risicofactoren.

3.1 Kindgebonden risicofactoren

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat erfelijkheid een belangrijke rol speelt bij het ontwikkelen van ASS. Het risico dat binnen een familie een ander kind tevens ASS ontwikkelt, is verhoogd. De kans dat broers of zussen ASS gediagnosticeerd krijgen, ligt tussen de 2 en 6%, een incidentie die ten minste 100 keer hoger is dan in de algemene populatie (Rutter, 2000; Szatmari e.a., 1998). Familie- en tweelingonderzoek hebben aannemelijk gemaakt dat de heritabiliteit van autisme op ongeveer 90% dient te worden geschat (Szatmari e.a., 1998). Een breder fenotype, bestaande uit sociaal vreemd gedrag, een geschiedenis van taalachterstand, beperkte omschreven interesses, rigiditeit, obsessief-compulsief en herhaald gedrag en het ontbreken van flexibiliteit zou in 20-30% van familieleden voorkomen (Fombonne e.a., 1997; De Jonge, 2006).

De klinische complexiteit en de heterogeniteit van het fenotype van ASS reflecteert de aanwezigheid van een genetische heterogeniteit. Momenteel beschouwt men autisme als een oligogenetische aandoening waarbij hoogstwaarschijnlijk 4-10 genen in het spel zijn (Szatmari e.a., 1998). De laatste jaren hebben zich verschillende onderzoeksconsortia gevormd die met behulp van totale genoomscans proberen 'voor autisme gevoelige genen' te ontdekken. Een en ander heeft er recentelijk toe geleid dat een vijftal loci zijn gelokaliseerd: een locus op chromosoom 2q, 3q, 7q, 17q en een op chromosoom 11p (IMGSAC 2007). Thans richt het moleculairgenetische onderzoek zich geheel op de *finemapping* van deze loci, in de hoop daar de genen te kunnen isoleren die betrokken zijn bij het ontstaan van autisme. Met behulp van cytogenetisch onderzoek is het tevens mogelijk om chromosomale gebieden te identificeren. Cytogenetische abnormaliteiten komen bij ongeveer 3% van de patiënten met ASS voor (Reddy, 2005). Overlap met eerdere studies werd gevonden op chromosoom 7q, 15q11-q13 en 22q11 (Vorstman e.a., 2006).

Een groot aantal positionele en functionele kandidaatgenen is bestudeerd zoals de neuroligin, serotoninetransporter, Reelin en verschillende GABA-erge genen. Tot op heden ontbreekt het aan replicatie (zie voor een overzicht Bacchelli & Maestrini, 2006). Een aantal kinderen met ASS lijdt ook aan een *single gene condition*: neurofibromatose en tubereuze sclerose. Daarnaast lijdt 4% van de kinderen met ASS aan het fragiele-X-syndroom (Bailey e.a., 1993).

Een vergrote hoofdomtrek is een van de meest consistente bevindingen van anatomisch onderzoek bij ASS (Bailey e.a., 1995; Courchesne, Carper & Akshoomoff, 2003; Fombonne e.a., 1999; Lainhart, 2003; Lainhart e.a., 1997; Woodhouse e.a., 1996). Infantiele macrocephalie (hoofdomtrek boven het 97e percentiel) wordt geassocieerd met een toegenomen risico op het ontwikkelen van ASS (Bolton e.a., 2001). De afwijkende omtrek ontstaat waarschijnlijk rond het 2e levensjaar. Er zijn wisselende resultaten voor disproportionaliteit en voor het begin en het einde van de vergroting van de hoofdomtrek (Courchesne, Carper & Akshoomoff, 2003; Davidovitch, Patterson & Gartside, 1996; Torrey e.a., 2004; Dissanayake e.a., 2006). Eenduidige bevindingen over welke hersenstructuren betrokken zijn, ontbreken (Palmen & Van Engeland, 2004; Lainhart, 2006).

De meest robuuste bevinding is de 25-50% toename van serotonine in bloedplaatjes bij patiënten met ASS. Het mechanisme is onbekend. Depletie van tryptofaan in het dieet leidt tot een verlaging van serotonine in de hersenen en verslechtering van de symptomen van ASS. (Mulder e.a., 2004; Santangelo & Tsatsanis, 2005). De samenhang tussen ASS en serotonine is onduidelijk.

3.2 Omgevingsgebonden risicofactoren

Binnen de omgevingsgebonden risicofactoren kan een onderscheid gemaakt worden in sociale en toxische risicofactoren. Er is tot op heden geen wetenschappelijk onderzoek verricht naar gen-omgevinginteracties. Voor sociale factoren als *single* risicofactor voor de ontwikkeling van ASS bestaat geen evidentie, behalve wanneer er sprake is van extreme kinderlijke verwaarlozing. Indien deze kinderen in een goed pleeggezin of in een adequate behandelsetting geplaatst worden, ziet men de op autisme gelijkende symptomatologie meestal vrij snel verdwijnen (Rutter e.a., 1999).

Toxische invloeden bestaan uit pre-, peri- en postnatale risicofactoren. Bij patiënten met ASS wordt een verhoogde incidentie van prenatale complicaties gevonden (bloedingen in het tweede trimester van de zwangerschap; maternale infecties (Tsai, 1987; Larsson e.a., 2005)). Intra-uterine blootstelling aan drugs, zoals thalidomide en valproïnezuur, verhogen het risico (Miyazaki, Narita & Narita, 2005; Rasalam e.a., 2005; Stromland e.a., 1994). ASS zijn geassocieerd met perinatale complicaties als perinatale asfyxie, sectio caesarea, afwijkende foetale ligging en een lage apgarscore (Glasson e.a., 2004; Larsson e.a., 2005).

Mede door publicaties over een toename in prevalentie van ASS is er een toegenomen interesse in de invloed van andere omgevingsinvloeden op de ontwikkeling van ASS. Zo suggereerden Wakefield e.a. (1998) dat de prevalentietoename een gevolg is van de invoering van de triplevaccinatie mazelen-bof-rodehond. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat er geen verband is tussen bmr-vaccinatie en autisme. Vooral een Deense studie (Madsen e.a., 2002; 2003), waarin meer dan een half miljoen kinderen werden onderzocht, weerlegde de hypothese overtuigend. Autistische verschijnselen bleken bij gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen even vaak voor te komen. Een zeer recente Japanse studie (Honda, Shimizu & Rutter, 2005) leverde misschien nog wel de sterkste aanwijzing dat er geen relatie is tussen bmr-vaccinatie en autisme. In Yokohama nam de bmr-vaccinatiegraad van geboortecohorten uit de jaren 1988 tot 1992 significant af. Vanaf 1993 werd zelfs helemaal geen bmr-vaccinatie meer gegeven. Toch is het aantal kinderen met autistische verschijnselen per geboortecohort in de periode van 1988 tot 1996 verdubbeld, wat een relatie tussen de bmr-vaccinatie en autisme weerspreekt.

4 Conclusies

Vanwege het ontbreken van een uniform systeem voor het beoordelen van het niveau van bewijs voor artikelen over risicofactoren is een dergelijke beoordeling in dit hoofdstuk niet aangegeven. De erfelijke factor (heritabiliteit) van ASS is 90%. ASS is niet toe te schrijven aan een enkel gedefect, maar het grote aantal studies waarin de risicogenen voor ASS onderzocht zijn, maakt het zeer waarschijnlijk dat de mate van ASS afhangt van de interactie van deze componenten. De incidentie van prenatale en perinatale complicaties is verhoogd bij ASS. Er is geen evidentie dat sociale factoren een risicofactor vormen. Wetenschappelijk onderzoek naar gen-omgevingsinteracties in de ontwikkeling van ASS ontbreekt tot op heden.

5 Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om nader wetenschappelijk onderzoek te verrichten naar kindgebonden risicofactoren en interactie van deze risicofactoren met omgevingsfactoren van ASS en kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ASS systematisch te screenen en monitoren.

S

Hoofdstuk 4

Diagnostiek en het gebruik van meetinstrumenten

Deze richtlijn is specifiek gericht op kinderen en jongeren. Ook voor de diagnostiek ligt de focus op deze leeftijdsgroep. Voor diagnostiek bij volwassenen verwijzen wij naar het Consortium AutismeSpectrumStoornissen voor Volwassenen (CASS 18+). Het CASS 18+-protocol zal ontwikkeld worden in samenwerking met het Kenniscentrum Autisme Nederland (KAN) (voor meer informatie, zie www.kcan.nl).

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende uitgangsvragen.

- Welk instrumentarium kan gebruikt worden bij casefinding van ASS?
- Welk instrumentarium kan gebruikt worden bij de diagnostiek van ASS?

2 Zoekstrategie

Er is gezocht met de volgende woorden:

- ADI-R (*autism diagnostic interview-revised*);
- ADOS (*autism diagnostic observation schedule*);
- SCQ/ASQ (*social communication questionnaire*, voorheen bekend als de *autism screening questionnaire*);
- Auti-R;
- PDD-MRS (*pervasive developmental disorder in mental retardation scale test*, de Engelse benaming van de AVZ-R, de autisme- en verwante stoornissenschaal-z-revisie);
- CSBQ (*children's social behavior questionnaire*, de Engelse benaming van de VISK, de vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag van kinderen);
- DISCO (*diagnostic interview for social and communication disorders*).

Indien nodig werd de zoekterm 'autism' toegevoegd, omdat vooral de afkortingen SCQ en DISCO ook voor veel andere termen staan.

3 Selectiecriteria literatuur

- Het inclusiecriteria was: specifieke aandacht in het artikel aan de ontwikkeling, methodologische kwaliteiten en/of diagnostische waarde van het betreffende instrument, en de meest recente vorm van het instrument.
- Het exclusiecriteria was: beschrijving van het instrument in het artikel als onderdeel van de methoden, zonder in te gaan op de ontwikkeling, methodologische of diagnostische kwaliteiten ervan.
Het instrument maakt deel uit van de methoden om de groep te selecteren, of wordt beschreven zonder dat er aandacht is voor het instrument op zich. Of: een voorloper van het uiteindelijke instrument (dat nu wordt gebruikt) wordt beschreven.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

- Er zijn vijftien artikelen gevonden voor de ADI-R. Er werden zeven artikelen geselecteerd volgens de genoemde in- en exclusiecriteria. Na methodologische beoordeling bleken zeven artikelen bruikbaar voor de beantwoording van de vraagstelling: Lord e.a., 1997; Pilowsky e.a., 1998; Cox e.a., 1999; Mildenerger e.a., 2001; Saemundsen e.a., 2003; Tadevosyan-Leyfer e.a., 2003; De Bildt e.a., 2004.
- Er zijn vijftien artikelen gevonden voor de ADOS, die diagnostiek beschreven, deels overlappend met artikelen gevonden voor de ADI-R of SCQ. Er werden vijf artikelen geselecteerd volgens de genoemde in- en exclusiecriteria. Na methodologische beoordeling bleken vier artikelen bruikbaar voor de beantwoording van de vraagstelling: Lord e.a., 2000; Noterdaeme e.a., 2000; Noterdaeme e.a., 2002; De Bildt e.a., 2004.
- Er zijn twee artikelen gevonden voor de SCQ. Na methodologische beoordeling bleken zij beide bruikbaar voor de beantwoording van de vraagstelling: Berument e.a., 1999; Bishop & Frazier Norbury, 2002.
- Er is één artikel gevonden voor de Auti-R. Echter op basis van de genoemde in- en exclusiecriteria bleek dit artikel niet geschikt voor het vaststellen van het niveau van wetenschappelijk bewijs voor de Auti-R. De conclusie moet dan ook zijn dat dit op basis van de huidige internationale literatuur niet voor handen is.
- Er zijn vier artikelen gevonden voor de AVZ-R, waarvan er twee op basis van voornoemde criteria bruikbaar bleken: Kraijer & De Bildt, 2005; De Bildt e.a., 2003.
- Er zijn vier artikelen gevonden voor de vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag van kinderen (VISK). Na methodologische beoordeling

bleek slechts één artikel bruikbaar voor de beantwoording van de vraagstelling: Hartman e.a., 2006.

- Er zijn drie artikelen gevonden voor de diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO). Hiervan bleken er twee bruikbaar voor het beantwoorden van de vraagstelling: Leekam e.a., 2002; Wing e.a., 2002.

4.1 Instrumenten

Met behulp van gestandaardiseerde instrumenten zoals vragenlijsten en observatieschalen kunnen de problemen van kinderen en jongeren met ASS in maat en getal worden uitgedrukt en kan de diagnose worden bevestigd of verder uitgewerkt. Verreweg de meeste instrumenten zijn ontwikkeld voor gebruik bij mensen met AS. Het nadeel van het gebruik van deze instrumenten in de diagnostiek van de andere subtypen van ASS is dat bij een deel van deze kinderen de problematiek zich niet goed laat beschrijven in termen van de vragen zoals die zijn geformuleerd voor autisme. Anders gezegd: vaak scoren deze kinderen heel laag op instrumenten die autisme meten terwijl de problematiek klinisch wel degelijk ernstig is.

De laatste jaren is er daarom groeiende behoefte aan betrouwbare en valide instrumenten om ook de varianten van de autistische stoornis in kaart te brengen. Er zijn verschillende vragenlijsten beschreven in de literatuur, zoals de *children's atypical development scale* (CADS, Barkley, 1990) of de *autism spectrum screening questionnaire* (ASSQ; Ehlers, Gillberg & Wing, 1999) die specifiek gericht waren op het beschrijven van de problemen van atypische beelden. Twee vragenlijsten zijn zodanig onderzocht dat ze ook op verantwoorde wijze kunnen worden ingezet in de (Nederlandstalige) klinische praktijk, namelijk de Vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag bij kinderen (Luteijn, Minderaa & Jackson, 2002) en de Vragenlijst sociale communicatie (Warreyn, Raymaekers & Roeyers, 2002).

We beschrijven hier verder nog de SRS (*social responsiveness scale*) ontwikkeld door Constantino en Gruber (2005). Hoewel deze nog niet is vertaald in het Vlaams of Nederlands en niet genormeerd of gevalideerd voor een Nederlands-Vlaamse populatie, kan deze lijst in de nabije toekomst een rol gaan spelen. Deze lijst is specifiek gericht op het in kaart brengen van subtypen van ASS anders dan AS. De ADOS (Lord e.a., 2000) is primair gericht op het meten van de AS, maar wordt in de praktijk ook wel ingezet in de diagnostiek van PDD-NOS.

Vooral in het kader van research zijn zowel de ADI (*autism diagnostic interview-revised*) en de ADOS (*autism diagnostic observation scale*) het meest gebruikt (LeCouteur e.a., 1989; Lord e.a., 1989). De ADOS wordt in de praktijk ook wel ingezet bij de diagnostiek van PDD-NOS.

4.1.1 Vragenlijsten

Child behavior checklist (CBCL/6-18 en 1,5-5), teacher's report form (TRF), youth self-report (YSR)

- Auteurs: Achenbach en Rescorla (2000); Nederlandstalige versie: Verhulst en Van der Ende (2000).
- Beschrijving: de CBCL (*child behavior checklist*), TRF (*teacher's report form*) en YSR (*youth self-report*) zijn gedragsvragenlijsten voor kinderen, in te vullen door verschillende informanten. De vragenlijsten worden veel gebruikt in de geestelijke gezondheidszorg voor kinderen.

De gedragsvragenlijsten voor kinderen (CBCL/6-18: *child behavior checklist for ages 6-18*, en CBCL/1,5-5: *child behavior checklist for ages 1,5-5*) worden ingevuld door ouders. Op basis van de vragen in de CBCL/6-18 worden de vaardigheidsschalen Activiteiten, Sociaal en School gevormd, die samen de schaal Totale vaardigheden vormen. De vragen over gedrag vormen de acht probleemschalen Teruggetrokken/depressief, Lichamelijke klachten, Angstig/depressief, Sociale problemen, Denkproblemen, Aandachtsproblemen, Normafwijkend gedrag en Agressief gedrag. De eerste drie probleemschalen vormen samen de schaal Internaliseren en de laatste twee de schaal Externaliseren. Alle vragen over gedrag opgeteld vormen de schaal Totale problemen. Een indeling van de vragen over gedrag die nauw aansluit bij het classificatiesysteem van de DSM leidt tot zogeheten DSM-schalen: Affectieve problemen, Angstproblemen, Lichamelijke problemen, Aandachtstekort en hyperactiviteitsproblemen, Oppositioneel-opstandige problemen en Gedragsproblemen.

Voor de CBCL/1,5-5 vormen de probleemschalen Emotioneel reagerend, Angstig/depressief, Lichamelijke klachten en Teruggetrokken de schaal Internaliseren. De probleemschalen Aandachtsproblemen en Agressief gedrag vormen de schaal Externaliseren. Alle vragen over gedrag opgeteld vormen de schaal Totale problemen. Ook hierbij kan van de vragen over gedrag een indeling gemaakt worden die nauw aansluit bij het classificatiesysteem van de DSM, de zogeheten DSM-schalen. Deze DSM-schalen zijn: Affectieve problemen, Angstproblemen, Pervasive ontwikkelingsproblemen, Aandachtstekort/hyperactiviteitsproblemen en Oppositioneel-opstandige problemen.

De 'zelf in te vullen vragenlijst voor 11-18-jarigen' (YSR, *youth self-report for ages 11-18*) is een vragenlijst waarop jongeren vragen over zichzelf kunnen beantwoorden over vaardigheden en emotionele en gedragsproblemen. Veel van deze vragen zijn hetzelfde als op de CBCL/6-18, aangevuld met veertien sociaal wenselijke vragen waarop de meeste jongeren positief antwoorden. De jongere kan voor elke vraag aangeven hoe goed een vraag

bij hem of haar past in de afgelopen zes maanden op dezelfde manier als bij de CBCL/6-18. De YSR omvat de schalen Activiteiten, Sociaal, Totale vaardigheden en verder empirische en DSM-schalen met dezelfde betekenis als op de CBCL/6-18.

De 'gedragsvragenlijst voor kinderen, informatie leerkracht' (TRF, *teacher's report form for ages 6-18*) is een vragenlijst waarop leerkrachten vragen kunnen beantwoorden over schoolwerk, functioneren en emotionele en gedragsproblemen. De TRF omvat 118 probleemvragen waarvan 93 ook in de CBCL/6-18 voorkomen. De andere vragen gaan over gedrag dat ouders niet goed kunnen waarnemen. De TRF omvat de schalen Schoolresultaten, Functioneren en verder de empirische en DSM-schalen met dezelfde betekenis als op de CBCL/6-18.

- Voordelen/nadelen: De CBCL/YSR/TRF zijn internationaal geaccepteerde vragenlijsten die naast algemene demografische gegevens ook accurate informatie opleveren over de meest voorkomende internaliserende en externaliserende stoornissen. De lijsten leveren weinig specifieke informatie op voor de autismespectrumstoornissen, maar kunnen wel goed worden gebruikt om bijvoorbeeld comorbiditeit in kaart te brengen.

4.1.2 Screening

Vragenlijst sociale communicatie (SCQ) 2004

- Auteurs Amerikaanse versie: Rutter, Bailey en Lord (2003); Vlaamse/Nederlandse vertaling: Warreyn, Raymaekers & Roeyers, (2002).
- Beschrijving: de vragenlijst sociale communicatie (*social communication questionnaire*, SCQ) is een screeningsinstrument voor kinderen met ASS. De lijst is te gebruiken vanaf de leeftijd van 4 jaar (mentale leeftijd van minstens 2 jaar).

De vragenlijst bestaat uit veertig vragen die door ouders worden ingevuld (zonder supervisie) in ongeveer tien minuten. De SCQ is dus een snel en eenvoudig af te nemen instrument om kinderen te screenen op ASS. In de loop van 2002 is de oorspronkelijk Amerikaanse vragenlijst (ASQ) op een omvangrijke Nederlandstalige populatie genormeerd (Warreyn, Raymaekers & Roeyers, 2002). Er zijn twee versies van de SCQ beschikbaar: de versie 'levensloop' (LL) wordt het meeste gebruikt en bevraagt de volledige ontwikkelingsgeschiedenis van het kind. De resultaten geven aan of een kind moet worden doorverwezen voor volledig diagnostisch onderzoek. De versie 'huidige toestand' (HT) is specifiek bedoeld voor gedragingen gedurende de afgelopen drie maanden. De resultaten van deze versie zijn interessant om eventuele verandering na te gaan en zinvol voor behandelings-, opvoedings- en onderwijsplannen.

- Voordelen/nadelen: de SCQ is een effectieve screeningslijst voor ASS. De SCQ is gebaseerd op de ADI-R, die een hoge betrouwbaarheid en validiteit heeft. De overeenstemming met de ADI-R is hoog, die met de ADOS laag. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat bij zowel bij de SCQ als de ADI-R de ouders de informanten zijn. De ADOS wordt beoordeeld door een onafhankelijke deskundige in plaats van de ouders. Daarnaast wordt in de diagnose van de ADOS het gedeelte stereotiep gedrag niet meegenomen, terwijl dat bij de SCQ en de ADI-R wel het geval is (Berument e.a., 1999; Bishop & Frazier Norbury, 2002). De SCQ is geen diagnostisch instrument. Met hulp van de SCQ zijn een autistische stoornis en PDD-NOS moeilijk te onderscheiden. Kinderen met autisme hebben een SCQ-score van 15 of ver daarboven (gemiddeld 24,2). De SCQ-scores van kinderen met specifieke of algemene leerproblemen liggen substantieel boven algemene populatienormen. Hoewel de meeste kinderen met leerproblemen onder de ASS-scores blijven, zijn er enkelen (met ernstige non-autistische ontwikkelingsstoornissen) die hoger dan 15 scoren. De SCQ is ongeacht het intelligentieniveau toepasbaar. Echter, hoe lager de mentale leeftijd, hoe groter de kans op een valspositieve uitslag (Berument e.a., 1999).

Autisme- en verwante stoornissenschaal-Z-revisie (AVZ-R)

- Auteur: Kraijer (2004).
- Beschrijving: De AVZ-R is een Nederlands instrument gericht op het gehele autismespectrum. Het instrument is in 1990 ontwikkeld speciaal voor kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking en heeft een leeftijdsbereik van 2 tot 70 jaar. De schaal is uitgebreid onderzocht en in gebruik in Nederland en Vlaanderen en wordt inmiddels ook toegepast in Engeland en Italië. De schaal bestaat uit 12 dichotome, gewogen items voor de drie aspecten van PDD, namelijk sociaal, communicatief en stereotiep gedrag, en wordt ingevuld door klinici. De maximale score is 19. De psychometrische kwaliteiten zijn goed. De totaalscore op de AVZ-R wordt in drie groepen ondergebracht: PDD (score 10-19), twijfel wel/geen PDD (score 7-9) en niet-PDD (score 6 of lager).
- Voordelen/nadelen: De AVZ-R is een in Nederland en Vlaanderen goed onderzocht en veel gebruikt instrument. Het is kort en eenvoudig in te vullen waarbij men gebruikmaakt van zowel rechtstreekse observatie in een natuurlijke situatie als van dossiergegevens. Het instrument is een goede screener voor PDD bij kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking. De AVZ-R is het meest valide als de uitslag wordt vergeleken met de classificatie van de ADOS (beter dan in vergelijking met de ADI-R). Dit is niet zo vreemd, gelet op het onderliggende concept van de AVZ-R en de ADOS. Beide zijn ontwikkeld voor het hele spectrum van ASS, in tegenstelling tot de ADI-R die alleen de autistische stoornis

classificeert. Bovendien worden zowel de oordelen op basis van de AVZ-R als op basis van de ADOS gebaseerd op informatie van een externe observator, terwijl de ADI-R-classificatie is gebaseerd op de informatie die ouders geven.

In vergelijking met de klinische classificatie (gegeven door ervaren klinici, op basis van ouderinformatie gecombineerd met videobeelden van het kind), heeft de AVZ-R een hoge sensitiviteit. Met de AVZ-R wordt dus niet snel een kind over het hoofd gezien dat mogelijk ASS heeft. Aan de andere kant is de specificiteit wat lager, waarmee de AVZ-R mogelijk te snel kinderen als pathologisch aanmerkt is. Voor de klinische praktijk kan gesteld worden dat de AVZ-R een prima instrument is om de eerste zorgen en problemen bij een kind met een verstandelijke beperking te signaleren en in kaart te brengen, en om te bepalen of verder onderzoek in de richting van ASS wenselijk dan wel noodzakelijk is.

4.1.3 Classificatie

Vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag van kinderen (VSK) 2002

- Auteurs: Luteijn, Minderaa en Jackson (2002).
- Beschrijving: de vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag bij kinderen inventariseert (sociaal) probleemgedrag bij kinderen met ASS anders dan AS. De lijst is geschikt voor kinderen vanaf 4 jaar.

De 49 vragen worden ingevuld door de ouders. De afnameduur is 10-15 minuten. Hoewel de VSK ook vragen heeft over de meer ernstige problemen die je vooral bij autisme ziet, ligt de nadruk op de meer subtiele sociale problemen waardoor kinderen met PDD-NOS gekenmerkt worden. De volgende ontwikkelingsdomeinen worden gemeten: niet goed afgestemd zijn op de sociale situatie; verminderde neiging van sociale interactie; oriëntatieproblemen in tijd, ruimte en plaats; niet snappen van sociale informatie; stereotiep gedrag; angst voor en weerstand tegen veranderingen (bijvoorbeeld: blokkeert in nieuwe situaties of bij veranderingen). De vragen worden gescoord op een driepuntsschaal:

- 0 niet van toepassing;
- 1 een beetje/soms van toepassing;
- 2 duidelijk/vaak van toepassing.

Deze antwoordschaal laat toe, in overeenstemming met het PDD-NOS-concept, dat (een deel van de) problemen ook in mindere mate aanwezig kan zijn. De VSK is uitgebreid genormeerd in klinische groepen, waaronder een PDD-NOS-groep, een ADHD-groep en een groep verstandelijk gehandicapten. De leerkrachtversie (VSKL) en een versie voor volwassenen met PDD-NOS (VSKV) zijn op dit moment in ontwikkeling. De VSK is beslist niet bedoeld als instrument voor diagnostische classificatie.

- Voordelen/nadelen: de VISK is relatief gemakkelijk in te vullen door ouders. Daarnaast kan de VISK uitstekend gebruikt worden om in gesprekken met leerkrachten na te gaan wat precies de problemen zijn die gesignaleerd worden in de klas. Hoewel hiervoor geen normen zijn, kan de VISK aanknopingspunten bieden voor het verder exploreren van de problemen, en bijdragen aan het concretiseren van de zorgen van een leerkracht. De normen zoals die op dit moment bestaan voor de VISK, zijn weinig gedifferentieerd. Er wordt gewerkt aan verfijning van de normering. Dit zal nog enige tijd op zich laten wachten. Voor de volwassenenversie en de leerkrachtversie zijn geen normen beschikbaar, noch op korte termijn te verwachten. De normering voor kinderen met een verstandelijke beperking is (nog) niet voorhanden. De samenhang van de VISK met de overige hier genoemde instrumenten is onvoldoende onderzocht.

Childhood autism rating scale (CARS)

- Auteurs: Schopler, Reichler en Renner (1988).
- Beschrijving: dit is een observatieschaal met 15 items, te scoren op een 7-puntsschaal. De CARS is gebaseerd op een definitie van autisme van voor de ICD-10/ DSM-IV. Dit heeft tot gevolg dat ieder item even zwaar meetelt voor de eindscore. Verder wordt geen weging toegepast voor de sociale aspecten, zoals in het huidige diagnostisch kader gebruikelijk is: onderscheid tussen AS en de andere subtypen van ASS (Pilowsky e.a., 1998). De CARS wordt aangeraden als screeningsinstrument (Saemundsen e.a., 2003).
- Voordelen/nadelen: snel, eenvoudig en goed bruikbaar voor kinderen vanaf 2 tot 18 jaar. Deze schaal wordt gescoord naar aanleiding van observatie van het kind. De CARS is bruikbaar in het kader van educatie aan studenten en opleidingen.

Schaal voor onderkenning van vroegkinderlijk autisme (Auti-R)

- Auteurs: Van Berckelaer-Onnes en Hoekman (1991).
- Beschrijving: schaal met 51 items over huidig gedrag, te scoren op een 6-puntsschaal en in te vullen door een beroepskracht die het kind goed kent. Het doel is vast te stellen of er sprake is van 'vroegkinderlijk autisme' oftewel het klassieke autisme. De Auti-R is niet gebaseerd op DSM-IV of ICD-10. De items worden gewogen en een eindscore volgt uit berekeningen die daarop zijn gebaseerd. Score < 200: autistisch; 200-249: geen classificatie; ≥ 250: niet autistisch. Het leeftijdsbereik is vanaf 10 maanden voor niet sprekende en vanaf 3 jaar voor sprekende kinderen en tot 12:11 jaar.

- Voordelen/nadelen: het invullen van de schaal is soms ingewikkeld, evenals de berekening van de scores.

Diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO)

- Auteur: Wing (2002).
- Beschrijving: de DISCO is een semigestructureerd interview en is gebaseerd op de HBS (*children's handicaps, behaviour and skills*) uit 1978. Het instrument bevat 319 items waarbij in totaal 508 maal gegevens worden ingevuld. De afname duurt ongeveer 3 uur. Vooraf is training vereist, waarna de betrouwbaarheid redelijk tot goed is. Er zijn geen cut-offscores beschikbaar voor AS of PDD. Het doel van de DISCO is om op systematische wijze informatie te verzamelen over de ontwikkelingsgeschiedenis en het huidige klinische beeld. Het wordt gebruikt als onderdeel van de klinische diagnostiek van personen met ASS en andere ontwikkelingsbeperkingen. Het instrument pretendeert een multidimensionele benadering te bieden die beter aansluit bij de klinische praktijk, in tegenstelling tot een categorale benadering.
- Voordelen/nadelen: het instrument is arbeidsintensief en wordt in Nederland nog relatief weinig gebruikt. De indruk bestaat dat er in een en hetzelfde instrument getracht wordt teveel informatie te verzamelen, waarbij bovendien het instrument bruikbaar wordt geacht voor een zeer breed leeftijdsbereik. Er is weinig wetenschappelijk onderzoek met de DISCO gedaan, en er is weinig bekend over de daadwerkelijke waarde. Er zijn geen cut-offscores. Naast informatie over ASS-gerelateerde gebieden wordt ook informatie verzameld over niveau van functioneren (voor een groot deel gebaseerd op de *Vineland adaptive behavior scales*, VABS). Het doel van de DISCO is nadrukkelijk niet gericht op het geven van een diagnose, maar vooral op het 'systematisch verzamelen van informatie om een goed beeld te krijgen van iemands ontwikkelingsgeschiedenis en het huidige gedragspatroon'.

Autism diagnostic interview-revised (ADI-R)

- Auteurs: LeCouteur e.a., 1989; Lord e.a., 1994; Lord e.a., 1997; Rutter e.a., 2003; De Jonge en De Bildt, 2007.
- Beschrijving: dit is een diagnostisch interview met ouders en/of verzorgers, voor autisme, gericht op ontwikkelingsgeschiedenis en huidig gedrag. De ADI-R is gebaseerd op de DSM en de ICD-10, bevat een algoritme voor verschillende leeftijdsgroepen, en maakt onderscheid tussen een autistische stoornis en niet-autistische stoornissen. De interviewer moet getraind zijn. Doelgroep is iedereen met een ontwikkelingsleeftijd van 2:0 jaar of meer.

- Voordelen/nadelen: de ADI-R is tijdrovend vanwege afnameduur en vereist een training. De ADI-R heeft een hoge specificiteit, maar een lage sensitiviteit voor het identificeren van autisme op de leeftijd van 20 maanden. Hoewel de sensitiviteit toeneemt met 42 maanden, voldoet slechts een klein aantal kinderen met een andere ASS aan de ADI-R-criteria (Cox e.a., 1999). De ADI-R is een bruikbaar instrument in het maken van onderscheid tussen kinderen met autisme en kinderen met een ernstige receptieve taalstoornis (Mildenberger e.a., 2001).

Autism diagnostic observation schedule (ADOS)

- Auteurs: Lord e.a. 1989; Lord e.a., 2000; Lord e.a., 2001; De Bildt & De Jonge, 2008.
- Beschrijving: de ADOS is een semigestructureerd, gestandaardiseerd observatie-instrument voor kinderen, adolescenten en volwassenen met ASS. De ADOS bestaat uit een aantal gestandaardiseerde situaties waarin sociaal, communicatief, spel- of stereotiep gedrag wordt uitgelokt. Er zijn vier verschillende modules beschikbaar:
 - module I (preverbaal);
 - module II (voor kinderen die beschikken over enige taal, maar niet spontaan vloeiend spreken);
 - module III (voor kinderen en adolescenten die zich verbaal goed kunnen uiten);
 - module IV (voor hoogfunctionerende adolescenten en volwassenen).

Het instrument moet worden afgenomen door een getrainde onderzoeker in ongeveer 30 tot 45 minuten. Er moet altijd een video-opname van de observatie worden gemaakt die achteraf wordt gescoord. De scores op de ADOS worden verdeeld in: AS, PDD-NOS en niet-ASS. Belangrijk hierbij is dat uit onderzoek blijkt dat de ADOS op zeer betrouwbare wijze onderscheid maakt tussen AS en niet-ASS. Hoewel met de ADOS een uitspraak gedaan kan worden over het onderscheid AS en PDD-NOS, is dit onderscheid minder betrouwbaar dan het onderscheid tussen AS en niet-ASS (Lord e.a., 2000).

- Voordelen/nadelen: de ADOS biedt een gestandaardiseerde observatie van huidig sociaal communicatief gedrag met een goede interbeoordeelaarbetrouwbaarheid, interne consistentie en test-hertestbetrouwbaarheid op item-, domein- en classificatieniveau voor autisme en niet-autismespectrumstoornissen. De diagnostische validiteit voor autisme versus niet-spectrumstoornissen gecontroleerd voor expressief taalniveau is ook goed voor item-, domein- en classificatie niveau. Let op: de diagnose AS via de ADOS is niet automatisch gelijk aan de klinische diagnose AS. Immers, in het algoritme wordt niet meegenomen stereotiep gedrag of de leeftijd waarop dat begonnen is. De resultaten voor het onderscheid tussen AS en PDD-NOS suggereren eerder een spectrum van

autismestoornissen dan precieze afgrenzingen tussen AS en PDD-NOS als verschillende entiteiten. Voor de diagnose PDD via de ADOS is een score boven de cut-off vereist op zowel het sociale als op het communicatiedomein. De interpretatie van de ADOS is gebaseerd op de aanname dat de afname betrouwbaar is en het gedrag typisch voor het kind. Het is dan ook altijd van belang te beoordelen of het gedrag of de afname zijn beïnvloed door andere factoren. Vanwege het doel van de ADOS zijn de domein- of totaalscores mogelijk niet ideaal als maat voor respons op behandeling of ontwikkelingsvoortgang (Lord e.a., 2000).

Social responsiveness scale (SRS) 2005

- Auteurs: Constantino en Gruber, 2005; Vlaamse/Nederlandse vertaling: geen.
- Beschrijving: deze vragenlijst meet de ernst van de autistische symptomen zoals die voorkomen in alledaagse sociale situaties. De lijst heeft 65 items die op een vierpuntschaal worden gescoord (0 = nooit, 3 = bijna altijd) en kan in 15 tot 20 minuten worden ingevuld door ouders en/of leerkrachten. De SRS geeft een duidelijk beeld van het functioneren van een kind wat betreft: sociaal bewustzijn, verwerking van sociale informatie, vermogen tot sociale wederkerigheid, sociale angst en preoccupaties. De lijst is vooral geschikt voor het identificeren en in kaart brengen van problemen bij de aan autisme verwante contactstoornissen, zoals de stoornis van Asperger of PDD-NOS (bron: www.wpspublish.com; Constantino & Gruber, 2005).

5 Conclusies

Over het algemeen kan worden geconcludeerd dat het niveau van wetenschappelijk bewijs voor de verschillende instrumenten niet zo hoog is. Het algemene niveau van bewijs komt niet hoger uit dan niveau 2. Geconcludeerd wordt dat er geen definitieve 'test' is waarmee ASS kan worden aangetoond.

Tabel 4.1 Overzicht van screenings- en diagnostische instrumenten en niveau van bewijs

<i>Diagnostisch instrument</i>	<i>Doel (+ leeftijd: kalenderleeftijd [KL] Niveau van en mentale leeftijd [ML])</i>	<i>Niveau van bewijs</i>	<i>Publicatie</i>
VISK	Brengt PDD-NOS in kaart, geen classificatie KL 4-18 jaar	C Totaal: niveau 3	Hartman e.a. (2006)
SCQ (voorheen ASQ)	Screening op AS, geen diagnostiek Vanaf KL 4 jaar ML 2 jaar	B B Totaal: niveau 2	Berument e.a. (1999) Bishop e.a. (2002)
AVZ-R	Classificatie PDD, alleen bij VB KL 2-70 jaar	B B Totaal: niveau: 2	Kraijer e.a. (2005) De Bildt e.a. (2003)
CARS	Screening op PDD, geen diagnostiek Vanaf KL 2 jaar ML 2 jaar	Totaal: niveau 3	Seamundsen e.a. (2003)
Auti-R	Classificatie autisme; geen classificatie, geen autisme KL: 10 mnd (niet sprekend), 3 jaar (sprekend) tot 12:11 jaar	-	Geen
DISCO	In kaart brengen van de ontwikkelingsgeschiedenis en het huidige gedragspatroon Alle leeftijden, alle niveaus	C B Totaal: niveau 3	Wing e.a. (2002) Leekam e.a. (2002)
ADI-R	Classificatie AS versus non-AS ML: vanaf 24 maanden	B B B C B C B Totaal: niveau 2	Pilowsky e.a., (1998) Saemundsen e.a. (2003) Cox e.a. (1999) Mildenberger e.a. (2001) Lord e.a. (1997) Tadevosyan-Leyfer e.a. (2003) De Bildt e.a. (2004)
ADOS	Classificatie AS, PDD-NOS & non-AS ML: vanaf 24 maanden, modules voor kinderen, adolescenten, volwassenen	B B B B Totaal: niveau 2 B	Lord e.a. (2000) De Bildt e.a., (2004) Noterdaeme e.a. (2000)* Noterdaeme e.a. (2002)*

* Beide artikelen beschrijven deels hetzelfde onderzoek.

6 Overige overwegingen

In de overwegingen om te komen tot een advies speelt, naast de wetenschappelijke onderbouwing van het instrument in kwestie, tevens mee de beschikbaarheid van de Nederlandstalig testmaterialen, en de efficiëntie wat betreft tijdsinvestering en kosten. Voor de meeste instrumenten is dit in kaart gebracht in de voorafgaande beschrijvingen. Daarnaast is het van belang de belasting voor kinderen en ouders zo laag mogelijk te houden en pas met arbeidsintensievere instrumenten te werken wanneer dat nodig is.

6.1 Klinische diagnostiek

Het classificeren van een ASS is onderdeel van de zogeheten stoornisbevestigende diagnostiek. Voor de vormgeving van de zorg is het van belang de individuele sterke en zwakke kanten van het kind en diens systeem in kaart te brengen. Dit levert aanknopingspunten op voor de vorm van begeleiding of behandeling die het best aansluit bij de specifieke behoeften en noden van het kind en diens directe omgeving. Hoewel de classificatie een kader geeft waarbinnen bepaalde sterke of zwakke kanten te plaatsen zijn, verschillen kinderen met een ASS teveel van elkaar om op basis van slechts dit 'etiket' een goed vervolg aan de zorg te geven. Het is daarom van belang om de uiteindelijke diagnose te beschouwen als een combinatie van die twee: het kader waarbinnen het gedrag van een kind past (de classificatie) en, voor het kind nog veel belangrijker, de individuele sterke en zwakke kanten. Op basis van deze combinatie kan zorg optimaal worden geboden.

7 Aanbevelingen

De diagnostiek van ASS vereist uitgebreide ervaring en deskundigheid van de onderzoeker of onderzoekers. Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats door getrainde en ervaren onderzoekers die hun expertise structureel kunnen bundelen en delen. In sommige regio's zijn deze teams in gespecialiseerde centra werkzaam. Zoals de meeste auteurs vermelden, zijn de genoemde instrumenten bedoeld om het klinisch-diagnostische proces te ondersteunen. Ze kunnen het klinische onderzoek en oordeel niet geheel en al vervangen. Naast het classificeren van de stoornis, van belang voor het kunnen begrijpen van het gedrag van het kind, is het in kaart brengen van individuele sterke en zwakke kanten van een kind en diens systeem onmisbaar voor het adviseren van de meest passende zorg.

Gebaseerd op de hiervoor beschreven literatuur en de genoemde praktische overwegingen wordt aanbevolen de volgende procedure te volgen voor de diagnostiek. Hierin worden in eerste instantie de problemen en zorgen in kaart gebracht om te bepalen of verdergaand onderzoek naar ASS

nodig is en vervolgens wordt, indien dit het geval is, informatie verzameld over de ontwikkelingsgeschiedenis en het huidige gedrag van het kind in een gesprek (of gesprekken) met de ouders, aangevuld met observatie van het kind in een gestandaardiseerd spelcontact en/of gesprek. Informatie van anderen (leerkrachten en dergelijke) wordt eveneens verzameld.

- 1 In kaart brengen van door ouders/leerkrachten genoemde problemen (screenen) met behulp van instrumenten die hiervoor voorhanden zijn. Dit moeten instrumenten zijn die in het Nederlands en efficiënt zijn af te nemen, zowel voor beroepskrachten als voor ouders en of het kind. Op basis van de huidige kennis lijkt hiervoor de AVZ-R geschikt voor de populatie met een verstandelijke beperking. De SCQ lijkt op grond van de literatuur geschikt bij kinderen met een gemiddeld-normale intelligentie. Meer onderzoek hiernaar is echter van belang, omdat bij diverse gespecialiseerde centra twijfels bestaan over de sensitiviteit en specificiteit. De VISK zou geschikt zijn als instrument voor het concretiseren van PDD-NOS-gerelateerd probleemgedrag bij kinderen, maar biedt vanwege het gebrek aan normen en cut-offscores geen houvast voor het wel of niet classificeren als ASS.
- 2 Op basis van de eerste stap, het in kaart brengen van genoemde problemen of zorgen, volgt het besluit over de verdere diagnostiek. Voor de AVZ-R gelden duidelijke cut-offs. Voor de SCQ bestaan die ook, maar die zijn minder onderzocht. Voor de VISK zijn deze waarden evenmin eenduidig. Op basis van de screening kan men besluiten een vervolgtraject met uitgebreidere instrumenten (denk aan ADI-R en ADOS) in te zetten om de aanwezigheid van ASS verder in kaart te brengen. Op dit moment wordt op diverse plaatsen de normering van de verschillende instrumenten onderzocht.
- 3 De instrumenten die in eerste instantie in aanmerking komen voor een uitgebreider onderzoek, zijn vooral de ADI-R en ADOS. De ADOS wordt het meeste toegepast in de klinische praktijk. Vanwege de relatief korte duur en het feit dat een spelcontact of gesprek met het kind in ieder geval deel moet uitmaken van de diagnostiek, is de ADOS gemakkelijk in te passen. De in 2007 verschenen Nederlandse vertaling (www.hogrefe.nl) van ADI-R en ADOS maken de ADI-R en ADOS toegankelijker voor de klinische praktijk. Het voordeel van de ADOS is dat deze modules kent die aangepast zijn aan het ontwikkelingsniveau en zodoende van de peuterleeftijd tot in de volwassenheid systematisch toepasbaar zijn. Voor klinische doeleinden kan men zichzelf trainen met een kit te bestellen bij de Western Psychological Society (www.wpspublish.com). Indien het afnemen van de ADOS niet mogelijk is binnen de onderzoeksprocedure, wordt een gestandaardiseerd spelcontact of gesprekje met het kind aanbevolen.

De ADI-R is beschikbaar voor de Nederlandse praktijk (www.hogrefe.nl). Voor klinische doeleinden kan men een trainings kit aanschaffen via Western Psychological Society (portal.wpspublish.com). Alleen zij die het instrument voor wetenschappelijke doeleinden willen gebruiken dienen gecertificeerd te worden (in Nederland regelmatig cursus aanbod via Accare in Groningen en Karakter in Nijmegen). De informatie verzameld met de ADI-R komt grotendeels overeen met de informatie die in een intake verzameld wordt, over de ontwikkelingsgeschiedenis en het huidige gedrag van een kind. Het vergaren van deze informatie met hulp van de ADI-R, vindt in een keer plaats en duurt langer dan een standaard gesprek gedurende een intake.

Het blijft belangrijk om naast de instrumenten ook het klinische oordeel en informatie van andere bronnen, zoals over cognitief functioneren, via leerkrachten, via observaties op school of elders enzovoort, mee te nemen in de uiteindelijke diagnostische conclusie. De VISK voor leerkrachten kan hierbij gebruikt worden, hoewel deze evenmin genormeerd is. De uiteindelijke diagnostische conclusie combineert de classificatie van een ASS met een meer specifiek voor het betreffende kind (en systeem) geldend profiel van sterke en zwakke kanten. Voor dit profiel is informatie uit verschillende bronnen van belang.

Hoofdstuk 5

Aanvullend onderzoek

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende uitgangsvragen.

- Wat zijn de indicaties voor aanvullend onderzoek?
- Welk aanvullend onderzoek kan aangevraagd worden?
- Wat is de plaats van neuropsychologisch onderzoek in de diagnostiek van autismespectrumstoornissen?
- Welke ‘testbatterijen’ worden hierbij bij voorkeur gebruikt?

2 Zoekstrategie

Als zoektermen zijn gebruikt: *medical* en *neuropsychological assessment in autism*. In PubMed is gezocht met zoektermen: *autism*, *intelligence* (22), *executive functioning* (4), *central coherence* (8) en *theory of mind* (17) onder de hoofden: review en *practice guidelines* over de afgelopen tien jaar. In Cochrane werden geen publicaties gevonden. Verder geraadpleegd: Nederlandstalige tijdschriften van de afgelopen vijf jaar, onderzoeken vanuit het Leo Kannerhuis (Theunisse e.a., 2007), overzichtartikelen over neuropsychologisch onderzoek bij volwassenen met autisme (Gorissen & Van der Gaag-Theunisse, 2006) en *practice parameters* (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP).

3 Selectiecriteria literatuur

- Het inclusiecriteria was: gebruik van gestandaardiseerde instrumenten, methodologisch beschrijving van de instrumenten, grootte van de onderzochte doelgroep en een voldoende voor betrouwbare statistische analyses.
- Het exclusiecriteria was: casuïstiek en gevalsbeschrijvingen, geen gebruik van gestandaardiseerde instrumenten.

Er is gebruikgemaakt van *practice parameters* (AACAP, 2000), de website van Yale Child Study Center: info.med.yale.edu/chldstdy en de website van het Landelijk Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, vooral het

onderdeel diagnostiek van Autisme (Serra & Lahuis, 2006): www.kenniscentrum-kjp.nl.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

Omdat er geen systematische reviews gevonden worden, is naast de hiervoor vermelde richtlijnen gebruikgemaakt van het *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (Volkmar, Paul, Klin, & Cohen, 2005) en *Child and adolescent psychiatry* (Rutter & Taylor, 2002). Alleen in de richtlijnen van de Amerikaanse vereniging voor neurologie (Filipek e.a., 2000) wordt de evidentie specifiek beschreven.

4.1 Aanvullend onderzoek

In de praktijk blijkt uitgebreid lichamelijk onderzoek maar zeer zelden een onderliggende etiologische factor naar voren te brengen. Echter, bij sommige afwijkende ontwikkelingen of abrupte gedragsveranderingen is uitgebreid medisch onderzoek juist wel zinvol. Het is goed om alle voors en tegens – zowel voor kind en ouder qua belasting als de kosten versus de baten – goed door te nemen alvorens tot uitgebreid onderzoek over te gaan (Volkmar & Cohen, 1991; Rutter, 2002; Van der Veen-Mulders e.a., 2001). Alvorens te kiezen voor doorverwijzing naar een medisch specialist, dienen de volgende aspecten aan bod te komen.

4.1.1 Anamnese

- Komen er bepaalde (erfelijke) ziekten in de familie voor? Specifiek vragen naar epilepsie, neurologische afwijkingen en syndromen.
- Heeft de patiënt somatische ziekten? Zo ja, welke? Sinds wanneer? Onder behandeling? Zo ja, waar en welke behandeling krijgt het kind? Is er specifiek onderzoek verricht (laboratorium- en/of beeldvormend onderzoek)?
- Gebruikt de patiënt medicatie? Zo ja: welk medicijn, sinds wanneer, in welke dosering?
- Expliciet navragen of er visuele of auditieve problemen zijn geweest. Is er onderzoek verricht?
- Expliciet navragen en/of uitsluiten van epileptische problemen (een derde tot een vierde van de patiënten met autisme heeft deze problemen, vaak pas optredend in de adolescentie).
- Zorgvuldige anamnese van zwangerschap en neonatale periode, om neurologische afwijkingen of bijvoorbeeld pre- of postnatale infecties uit te sluiten (zoals congenitale rubella).

4.1.2 Onderzoek

- De patiënt moet ooit gescreend zijn voor visus en gehoor. Zo niet: alsnog verrichten.
- De patiënt moet ooit screenend lichamelijk onderzoek hebben gehad om herkenbare syndromen (bijvoorbeeld tubereuze sclerose), en andere neurologische afwijkingen en/of *minor signs* uit te sluiten.

Na psychiatrische diagnose:

- Standaard fragiele X bepalen (2,5-5% bij autisme) vanwege genetische counseling.
- Overige genetische screening en chromosoomanalyse op indicatie na aanleiding van de anamnese (bijvoorbeeld familiegeschiedenis met mentale retardatie) of lichamelijk onderzoek (herkenbaar syndroom, dysmorfe kenmerken of minor signs). Veelal via of in overleg met de kinderarts en/of klinisch geneticus.
- Bij mentale retardatie doorverwijzing naar kinderarts voor 'mentaleretardatieprotocol', bestaande uit pediatrie screening, beeldvorming, metabole screening, eeg.
- Eeg hoeft niet standaard te worden verricht: alleen op indicatie bij een vermoeden van epilepsie op basis van de anamnese (epilepsie of onverklaarbare veranderingen in gedrag niet typisch autistisch), dan wel vermoeden epilepsie naar aanleiding van psychiatrisch onderzoek. Aanvullend beeldvormend onderzoek zal veelal nodig zijn. Eeg-afwijkingen komen frequent voor, maar zijn bij afwezigheid van symptomen geen reden tot medicamenteuze behandeling.

4.2 Neuropsychologische aspecten van diagnostiek

ASS zijn een klinische classificatie. ASS karakteriseren individuen met een ontwikkelingsstoornis die zich manifesteert in drie domeinen:

- een verstoorde ontwikkeling van wederkerige sociale relaties;
- stoornissen in de ontwikkeling van verbale en non-verbale communicatie;
- een beperkt en rigide repertoire van gedragingen en interesses.

ASS komen voor bij mensen van alle niveaus van intelligentie. Er is geen evidentie dat autisme en intelligentie geheel los van elkaar staan, maar ook niet dat de intelligentie qua hoogte of profiel bepaald wordt door het autisme. In de DSM-IV wordt een verstandelijke handicap gedefinieerd als een combinatie in een individu van een lage intelligentie (IQ op gestandaardiseerde tests gemeten onder de 70) en daarbij passende zwakke praktische en sociaalemotionele adaptieve functies. Bij individuen met een autistische stoornis ligt het praktische en sociaalemotionele adaptieve vermogen onder de verwachting op basis van hun gemeten IQ. Bij individuen met autismespectrumstoornissen bestaan er disharmonieën in hun cognitieve toerusting, maar er is geen evidentie voor een correlatie tussen de diagnose

en een van de cognitieve (uitvals)patronen. Autisme is een informatieverwerkingsstoornis met een hoge mate van erfelijke transmissie. De informatieverwerkingsstoornis zal zich in de praktijk laten meten door:

- preverbale kenmerken zoals oogcontact, gedeelde aandacht, wijsgedrag;
- het intelligentieniveau;
- het intelligentieprofiel;
- de adaptieve vaardigheden;
- de sterkte-zwakteanalyse van de executieve functies (EF);
- de sterkte-zwakteanalyse van de centrale coherentie (CC);
- de ontwikkeling van een *theory of mind* (TOM).

Voor geen van deze aspecten van het neuropsychologische functioneren bestaat er een kenmerk dat autisme bevestigt of uitsluit. Er zijn aanwijzingen dat mensen met autisme zwakke executieve functies hebben, over een zwakke centrale coherentie beschikken en achterliggen of deficiënt zijn in de ontwikkeling van een theory of mind. Maar geen van deze 'globale' wijzen van disfunctioneren is specifiek voor autismespectrumstoornissen: zwakte in EF en/of CC en/of TOM worden ook gezien bij mensen met ADHD, schizofrenie en nog vele andere neuropsychiatrische stoornissen. Mensen met een AS zullen een disharmonisch profiel hebben ten nadele van het verbale IQ, met verhoudingsgewijze sterke visuospatiële eigenschappen. Omgekeerd zullen mensen met de stoornis van Asperger in negen van de tien gevallen beschikken over een relatief hoge verbale intelligentie ten nadele van de performale intelligentie (een zogeheten *non-verbal learning disorder*-profiel). Dit kan echter niet omgekeerd worden: lang niet alle mensen met een disharmonie ten nadele van het performale IQ zijn autistisch.

5 Conclusies

Op het gebied van het intelligentieniveau en het neuropsychologische profiel zijn er twee onderzoeken op niveau van bewijs C en zes onderzoeken op niveau van bewijs B. Nadien zijn er op deze twee gebieden enkele onderzoeken op niveau B gepubliceerd. Samenvattend kan het volgende gesteld worden over het aanvullende neuropsychologische onderzoek.

- De bijdrage van het neuropsychologische onderzoek is vooral belangrijk voor de individuele diagnostiek (Amerikaans: *assessment*). Het stelt de behandelaars in staat om hun interventies te baseren op een sterkte-zwakteanalyse van het individu mede op basis van zijn neuropsychologische capaciteiten en defecten.

- Het neuropsychologische onderzoek levert geen bijdrage aan de categorale classificatie (Amerikaans: *diagnosis*).
- Er bestaan geen (internationaal) erkende instrumenten, tests of testbatterijen voor autisme.
- De internationale richtlijnen beperken zich tot de aanbeveling om in het kader van het diagnostische onderzoek neuropsychologisch onderzoek te verrichten (met bij voorkeur lokaal goed genormeerde instrumenten) om uitspraken te kunnen doen over:
 - het niveau van verstandelijk functioneren;
 - het profiel van de intelligentie;
 - de stijl van informatieverwerking met een individueel toegespitst sterkte- en zwakteprofiel;
 - een profiel van de adaptieve vaardigheden.

6 Overige overwegingen

De gevonden afwijkingen op de domeinen van disharmonieën op het intelligentieprofiel, de executieve functies en de centrale coherentie zijn niet specifiek voor ASS, maar worden ook bij andere stoornissen gevonden (onder andere ADHD, schizofrenie en anorexia nervosa). Het neuropsychologische onderzoek geeft dus geen uitsluitsel voor de klinische diagnose noch voor de classificatie.

7 Aanbevelingen

Voor de diagnostiek van ASS wordt het volgende aanbevolen.

- Aanvullende screening op:
 - perceptiestoornissen (gehoors- en visusstoornissen);
 - bijkomende ziekten in de familie.
- Meting van een intelligentie maat en een intelligentie profiel gebruik makend van genormeerde tests (COTAN-normen van de Commissie Testaangelegenheden (COTAN) van Nederlands Instituut van Psychologen) aangepast aan de ontwikkelingskenmerken van het individu (vooral rekening houdend bij individuen met autistische stoornissen met hun taal- en communicatie zwakte).
- Inventarisatie van de adaptieve vermogens aan de hand van een genormerd instrument (bewijsniveau B: alleen de *Vineland adaptive behavior scales*, VABS).

- Bepaling van taal- spraak- communicatieniveau bij verdenking op ASS (zeker op jonge leeftijd). In Nederland bestaat het probleem dat een aantal Engelstalige toetsingsinstrumenten niet formeel genormeerd is en dat de Nederlandse instrumenten niet boven de criteria voor bewijsniveau B uitkomen.
- Op het niveau van het individu meting van EF, cc en TOM, in het besef dat dit individuele kenmerken zal reflecteren relevant voor de behandelpraktijk, maar niet refererend aan onderscheiden subklassen binnen ASS.

Hoofdstuk 6

Comorbiditeit

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende vraag.

- Welke comorbide stoornissen komen regelmatig voor en zijn klinisch relevant bij ASS?

2 Zoekstrategie

Als zoektermen zijn naast *autism, pervasive developmental disorder, Asperger*, gebruikt: *attention deficit disorder, depression, bipolar disorder, anxiety disorder, schizophrenia, Tourette syndrome, tics, conduct disorder, oppositional defiant disorder and comorbidity*.

3 Selectiecriteria literatuur

- Het inclusiecriteria was: gebruik van gestandaardiseerde instrumenten, methodologische beschrijving van de instrumenten en een onderzochte doelgroep voldoende van grootte voor betrouwbare statistische analyses.
- Het exclusiecriteria was: casuïstiek en gevalsbeschrijvingen, geen gebruik van gestandaardiseerde instrumenten.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 31 artikelen gevonden volgens de genoemde in- en exclusiecriteria.

4.1 ASS en ADHD

De DSM-IV-TR classificeert aandachtsproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit bij ASS als onderdeel van de stoornis. Hierbij kan men zich afvragen of men moet spreken van comorbiditeit, of van overlappende fenotypen (Corbett & Constantine, 2006). Desondanks classificeren vele klinici toch

een aandachtstekortstoornis naast een autismespectrumstoornis, vooral in het van belang van behandeling (Ghaziuddin e.a., 1998, Gillberg, 1992). Verschillende onderzoeken hebben op diverse manieren aangetoond dat de prevalentie van comorbide ADHD bij ASS hoog is: epidemiologisch 21,9% (Keen en Ward 2004), retrospectief 59% (Goldstein, 2004), prospectief 30% (Ghaziuddin, Weidmer-Mikhail & Ghaziuddin, 1998). In Nederland onderzochten De Bruin e.a. (2007) de comorbiditeit bij een groep kinderen met een pervasieve ontwikkelingsstoornis NAO met behulp van een vragenlijst afgenomen bij ouders (DISC-IV-P). Op grond van deze vragenlijst vonden zij een comorbiditeit van 44,7%, waarvan ongeveer de helft een aandachtstekortstoornis van het gecombineerde type had en 14,9% van het onoplettende type.

Er is nog een onderzoek dat gedifferentieerd heeft naar het type aandachtstekortstoornis. Leyfer e.a. (2006) ontwikkelden de *autism comorbidity interview-present and lifetime version* (ACI-PL). Daarmee vonden zij onder een groep kinderen tussen 5 en 17 jaar met ASS bij 31% een aandachtstekortstoornis waarvan 65% het onoplettende type en 23% het gecombineerde type had. Bij volwassenen is onderzoek gedaan door de groep van Gillberg (Stahlberg e.a., 2004). Zij vinden een comorbiditeit voor ADHD bij 38% van de patiënten.

4.2 ASS en gedragsstoornissen

4.2.1 *Oppositieel-opstandig gedrag: ODD*

In de klinische praktijk wordt regelmatig oppositieel gedrag bij ASS gezien maar er zijn geen onderzoeken naar het voorkomen van ODD als comorbide stoornis bij ASS. In de praktijk is het moeilijk om onderscheid te maken tussen oppositieel gedrag dat voortkomt uit de symptomen (bijvoorbeeld rigiditeit) bij ASS of een comorbide gedragstoornis. Uit één onderzoek onder kleuters tussen 3 en 5 jaar, met ASS, rapporteerden ouders of leerkrachten niet vaker oppositieel gedrag dan bij een normale controlegroep (Gadow e.a., 2004).

4.2.2 *Gedragsstoornis (conduct disorder)*

Onderzoeken over het voorkomen van gedragsstoornissen bij ASS zijn schaars. In enkele onderzoeken bestaat de onderzochte groep uit opgenomen patiënten, waardoor de bevindingen niet representatief zijn voor ASS als geheel (Soderstrom e.a., 2004; Green e.a., 2000). Bij ASS kan er sprake zijn van gedrag dat overeenkomsten vertoont met een gedragsstoornis of zelfs psychopathie. Mogelijk ligt een andere basale stoornis ten grondslag aan psychopathie in de klassieke betekenis dan aan verschijnselen van psychopathie bij ASS (Hansman-Wijnands & Hummelen, 2006). Er bestaat

op dit moment geen instrument dat op valide en betrouwbare wijze het onderscheid kan maken.

4.3 ASS en stemmings- of angststoornissen

4.3.1 Depressie

Er wordt verondersteld dat mensen met ASS kwetsbaarder zijn voor *life events* en stressoren in de omgeving voortkomend uit een gebrek aan adequate copingstrategieën. Cijfers over het voorkomen van depressie als een comorbide stoornis bij ASS variëren sterk. Het diagnosticeren van een depressieve stoornis bij ASS kan moeilijk zijn doordat patiënten met ASS problemen ondervinden in het verbaliseren van gevoelens of stemmingsstoornissen. Ook zijn ze verminderd in staat tot het uiten van emoties. Voor het stellen van de diagnose depressie is het daarom vaak nodig personen uit hun directe omgeving te interviewen. Daarnaast komen symptomen als zich terugtrekken uit sociaal contact en slaapproblemen voor bij zowel autisme als bij depressie. In de artikelen over depressie bij ASS bestaan verschillen in samenstelling van groepen en onderzoeksinstrumenten. Hierdoor is niet goed mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen over het voorkomen van depressie bij ASS.

Ghaziuddin e.a. (1998) vonden bij 30% van de patiënten (leeftijd > 13 jaar) met een stoornis van Asperger een depressie. Kim en anderen (2004) rapporteren een twee standaarddeviaties hoger voorkomen van depressie bij patiënten met ASS (16,9%), dan bij een controlegroep. Ook vonden zij dat de ernst van de depressie bij kinderen met een AS of de stoornis van Asperger gerelateerd is aan de mate van sociale problemen. In het onderzoek van Leyfer e.a. (2006) werd met de *autism comorbidity interview-present and lifetime version* (ACI-PL) bij 10% van de patiënten met ASS een depressieve stoornis gediagnosticeerd. In het al eerder genoemde onderzoek van De Bruin e.a. (2007) werd bij 13,8% van de kinderen een comorbide stemmingsstoornis gevonden. Er zijn aanwijzingen dat een depressieve stoornis vaker voorkomt bij patiënten met een AS dan bij patiënten met PDD-NOS (Pearson e.a., 2006). Behandeling van een comorbide depressie kan het functioneren van patiënten met ASS in positieve zin beïnvloeden. Een bijkomende depressie heeft een negatieve invloed op het beloop en de prognose van ASS op langere termijn en het verhoogt het risico op agressie en suïcide (Matson & Nebel-Schwalm, 2006).

Er zijn aanwijzingen dat eerstegraadsverwanten van patiënten met ASS een verhoogd risico hebben op depressieve stoornissen. Bolton en anderen (1998) vonden bij 31% van de eerstegraadsverwanten een depressieve stoornis. Ook Micali, Chakrabarti en Fombonne (2004) vonden bij moeders van kinderen met een ASS een hoger voorkomen van depressie dan

bij moeders uit een controlegroep (58% tegenover 40%). Deze depressieve stoornissen kwamen niet voort uit het hebben van een kind met ASS, wat zou kunnen wijzen op een verhoogd genetisch risico voor depressieve stoornissen bij ASS.

4.3.2 Bipolaire stoornissen

De groep rond Gillberg (Stahlberg e.a., 2004) vond onder 241 volwassenen met AS geen bipolaire stoornissen, maar bij patiënten met de stoornis van Asperger wel in 6% van de gevallen en bij patiënten met PDD-NOS in 4% van de gevallen. Bipolaire stoornissen worden binnen Europa beneden de leeftijd van 12 jaar nauwelijks gediagnosticeerd. In de Verenigde Staten wordt deze diagnose veel vaker gesteld, maar het onderzoek naar comorbiditeit met ASS (onder andere van Wozniak e.a., 1997) is niet goed onderbouwd. Mogelijk komen bipolaire stoornissen wel frequenter voor bij familieleden van mensen met een ASS dan in de algemene populatie. De-Long en Nohria (1994) vonden bij ruim 11% van de familieleden over drie generaties een bipolaire stoornis.

4.3.3 Angststoornissen

In Nederland onderzochten Muris en anderen (1998) kinderen met ASS en zij rapporteren een prevalentie van comorbide angststoornissen van 84,1%. Bij 63,6% was er sprake van een enkelvoudige fobie. Een enkelvoudige fobie werd vaker gezien bij kinderen met PDD-NOS dan bij kinderen met AS. In een andere Nederlandse studie (Dekker & Koot, 2003) vond men bij 40% van de kinderen met een pervasieve ontwikkelingsstoornis en een lichte mentale retardatie, een comorbide stoornis, vooral angststoornissen. De Bruin e.a (2007) vonden bij 55,3% van de kinderen een comorbide angststoornis, waarvan bij 38,3% een specifieke fobie, en bij 11,7% een sociale fobie. Leyfer en anderen (2006) vonden bij 44% van de mensen met een AS een specifieke fobie, meestal voor naalden, menigten en harde geluiden en bij 12% een separatieangststoornis. Evans en anderen (2005) rapporteren dat in vergelijking met kinderen met het Downsyndroom fobieën en angsten bij kinderen met ASS vaker gepaard gaan met gedragsproblemen. In vergelijking met gezonde controles en kinderen met een taalontwikkelingsstoornis werden bij kinderen met ASS eveneens verhoogde prevalenties gevonden van angststoornissen, in het bijzonder separatieangststoornis en de obsessieve-compulsieve stoornis (Gillot, Furniss & Walter, 2001; Kim e.a., 2004). Micali, Chakrabarti en Fombonne (2004) vonden bij moeders van kinderen met ASS vaker een angststoornis dan bij moeders van een controlegroep (34% tegenover 10%). Ook bij andere eerstegraadsverwanten vonden zij een frequenter voorkomen van angststoornissen (38% versus 20%).

4.3.4 *Obsessieve-compulsieve stoornissen*

Bij ASS vormen rigide gedrag, repetitief en ritueel gedrag en beperkte interesses een expliciet onderdeel van het symptomencomplex. Differentiatie tussen ASS en OCD als comorbide stoornis is daarom moeilijk. In een tweetal onderzoeken (Muris e.a., 1998; Leyfer e.a., 2006) wordt een OCD-prevalentie bij ASS van 11,4% respectievelijk 37% aangehaald. In het onderzoek van De Bruin e.a. (2007) werd met behulp van de DISC-IV-P een voorkomen van 6,4% gevonden. Deze onderzoeken zijn echter gebaseerd op vragenlijsten die afgenomen zijn bij ouders. Bovendien is het de vraag of met deze vragenlijsten voldoende gedifferentieerd kan worden tussen ASS gerelateerde symptomen en symptomen van OCD.

4.4 ASS en schizofrenie

In onderzoeken die gedaan zijn naar het ontwikkelen van schizofrenie bij een AS werd geen verband gevonden tussen beide ziektebeelden (Volkmar & Cohen, 1991; Konstantares & Hewitt, 2001; Sporn e.a., 2004). In één onderzoek (Stahlberg e.a., 2004) werd bij 2% van een groep patiënten met de stoornis van Asperger en bij 4% met PDD-NOS schizofrenie vastgesteld. Dit betrof echter een onderzoek onder een klinische populatie, waardoor de bevindingen niet gegeneraliseerd kunnen worden naar een niet-klinische populatie.

4.5 ASS en ticstoornissen

Motorische tics en vocale tics in kader van een comorbide ticstoornis bij ASS moeten gedifferentieerd worden van (motorische) stereotypieën respectievelijk echolalie en uitgestelde echolalie. Ticstoornissen, waaronder de stoornis van Gilles de la Tourette, lijken vaker bij ASS voor te komen dan onder de normale populatie. De in studies gerapporteerde prevalenties variëren aanzienlijk. Baron-Cohen en anderen (1999) vonden, op basis van vragenlijsten ingevuld door ouders, bij 6,5% van de kinderen (N = 458) met ASS een stoornis van Gilles de la Tourette. Soderstrom en anderen. (2004) vonden onder daders van geweldsdelicten met ASS een voorkomen van ticstoornissen van 18%. Canitano en Vivanti (2007) vonden in een klinische populatie met ASS in 22% van de gevallen een ticstoornis, in het bijzonder bij AS en PDD-NOS en vrijwel niet bij de stoornis van Asperger.

4.6 ASS en coördinatieontwikkelingsstoornis

Stoornissen in de motoriek komen bij ASS frequent voor. Vooral bij de stoornis van Asperger is er vaak sprake van problemen in de motorische coördinatie. Deze problemen vertonen overeenkomsten met de DSM-IV-criteria voor een coördinatieontwikkelingsstoornis. Kadesjö en Gillberg beschreven in 1999 een groep kinderen met motorische coördinatieproblemen en de stoornis van Asperger. Ook in een recente studie werd bij

kinderen met ASS meer motorische problemen gevonden dan bij controlegroepen, waaronder kinderen met een aandachtstekortstoornis en zelfs meer motorische problemen dan bij een controlegroep van kinderen met een coördinatieontwikkelingsstoornis (Dewey, Cantell & Crawford, 2007).

5 Conclusies

Van de 31 artikelen die werden beoordeeld, voldeden er 5 aan criterium A2-diagnostiek: (Dekker & Koot, 2003; Dewey, Cantell & Crawford, 2007; Goldstein, 2004; Kim e.a., 2004). Niet-vergelijkend onderzoek, criterium C, betreft 7 artikelen: DeLong & Nohria, 1994; Ghaziuddin, Weidmer-Mikhail & Ghaziuddin, 1998; Gillberg, 1991; Gillberg & Billstedt, 2000; Hansman-Wijnands & Hummelen, 2006; Keen & Ward, 2004; Matson & Nebel-Schwalm, 2006. Alle andere 19 artikelen voldoen aan het B-criterium. Er zijn verschillende onderzoeken waarin gerapporteerd wordt dat bij ASS meer comorbiditeit voorkomt dan onder controlegroepen, maar het niveau van wetenschappelijk bewijs is laag. Het aantal onderzoeken met een hoog niveau van wetenschappelijk bewijs is zeer beperkt; de bevindingen zijn veelal niet te generaliseren naar de ASS-populatie als geheel en de diagnostiek van comorbiditeit is onvoldoende gestoeld op betrouwbare instrumenten.

6 Overige overwegingen

Binnen de DSM-IV-TR wordt comorbiditeit bij ASS voor een aantal stoornissen uitgesloten, bijvoorbeeld voor ADHD. De vraag is of dit terecht is. In de klinische praktijk worden frequent gedragsproblemen en emotionele klachten bij ASS gezien naast klachten die expliciet onder het symptomencomplex van ASS vallen. Of deze psychiatrische symptomen los staan van ASS, of er juist uit voortkomen, of secundair zijn aan de kernsymptomen (taalproblemen, rigiditeit of de sociale tekorten), is een blijvend twistpunt (Gillberg & Billstedt, 2000).

7 Aanbevelingen

Ook al is er geen eenduidig antwoord op de vraag of bepaalde psychiatrische symptomen bij ASS als aparte stoornissen gezien moeten worden: comorbiditeit vergroot het lijden van de patiënt. Behandeling van comorbiditeit kan, naast verlichting van de klachten, resulteren in betere behandel mogelijkheden van de problemen die uit ASS voorkomen. Veel comorbide symptomen, bijvoorbeeld angst, oppositioneel gedrag, en concentratieproblemen, zullen bij een adequate behandeling van het autisme verminderen. Wanneer er echter sprake is van een comorbide stoornis, wordt aanbevolen deze te behandelen volgens de daarvoor geldende richtlijnen met inachtneming van de specifieke gevoeligheid voor medicamenten, zoals aangegeven in hoofdstuk 9.

Hoofdstuk 7

Voorlichting en advies

Volgens de algemeen aanvaarde behandelprincipes bij ASS (*practice parameters* AACAP; The National Autistic Society (NAS); Autism Europe) staan in het geval van de niet medicamenteuze behandeling van ASS voorlichting (psycho-educatie) en een educatieve benadering centraal. In dit hoofdstuk en in hoofdstuk 8 komen zij onderscheiden aan de orde.

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende uitgangsvraag.

- Wat is de plaats van voorlichting en advies bij de zorg voor mensen met een autismespectrumstoornis en hun naaste omgeving en in hoeverre is hiervoor wetenschappelijke evidentie?

2 Zoekstrategie

Als zoektermen zijn gebruikt: autisme, autismespectrumstoornis, pervasieve ontwikkelingsstoornis, voorlichting, psycho-educatie, cliëntperspectief (en de Engelse equivalenten van deze termen) en empowerment. Na raadpleging zoekmachines en de NVA is er één specifiek onderzoek naar psycho-educatieve interventies bij autismespectrumstoornissen gevonden. Verder wordt wel in verschillende publicaties het belang van psycho-educatie onderstreept. Ook wordt in het algemeen vermeld dat hulpvragers voorlichting en advisering op prijs stellen en belangrijk vinden.

3 Selectiecriteria literatuur

- Het inclusiecriteria was: gecontroleerd onderzoek naar voorlichting en advies bij deze stoornissen.
- Exclusiecriteria: geen.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn 25 artikelen gevonden. Op basis van verschillende combinaties van de zoektermen werden deze artikelen geselecteerd volgens de genoemde in- en exclusiecriteria. Dit aantal werd beperkt tot artikelen waarin de term psycho-educatie staat voor (patiënt)informatie en voorlichting en niet voor vaardigheidstrainingsprogramma's of specifieke opvoedingsmethoden (zie verder). De meeste publicaties gaven impressies weer, of waren niet stoornisspecifiek. Na methodologische beoordeling bleek één referentie bruikbaar voor de beantwoording van de vraagstelling. Het betrof Brookman-Frazer, L. (2004), 'Using parent/clinician partnerships in parent education programs for children with autism.' Teneinde in algemene zin de plaats van psycho-educatie in Nederland te belichten, werd gebruikgemaakt van Van Doorn en Verheij, 2002 en Gezondheidsraad, 2002.

5 Psycho-educatie

Onder de noemer psycho-educatie vallen zeer uiteenlopende interventies. Van Doorn en Verheij (2002) hebben dit begrip binnen de jeugdzorg en het onderwijs nader omschreven. Deze auteurs citeren de omschrijving van psycho-educatie uit het rapport van de Gezondheidsraad over ADHD (Gezondheidsraad, 2002). Deze luidt: psycho-educatie is meer dan voorlichting. Het gaat om het leren herkennen, analyseren en interpreteren van en anticiperen op probleemsituaties. In de visie van deze commissie vormt het leren van deze vaardigheden een aparte factor in de behandeling, waarbij de diverse ouder- en patiëntenorganisaties een belangrijke rol (kunnen) spelen. In Nederland is psycho-educatie als term pas in circa de afgelopen tien jaar ingeburgerd geraakt. Internationaal is psycho-educatie volgens de genoemde auteurs een ouder en breder begrip. In de Angelsaksische landen neemt bij psycho-educatie 're-educatie' een centrale rol in. Vanuit Nederlands perspectief lijkt dit in aanzienlijke mate overlappen met hetgeen onder orthopedagogiek wordt verstaan. Van Doorn en Verheij (2002) noemen drie karakteristieken van psycho-educatie in de jeugdzorg en de onderwijspraktijk. Deze kenmerken lijken grotendeels ook voor psycho-educatie aan volwassenen van toepassing.

1. De interventie of het programma omvat een grote opvoedkundige component in samenhang met belangrijke psychologische overwegingen.
2. Het betreft een sterk op informatieverschaffing gericht interventieproces met een bewezen positief effect in een diversiteit aan werkvelen, waaronder de jeugdzorg en de jeugd-ggz.

3. Er wordt uitgegaan van een (sub)chronische handicap en de persoon zelf, of diens directe omgeving staan centraal. Zij zijn degenen die (anders) moeten leren omgaan met beperkingen, en die compenserende strategieën gaan ontwikkelen, zodat ondanks de handicap deelname aan de reguliere maatschappelijke activiteiten zoveel mogelijk haalbaar is.

De auteurs maken duidelijk dat de mate van ondersteuning voor patiënten en diens omgeving van fase tot fase verschillend zal zijn. Psycho-educatie kan ten eerste op informerend niveau gegeven worden. Deze vorm is vooral gekoppeld aan onderkenning en eerste aanvaarding van de problematiek. Het (voor een deel schriftelijke) voorlichtingsmateriaal is dan voornamelijk algemeen van aard en aangepast aan het kennisniveau en de mate van psychologische ontvankelijkheid van betrokkene. De informatie zal procesmatig met regelmatige terugkoppeling gegeven worden. Ook het initiëren van het contact met ouderverenigingen en ervaringdeskundigen past in deze eerste fase. Het vergroten van de competentie en het aanbieden van een steunend netwerk zijn daarom belangrijke doelen.

Een volgende stap wordt psycho-educatie op begeleidend niveau genoemd. Meer specifiek op de betrokkenen gerichte interventies (zoals het begeleiden van het verwerkingsproces, praktische advisering, uitbreiding van het handelingsrepertoire) horen hierbij. Het ontwikkelen van een haalbaar en realistisch toekomstperspectief en afstemming tussen behoeften, mogelijkheden en beperkingen van de betrokkenen en de mogelijkheden vanuit de hulpverlening zijn een belangrijke doelstelling.

Tot slot beschrijven de auteurs psycho-educatie op therapeutisch niveau. Hierbij kan gedacht worden aan het samen met de betrokkenen zoeken naar manieren waarop de chronische problematiek past binnen het zelfbeeld, de belevingswereld en strevingen van het kind en diens opvoeders. Ook het ontwikkelen van een gemeenschappelijk referentiekader waarin de eigenheid van de patiënt centraal staat en richtinggevend is past daarbij, en niet de symptomatologie van de stoornis.

Brookman-Frazer (2004) vergeleek de effecten van het *parent/clinician partnership*-model met *clinician-directed*-modellen bij de behandeling van kinderen met autisme. Geconcludeerd werd dat ouders minder stress en verhoogd vertrouwen lieten zien bij het *parent/clinician partnership*-model ten opzichte van *clinician-directed*-modellen. Daarbij lieten kinderen in dezelfde vergelijking meer positief affect zien en frequenter gepast engagement en een verhoogde taalrespons bij ouder-kindinteracties. Deze bevindingen wijzen in de richting van een positief effect van een behandelprogramma dat veel aandacht geeft aan psycho-educatie voor ouders.

6 Conclusies

- Niveau 4: aanbeveling, voornamelijk vanuit klinische expertise.

Hoewel gericht wetenschappelijk onderzoek naar psycho-educatie bij deze aandoeningen niet of nauwelijks in de literatuur aangetroffen is, wordt psycho-educatie ook bij autismespectrumstoornissen als een essentieel onderdeel van het zorgaanbod beschouwd. Het is aannemelijk dat psycho-educatie net als bij andere stoornissen (zoals schizofrenie) ook bij deze problematiek een positief effect kan hebben. Vanuit maatschappelijk, juridisch en vakinhoudelijk oogpunt wordt het geven van duidelijke, hanteerbare informatie aan hulpvragers essentieel geacht. Hiermee kan op een zo gelijkwaardig mogelijke wijze gezamenlijk een behandelings- en/of begeleidingstraject uitgezet worden.

7 Overige overwegingen

De laatste jaren is er toenemend voorlichtingsmateriaal beschikbaar. Doorgaans bieden de jeugdhulpverlening en het (speciaal) onderwijs en de (jeugd) ggz – in sommige regio's gecoördineerd – verschillende vormen van psycho-educatie. De Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA) speelt op dit gebied een belangrijke rol. Zij heeft onder meer een actueel aanbod zowel voor patiënten en hun omgeving als professionals (www.autisme-nva.nl). Verder biedt de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie een voorlichtingsfolder. Dergelijk voorlichtingsmateriaal is ook vanuit het buitenland verkrijgbaar (zie bijvoorbeeld www.aacap.org/publications/factsfam/autistic.htm en <http://www.rcpsych.ac.uk/mentalhealthinfo/mentalhealthandgrowingup/12autismandaspergers.aspx>).

8 Aanbevelingen

Aanbevolen wordt om – aansluitend aan de hulpvragen en informatiebehoefte ontvankelijkheid van de hulpvragers (het kind, de jeugdige, ouders of opvoeders en andere betrokkenen, zoals leerkrachten) – in toegankelijke taal in elk geval uitleg te geven over en/of aandacht te schenken aan de volgende onderdelen:

- de diagnostische conclusie;
- inschatting erfelijke belasting en eventueel benodigd aanvullend onderzoek (zoals pediatrisch, genetisch onderzoek);
- mogelijkheden en beperkingen qua behandeling en begeleiding thuis, op school en in de vrije tijd;
- toekomstverwachting (bijvoorbeeld over zelfstandigheid, arbeidstoeiding, woonvoorzieningen);
- belangrijke hulpinstanties zoals de Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA), Stichting MEE en eventuele regionale expertisecentra.

Hoofdstuk 8

Gedragmatige behandeling

1 Vraagstelling

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar een antwoord op de volgende uitgangsvragen.

- Welke behandelingen zijn effectief bij autismespectrumstoornissen?
- Wat is de empirische status van behandelingen waarvan men claimt dat zij effectief zijn?

2 Zoekstrategie

PubMed: search naar *randomized clinical trials* op niet medicamenteuze behandelingen; search naar onderbouwing adviezen voor behandeling bij andere richtlijnen voor *best practice evidence*; raadpleging review artikelen over vergelijkingen van behandelmethoden bij autisme, in het bijzonder het recente kritische overzicht van Howlin (2005).

3 Wetenschappelijke onderbouwing

Autisme wordt opgevat als een handicap berustend op een ontwikkelingsstoornis van het 'sociale brein' (Rutter, 2006). De behandelingen zijn dan ook pragmatisch. En er bestaat sinds medio jaren tachtig van de vorige eeuw internationale consensus over de praktische evidentie van een educatieve benadering gebaseerd op een viertal uitgangspunten zoals geformuleerd door Howlin en Rutter (1994). Hun uitgangspunten zijn het multidisciplinair aanbieden van:

- een groeizaam gestructureerd opvoedingsklimaat (educatie) waarin communicatieve en sociale vaardigheden aangeleerd en gestimuleerd worden;
- het verminderen van rigiditeit;
- behandeling van bijkomende comorbide problematiek volgens passende methodieken;
- het ondersteunen van ouders en hen die beroepsmatig betrokken zijn bij de opvoeding en begeleiding van individuen met een autismespectrumstoornis.

Samen met ouders (en de personen met autisme voor zover mogelijk) zal een behandelingsplan opgemaakt moeten worden waarin voor al deze aspecten, diensten en specifieke interventies aangewend worden, terwijl onderzocht wordt wat het individu en het gezin nog verder nodig hebben aan ondersteuning (gespecialiseerde thuishulp) en ontlasting (logeerfaciliteiten).

In de afgelopen decennia is duidelijk gebleken dat vroege interventies gericht op het aanleren van adequate communicatieve en sociale vaardigheden (Dawson & Oosterling, 1997) tot een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven voor het individu en de omgeving kunnen leiden zonder dat de stoornis als zodanig genezen wordt.

4 Een educatieve benadering

Er bestaat consensus (LeCouteur, 1990; Volkmar e.a., 2004; Jordan, 2002; Howlin, 2006) maar geen evidentie dat individuen met autismespectrumstoornissen de meeste ontwikkelingskansen krijgen in een gestructureerde omgeving met duidelijke communicatieve ondersteuning.

4.1 TEACCH als educatieve benadering

De meest bekende en best onderzochte methode is het programma TEACCH (*treatment and education for autistic children and children with communicative handicaps*) (Schopler & Mesibov, 1995). De kern van dit programma is het structureren van de ruimte (duidelijke aanwijzingen over welke activiteit waar plaatsvindt), de tijd (het door middel van pictogrammen inzichtelijk maken welke activiteiten wanneer plaatsvinden) en taken (het stap voor stap aanbieden van steeds complexere activiteiten). Het programma maakt gebruik van visuele ondersteuning om de communicatie te ondersteunen. Ozonoff & Cathcart (1998) konden aantonen dat de invoering van de TEACCH-methode bij kleuters leidde tot significante verbetering van sociale en communicatieve vaardigheden. TEACCH kan zowel thuis als in (voor)schoolse omgevingen aangeboden worden.

- RCT's en andere evidentie: Van Bourgondien Reichle en Schopler (2003): evidentie voor aanleren communicatieve en sociale vaardigheden en vermindering van gedragsproblemen op de korte termijn.
- Bijkomende instrumenten bij educatieve programma's: de visuele ondersteuning wordt in West-Europa steeds meer gesystematiseerd door middel van standaardpictogrammen (oplopend van directe representatie: een foto naar symboolverwijzingen) zoals beschreven staan in de PECS- (*picture exchange communication system*) communicatiebevorderende methodiek Bondy & Frost, 2002).

- RTC's en andere evidentie: twee RTC's (Yoder & Stone, 2006) waarin PECS effectiever blijkt dan twee andere methoden voor taalverwerving bij peuters met autisme.

Voor het aanleren van adequate reacties in sociale situaties wordt in Nederland gebruikgemaakt van de Amerikaanse *social stories* (Gray, 1995) en de psycho-educatieve methodieken waarvan het systematisch opgezette 'Ik ben speciaal' van Peter Vermeulen de meest bekende zijn. Maar er zijn geen effectstudies gedaan naar de meerwaarde van deze methoden.

- RTC's en andere evidentie: geen.

5 Gedragsmodificatieprogramma's

Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw is er een aantal intensieve educatieve en gedragsmodificatieprogramma's ontwikkeld dat significante verbeteringen heeft bewerkstelligd van de sociale vaardigheden, de zelfverzorging en de leerprestaties (Rogers, 1998). De eerste onderzoeken waren gebaseerd op het werk van Lovaas (2002) die hoge verbeteringspercentages noteerde bij een zeer intensieve aanpak (40 uur per week). Maar meta-analysen van deze onderzoeken (Shea e.a., 2004) hebben methodologische tekortkomingen aan het licht gebracht. Bovendien bleek uit geen van de onderzoeken evidentie voor een vermindering van de autistische symptomatologie bij kinderen uit deze onderzoeken. Deze methodes zijn gebaseerd op operante conditionering van gewenst gedrag in zeer intensieve een-op-eensessies via ouders, vrijwilligers, leerkrachten of therapeuten.

5.1 Applied behavioural analysis (ABA)

- RTC's en andere evidentie: geen RTC's.
- Enige evidentie (Reed, Osborne & Corness, 2006) voor meer effectiviteit intensieve training (> 30 uur per week) boven minder intensief (< 12 uur per week).

5.2 Discrete-trialtraining

RTC's en andere evidentie:

- Crockett e.a., (2007) effectiever dan controles met geringe generaliseerbaarheid;
- enige evidentie (Sigafos e.a., 2006) voor effect op bijkomende gedragsproblemen zoals zelfverwendend gedrag.

6 Vroege interventies gericht op ‘voorlopers van autisme’

Vroege-interventieprogramma's gericht op het verbeteren van gedeelde aandacht: er zijn aanwijzingen dat het niet of gebrekkig ontwikkelen van gedeelde aandacht (*joint attention*) in baby's en jonge peuters een voorloper is van autisme (Mundy, Sigman & Kasari, 1990). In de afgelopen tien jaar zijn er elf studies gepubliceerd (waarvan een RTC: Drew e.a., 2002) die aantonen dat het aanleren van gedeelde aandacht door selectieve bekrachtiging een gunstig effect sorteert op taalontwikkeling en autistische symptomen bij heel jonge kinderen met autisme.

7 Veel gebruikte interventies waarvoor geringe evidentie bestaat

7.1 Socialevaardigheidstrainingen

Geen van de veel gebruikte methodieken in Nederland (zie www.kenniscentrum-kjp.nl) is deugdelijk onderzocht op effectiviteit. Maar een aantal methoden zijn goed beschreven en reproduceerbaar, waardoor de voorwaarden voor onderzoek duidelijk aanwezig zijn.

7.2 Cognitieve gedragstherapie (CGT)

- Een open onderzoek (Bauminger, 2002) toont aan dat cognitieve gedragstherapie in een open trail effectief is in het reduceren van autistische symptomen en het bevorderen van social gedrag in hoogfunctionerende individuen met autisme.
- Een RCT (Chalfant, Rapee, R., & Carroll, 2006) laat zien dat CGT effectief is in de reductie van comorbide angst in hoogfunctionerende individuen met autisme.

7.3 Neurofeedback

Heinrich, Gevensleben en Strehl (2007) concluderen in hun overzichtsartikel over evidentie voor effectiviteit van neurofeedback bij ontwikkelingspsychopathologie dat er aanwijzingen zijn voor enige effectiviteit van neurofeedback bij autisme, maar dat veel meer onderzoek nodig is.

8 Veel genoemde methoden waarvoor geen evidentie bestaat

De volgende methoden worden veel genoemd en zijn vaak in de publiciteit, maar er bestaat geen evidentie voor de effectiviteit ervan bij de behandeling van autisme:

- *auditory integration training*;
- craniale osteopathie;
- *Higashi school method*;
- *facilitated communication*;
- *Greenspan floortime therapy*;
- *holding*;
- intensieve lichamelijke oefening;
- zwemmen met dolfijnen;
- psychoanalytische psychotherapie;
- *sonrise*;
- sensore integratie (Howlin, 2005).

9 Conclusies

- Er zijn teleurstellend weinig gerandomiseerde klinische trials gedaan om de effectiviteit van gedragmatige interventies bij ASS te onderzoeken.
- Er is enige evidentie voor de effectiviteit van vroege interventies gericht op het bevorderen van ontwikkeling van wederkerigheid en taal (in brede zin) bij zeer jonge kinderen. Deze verbetering draagt vooral bij aan de kwaliteit van leven, meer dan dat het ASS doet verminderen of genezen.
- Van alle courante benaderingen is er eigenlijk alleen voor de educatieve (TEACCH-) benadering enige evidentie van effectiviteit op de langere termijn.
- Voor heel veel, vaak aangeprezen en modieuze methoden (waarvoor ouders in hun machteloosheid gevoelig zijn) bestaat er geen enkele empirische evidentie. Dit is belangrijk om te onderstrepen omdat de inspanningen die de ouders zich moeten getroosten en de kosten die zij er voor moeten maken, vaak erg hoog zijn.
- Operante conditionering (ABA) kan een effectief hulpmiddel zijn bij het aanleren van gewenste gedragingen. Nader onderzoek is nog nodig om de effectiviteit te bewijzen van trainingen en cognitieve gedragstherapie voor kinderen en adolescenten met ASS en een hoger niveau van verstandelijk functioneren nader.

10 Overige overwegingen

Geen nadere overwegingen.

11 Aanbevelingen

Bij het opstellen van een behandelplan voor individuen met een ASS zal psycho-educatie voor alle betrokkenen en een educatieve benadering thuis en op het dagverblijf of de school centraal dienen te staan. De effectiviteit van populair aangeprezen benaderingen zal steeds kritisch bekeken dienen te worden omdat hiervoor in de meeste gevallen geen evidentie gevonden kan worden.

Hoofdstuk 9

Medicamenteuze ondersteuning

1 Vraagstellingen

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar het antwoord op de volgende uitgangsvragen.

- Welke medicamenteuze behandeling van ASS is (het meest) werkzaam?
- Wat zijn klinisch belangrijke bijwerkingen van medicamenteus werkzame behandelingen van ASS?

2 Zoekstrategie

De volgende zoektermen zijn gehanteerd binnen PubMed: *child developmental disorders, pervasive*; vervolgens *drug therapy*. Omgekeerd zijn, ter controle, alle stofnamen binnen PubMed bekeken op relevante artikelen aangaande autismespectrumstoornissen.

3 Selectiecriteria literatuur

- Het inclusie criterium was: randomized controlled trials, grote open onderzoeken, internationale richtlijnen gebaseerd op consensus.
- Het exclusie criterium was: kleine open onderzoeken en casestudies, tenzij dit het enige huidige gegeven is over het middel.

4 Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een zestigtal artikelen bestudeerd. De daarvan geselecteerde zijn weergegeven in de literatuurlijst. De huidige beschikbare middelen hebben geen van alle primair effect op de kernsymptomen van ASS. Wel kan medicatie vermindering geven van de vaak met ASS geassocieerde gedragsproblemen, en daarmee de ontvankelijkheid van het kind voor niet-medicamenteuze interventies (op school en werk, als ondersteuning bij het afleren van ongewenst gedrag enzovoort) vergroten. De effectiviteit van psychofarmaca bij ASS is aangetoond voor de volgende doelsymptomen: agressie, automutilatie, hyperactiviteit, dwangmatig gedrag, stereotypieën,

tics, stemmingsstoornissen en slaapproblemen. Er is daarbij overlap wat betreft het indicatiegebied van de verschillende typen medicatie: antipsychotica hebben bijvoorbeeld zowel effect op agressie en hyperactiviteit als op rigiditeit.

4.1 Antipsychotica

4.1.1 Effectiviteit

Onderzoek uit de jaren tachtig liet zien dat klassieke middelen zoals haloperidol en pimozide een gunstig effect kunnen hebben op het gedrag van patiënten met ASS (Campbell e.a., 1982; Naruse e.a., 1982). Open onderzoeken, soms alleen anekdotes, bestaan over middelen zoals olanzapine (Kemner e.a., 2002), clozapine en ziprasidone (McDougle e.a., 2002). Wat betreft pipamperon is er geen gepubliceerd onderzoek aangaande ASS beschikbaar, maar in de praktijk is dit middel wegens de langdurige klinische ervaringen nog steeds van belang bij ASS-patiënten met gedragsproblematiek. Quetiapine werd niet effectief bevonden in één klein open onderzoek (Martin e.a., 1999).

Het meeste onderzoek is verricht met risperidon. De effecten van dit middel bij patiënten met ASS en veel gedragsproblemen zijn breed te noemen: een vermindering van stereotiep gedrag, onrustig gedrag, affectlabiliteit, boosheid, driftaanvallen en automutilatie (McCracken e.a., 2002). Het bleek dat een duidelijke verbetering aanwezig was bij 69% van de kinderen en jeugdigen. Het meeste effect werd gezien op driftbuien en automutilatie (Arnold e.a., 2003). Bij follow-up na anderhalf jaar gebruikte de helft van de proefpersonen nog steeds risperidon, met aanhoudend effect op de gedragsproblemen waarbij gewichtsvermeerdering onverminderd aanwezig was (Aman e.a., 2004). Bevindingen over het effect van risperidon op kernsymptomen zoals sociale isolatie en sociale interesse zijn inconsistent. Zo vonden McCracken e.a. (2002) geen significante verbetering op korte termijn; in een ander dubbelblind gecontroleerd onderzoek werd dit effect wel gevonden (Shea e.a., 2004). Ook in een onderzoek naar de effecten op middellange termijn was er verbetering op de subschaal *social withdrawal* van de *aberrant behavior checklist* (ABC; Troost e.a., 2005).

4.1.2 Veiligheid en tolerantie

Bij doseringen van gemiddeld 2 mg risperidon per dag is gewichtstoename de belangrijkste bijwerking. In de *research units on pediatric psychopharmacology* (RUPP) -autismestudie bedroeg deze toename respectievelijk gemiddeld 2,7 kg na acht weken en 5,6 kg na zes maanden (Martin e.a., 2004). Gewichtstoename na vier weken bleek een goede voorspeller te zijn van gewichtstoename na een halfjaar met een asymptotomatisch verloop. Na vijf maanden nam het absolute gewicht iets af (Martin e.a., 2004). In een Nederlandse studie werd een vergelijkbare toename van 5,7 kg gevonden

in een periode van een halfjaar (Troost e.a., 2005). Kemner geeft in haar onderzoek naar de effecten van olanzapine bij ASS-patiënten een toename van 4,7 kg aan na twaalf weken (Kemner e.a., 2002).

Geen relatie kon worden aangetoond tussen verhoogde prolactinespiegels en klinische effecten (Anderson e.a., 2005). Bijwerkingen zoals slaperigheid, moeheid, tremor en speekselvloed werden vermeld, maar deze waren meestal mild of matig aanwezig en tevens voorbijgaand van aard (McCracken e.a., 2002). Wat de extrapyramidale bijwerkingen betreft, is er open onderzoek voorhanden van Campbell e.a. (1997), die bij haloperidol (1-3,4 mg/dd) vaststelde dat er vooral onttrekkingsdyskinesieën ontstonden. Voorbijgaande tardieve dyskinesieën ontstonden bij 9% van de kinderen. Bij dubbelblind onderzoek met een middel zoals risperidon is er nooit een significant verschil geweest aangaande deze bijwerkingen met de placebo-arm.

4.1.3 Gebruiksgemak

Risperidon en pipamperon zijn wegens hun verkrijgbaarheid in vloeistof eenvoudig te titreren, waarbij met zeer lage doseringen gestart kan worden. Tevens kan de toediening in druppels voordeel opleveren bij patiënten die problemen hebben met het slikken van tabletten en/of capsules.

4.1.4 Toepasbaarheid

Antipsychotica zijn effectief gebleken bij comorbide beelden zoals hyperactiviteit, tics, gedragsproblemen en (dreigende) psychose. De leeftijden waarbij risperidon is onderzocht, varieert van 3 tot 17 jaar oud (Masi e.a., 2001; McCracken e.a., 2002) met 18 maanden als laagste ontwikkelingsniveau (Stigler, Posey & McDougle, 2004).

4.1.5 Overwegingen

In de praktijk komt het regelmatig voor dat het ene antipsychoticum niet helpt (of teveel bijwerkingen geeft) terwijl vervolgens een ander middel binnen deze groep wel voldoende gunstige effecten sorteert. Risperidon is het eerstekeuzemiddel bij ASS-patiënten; de tweede keuze is pipamperon. Uit alle onderzoeken komt naar voren dat gewichtstoename de belangrijkste bijwerking is van antipsychotica; in afnemende reeks: clozapine, olanzapine, risperidon, quetiapine en aripiprazol (Stigler, Posey & McDougle, 2004). De plaats van pipamperon is onduidelijk.

In verband met een mogelijke associatie met diabetes en hyperlipidemie wordt al langere tijd aangeraden regelmatig glucose en lipiden te controleren (Melkersson & Dahl, 2004). Een bruikbare recente Nederlandse richtlijn betreffende deze controles (bij volwassenen met schizofrenie) is gepubliceerd door Cahn e.a., 2008. Een middel als haloperidol is te overwegen indien er een te groot risico op, of verergering van een metaboolsyn-

droom ontstaat. Wegens het ontbreken van vergelijkende studies is er geen beredeneerde keuze te maken in de hiërarchie van klassieke antipsychotica versus nieuwe antipsychotica. De keuze tussen de twee respectievelijke potentiële bijwerkingen, extrapyramidale stoornissen (EPS) of metabool-syndroom, is in de praktijk niet gemakkelijk van te voren te maken. In de nabije toekomst zouden de middelen aripiprazol of ziprasidon (nog niet verkrijgbaar in Nederland) een grotere rol kunnen gaan spelen; in de praktijk wordt inmiddels het eerste middel regelmatig voorgeschreven bij gebreken onaanvaardbare bijwerkingen van eerstekeuzemiddelen.

4.2 Antidepressiva

4.2.1 Effectiviteit

Terwijl er gunstige effecten beschreven zijn bij volwassenen, blijkt dat bij kinderen en jeugdigen met ASS een precare balans bestaat tussen matige effecten op dwangmatig, dysfoor, agressief, teruggetrokken gedrag enerzijds en lastige bijwerkingen (activatie) anderzijds. De indruk bestaat dat hoe jonger de kinderen zijn, hoe nadeliger de genoemde balans is. Een aantal kleine en/of open onderzoeken schetst het beeld dat de patiëntjes wel regelmatig gunstig kunnen reageren op SSRI's of clomipramine (McDougle e.a., 2000) maar zeer regelmatig een forse 'gedragsactivatie' vertonen. Tot op heden is er één RCT aangaande SSRI's bij ASS gepubliceerd (Hollander e.a., 2005). Er werd een gunstig effect gevonden bij fluoxetine (gem 0,4 mg/kg) en daarbij geen significante verschillen in bijwerkingen met de placebo-groep. Enkele publicaties na de review van McDougle berichtten over een gunstig effect van een lage dosis venlafaxine (Hollander e.a., 2000) en van citalopram (Namerow e.a., 2003), een zwak positief effect van mirtazepine (Posey e.a., 2001) en een effect van fluvoxamine op een subgroep patiënten (Martin e.a., 2003). In dit laatstgenoemde onderzoek reageerden bijvoorbeeld alle vrouwelijke deelnemers gunstig.

Te concluderen valt dus dat een lage dosis van een SSRI bij kinderen en jeugdigen regelmatig een gunstig effect op bepaalde aspecten van een ASS uitoefent, maar dat regelmatig onverdraaglijke bijwerkingen optreden. In één interessant onderzoek is de effectiviteit van haloperidol met clomipramine vergeleken: het bleek dat de twee middelen een vergelijkbaar effect uitoefenden, maar dat de patiënten met clomipramine veel vaker wegens bijwerkingen en/of gebrek aan effect moesten afhaken (Remington e.a., 2001). Het aantal uitvallers was zo hoog dat er geen eenduidige conclusie te trekken valt uit het onderzoek. Wat betreft imipramine schetst één klein onderzoek onvoldoende verbetering, maar wel bijwerkingen zoals 'psychotische spraak' en gedesorganiseerd gedrag (Campbell e.a., 1971).

4.2.2 Veiligheid en tolerantie

De SSRI's zijn bij ASS-patiënten somatisch als veilig te beschouwen. De gedragsactivatie die echter regelmatig door SSRI's worden veroorzaakt, kenmerkt zich door hyperactiviteit, agitatie, soms tics en/of dwangmatige handelingen en, zeldzaam, extrapiramidale symptomen (vooral acathisie). Een open onderzoek met fluvoxamine vermeldde een frequentie van hyperactiviteit en agitatie van 50%. Deze symptomen waren voor 17% van de deelnemers ernstig genoeg om deelname aan de studie te staken. Ook slapeloosheid (50%), hoofdpijn (33%), eetlustvermindering (22%), buikklachten (17%) en rinitis (11%) werden vermeld als bijwerkingen (Martin e.a., 2003). Het is dan ook zaak om met zeer lage doseringen te starten en minstens wekelijks contact met de patiënt of de ouders te hebben over de bijwerkingen. Klassieke antidepressiva zijn wat betreft bijwerkingen bij ASS-patiënten niet direct vergeleken met een SSRI. Wel bleek, zoals vermeld, uit onderzoek dat clomipramine meer bijwerkingen veroorzaakt dan bijvoorbeeld een middel als haloperidol (Remington e.a., 2001). SSRI's hebben overigens vrijwel altijd de voorkeur boven klassieke antidepressiva vanwege de zeldzame maar wel beschreven (potentieel) ernstige cardiale bijwerkingen van de tricyclische middelen.

4.2.3 Gebruiksgemak

Bij de keuze van een SSRI bij ASS zijn te verwachten interacties, gemak van doseren in verband met toedieningsvorm (druppels), werkingsduur en de ervaring van de behandelaar van belang.

4.2.4 Toepasbaarheid

Er zijn enige aanwijzingen voorhanden dat SSRI's gunstige effecten kunnen uitoefenen op angst-, dwang- of depressiesymptomen samengaande met een ASS (McDougale e.a., 2000; Namerow e.a., 2003; Kolevzon e.a., 2006). SSRI's zijn veelal onderzocht bij wel en niet verstandelijk gehandicapte patiënten in de leeftijd van 5 tot 18 jaar oud, maar ook wel vanaf 2 jaar oud (DeLong, Ritch & Burch, 2002).

4.2.5 Overige farmacotherapeutische overwegingen

De onderbouwing voor het gebruik van een antidepressivum bij ASS is vooralsnog zwak. Indien gekozen wordt voor deze groep middelen, is op grond van het open onderzoek het advies fluoxetine, fluvoxamine of citalopram voor te schrijven. Door het veelvuldige voorkomen van bijwerkingen moet in het begin zeer laag gedoseerd worden en nauw contact worden gehouden met de ouders en de patiënt bij het verder opbouwen van de dosis.

4.3 Anti-ADHD-middelen (stimulantia, clonidine, atomoxetine)

4.3.1 Effectiviteit

Het effect van stimulantia op ADHD-symptomen bij – meestal verstandelijk gehandicapte – kinderen met ASS is minder vaak gunstig dan bij typische kinderen met ADHD en zij leveren vaker bijwerkingen op als versterkte rigiditeit en paradoxale reacties als toename van hyperactiviteit (RUPP, 2005; Handen, Johnson & Lubetsky, 2000; Stigler e.a., 2004). Het percentage gunstige effecten varieert tussen 50 en 60%, terwijl de frequentie van bijwerkingen oploopt tot 70%.

Opvallend was wel dat patiënten met de stoornis van Asperger een iets betere respons lieten zien op ADHD-symptomen (Stigler e.a., 2004). In een vier-weken-crossoverdesign van de RUPP-groep naar de effecten van methylfenidaat bij 58 ASS-kinderen met ADHD-symptomen was er respons in 50% van de gevallen op ADHD-symptomen, zij het in mindere mate en met frequenter optreden van bijwerkingen dan bij typische ADHD'ers (Martin e.a., 2004; Stigler e.a., 2004). Over atomoxetine bij ASS is in één kleine RCT gepubliceerd, met een significant gunstig effect op symptomen van hyperactiviteit. Clonidine is matig effectief bevonden in de behandeling van prikkelbaarheid en hyperactiviteit bij autistische kinderen (Fankhauser e.a., 1992; Jaselskis e.a., 1992). Als laatste bleek dat clonidine een effectieve sedatie veroorzaakte voor het afnemen van een eeg bij autistische patiënten (Mehta, Patel & Castello, 2004).

4.3.2 Veiligheid en tolerantie

Stimulerende middelen kunnen somatisch als veilig beschouwd worden. Een belangrijk voordeel is de al jarenlang bestaande ervaring met de psychostimulantia; methylfenidaat is bovendien een van de weinige psychofarmaca waarvoor registratie bestaat voor de toepassing bij kinderen. Een ander voordeel is de snelle werkzaamheid. Vooral bij ASS en patiënten met een verstandelijke handicap kunnen echter forse psychiatrische bijwerkingen ontstaan: versterkte driftbuien, ontstemming of vermeerdering van stereotiep en/of dwangmatig gedrag. Ook kan een kind te veel 'stilvallen' en een geheel teruggetrokken houding aannemen. Vooral bij kinderen met een ASS is het daarom raadzaam heel nauwlettend de bijwerkingen in de gaten te houden. Motorische en gedragsmatige bijwerkingen zijn soms moeilijk te onderscheiden van al aanwezige stereotypieën en dwanghandelingen. Overigens zullen de hier vermelde bijwerkingen snel weer verdwijnen na staken van het middel. Van atomoxetine zijn bij kinderen de volgende bijwerkingen beschreven: buikklachten, verminderde eetlust, in- en doorslaapproblemen, sedatie, depressie, tremoren, pruritus, mydriase. Clonidine kan vooral hypotensie, sedatie, duizeligheid en depressieve klachten veroorzaken. Ecg-veranderingen zijn niet waargenomen.

4.3.3 Gebruiksgemak

Atomoxetine is sinds januari 2004 geregistreerd in Nederland, maar wordt nog niet vergoed.

4.3.4 Toepasbaarheid

Methylfenidaat kan vooral bij een subgroep (stoornis van Asperger) effectief zijn, terwijl clonidine matig effectief kan zijn bij overprikkeld en hyperactief gedrag bij patiënten met ASS en een verstandelijke handicap. De eerste indrukken van atomoxetine bij ADHD-symptomen in het kader van ASS zijn positief; nader onderzoek is echter aangewezen.

4.4 Overige middelen

Een aantal andere middelen is zeer beperkt onderzocht of heeft anderszins een beperkte betekenis. Het effect van lithium is teleurstellend: er is geen overtuigend adequaat onderzoek voorhanden om dit middel voor te schrijven. Een mogelijk succes is alleen te verwachten bij een verdenking op een comorbide bipolaire component. Enkele open studies rapporteren een gunstig effect van anti-epileptica op gedragsproblemen, ook bij ASS-patiënten zonder epilepsie. Een middel als valproïnezuur, carbamazepine (Di Martino & Tuchman, 2001; Hollander e.a., 2001) of levetiracetam (Rugino & Samscock, 2002) kan dienen als een laatste keuze bij therapieresistente patiënten. In het enige dubbelblinde onderzoek met een anti-epilepticum (lamotrigine) bleek dit middel niet effectief te zijn. (Belsito e.a., 2001). Andere onderzoeken zijn verricht naar het effect van naltrexon (opiaat-antagonist), buspiron (anxiolyticum), amantadine (dopamineagonist en NMDA-antagonist) en secretin (dunndarmhormoon met effect op alvleeskliersecretie). Hieruit bleek dat naltrexon alleen een bescheiden gunstig effect uitoefent bij teruggetrokken autistische kinderen die in vlagen hyperactief kunnen zijn (Buitelaar & Willemsen-Swinkels, 2000). Na initiële bemoedigende kleine onderzoeken bleek buspiron in een groter dubbelblind onderzoek niet effectief te zijn als anxiolyticum (niet-gepubliceerd onderzoek, het resultaat werd wel opgenomen in de Amerikaanse bijsluitertekst, zie website FDA). Dit maakt het onwaarschijnlijk dat het middel bij ASS effectief is. Amantadine lijkt een bescheiden effect te kunnen hebben op hyperactiviteit bij autistische kinderen (King e.a., 2001). Melatonine verkort de inslaaptijd en verlengt waarschijnlijk de slaaptijd bij kinderen en jeugdigen met gevarieerde problematiek, waaronder kinderen met de stoornis van Asperger (Paavonen e.a., 2003). Mogelijk werkt melatonine via herstel van een verstoord circadiaan ritme, hoewel ook slaapproblemen verbeteren die hier los van lijken te staan (Gordon, 2000).

Naar aanleiding van een klein open onderzoek met vervolgens veel positieve berichten in de pers en internet, is secretin op een dubbelblinde, placebogecontroleerde manier onderzocht bij grote groepen kinderen. Er kon

geen (klinisch) significant effect gerapporteerd worden, niet van eenmalige injecties, noch van herhaalde injecties (Levy, 2002; Owley e.a., 2001). Over vitamine B6 en magnesium zijn enkele dubbelblinde onderzoeken verricht in de jaren tachtig. De interpretaties van de betekenis van deze onderzoeken is beperkt en voor de klinische praktijk is er dan ook tot op heden geen reden tot het voorschrijven van grote hoeveelheden vitamines. Over het multivitaminepreparaat 'Supernu' bestaan geen wetenschappelijke publicaties. DiMethylGlycine (een dieetsupplement) was onderwerp van twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (Bolman & Richmond, 1999; Kern e.a., 2001). Beide onderzoeken konden geen (klinisch) significant effect aantonen.

5 Effectmetingen

Indien het effect van farmacotherapie op symptomen van ASS-patiënten gemeten moet worden, zijn vooral beschikbaar: de *clinical global impression of severity scale* (CGI-S), de Conners-schalen, de *aberrant behavior checklist* (ABC, Aman e.a., 1985), de MOAS (*modified overt aggression scale*, op agressief gedrag) (Kay e.a., 1988, vertaling J.K. Buitelaar) en de *children's Yale-Brown obsessive compulsive scale* (CYBOCS; Scahill e.a., 1997). Ook is het mogelijk om enkele, door de ouders van een patiënt gedefinieerde doelen gedetailleerd te omschrijven en vervolgens gedurende de therapie te volgen (Arnold e.a., 2003). De *goal attainment scale* (GAS) zou een eenvoudig toe te passen instrument kunnen zijn om meer algemene symptomen te scoren; dit is van belang omdat de indicatie niet altijd scherp omschreven is.

6 Conclusies

De werkzaamheid van psychofarmaca bij ASS is aangetoond voor 'bijkomende' problemen als druk en ongeconcentreerd gedrag (niveau 2), driftaanvallen en agressie, automutilatie, tics, rigide gedrag (zoals stereotypieën en dwanghandelingen) (niveau 1), rigide denken (zoals dwanggedachten en preoccupaties), symptomen van angst- en depressie en 'ontstemming' (niveau 2).

7 Overige overwegingen

Er is nog nauwelijks vergelijkend onderzoek beschikbaar over de verschillende middelen; hierdoor zal de hiërarchie van keuze voornamelijk gebaseerd zijn op de resultaten van bestaand onderzoek bij de afzonderlijke middelen, en klinische ervaring.

8 Aanbevelingen

Primair wordt ervoor gekozen om het hoofdsymptoom te behandelen dat het meeste tot disfunctioneren leidt. Bij voorkeur door één of in ieder geval zo weinig mogelijk middelen, waarbij zo mogelijk één middel ingezet kan worden voor meerdere aanwezige symptomen. Wanneer ADHD-symptomen op de voorgrond staan, is methylfenidaat de eerste keus. Hoewel patiënten met ASS sneller reageren met bijwerkingen op psychostimulantia (en dan vooral de kinderen met een verstandelijke handicap) is dit toch de beste optie vanwege de grote ervaring met deze middelen, de snelle werking, en de reversibiliteit van bijwerkingen na staken. Atomoxetine en clonidine komen in aanmerking bij onvoldoende effect van de psychostimulantia; ook valt dan te denken aan risperidon en pipamperon, zeker wanneer er tevens sprake is van (ernstige) agressie.

Wanneer disruptief gedrag als agressie en automutilatie sterk domineren, is risperidon het middel van eerste keus, en binnen de groep van de antipsychotica daarna pipamperon. Gewichtstoename is de belangrijkste bijwerking van de atypische antipsychotica. Klassieke antipsychotica komen in aanmerking indien er een risico bestaat op triggering van een metabool syndroom. Aripiprazol wordt in de praktijk inmiddels regelmatig voorgeschreven, terwijl onderzoek naar effectiviteit en veiligheid nog lopende is. Bij voornamelijk dwangmatigheid en/of angst en depressie komen fluoxetine, fluvoxamine en citalopram in aanmerking. Het advies is na 6-12 maanden te evalueren of medicatie nog steeds noodzakelijk is. In overleg met ouders of verzorgers kan getracht worden in een 'rustige' periode medicatie langzaam af te bouwen. Het verdient hierbij de voorkeur ook effectmaten te gebruiken.

Hoofdstuk 10

Samenvatting

1 Inleiding

- Onder autisme en aan autisme verwante contactstoornissen valt een spectrum van stoornissen (autismespectrumstoornissen, ASS) dat binnen de DSM-IV wordt geclassificeerd onder de pervasieve ontwikkelingsstoornissen.
- ASS komen minder frequent voor dan sommige andere psychiatrische ziektebeelden van de kinderleeftijd en adolescentie zoals ADHD. ASS hebben echter wel een grote uitwerking op de ontwikkeling en het functioneren van het kind en meestal een chronisch beloop.
- Epidemiologisch onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat de prevalentie van ASS is toegenomen. In recente studies varieert de (geschatte) prevalentie van ASS van 60 tot 116 per 10.000. Deze toename in prevalentie heeft waarschijnlijk te maken met een toegenomen bewustwording en de verbreding van de diagnostische afgrenzing van autisme naar aan autisme verwante contactstoornissen. De gerapporteerde toename in prevalentie verdient verder onderzoek.
- Autismespectrumstoornissen hebben een grote uitwerking op de ontwikkeling en het functioneren van het kind, en hebben een chronisch beloop. Ook voor de directe omgeving, in het bijzonder de overige gezinsleden, heeft de aandoening doorgaans grote invloed op het dagelijkse bestaan. Onderzoeken van autistische kinderen laten zien dat 5% tot 17% van de autistische populatie een bevredigend sociaal leven heeft en redelijk functioneert op school en werk, vaak binnen een min of meer beschermde omgeving. Ruim de helft blijkt een slechte prognose te hebben: deze mensen hebben een ernstige handicap en zijn niet in staat tot het leiden van een zelfstandig bestaan. Ongeveer de helft van de autistische kinderen blijkt na dertig jaar in voorzieningen voor zwakzinnigenzorg of in grote psychiatrische inrichtingen geplaatst te zijn.
- De variabiliteit in het beloop op lange termijn is aanzienlijk: het intelligentieniveau, de taalontwikkeling en de mate van sociale adaptatie zijn de beste voorspellers. Bijna geen van de volwassen mensen die aan autisme lijden, bereiken 'volledige normaliteit'. Hoewel ze een aanzienlijke mate van autonomie kunnen ontwikkelen, blijven ze opvallend anders en daardoor aangewezen op steun en speciale voorzieningen.

- Er is geen langdurig longitudinaal onderzoek is gedaan, maar er zijn aanwijzingen uit korter onderzoek dat het beloop van de stoornis van Asperger milder is dan dat van autisme. Longitudinaal onderzoek naar het beloop en de prognose van kinderen met PDD-NOS ontbreekt tot nu toe geheel.
- Patiënten met ASS hebben meestal levenslang hulpverlening nodig en speciale, kostbare voorzieningen voor onderwijs, arbeid en wonen. Dit gegeven stelt hoge eisen aan de samenwerking, afstemming en toerusting van de betreffende hulpverleners en voorzieningen.
- Er is een toenemende aandacht ontstaan voor de diagnostiek en behandeling van autismespectrumstoornissen bij volwassenen en in het verlengde daarvan een behoefte aan valide diagnostische instrumenten voor deze leeftijdscategorie. Deze richtlijn beperkt zich tot de stand van zaken betreffende de diagnostiek en behandeling van minderjarigen met autismespectrumstoornissen. De richtlijncommissie pleit voor een addendum voor volwassenen van deze richtlijn ter ondersteuning van samenwerking en afstemming over de leeftijdsgrenzen heen.

2 Risicofactoren

- Het ontstaan van ASS is voor 90% te verklaren uit genetische factoren. ASS zijn echter niet toe te schrijven aan een enkel gendefect. Een groot aantal onderzoeken dat de risicogenen voor autismespectrumstoornissen onderzocht heeft, maakt het aannemelijk dat het om een polygenetische aandoening gaat.
- De incidentie van prenatale en perinatale complicaties is verhoogd bij ASS. Verschillende somatische afwijkingen zijn geassocieerd met autisme: tubereuze sclerose, fragiele-X-syndroom, en zelden voorkomende condities zoals congenitale rubella, fenyketonurie en neurofibromatose
- Epilepsie wordt bij ongeveer 15% van de autistische kinderen gediagnosticeerd.
- Bij kinderen met een AS is frequent sprake van mentale retardatie. Echter, AS wordt steeds vaker gediagnosticeerd bij normaal begaafde kinderen. Op dit moment zijn geen betrouwbare gegevens beschikbaar over de incidentie van mentale retardatie in AS en het bredere spectrum.
- Empirisch onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat autisme geen begeleidingsverschijnsel is van mentale retardatie. De man-vrouwratio is 4,2:1. De ratio is hoger bij mensen met milde of geen mentale retardatie en lager in ernstig mentaal geretardeerden. Bij de stoornis van Asperger is er per definitie geen verstandelijke beperking. Er is geen evidentie dat sociale factoren een risicofactor vormen. Wetenschappelijk onderzoek

naar gen-omgevinginteracties in de ontwikkeling van ASS ontbreekt tot op heden.

- Uit onderzoek blijkt dat de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose autisme wordt gesteld, bij jongens 3,9 jaar en bij meisjes 4,1 jaar is. Vroegtijdige herkenning van ASS wordt van belang geacht teneinde de secundaire gevolgen voor kind en omgeving zoveel mogelijk te beperken. Gezien de relatieve zeldzaamheid van ASS wordt screening in de algemene populatie op deze stoornissen niet zinvol geacht. De mogelijkheid tot casefinding bij kinderen met een 'verdachte' ontwikkeling biedt een beter perspectief op vroegtijdige herkenning.

3 Diagnostiek

- Voor de diagnostiek en diagnostische classificatie van autisme zijn instrumenten voorhanden die als voldoende betrouwbaar en valide beschouwd kunnen worden. Dit geldt in veel mindere mate voor aan autisme verwante contactstoornissen. Dit verhoogt de kans dat deze beelden niet worden vastgesteld of ten onterechte worden gediagnosticeerd. De diagnostiek van ASS vereist uitgebreide ervaring en deskundigheid van de onderzoeker of onderzoekers. Het vindt bij voorkeur plaats door getrainde en ervaren onderzoekers die hun expertise structureel kunnen bundelen en delen.
- De beschikbare instrumenten zijn bedoeld om het klinisch-diagnostische proces te ondersteunen. Ze kunnen het klinisch onderzoek en oordeel niet vervangen. Naast het classificeren van de stoornis, van belang voor het kunnen begrijpen van het gedrag van het kind, is het in kaart brengen van individuele sterke en zwakke kanten van een kind en diens systeem onmisbaar voor het adviseren van de meest passende zorg.
- Gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en praktijkervaringen wordt de volgende procedure voor de diagnostiek aanbevolen. In eerste instantie vindt hulpvraagverduidelijking plaats en afname van de probleem- en ontwikkelingsanamnese bij ouders en/of opvoeders (leerkrachten), aangevuld met een observatie van het kind in een gestandaardiseerd spelcontact/gesprek. De hierbij te benutten instrumenten zijn de AVZ-R (geschikt voor de populatie met een verstandelijke beperking) en de SCQ (bij kinderen met een gemiddeld-normale intelligentie). De VISK is voor ouders en voor leerkrachten beschikbaar, maar is niet genormeerd. De instrumenten die in eerste instantie in aanmerking komen voor een uitgebreider onderzoek zijn de ADOS en de ADI-R (in het bijzonder bij wetenschappelijk onderzoek). Verder wordt aanbevolen (op indicatie) aanvullend onderzoek te verrichten naar somatische (inclusief genetische) afwijkingen en cognitieve vaardigheden.

- Bij de diagnostiek van autismespectrumstoornissen dient er zowel aandacht te zijn voor de differentiële diagnose binnen het spectrum als buiten het spectrum. De belangrijkste differentiële diagnose buiten het spectrum zijn: taalontwikkelingsstoornis, mentale retardatie, zintuiglijke defecten (visus en gehoor), reactieve hechtingsstoornis, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCD), schizofrenie en de schizoïde persoonlijkheidsstoornis.
- Comorbiditeit komt frequent voor bij ASS:
 - aandachtsproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit;
 - gedragsstoornissen;
 - stemmingsstoornissen; angststoornissen (inclusief OCD);
 - ticstoornissen; stoornissen in de motoriek.
- Ook al is er geen eenduidig antwoord op de vraag of bepaalde psychiatrische symptomen bij autismespectrumstoornissen als aparte stoornissen gezien moeten worden, comorbiditeit versterkt het lijden van de patiënt en behandeling van comorbiditeit kan resulteren, naast verlichting van de klachten, in betere behandel mogelijkheden van de problemen die uit autismespectrumstoornissen voorkomen.

4 Behandeling

- De afgelopen jaren is de hoeveelheid aan behandelingsmethoden sterk toegenomen. Van veel behandelmethoden wordt geclaimd dat ze effectief zijn. Wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van behandeling bij autismespectrumstoornissen ontbreekt echter bijna volledig. De farmacotherapeutische behandeling van (bijkomende) symptomen vormt hierop enigszins een uitzondering.
- Psycho-educatie wordt bij autismespectrumstoornissen als een essentieel onderdeel van het zorgaanbod beschouwd. De laatste jaren is er toenemend voorlichtingsmateriaal beschikbaar. De Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA) speelt op dit gebied een belangrijke rol. Daarnaast wordt aanbevolen om de hulpvragers te attenderen op belangrijke hulpinstanties zoals Stichting MEE en regionale expertisecentra.
- Er bestaat internationale consensus over de praktische evidentie van een educatieve benadering gebaseerd op een viertal uitgangspunten:
 - aanbieden van een groeizaam, gestructureerd opvoedingsklimaat (educatie);
 - het verminderen van rigiditeit;
 - behandeling van bijkomende comorbide problematiek;
 - het ondersteunen van ouders en hen die beroepsmatig betrokken zijn

bij de opvoeding en begeleiding van individuen met een autismespectrumstoornis.

- Vroege interventies gericht op het aanleren van adequate communicatieve en sociale vaardigheden kunnen leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven voor het individu en de omgeving. De meeste bekende en best onderzochte methode hiervoor is het TEACCH-programma (*treatment and education for autistic children and children with communicative handicaps*). Daarnaast biedt PECS (*picture exchange communication system*) een gesystematiseerde visuele ondersteuning van de communicatie.
- Geen van de veel gebruikte sociale vaardigheidstrainingen in Nederland (zie www.kenniscentrum-kjp.nl) is deugdelijk onderzocht op effectiviteit. Een aantal methoden is evenwel goed beschreven en reproduceerbaar, waardoor de voorwaarden voor onderzoek aanwezig zijn.
- Voor veel dikwijls aangeprezen en modieuze methoden bestaat geen enkele empirische evidentie.
- De werkzaamheid van psychofarmaca bij autismespectrumstoornissen is aangetoond voor 'bijkomende' problemen als hyperactiviteit, concentratiestoornissen, agressie, automutilatie, motorische stereotypieën, dwanghandelingen en -gedachten, angst- en stemmingsstoornissen. Er is nog nauwelijks vergelijkend onderzoek beschikbaar over de verschillende middelen. De hiërarchie van keuze zal hierdoor voornamelijk gebaseerd zijn op de resultaten van bestaand onderzoek naar de afzonderlijke middelen, en klinische ervaring.
- Aanbevolen wordt om primair de symptomatologie te behandelen die het meeste tot disfunctioneren leidt. Bij voorkeur door één of in ieder geval zo weinig mogelijk middelen, waarbij één middel ingezet kan worden voor meerdere aanwezige symptomen.
- Wanneer ADHD-symptomen op de voorgrond staan, is methylfenidaat de eerste keus. Patiënten met ASS reageren sneller met bijwerkingen op psychostimulantia, vooral kinderen met een verstandelijke handicap. Atomoxetine en clonidine komen in aanmerking bij onvoldoende effect van de psychostimulantia. Indien er tevens sprake is van agressie, zijn risperidon en pipamperon te overwegen. Wanneer disruptief gedrag als agressie en automutilatie sterk domineren, is risperidon het middel van eerste keus, en binnen de groep van de antipsychotica daarna pipamperon. Gewichtstoename is de belangrijkste bijwerking van de atypische antipsychotica. Klassieke antipsychotica komen in aanmerking indien er een risico bestaat op triggering van een metabool syndroom. Aripiprazol wordt inmiddels regelmatig voorgeschreven, terwijl onderzoek naar effectiviteit en veiligheid nog lopende is. Bij voornamelijk dwangmatig-

heid en/of angst en depressie komen fluoxetine, fluvoxamine en citalopram in aanmerking.

- Het advies is na 6-12 maanden te evalueren of medicatie nog steeds noodzakelijk is. In overleg met ouders en/of verzorgers kan getracht worden in een 'rustige' periode medicatie langzaam af te bouwen. Het verdient hierbij de voorkeur ook effectmaten te gebruiken.

Hoofdstuk 11

Implementatie van de richtlijn en voorstellen voor verder onderzoek

1 Inleiding

Bevordering van de wetenschappelijke onderbouwing van het medisch handelen (de kennis en kunde) en van de zorgverlening in ruimere zin neemt al geruime tijd een prominente plaats in op de agenda van de medisch specialistische verenigingen, maar ook van de overheid. De conclusie van de minister van VWS in een *medical (health) technology assessment*-voortgangsrapportage (MTA: het onderbouwen van het medisch handelen en de zorgverlening met wetenschappelijk bewijs) van februari 1997 is dat de uitkomsten van MTA inderdaad toenemend vastgelegd worden in richtlijnen voor het professioneel medisch (specialistisch) handelen, maar dat zij in een te traag tempo of in te geringe mate de kwaliteit van zorg in de dagelijkse praktijk lijken te beïnvloeden (Borst-Eilers, 1997).

Een commissie heeft op verzoek van de minister de elementen besproken die belangrijk zijn voor verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. Deze commissie stelt dat, naast wetenschappelijk onderbouwde professionele kennis en kunde, de toenemende noodzaak tot samenwerking door vervlechting van zorgpraktijken en het steeds mondiger en beter geïnformeerd raken van de patiënt belangrijke pijlers zijn in de verbetering van de kwaliteit van zorg (Gezondheidsraad, 2000).

Medisch-professionele kennis en kunde kenmerken zich door de vaardigheid objectieve vakkennis toe te passen in concrete situaties waarbij door een vertaalslag epidemiologische informatie, patiëntspecifieke gegevens en organisatorische (rand)voorwaarden geïntegreerd worden in het handelen. Verbetering van kwaliteit van zorg is alleen mogelijk door verbetering en integratie van genoemde vier dimensies: vakkennis, epidemiologische gegevens, patiëntgegevens en organisatorische aspecten.

2 Wetenschappelijke onderbouwing

De implementatie van medisch-specialistische richtlijnen is in Nederland beperkt onderzocht. Er zijn verschillende belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van richtlijnen beschreven (Smolders e.a.,

2006; Michie & Johnston, 2004; Hulscher, Wensing & Grol, 2000; NHS centre for reviews and dissemination, 1999). Deze factoren kunnen betrekking hebben op de individuele hulpverlener, de patiënt, de maatschappelijke context, de organisatorische setting of de richtlijn zelf (Smolders e.a., 2006).

Richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, blijken relatief succesvol. Vorm en inhoud van een richtlijn hebben een belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en na acceptatie op de implementatie (Gezondheidsraad, 2000; NHS centre for reviews and dissemination, 1999). Aanbevelingen in een richtlijn moeten valide, betrouwbaar, reproduceerbaar en evalueerbaar zijn. Daarnaast zijn toepasbaarheid, eenduidigheid en goede argumentatie van de aanbevelingen van belang. De kwaliteit van een richtlijn wordt ook bevorderd door een testtraject voor implementatie te volgen waarbij de uitvoering ervan evalueerbaar is. Verder dient in de richtlijn aandacht geschonken te worden aan patiënt en maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld kosten of zorgorganisatie) naast het hulpverlenerperspectief. Echter Hulscher, Wensing en Grol (2000) stellen het volgende.

- Het is niet mogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van de implementatie van een richtlijn.
- Er is geen een-op-eenrelatie tussen theorieën betreffende implementatie en effect van concrete implementatie strategieën in de praktijk.
- Voor implementatie moet aandacht worden besteed aan bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie (pér doelgroep en/of setting).

Het AGREE-instrument is een valide instrument dat bovengenoemde items in het proces van richtlijnontwikkeling toetst. Deze richtlijn is opgesteld mede aan de hand van de AGREE-norm.

3 Conclusies

Niveau 3 Een richtlijn wordt een belangrijk instrument ter verbetering van de kwaliteit van zorg gevonden maar het effect ervan, gemeten op het niveau van implementatie (toepassing), is op dit moment nog niet optimaal.

Niveau 4 Over de effectiviteit van een richtlijn, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau) kan nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.

Niveau 4 De kwaliteit van een richtlijn is evalueerbaar aan de hand van een norm (AGREE-norm) waarbij ervan wordt uitgegaan dat het

voldoen aan deze norm de implementatie van de richtlijn bevordert en de kwaliteit van zorg verbetert.

Niveau 4 Er bestaat consensus onder de deskundigen over het feit dat in een goede richtlijn naast vakkennis ook epidemiologische gegevens, patiëntvisie en organisatorische aspecten besproken worden.

4 Overige overwegingen

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd moet worden en hoe het effect ervan geëvalueerd zou moeten worden. Wel wil zij een aantal adviezen geven voor implementatie en evaluatie.

- Verspreiden van de richtlijn onder (leden van) de relevante wetenschappelijke verenigingen en aanpalende disciplines.
- Organiseren van *invitational conferences* voor de relevante wetenschappelijke verenigingen, aanpalende disciplines en patiëntenverenigingen.
- Omzetting van (delen van) de richtlijn, rekening houdend met lokale omstandigheden waar relevant, in (afdeling)protocollen.
- Jaarlijkse toetsing door de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie van de inhoud van de richtlijn aan de vakspecifieke ontwikkeling en beoordeling van de noodzaak tot bijstelling en/of specifieke implementatieactiviteiten.
- Monitoren van de toepassing van de richtlijn in de praktijk.

Niveau 3 Een richtlijn vindt men een belangrijk instrument ter verbetering van de kwaliteit van zorg, maar het effect ervan, gemeten op het niveau van implementatie (toepassing), is op dit moment nog niet optimaal.

Niveau 4 Over de effectiviteit van een richtlijn, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau) kan nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.

Niveau 4 De kwaliteit van een richtlijn is evalueerbaar aan de hand van een norm (AGREE-norm) waarbij ervan wordt uitgegaan dat het voldoen aan deze norm de implementatie van de richtlijn bevordert en de kwaliteit van zorg verbetert.

Niveau 4 Er bestaat consensus onder de deskundigen over het feit dat in een goede richtlijn naast vakkennis ook epidemiologische gegevens, patiëntvisie en organisatorische aspecten besproken worden.

Daarnaast beveelt de werkgroep aan de richtlijn te verbreden naar volwassenen met ASS, bijvoorbeeld in de vorm van een addendum.

5 Aanbevelingen

- Verspreiden van de richtlijn onder (leden van) de relevante wetenschappelijke verenigingen en aanpalende disciplines.
 - Omzetting van (delen van) de richtlijn, rekening houdend met lokale omstandigheden waar relevant, in (afdeling)protocollen.
 - Jaarlijkse toetsing door de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie van de inhoud van de richtlijn aan de vakspecifieke ontwikkeling en beoordeling van de noodzaak tot bijstelling en/of specifieke implementatieactiviteiten.
 - Monitoren van de toepassing van de richtlijn in de praktijk.
 - Verbreding van de richtlijn naar volwassenen met ASS.
-

6 Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek

De richtlijncommissie acht de volgende onderzoeken op het gebied van ASS van belang.

- Ontwikkeling van betrouwbare screening- en diagnostiek instrumenten voor aan autisme verwante contactstoornissen op de kindleeftijd en volwassen leeftijd.
- Epidemiologisch onderzoek naar ASS in Nederland: prevalentie, beloop en prognose.
- Onderzoek naar farmacologische interventies bij ASS.
- Onderzoek naar niet-farmacologische interventies bij ASS: gedragstherapie, psycho-educatie.
- Onderzoek naar effectiviteit van farmacologische, niet-farmacologische en maatschappelijke interventies (zoals onderwijs) op beloop en prognose.

Literatuur

- AGREE collaboration. (2008). *AGREE instrument*. The AGREE Collaboration. Geraadpleegd 9 november 2008 op <http://www.agreecollaboration.org/instrument>.
- Aman, M.G., Singh, N.N., Stewart, A.W., & Field, C.J. (1985). The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American journal of mental deficiency, 89*, 485-491.
- Aman, M., Cronin, P., Hollway, J., Posey, D., Scahill, L., Tierney, E., & Vitiello, B. (2004). *18-Month follow-up of participants in the RUPP Autism Risperidone Study*. American Association of Child and Adolescent Psychiatry 51st Annual Meeting. Washington, DC: Scientific Proceedings; 53C/88.
- AACAP. (2000). *Practice parameters*. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.
- Anderson, G.M., Scahill, L., McCracken, J.T., McDougle, C., Aman, M.G., Tierney, E. e.a. (2007). Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biological psychiatry, 61*(4), 545-50.?
- APA. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnold, L.E., Vitiello, B., McDougle, C., Scahill, L., Shah, B., Gonzalez, N.M., e.a. (2003). Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: Customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 42*, 1443-1450.
- Asperger, H. (1944). Die Autistische Psychopathen im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 117*, 76-136.
- Asperger, H. (1979). Problems of infantile autism. *Communication, 13*, 45-52.
- Bacchelli, E., & Maestrini, E. (2006). Autism spectrum disorders: Molecular genetic advances. *Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142C*(1), 13-23.
- Bailey, A., Luthert, P., Bolton, P., Le Couteur, A., Rutter, M., & Harding, B. (1993). Autism and megalencephaly. *Lancet, 341*, 1225-1226.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (1995). Autism as a strong genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological medicine, 25*, 63-77.
- Barkley, R.A. (1990). *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press, 198-199.

- Baron-Cohen, S., Scahill, V.L., Izaguirre, J., Hornsey, H., & Robertson, M.M. (1999). The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: A large scale study. *Psychological medicine*, 29(5), 1151-9.
- Bauminger, N. (2002). The facilitation of social-emotional understanding and social interaction in high-functioning children with autism: Intervention outcomes. *J Autism Dev Disord*, 32(4), 283-98.
- Belsito, K.M., Law, P.A., Kirk, K.S., Landa, R.J., & Zimmerman, A.W. (2001). Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*, 31, 175-181.
- Bertrand, J., Mars, A., Boyle, C., Bove, F., Yeargin-Allsopp, M., & Decoufle, P. (2001). Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*, 108(5), 1155-61.
- Berument, S.K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: Diagnostic validity. *Br J Psychiatry*, 175, 444-451.
- Bildt, A. de, & Jonge, M.V. de (2008). *Autisme diagnostisch observatie schema*. Nederlandse vertaling van Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., & Risi, S. (2001) *Autism Diagnostic Observation Schedule*. Amsterdam: Hogrefe.
- Bildt, A. de, Sytema, S., Ketelaars, C., Kraijer, D., Volkmar, F., & Minderaa, R. (2003). Measuring pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation: a comparison of two screening instruments used in a study of the total mentally retarded population from a designated area. *J Autism Dev Disord*, 33(6), 595-605.
- Bildt, A. de, Sytema, S., Ketelaars, C., Kraijer, D., Mulder, E., Volkmar, F., & Minderaa, R. (2004). Interrelationship between autism diagnostic observation schedule-generic (ADOS-G), autism diagnostic interview-revised (ADI-R) and the Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord*, 34(2), 129-137.
- Bishop, D.V.M., & Frazier Norbury, C. (2002). Exploring the borderlands of autistic disorder and specific language impairment: A study using standardised diagnostic instruments. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(7), 917-929.
- Bolman, W.M., & Richmond, J.A. (1999). A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial of low dose dimethylglycine in patients with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 29, 191-194.
- Bolton, P.F., Pickles, A., Murphy, M., & Rutter, M. (1998). Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation, *Psychological medicine*, 28(2), 385-95.
- Bolton, P.F., e.a. (2001). Association between idiopathic infantile macrocephaly and autism spectrum disorders. *Lancet*, 358(9283), 726-27.
- Bonde, E. (2000). Comorbidity and subgroups in childhood autism. *European child & adolescent psychiatry*, 9(1), 7-10.

- Bondy, A., & Frost, L. (2002). *Picture's worth: PECS and other visual communication strategies in autism* (topics in autism). Bethesda, MD: Woodbine House.
- Borst-Eilers, E. (1997). *Medische technologie assessment en doelmatigheid van zorg* (Brief, CSZ/EZ-9748001). Rijswijk: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
- Bourgondien, M.E. van, Reichle, N.C., & Schopler, E. (2003). Effects of a model treatment approach on adults with autism. *J Autism Dev Disord*, 33(2), 131-40.
- Brookman-Fraze, L. (2004). Using parent/clinician partnerships in parent education programs for children with autism. *Journal of positive behavior interventions*, 6(4), 195-213.
- Bruin, E.I. de, Verheij, F., & Ferdinand, R.F. (2006). WISC-R subtest but no overall VIQ-PIQ difference in Dutch children with PDD-NOS. *J Abnorm Child Psychol*, 34(2), 263-271.
- Bruin, E.I. de, Ferdinand, R.F., Meester, S., Nijs, P.F.A. de, & Verheij, F. (2007). High rates of psychiatric comorbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*, 37(5), 877-886.
- Buitelaar, J.K., Gaag, R. van der, Klin, A., Volkmar, F. (1999). Exploring the boundaries of pervasive developmental disorder not otherwise specified: analyses of data from the DSM-IV Autistic Disorder Field Trial. *J Autism Dev Disord*. 29(1):33-43.
- Buitelaar, J.K., & Willemsen-Swinkels, S.H. (2000). Medication treatment in subjects with autistic spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*, 9(Suppl 1), 185-197.
- Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., Haan, L. de, Scheepers, F.E. Soest, M.M. van, e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychotica gebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50(9), 579-591.
- Campbell, M., Fish, B., Shapiro, T., & Floyd, A. Jr. (1971). Imipramine in pre-school autistic and schizophrenic children. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 1, 267-282.
- Campbell, M., Anderson, L.T., Small, A.M., Perry, R., Green, W.H., & Caplan, R. (1982). The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism Dev Disord*, 12, 167-175.
- Canitano, R., & Vivanti, G. (2007). Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism*, 11(1), 19-28.
- Chalfant, A.M., Rapee, R., & Carroll, L. (2006). Treating anxiety disorders in children with high functioning autism spectrum disorders: A controlled trial. *J Autism Dev Disord* (Epub ahead of print, dec 15).
- Clark, T., Feehan, C., Tinline, C., & Vostanis, P. (1999). Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 8(1), 50-5.

- Constantino, J.N., & Gruber, C.P. (2005). *Social responsiveness scale: Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Corbett, B.A., & Constantine, L.J. (2006). Autism and attention deficit hyperactivity disorder: assessing attention and response control with the integrated visual and auditory continuous performance test. *Child Neuropsychol*, 12(4-5):335-48.
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290(3), 337-344.
- Cox, A., Charman, T., Baron-Cohen, S., Drew, A., Klein, K., Baird, G., e.a. (1999). Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: Stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*, 40(5), 719-732.
- Crockett, J.L., Fleming, R.K., Doepke, K.J., & Stevens, J.S. (2007). Parent training: Acquisition and generalization of discrete trials teaching skills with parents of children with autism. *Res Dev Disabil*, 28(1), 23-36. Epub 2005 Dec 9.
- Dahl, E.K., Cohen, D.J., & Provence, S. (1986). Clinical and multivariate approaches to the nosology of pervasive developmental disorders. *Journal of the American academy of child psychiatry*, 25(2), 170-80.
- Davidovitch, M., Patterson, B., & Gartside, P. (1996). Head circumference measurements in children with autism. *Journal of child neurology*, 11(5), 389-93.
- Dawson, G., Meltzoff, A.N., Osterling, J., & Rinaldi, J. (1998). Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child development*, 69(5), 1276-1285.
- Dekker, M.C., & Koot, H.M. (2003). DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability 1: prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(8), 915-922.
- DeLong, R., & Nohria, C. (1994). Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*, 36(5), 441-8.
- DeLong, G.R., Ritch, C.R., & Burch, S. (2002). Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol*, 44, 652-659.
- Dewey, D., Cantell, M., & Crawford, S.G. (2007). Motor and gestural performance in children with autism spectrum disorders, developmental coordination disorder, and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 13, 246-256.
- Di Martino, A., & Tuchman, R.F. (2001). Antiepileptic drugs: Affective use in autism spectrum disorders. *Pediatric neurology*, 25, 199-207.
- Dissanayake, C., e.a. (2006). Growth in stature and head circumference in high-functioning autism and Asperger disorder during the first 3 years of life. *Development and psychopathology*, 18(2), 381-93.
- Doorn, E.C. van, & Verheij, F. (2002). Psycho-educatie in kaart gebracht op het grensvlak van onderwijs en jeugdzorg. *Tijdschrift voor orthopedagogiek*, 41, 538-550.

- Drew, A., Baird, G., Baron-Cohen, S., Cox, A., Slonims, V., Wheelwright, S., e.a. (2002). A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *European child & adolescent psychiatry*, 11(6), 266-72.
- Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord*, 29(2), 129-141.
- Engeland, H. van, & Gaag, R.J. van der (1994). McDD in childhood: A precursor of schizophrenic spectrum disorder. *Schizophr Res*, 11:197, 1994.
- Evans, D.W., Canavera, K., Kleinpeter, F.L., Maccubbin, E., & Taga, K. (2005). The fears, phobias and anxieties of children with autism spectrum disorders and Down syndrome: comparisons with developmentally and chronologically age matched children. *Child psychiatry and human development*, 36(1), 3-26.
- Fankhauser, M.P., Karumanchi, V.C., German, M.L., Yates, A., & Karumanchi, S.D. (1992). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The journal of clinical psychiatry*, 53, 77-82.
- Filipek, P.A., Accardo, P.J., Ashwal, S., Baranek, G.T., Cook, E.H. Jr, Dawson, G., e.a. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society, Departments of Pediatrics and Neurology, University of California, Irvine, USA. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the quality standards. *Neurology*, 55(4), 468-479.
- Fombonne, E. (1999). The epidemiology of autism: a review. *Psychological medicine*, 29(4), 769-86.
- Fombonne, E. (2002). Epidemiological trends in rates of autism. *Molecular psychiatry*, 7(Suppl 2), S4-6. Review.
- Fombonne, E., e.a. (1997). A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry*, 38(6), 667-83.
- Fombonne, E., e.a. (1999). Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord*, 29(2), 113-19.
- Gaag, R.J. van der, Caplan, R., Engeland, H. van, Loman, F., & Buitelaar, J.K. (2005). A controlled study of formal thought disorder in children with autism and multiple complex developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(3), 465-76.
- Gadow, K.D., DeVincent, C.J., Pomeroy, J., & Azizian, A. (2004). Psychiatric symptoms in preschool children with PDD and clinic and comparison samples. *J Autism Dev Disord*, 34(4), 379-393.
- Gezondheidsraad. (2000). *Van implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg* (Publicatienr. 2000/18). Den Haag: Gezondheidsraad.

- Gezondheidsraad. (2002). *Diagnostiek en behandeling van ADHD* [Nota]. Den Haag: Gezondheidsraad.
- Ghaziuddin, M., Weidmer-Mikhail, E., & Ghaziuddin, N. (1998). Comorbidity of Asperger syndrome: a preliminary report. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 42(Pt4), 279-83.
- Gillberg, C. (1989). Asperger syndrome in 23 Swedish children. *Dev Med Child Neurol*, 31, 520-531.
- Gillberg, C. (1991). Outcome in autism and autistic-like conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30, 375-382.
- Gillberg, C. (1992). The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991: Autism and autistic-like conditions, subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(5), 813-42.
- Gillberg, C. (1998). Asperger syndrome and high-functioning autism. *The British journal of psychiatry*, 172, 200-209.
- Gillberg, C., & Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 102(5), 321-30.
- Gillott, A., Furniss, F., & Walter, A. (2001). Anxiety in high-functioning children with autism. *Autism*, 5(3), 277-86.
- Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., Klerk, N. de, Chaney, G., & Hallmayer, J.F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of general psychiatry*, 61(6), 618-27.
- Goldstein, S. (2004). The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord*, 34(3), 329-39.
- Gordon, N. (2000). The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain & development*, 22, 213-217.
- Gorissen, M., & Gaag-Theunisse, R.J. van der (2006). Psychodiagnostiek bij normaal begaafde volwassenen met Autismespectrumstoornissen. *Psycho-praxis*, 7, 27-33.
- Gray, C. (2001). *The new social story book* (Revised edition). Arlington, MA: Future Horizons Incorporated.
- Green, J., Gilchrist, A., Burton, D., & Cox, A. (2000). Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord*, 30(4), 279-93.
- Greene, R.W., Biederman, J., Faraone, S.V., Ouellette, C.A., Penn, C., & Griffin, S.M. (1996). Toward a new psychometric definition of social disability in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(5), 571-8.
- Handen, B.L., Johnson, C.R., & Lubetsky, M. (2000). Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*, 30, 245-255.

- Hansman-Wijnands, M.A., & Hummelen, J.W. (2006). Differentiële diagnostiek van psychopathie en autismespectrumstoornissen bij volwassenen. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 48(8), 627-636.
- Hartman, C.A., Luteijn, E., Serra, M., & Minderaa, R. (2006). Refinement of the Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ): An instrument that describes the diverse problems seen in milder forms of PDD. *J Autism Dev Disord*, 36(3), 325-42.
- Hazell, P. (2007). Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *Journal of paediatrics and child health*, 43, 19-24.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., & Strehl, U. (2007). Annotation: neurofeedback - train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(1), 3-16.
- Hellings, J.A., Nickel, E.J., Weckbaugh, M., McCarter, K., Mosier, M., & Schroeder, S.R. (2005). The overt aggression scale for rating aggression in outpatient youth with autistic disorder: preliminary findings. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17, 29-35.
- Hengeveld, M.W., Londen L van, Gaag R.J. van der.(2008). Herkenning van Autisme spectrum stoornissen bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 14; 152(24), 1353-7.
- Hollander, E., Kaplan, A., Cartwright, C., & Reichman, D. (2000). Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: An open retrospective clinical report. *Journal of child neurology*, 15, 132-135.
- Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., Rawitt, R., & Novotny, S. (2001). An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The journal of clinical psychiatry*, 62, 530-534.
- Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S. e.a. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviours in childhood and adolescents autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3): 582-591.
- Hollander, E., Soorya, L., Wasserman, S., Esposito, K., Chaplin, W., & Anagnostou, E. (2006). Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 209-213.
- Honda, H., Shimizu, Y., & Rutter, M. (2005). No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(6), 572-9.
- Howlin, P. (2005). The effectiveness of interventions for children with autism. *J Neural Transm Suppl*, (69), 101-119.
- Howlin, P., & Rutter, M. (1994). *Treatment of autistic children*. (Wiley Series on Studies in Child Psychiatry). New York: John Wiley & Sons.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 212-29.

- <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreecoinstrumentfinal.pdf>. *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*, AGREE Instrument. www.agreecollaboration.org, 2001.
- Hulscher, M., Wensing, M., & Grol, R. (2000). *Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën*. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) (2007). A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *American journal of human genetics*, 69, 570-581.
- Jaselskis, C.A., Cook, E.H. Jr., Fletcher, K.E., & Leventhal, B.L. (1992). Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 12, 322-327.
- Jonge, M.V. de. (2006). *The search for endophenotypic markers of autism spectrum disorders*. Proefschrift, Universiteit Utrecht.
- Jonge, M.V. de, Bildt, A. de (2007). *Autisme Diagnostisch Interview, Revised (ADI-R)*. Nederlandse vertaling van Rutter, M., LeCouteur, A., & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview, Revised (ADI-R)*. Amsterdam: Hogrefe.
- Jordan, R. (2002). *Autistic spectrum disorders in the early years: A guide for practitioners (education in the early years)* London: QED.
- Kadesjo, B., & Gillberg, C. (1999). Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(7), 820-8.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous child*, 2, 217-250.
- Kay, S.R., Wolkenfeld, F., Murrill, L.M. (1988) Profiles of aggression among psychiatric patients. I. Nature and prevalence. *J Nerv Ment Dis*, 176(9):539-46.
- Keen, K., & Ward, S. (2004). Autistic spectrum Disorder. *Autism*, 8(1), 39-48.
- Kemner, C., Willemsen-Swinkels, S.H., Jonge, M. de, Tuynman-Qua, H., Engeland, H. van (2002). Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22, 455-460.
- Kern, J.K., Miller, V.S., Cauller, P.L., Kendall, P.R., Mehta, P.J., & Dodd, M. (2001). Effectiveness of N,N-dimethylglycine in autism and pervasive developmental disorder. *Journal of child neurology*, 16, 169-173.
- Kim, J.A., Szatmari, P., Bryson, S.E., Streiner, D.L., & Wilson, F.J. (2004). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism*, 4(2), 117-132.
- King, B.H., Wright, D.M., Handen, B.L., Sikich, L., Zimmerman, A.W., McMahon, W., e.a. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 658-665.

- Klin, A., Volkmar, F.R., Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., & Rourke, B.P. (1995). Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(7), 1127-40.
- Klin, A., Lang, J., Cicchetti, D.V., & Volkmar, F.R. (2000). Brief report: Interrater reliability of clinical diagnosis and DSM-IV criteria for autistic disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J Autism Dev Disord*, 30(2), 163-7.
- Kolevzon, A., Mathewson, K.A., & Hollander, E. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *The journal of clinical psychiatry*, 67, 407-414.
- Konstantares, M.M., & Hewitt, T. (2001). Autistic disorder and schizophrenia: diagnostic overlaps. *J Autism Dev Disord*, 31(1), 19-28.
- Kraijer, D., & Bildt, A. De. (2005). The PDD-MRS: an instrument for identification of autism spectrum disorders in persons with mental retardation. *J Autism Dev Disord*, 35(4), 499-513.
- Lahuis, B.E., & Buitelaar, J.K. (2002). Autisme en psychofarmaca. In B.E.B.M. Huskens, & R. Didden (Red.), *Behandelingsstrategieën bij kinderen en jongeren met autisme*. Serie Cure & Care Development. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Lainhart, J.E. (2003). Increased rate of head growth during infancy in autism. *JAMA*, 290(3), 393-94.
- Lainhart, J.E. (2006). Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 142(1), 33-39
- Lainhart, J.E., e.a. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(2), 282-90.
- Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., Vestergaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E., e.a. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*, 161(10), 916-925.
- LeCouteur, A. (1990). Autism: Current understanding and management. *Br J Hosp Med*, 43(6), 448-52.
- LeCouteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., e.a. (1989). Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord*, 19(3):363-87.
- Leekam, S.R., Libby, S.J., Wing, L., Gould, J., & Taylor, C. (2002). The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: algorithms for ICD-10 childhood autism and Wing and Gould autistic spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(3), 327-42.
- Levy, S.E. (2002). Repeated doses of porcine secretin did not improve symptoms, language, or cognitive functioning in children with autism or autism spectrum disorder. *Evid Based Ment Health*, 5, 22.

- Leyfer, O.T., Folstein, S.E., Bacalman, S., Davis, N.O., Dinh, E., Morgan, J., e.a. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*, 36, 849-861.
- Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., e.a. (1997). Diagnosing autism: Analyses of data from the autism diagnostic interview. *J Autism Dev Disord*, 27(5), 501-517.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H. Jr, Leventhal, B.L., DiLavore, P.C. e.a. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*, 30(3) 205-223.
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L. e.a. (1989). Autism Diagnostic Observation Schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 185-212.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., Risi, S. (2001) *Autism Diagnostic Observation Schedule*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., & LeCouteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 659-685.
- Lotter, V. (1978). Childhood autism in Africa. *J Child Psychol Psychiatry*, 19(3), 231-44.
- Lovaas, I. (2002). *Teaching individuals with developmental delays: basic intervention techniques*. Austin: Pro-Ed.
- Luteijn, E.F., Serra, M., Jackson, S., Steenhuis, M.P., Althaus, M., Volkmar, F., e.a. (2000). How unspecified are disorders of children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified? A study of social problems in children with PDD-NOS and ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9(3), 168-79.
- Luteijn, E., Minderaa, R., & Jackson, S. (2002). *Vragenlijst voor inventarisatie van sociaal gedrag bij kinderen: Handleiding*. Lisse: Harcourt Test Publishers.
- Madsen, K.M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., e.a. (2002). A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*, 347(19), 1477-82.
- Madsen, K.M., Lauritsen, M.B., Pedersen, C.B., Thorsen, P., Plesner, A.M., Andersen, P.H., e.a. (2003). Thimerosal and the occurrence of autism: a negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics*. 112(3 Pt 1), 604-606.
- Malhotra, S., & Gupta, N. (2002). Childhood disintegrative disorder. Re-examination of the current concept. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 11(3), 108-14.
- Martin, A., Koenig, K., Scahill, L., & Bregman, J. (1999). Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 9, 99-107.

- Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M., & Scahill, L. (2003). Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*, *33*, 77-85.
- Martin, A., Scahill, L., Anderson, G.M., Aman, M., Arnold, L.E., McCracken, J., e.a. (2004). Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry*, *161*, 1125-1127.
- Martin, A., Volkmar, F.R., & Lewis, M. (Red.). (2007). *Lewis' child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook* (4th edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Masi, G., Cosenza, A., Mucci, M., & Brovedani, P. (2001). Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *40*, 1206-1214.
- Matson, J.L., & Nebel-Schwalm, M.S. (2006). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*, *28*(4), 341-52.
- McCracken, J.T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M.G., e.a. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *The New England journal of medicine*, *347*, 314-321.
- McDougle, C.J., Holmes, J.P., Carlson, D.C., Pelton, G.H., Cohen, D.J., & Price, L.H. (1998). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *55*, 633-641.
- McDougle, C.J., Kresch, L.E., & Posey, D.J. (2000). Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord*, *30*, 427-435.
- McDougle, C.J., Kem, D.L., & Posey, D.J. (2002). Case series: Use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *41*, 921-927.
- Mehta, U.C., Patel, I., & Castello, F.V. (2004). EEG sedation for children with autism. *J Dev Behav Pediatr*, *25*, 102-104.
- Melkersson, K., & Dahl, M.L. (2004). Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*, *64*, 701-723.
- Micali, N., Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2004). The broad autism phenotype: findings from an epidemiological survey. *Autism*, *8*(1), 21-37.
- Michie, S., & Johnston, M. (2004). Changing clinical behaviour by making guidelines specific. *BMJ*, *328*, 343-345.
- Mildenberger, K., Sitter, S., Noterdaeme, M., & Amorosa, H. (2001). The use of the ADI-R as a diagnostic tool in the differential diagnosis of children with infantile autism and children with a receptive language disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *10*, 248-255.

- Miller, J.N., & Ozonoff, S. (1997). Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 38(2):247-51.
- Minderaa, R.B., & Luteijn, E.F. (2001). ADHD en PDD-NOS: Overeenkomsten en verschillen. *Neuropraxis*, 5(6), 191-197.
- Miyazaki, K., Narita, N., & Narita, M. (2005). Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: Implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci*, 23, 287-297.
- Mulder, E.J., Anderson, G.M., Kema, I.P., Bildt, A. de, Lang, N.D. van, Boer, J.A. den, & Minderaa, R.B. (2004). Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: Diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(4), 491-499.
- Mundy, P., Sigman, M., & Kasari, C. (1990). A longitudinal study of joint attention and language development in autistic children. *J Autism Dev Disord*, 20(1), 115-28.
- Muris, P., Steerneman, P., Merckelbach, H., Holdrinet, I., & Meesters, C. (1998). Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *Journal of anxiety disorders*, 12(4), 387-93.
- Namerow, L.B., Thomas, P., Bostic, J.Q., Prince, J., & Monuteaux, M.C. (2003). Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 24, 104-108.
- Naruse, H., Nagahata, M., Nakane, Y., Shirahashi, K., Takesada, M., & Yamazaki, K. (1982). A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design. *Acta Paedopsychiatr*, 48, 173-184.
- NHS centre for reviews and dissemination. (1999). Getting evidence into practice. *Eff Health Care*, 5(1), 1-16.
- Noterdaeme, M., Sitter, S., Mildenerger, K., & Amorosa, H. (2000). Diagnostic assessment of communicative and interactive behaviours in children with autism and receptive language disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9(4), 295-300.
- Noterdaeme, M., Mildenerger, K., Sitter, S., & Amorosa, H. (2002). Parent information and direct observation in the diagnosis of pervasive and specific developmental disorders. *Autism*, 6(2), 159-68.
- Owley, T., McMahon, W., Cook, E.H., Laulhere, T., South, M., Mays, L.Z., e.a. (2001). Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 1293-1299.
- Ozonoff, S., & Cathcart, K. (1998). Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord*, 28(1), 25-32.

- Paavonen, E.J., Nieminen-von Wendt, T., Vanhala, R., Aronen, E.T., & Von Wendt, L. (2003). Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *13*, 83-95.
- Palmen, S.J., & Engeland, H. van (2004). Review on structural neuroimaging findings in autism. *J Neural Transm*, *111*(7), 903-29.
- Pearson, D.A., Loveland, K.A., Lachar, D., Lane, D.M., Reddoch, S.L., Mansour, R., e.a. (2006). A comparison of behavioral and emotional functioning in children and adolescents with autistic disorder and PDD-NOS. *Child Neuropsychol*, *12*(4-5), 321-33.
- Pilowsky, T., Yirmiya, N., Shulman, C., & Dover, R. (1998). The autism diagnostic interview-revised and the childhood autism rating scale: Differences between diagnostic systems and comparison between genders. *J Autism Dev Disord*, *28*, 143-151.
- Posey, D.J., Guenin, K.D., Kohn, A.E., Swiezy, N.B., & McDougale, C.J. (2001). A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *11*, 267-277.
- Rasalam, A.D., Hailey, H., Williams, J.H., Moore, S.J., Turnpenny, P.D., Lloyd, D.J., e.a. (2005). Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*, *47*, 551-555.
- Reddy, K.S. (2005). Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder. *BMC medical genetics*, *6*, 3.
- Reed, P., Osborne, L.A., & Corness, M. (2006). Brief report: relative effectiveness of different home-based behavioral approaches to early teaching intervention. *J Autism Dev Disord*, (Epub ahead of print, dec 19).
- Remington, G., Sloman, L., Konstantareas, M., Parker, K., & Gow, R. (2001). Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*, *21*, 440-444.
- Rogers, S.J. (1998). Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism. *J Clin Child Psychol*, *27*(2), 168-79.
- Rogers, S.J., & DiLalla, D.L. (1990). Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *29*(6), 863-72.
- Rugino, T.A., & Samscock, T.C. (2002). Levetiracetam in autistic children: An open-label study. *J Dev Behav Pediatr*, *23*, 225-230.
- RUPP Autism Network (2005). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1266-1274.

- Rutter, M. (2000). Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol*, 28(1), 3-14.
- Rutter, M. (2002). Nature, nurture, and development: From evangelism through science toward policy and practice. *Child Dev*, 73(1), 1-21.
- Rutter, M. (2006). Autism: its recognition, early diagnosis, and service implications. *J Dev Behav Pediatr*, 27(2 Suppl), S54-8.
- Rutter, M., & Taylor, E. (Eds.). (2002). *Child and adolescent psychiatry* (4th edition). Oxford: Blackwell Publishing.
- Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., Bredekamp, D., Castle, J., Groothues, C., e.a. (1999). Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian adoptees (ERA) Study Team. *J Child Psychol Psychiatry*, 40(4), 537-549.
- Rutter, M., Bailey, A., Berument, S.K., Lord, C., Pickles, A. (2003). *Social Communication Questionnaire (SCQ)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Rutter, M., LeCouteur, A., & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview, Revised (ADI-R), manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Saemundsen, E., Magnusson, P., Smari, J., & Sigurdardottir, S. (2003). Autism diagnostic interview-revised and the childhood autism rating scale: Convergence and discrepancy in diagnosing autism. *J Autism Dev Disord*, 33(3), 319-328.
- Santangelo, S.L., & Tsatsanis, K. (2005). What is known about autism: genes, brain, and behaviour. *Am J Pharmacogenomics*, 5(2), 71-92.
- Scahill, L., Riddle, M.A., McSwiggin-Hardin, M., Ort, S.I., King, R.A., Goodman, W.K., e.a. (1997). Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: Reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 844-852.
- Schopler, E., & Mesibov, G.B. (1995). *Learning and cognition in autism (current issues in autism)*. New York: Plenum.
- Schopler, E., Reichler, R.J., Rochen Renner, B. (1988). *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634-e641.
- Sigafoos, J., O'reilly, M., Ma, C.H., Edrisinha, C., Cannella, H., & Lancioni, G.E. (2006). Effects of embedded instruction versus discrete-trial training on self-injury, correct responding, and mood in a child with autism. *J Intellect Dev Disabil*, 31(4), 196-203.
- Smolders, A.H.W., Laurant, M.G.H., Duin, D. van, Wensing M., & Grol, R.P.T.M. (2006). Werken met richtlijnen. Beïnvloedende factoren bij het handelen volgens de multidisciplinaire richtlijnen angststoornissen en depressie. *MGv*, 61(12), 1018-1030.

- Soderstrom, H., Sjodin, A.K., Carlstedt, A., & Forsman, A. (2004). Adult psychopathic personality with childhood-onset hyperactivity and conduct disorder: a central problem constellation in forensic psychiatry. *Psychiatry Res*, *121*(3), 271-80.
- Sporn, A.L., Addington, A.M., Gogtay, N., Odonez, A.E., Gornick, M., Clasen, L. (2004). Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry*, *55*(10), 989-94.
- Stachnik, J.M., & Nunn-Thompson, C. (2007). Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. *Ann Pharmacother*, *41*, 626-634.
- Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C. (2004). Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm*, *111*(7), 891-902.
- Stigler, K.A., Desmond, L.A., Posey, D.J., Wiegand, R.E., & McDougle, C.J. (2004). A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *14*, 49-56.
- Stigler, K.A., Posey, D.J., & McDougle, C.J. (2004). Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *14*, 455-463.
- Stigler, K.A., Potenza, M.N., Posey, D.J., & McDougle, C.J. (2004). Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs*, *6*, 33-44.
- Stromland, K., Nordin, V., Miller, M., Akerstrom, B., & Gillberg, C. (1994). Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol*, *36*, 351-356.
- Szatmari, P. (2000). The classification of autism, Asperger's syndrome, and pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry*, *45*(8), 731-8.
- Szatmari, P., Jones, M.B., Zwaigenbaum, L., & MacLean, J.E. (1998). Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disord*, *28*(5), 351-68.
- Tadevosyan-Leyfer, O., Dowd, M., Mankoski, R., Winklosky, B., Putnam, S., McGrath, L., e.a. (2003). A principal components analysis of the autism diagnostic interview-revised. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *42*(7), 864-87.
- Tantam, D., Evered, C., & Hersov, L. (1990). Asperger's syndrome and ligamentous laxity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *29*(6), 892-6.
- Taylor, B., Miller, E., Farrington, C.P., Petropoulos, M.C., Favot-Mayaud, I., Li, J., e.a. (1999). Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*, *353*(9169):2026-9.
- Torrey, E.F., e.a. (2004). Autism and head circumference in the first year of life. *Biological psychiatry*, *56*(11), 892-94.

- Towbin, K.E. (2005). Pervasive developmental disorder not otherwise specified. In F.R. Volkmar, R. Paul, A. Klin & D.J. Cohen, D.J. (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, volume 1: Diagnosis, development, neurobiology, and behavior* (pp. 165-200). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons
- Towbin, K.E., Pradella, A., Gorrindo, T., Pine, D.S., Leibenluft, E. (2005). Autism spectrum traits in children with mood and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(3):452-64.
- Troost, P., Lahuis, B., Hoekstra, P., Steenhuis, M., Ketelaars, C., Buitelaar, J.K., e.a. (2005). Long term effects of risperidone in children with pervasive developmental disorder: A placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44, 1137-1144.
- Tsai, L. (1987). Pre-, peri-, and neonatal factors in autism. In E. Schopler, & G. B. Mesibov (Eds.), *Neurobiological issues in autism* (pp. 179-189). New York: Plenum Press.
- Veen-Mulders, L. van der, Serra, M., Hoofdakker, B.J. van den, & Minderaa, R.B. (2001). *Sociaal onhandig: De opvoeding van kinderen met PDDNOS en ADHD*. Assen: Van Gorcum.
- Venter, A., Lord, C., & Schopler, E. (1992). A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(3),489-507.
- Verhulst, F.C. (2006). *Leerboek kinder- en jeugdpsychiatrie*. Assen: Van Gorcum.
- Volkmar, F.R., & Cohen, D.J. (1991). Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(12), 1705-7.
- Volkmar, F.R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R.T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 45, 135-170.
- Volkmar, F.R., Paul, R., Klin, A., & Cohen, D.J. (Eds.). (2005). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, volume 1: Diagnosis, development, neurobiology, and behavior*. New York: John Wiley & Sons.
- Vorstman, J.A., e.a. (2006). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry*, 11(1), 1, 18-28.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D.M., Malik, M., e.a. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351(9103), 637-41.
- Warreyn, P., Raymakers, R., & Roeyers, H. (2004). *SCQ: Vragenlijst sociale communicatie*. Destelbergen, België: SIG. [Nederlandse vertaling van Rutter, M., Bailey, A., Lord, C. (2004). *Social communication questionnaire*.]
- Wiener, J.M., & Dulcan, M.K. (Eds.). (2004). *The American psychiatric publishing textbook of child and adolescent psychiatry* (3rd edition). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Wing, L. (1981a). Language, social and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord*, 11, 31-44.

- Wing, L. (1981b). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med*, 11, 115-129.
- Wing, L., Leekam, S.R., Libby, S.J., Gould, J., & Locombe, M. (2002). The diagnostic interview for social and communication disorders: Background, inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(3), 307-25.
- Woodhouse, W., Bailey, A., Rutter, M., Bolton, P., Baird, G., & Le Couteur, A. (1996). Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 37, 665-671.
- Wozniak, J., Biederman, J., Faraone, S.V., Frazier, J., Kim, J., Millstein, R., e.a. (1997). Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(11),1552-9.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*, 289(1), 49-55.
- Yoder, P., & Stone, W.L. (2006). Randomized comparison of two communication interventions for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*, 74(3), 426-35.

Websites

- Landelijk Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie: <http://www.kenniscentrum-kjp.nl>.
- Yale Child Study Center: <http://www.med.yale.edu/chldstdy/autism/pddinfo.html>.

Bijlage 1

DSM-IV-TR-criteria voor de vijf subtypen autismespectrumstoornissen

DSM-IV-TR-criteria voor autistische stoornis

- A Om deze diagnose te kunnen stellen, moet het kind voldoen aan een totaal van ten minste zes items van 1, 2 en 3, met ten minste twee criteria van 1, en één criterium van zowel 2 als 3:
- 1 kwalitatieve tekortkomingen in de sociale interactie, zoals blijkt uit ten minste twee van de volgende items:
 - a duidelijke tekortkomingen in het non-verbale gedrag dat de sociale interactie reguleert: oogcontact, faciale expressie, lichaamshoudingen en gebaren;
 - b een onvermogen om leeftijdsadequate relaties met leeftijdgenoten op te bouwen;
 - c een duidelijk onvermogen om zich te verheugen in het geluk van andere mensen;
 - d gebrek aan sociale en emotionele reciprociteit;
 - 2 kwalitatieve tekortkomingen in de communicatie, zoals blijkt uit ten minste een van de volgende items:
 - a een achterstand in de ontwikkeling van gesproken taal, of een volledig ontbreken van gesproken taal (zonder dat er sprake is van een poging om dit gebrek te compenseren door alternatieve methoden van communicatie zoals gebaren of gezichtsuitdrukkingen);
 - b bij individuen met een adequate spraakontwikkeling, een duidelijk onvermogen om een conversatie met anderen te beginnen of te onderhouden;
 - c stereotiep repetitief gebruik van taal, dan wel idiosyncratisch taalgebruik;
 - d een ontbreken van gevarieerd spontaan alsof-spel of leeftijdsadequaat sociaal-imitatief spel;
 - 3 beperkte, repetitieve en stereotiepe gedragspatronen, interesses en activiteiten, zoals blijkt uit ten minste een van de volgende items:
 - a preoccupatie met een of meer stereotiepe en beperkte interessegebieden die in intensiteit of aard abnormaal zijn;

- b een dwangmatig vasthouden aan specifieke, niet-functionele gewoonten of rituelen;
 - c stereotiepe en repetitieve motorische eigenaardigheden (fladderen met de handen, ronddraaien, of complexe lichaamsbewegingen);
 - d een persistente preoccupatie met bepaalde delen van objecten.
- B Retardatie, dan wel abnormaal functioneren in ten minste twee van de volgende domeinen, met een begin vóór de leeftijd van 3 jaar:
 - 1 sociale interactie;
 - 2 communicatief gericht taalgebruik; of:
 - 3 symbolisch of illusiespel.
- C De stoornis kan niet beter worden ondergebracht bij het syndroom van Rett of de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd.

DSM-IV-TR-criteria voor de stoornis van Asperger

- A Kwalitatieve beperkingen in de sociale interacties zoals blijkt uit ten minste twee van de volgende:
 - 1 duidelijke stoornissen in het gebruik van verschillende vormen van non-verbaal gedrag, zoals oogcontact, gelaatsuitdrukking, lichaamshoudingen, en gebaren om sociale interactie te bepalen;
 - 2 er niet in slagen met leeftijdsgenoten tot relaties te komen die passen bij het ontwikkelingsniveau;
 - 3 tekort in het spontaan proberen met anderen plezier, bezigheden of prestaties te delen (bijvoorbeeld het niet laten zien, brengen of aanwijzen van voorwerpen die van betekenis zijn);
 - 4 afwezigheid van sociale of emotionele wederkerigheid.
- B Beperkte, zich herhalende stereotiepe patronen van gedrag, belangstelling en activiteiten zoals blijkt uit ten minste een van de volgende:
 - 1 sterke preoccupatie met een of meer stereotiepe en beperkte patronen van belangstelling die abnormaal is ofwel in intensiteit ofwel in richting;
 - 2 duidelijk rigide vastzitten aan specifieke niet-functionele routines of rituelen;
 - 3 stereotiepe en zich herhalende motorische maniërismen (bijvoorbeeld fladderen, of draaien met hand of vingers, of complexe bewegingen met het hele lichaam);
 - 4 aanhoudende preoccupatie met delen van voorwerpen.
- C De stoornis veroorzaakt in significante mate beperkingen in het sociale of beroepsmatige functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.

- D Er is geen significante algemene achterstand in taalontwikkeling (bijvoorbeeld het gebruik van enkele woorden op de leeftijd van twee jaar, communicatieve zinnen op de leeftijd van drie jaar).
- E Er is geen significante achterstand in de cognitieve ontwikkeling of in de ontwikkeling van bij de leeftijd passende vaardigheden om zichzelf te helpen, gedragsmatig aan te passen (anders dan binnen sociale interacties) en nieuwsgierigheid over de omgeving.
- F Er is niet voldaan aan de criteria van een andere specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis of schizofrenie.

DSM-IV-TR-criteria voor stoornis van Rett

- A Normale ontwikkeling gedurende ten minste de eerste 6 levens maanden zoals blijkt uit:
 - 1 normale pre- en perinatale ontwikkeling;
 - 2 normale psychomotore ontwikkeling gedurende de eerste 6 maanden;
 - 3 normale schedelomtrek bij de geboorte.
- B Begin van de volgende kenmerken in de periode tussen 5 en 48 maanden:
 - 1 vertraagde groei van de schedelomtrek;
 - 2 verlies van eerder verworven doelbewust gebruik van handen gepaard gaande met een ontwikkeling van stereotype handbewegingen zoals wassen of wringen;
 - 3 verlies van sociaal contact (hoewel de sociale interactie later zich toch vaak weer ontwikkelt);
 - 4 het ontstaan van loop- en rompataxieën;
 - 5 een duidelijke achterstand en tekort in de expressieve en receptieve taalontwikkeling, samengaan met een ernstige psychomotore retardatie.

DSM-IV-TR-criteria voor desintegratiestoornis op de kinderleeftijd

- A Normale ontwikkeling gedurende ten minste twee levensjaren, zoals blijkt uit de aanwezigheid van leeftijdsadequate verbale en non-verbale communicatie, sociale relaties, spel en adaptief gedrag.
- B Een klinisch betekenisvol verlies van vaardigheden in ten minste twee van de volgende domeinen:
 - 1 expressieve of receptieve taalvaardigheden;
 - 2 sociale vaardigheden en adaptief gedrag;
 - 3 endeldarm- en blaascontrole;
 - 4 spel;
 - 5 motorische vaardigheden.
- C Abnormaal functioneren in ten minste twee van de volgende domeinen:
 - 1 kwalitatieve tekortkomingen in sociale interacties, zoals blijkt uit ten minste twee van de volgende items:
 - a duidelijke tekorten in het gebruik van meerdere non-verbale gedragingen zoals oogcontact, gelaatsuitdrukking, lichaamshoudingen en gebaren die dienen om de sociale interactie te reguleren;
 - b onvermogen om leeftijdsadequate relaties met leeftijdgenoten te ontwikkelen;
 - c duidelijk verminderde uitingen van plezier in andermans geluk;
 - d gebrek aan sociale en emotionele reciprociteit.
 - 2 Kwalitatieve tekortkomingen in communicatie zoals blijkt uit ten minste een van de volgende items:
 - a vertraging in, of totaal ontbreken van de spraakontwikkeling (en afwezigheid van pogingen om dit te compenseren met alternatieve communicatiemiddelen zoals gebaren of gezichtsuitdrukkingen);
 - b bij individuen met een adequate spraak: een duidelijk tekortkoming in het vermogen om een conversatie met anderen te beginnen of te onderhouden;
 - c stereotiep en repetitief taalgebruik of idiosyncratisch taalgebruik;
 - d afwezigheid van spontaan en gevarieerd alsof-spel, of van leeftijdsadequaat sociaal-imitatief spel.
 - 3 Beperkt, repetitief en stereotiep patroon van gedragingen, interesses en activiteiten, inclusief motorische stereotiepen en maniërismen.

DSM-IV-TR-criteria voor PDD-NOS

Ernstige en pervasieve beperking in de ontwikkeling van de wederkerige sociale interactie, samen met tekortkomingen in ofwel de verbale ofwel de non-verbale communicatieve vaardigheden, of door de aanwezigheid van stereotiep gedrag, interesses en activiteiten. Er wordt niet voldaan aan de criteria voor een specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis, schizofrenie, schizotypische persoonlijkheid of ontwijkende persoonlijkheidsstoornis.

Bijlage 2

Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en niveau van de conclusies

Voor artikelen over preventie of therapie

- A1 Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
- A2 Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.
- B Gerandomiseerde klinische trails van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek).
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen over diagnostiek

- A1 Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële diagnostische tests een rol spelen, is er in principe

een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.

- B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder bij niveau A zijn genoemd.
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van de conclusies

Niveau 1 Een systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.

Niveau 2 Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.

Niveau 3 Een onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.

Niveau 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Bijlage 3

Stappenplan Diagnostiek autismespectrumstoornissen

Naast de stoornisbevestigende diagnostiek gericht op het kind of de jeugdige, richt de behandelingsgerichte diagnostiek zich ook op de mogelijkheden, beperkingen en behoeften van het systeem. Dit diagram betreft alleen het onderzoek gericht op het kind of de jeugdige.

Stap 1

Problemen/zorgen in kaart brengen.
Verder onderzoek ASS geïndiceerd?

Stap 2

Screenen

Klinisch oordeel en informatie verzamelen ontwikkelingsgeschiedenis en huidige gedrag van het kind via:

- gesprekken met ouders;
- observatie van het kind in een gestandaardiseerd spelcontact en/of gesprek;
- informatie van anderen (zoals leerkrachten).

Instrumenten (optioneel):

- AVZ-R (populatie met een verstandelijke handicap);
- SCQ (populatie met een gemiddeld-normale intelligentie).

Stap 3

Vervolgstappen diagnostiek, classificatie

Instrumenten (optioneel):

- ADI-R;
- ADOS.

Stap 4

Classificatie van een ASS met een individueel profiel van sterke en zwakke kanten.

- Aanvullende screening op:
 - perceptiestoornissen (gehoors- en visusstoornissen);
 - bijkomende ziekten in de familie.
- Meting van een intelligentieprofiel.
- Inventarisatie adaptieve vermogens.
- Bepaling van taal-, spraak-, en communicatieniveau.
- Meting van EF, CC en TOM.

Bijlage 4

Overzicht behandeling en begeleiding van autismespectrumstoornissen

1 Medicamenteuze therapie of adviezen

Behandeling met psychofarmaca is geïndiceerd bij ernstige bijkomende gedragsproblemen. De huidige beschikbare middelen hebben geen van alle primair effect op de kernsymptomen van ASS. Het beschikbare, relatief beperkte onderzoek geeft aanwijzingen voor werkzaamheid tegen symptomen als agressie, automutilatie, aandachtsproblemen en hyperactiviteit, obsessief en rigide gedrag, stereotypiën, tics, angst- en stemmingsproblemen en slaapproblemen. De meeste evidentie is beschikbaar voor de medicamenteuze behandeling van agressie, overprikkeld gedrag en hyperactiviteit.

1.1 Disruptief gedrag zoals agressie en automutilatie

Stap 1 risperidon.

Stap 2 pipamperon.

Stap 3 haloperidol of ander anti-psychoticum.

Risperidon dient te worden opgebouwd op geleide van effect en bijwerkingen. In de regel wordt een lagere dosering aangehouden dat bij psychotische stoornissen. Bij ASS is er een grotere kans op bijwerkingen, zoals extrapiramidale stoornissen en acute dystonie. Bij geen of onvoldoende effect na ten minste acht weken kan worden overgegaan op pipamperon, vervolgens op haloperidol of een ander middel uit de groep. Wanneer een middel effect heeft en voor langere tijd wordt voorgeschreven, zal evaluatie moeten plaatsvinden: ten minste één keer per zes maanden. Voorts moet rekening worden gehouden met gewichtstoename die niet altijd afhankelijk is van de hoeveelheid voedsel die gegeten wordt. Als er sprake is van metabole problemen, kan een proefbehandeling met aripiprazol worden overwogen. Wanneer antipsychotica niet afdoende zijn, kan valproïnezuur worden overwogen.

1.2 Hyperactiviteit

Stap 1 methylfenidaat.

Stap 2 atomoxetine.

Stap 3 clonidine.

Stap 4 risperidon of pipamperon.

De behandeling van hyperactiviteit bij patiënten met ASS is in essentie gelijk aan die van ADHD bij patiënten zonder ASS. Er moet rekening gehouden worden met minder effect en meer bijwerkingen. De opbouw zal geleidelijker plaatsvinden. Dexamfetamine is niet onderzocht bij de behandeling van hyperactiviteit bij ASS.

1.3 Dwangmatigheid en/of angst en depressie

Stap 1 fluoxetine, fluvoxamine, citalopram.

Stap 2 risperidon of pimamperon.

De dosering van SSRI's moet lager worden gekozen dan bij de behandeling van depressie; er wordt gekozen voor een geleidelijk opbouw. Bij patiënten met ASS wordt regelmatig een zogeheten 'gedragsactivatie' beschreven; deze kenmerkt zich door hyperactiviteit, agitatie, soms tics en/of dwangmatige handelingen en, zeldzaam, extrapiramidale symptomen (vooral acathisie). Bij het uitblijven van effect kan een proefbehandeling met risperidon of pimamperon overwogen worden.

2 Stroomdiagram behandeling en begeleiding van autismespectrumstoornissen



