

Klinische genetica (18): psychiatrische aandoeningen bij kinderen

J. Steyaert, Kinder- en jeugdpsychiater Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland
Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

gedragsgenetica (*genetics, behavioral*) – persoonlijkheidsstoornissen/genetica (*personality disorders/genetics*) – verstandelijke stoornissen/genetica (*mental disorders/genetics*) – genetische predispositie (*genetic predisposition to disease*) – autisme (*autistic disorder*)

Het onderzoek naar de genetica van gedragskenmerken en gedragsafwijkingen, de gedragsgenetica, is een piepjonge wetenschap die in een paar decennia een hoge vlucht heeft genomen. Parallel ontwikkelden zich twee subspecialismen: de epidemiologische genetica en de moleculaire genetica. Beide onderzoeksvelden zijn recent naar elkaar toe gegroeid en zijn hun bevindingen naast elkaar gaan leggen. Toch begrijpen we nog maar weinig van de immense puzzel die zich uitstrekt tussen twee van de meest complexe domeinen van de natuur: menselijk gedrag en genen. In dit artikel focussen we op een beperkt domein van het menselijk probleemgedrag: psychiatrische en neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen bij kinderen. Voorbeelden hiervan zijn autisme, ADHD, mentale retardatie en dyslexie. We gaan na hoe het onderzoek hiernaar gebeurt, en we belichten enkele mechanismen tussen genen en gedrag, in het bijzonder bij autisme.

EXPRESINFORMATIE

De epidemiologische genetica bestudeert het aandeel van erfelijkheid en andere factoren in het ontstaan van psychiatrische aandoeningen. Men maakt gebruik van het familieonderzoek, het tweelingenonderzoek en de adoptiemethode.

Epidemiologische genetica

De epidemiologische genetica gaat na hoe groot de invloed is van erfelijkheid op een psychiatrische aandoening. Men ervan uit dat een individueel kenmerk de som is van de genetische invloeden, plus de omgevingsinvloeden, plus het toeval dat eigen is aan de ontwikkeling van elk individueel organisme. De omgevingsinvloeden worden nog eens opgesplitst in *shared environment* – omgevingsinvloeden die alle leden van een gezin beïnvloeden – en *non-shared environment*, ofwel de omgevingsfactoren die elk individu afzonderlijk beïnvloeden.

Tussen deze verschillende factoren, genetica en omgeving, zijn allerlei interacties mogelijk. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat de genetische ‘make-up’ een individu bijzonder gevoelig maakt voor bepaalde invloeden uit het milieu. Toch hoeft deze genetische handicap geen hinder te veroorzaken zolang de bewuste milieufactor niet aanwezig is. Een voorbeeld hiervan is fenylketonurie: het ontbreken van fenylalaninehydroxylase door een gendefect leidt alleen tot mentale retardatie als er fenylalanine in de voeding zit.

● Familieonderzoek

De epidemiologische genetica beschikt over verschillende technieken om genetische invloeden bij gedragskenmerken of psychiatrische aandoeningen aan te tonen. De oudste hiervan is het familieonderzoek: in een grote groep families met één patiënt met een bepaalde aandoening, wordt gekeken hoe vaak in diezelfde families een tweede lid dezelfde aandoening heeft.

Als twee of meer familieleden de aandoening veel vaker hebben dan statistisch kan worden verwacht, betekent dit dat er erfelijke factoren in het spel kunnen zijn.

De kinderpsychiater Michael Rutter en zijn medewerkers ontdekten bijna twintig jaar geleden dat autisme een erg erfelijke aandoening is, terwijl dat enkele jaren daarvoor nog met klem werd ontkend. Het was Rutter opgevallen dat in bijna 1 op 20 families met een autistisch kind een tweede persoon met autisme voorkomt. Op zich lijkt dat weinig. Maar het wordt heel veel als men weet dat – met de toen gebruikelijke criteria voor autisme – de aandoening slechts bij ongeveer 1 op 2.000 kinderen voorkwam. Dit betekent dat in families met één autistisch kind, er bijna honderdmaal meer kans is dat er een tweede autistisch kind voorkomt. Rutter concludeerde dat autisme een aandoening is waarin erfelijkheid een grote rol speelt.

Ook anno 2001 wordt nog gezocht naar genetische factoren in het ontstaan van autisme, onder andere door het *International Autism Consortium*.

Casus: Bart en Rick

Op 3-jarige leeftijd wordt Rick opgenomen in het medisch kleuterdagverblijf wegens ernstige taalontwikkelingsproblemen en druk gedrag. Hij krijgt er intensieve logopedie en zijn taalontwikkeling komt goed op gang, maar hij behoudt een vreemde, monotone stem. Na ruim een jaar stagneert de ontwikkeling: Rick praat wel beter, maar doet niet veel met zijn spraakvermogen; hij is erg druk en moeilijk stuurbaar, en reageert heel hevig op bepaalde prikkels en veranderingen. De kinderpsychiater wordt in consult geroepen en er wordt uitgebreid psychodiagnostisch onderzoek verricht. De conclusie is dat Rick aan autisme lijdt en een lichte vorm van mentale retardatie heeft. De ouders krijgen hierover uitleg en kunnen rekenen op gerichte begeleiding.

Bij de ouders rijzen nu ook vragen over de problemen die zij al jarenlang hebben met Bart, de 3 jaar oudere broer van Rick. Bart is altijd schuw en ontwijkend geweest en legt zeer weinig sociale contacten buiten het gezin. Zijn taalontwikkeling is laat begonnen, maar hij heeft de achterstand nagenoeg volledig ingehaald. Hij heeft altijd wat vreemde vragen gesteld, maar de ouders zijn hieraan gewoon geraakt, vooral omdat Rick veel meer problemen stelde. Omdat zij zich zorgen maken over de sociale ontwikkeling van Bart vragen zij ook voor hem een onderzoek aan. De kinderpsychiater en de psychodiagnosticus komen tot de conclusie dat ook Bart een stoornis uit het autistische spectrum heeft ('pervasieve ontwikkelingsstoornis'). Hij is echter gemiddeld begaafd en vertoont geen externaliserende gedragsstoornissen, waardoor zijn problemen niet zo snel zorgwekkend waren. Na overleg met de ouders wordt een klinisch-genetisch onderzoek aangevraagd. Bij het opstellen van de familiestamboom blijkt ook de broer van de moeder contactstoornissen te hebben...

Commentaar

In families waarin één kind een autistische stoornis of een andere neuropsychiatrische ontwikkelingsstoornis heeft, is het niet zeldzaam dat nog een ander familielid iets in hetzelfde spectrum heeft. De ernst van de stoornis kan echter sterk verschillen tussen de verschillende familieleden. Lichte vormen van de stoornis worden vaak over het hoofd gezien en pas ontdekt op het ogenblik dat de diagnose bij een ernstig aangedaan familielid wordt gesteld.

• Tweelingenonderzoek

Gesofisticeerder en accurater is het tweelingenonderzoek. De uitgangshypothese van deze methode is dat eeneiige en twee-eiige tweelingen aan ongeveer dezelfde milieu-invloeden onderhevig zijn, maar dat eeneiige tweelingen genetisch identiek zijn, terwijl twee-eiige tweelingen slechts voor 50% hetzelfde genetisch materiaal hebben.

Bij tweelingenonderzoek wordt in grote groepen een- en twee-eiige tweelingen onderzocht hoe vaak een bepaalde aandoening beide tweelingen van een paar treft (concordantie); ook wordt nagegaan of de concordantie vaker voorkomt bij eeneiige dan bij twee-eiige tweelingparen. Hieruit kan men afleiden hoe groot de genetische invloed is (zie figuur).

Een voorbeeld: als bij 80% van de eeneiige tweelingen sprake is van concordantie, en bij slechts 40% van de twee-eiige tweelingen, dan weet men dat de aandoening waarschijnlijk zeer erfelijk is. Immers, eeneiige tweelingen hebben tweemaal meer gemeenschappelijk erfelijk materiaal. Een sterk genetisch bepaalde aandoening zal dus bij hen tweemaal vaker beide leden van het paar treffen. Zo is de concordantie van autisme bij eeneiige tweelingen 40 tot 80%, terwijl die bij twee-eiige tweelingen enkele procenten bedraagt.

• De adoptiemethode

Naast tweelingenonderzoek is in de kinderpsychopathologie gedurende de jongste twee decennia ook de adoptiemethode gebruikt. Hiermee gaat men na hoe vaak broers en zussen – het liefst eeniige tweelingen – die in verschillende gezinnen worden opgevoed dezelfde psychologische kenmerken of psychiatrische aandoening vertonen. Dergelijk onderzoek heeft onder meer aangetoond dat niet alleen intelligentie, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) en autisme, maar ook antisociaal gedrag veel meer door de erfelijkheid dan door het milieu (opvoeding) bepaald wordt.

Deens onderzoek wees uit dat adoptiekinderen meer antisociaal gedrag vertoonden als één van hun biologische ouders dat ook vertoonde dan als één van de adoptieouders dit had. Hier moet volledigheidshalve aan worden toegevoegd dat als een adoptieouder antisociaal gedrag vertoonde, hij het antisociaal gedrag bij het adoptiekind versterkte als dit kind een ‘antisociale aanleg’ had meegekregen. Dit versterkende effect was veel groter dan uit de som van de twee afzonderlijke effecten verwacht kon worden. Blijkbaar komt een bepaalde genetische aanleg dus veel meer tot expressie in een bepaald milieu. Het resultaat is méér dan de optelsom van erfelijkheid en milieu. Er is dus sprake van een interactie tussen genen en milieu. Ook uit andere onderzoeken – bijvoorbeeld naar de erfelijkheid van intelligentie – kwam deze trend naar voren.

EXPRESINFORMATIE

De epidemiologische genetica wijst uit dat genetische factoren een ruim aandeel hebben in het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen. Wel verschilt dat aandeel sterk per aandoening. De erfelijke aanleg voor gedragsstoornissen komt sterker tot expressie op latere leeftijd.



• Hoe groot is de erfelijkheid van gedragskenmerken en -stoornissen?

Via de genoemde onderzoeksmethoden is gebleken dat genetische factoren een grote rol spelen, zowel bij normale psychologische kenmerken zoals intelligentie, als bij een aantal psychiatrische aandoeningen. Concentreren we ons op enkele psychiatrische en neurocognitieve aandoeningen bij kinderen, dan zien we dat overerfbare genetische factoren vooral belangrijk zijn bij de zogenaamde ontwikkelingsstoornissen (autisme, ADHD, dyslexie, taalontwikkelingsstoornis, enzovoort). Door een andere selectie van de proefpersonen en door het gebruik van andere methodes, verschillen de cijfers van onderzoek tot onderzoek. Bij de meeste onderzoeken van de jongste jaren liggen de cijfers in de grootteorde van grofweg 30 tot 60%. Hoge cijfers

(50 tot 60%) lijken te prevaleren. Dit betekent dat als een individu een bepaalde ontwikkelingsstoornis heeft, bijvoorbeeld autisme, er ruim 50% kans is dat overerfbare genetische factoren hierin een essentiële rol spelen. Het betekent niet dat 50% van zijn of haar nageslacht ook autisme zal hebben. Immers, de causale genetische factoren kunnen wel overerfbaar zijn, maar om tal van redenen hoeven ze bij een bepaald individu niet noodzakelijk tot expressie te komen.

Of een erfelijke aandoening tot expressie komt, verschilt erg van aandoening tot aandoening. Bij dyslexie, ADHD en verschillende taalontwikkelingsstoornissen (stotteren, dysfasie), bedraagt het aandeel van de erfelijkheid ruim 50% en is de expressie groot. De kans dat een kind van een persoon met een dergelijke aandoening ook die aandoening krijgt, is bijna 50%. Bij autisme daarentegen is het aandeel van overerfbare factoren van dezelfde grootteorde, maar is het herhalingsrisico in gezinnen veel kleiner. Het is niet duidelijk hoe groot de kans is dat het kind van een autistische persoon autisme heeft, omdat autistische personen – ook als ze hoogbegaafd zijn – niet vaak kinderen hebben. Het herhalingsrisico binnen één gezin is wel bekend: circa 5%. In datzelfde gezin zijn de helft van de broers en zussen drager van één of meer genen die verantwoordelijk zijn voor het autisme bij het betreffende kind. De expressie is hier dus lager.

Ook valt op dat de ernst van een aandoening bij verschillende aangedane gezinsleden niet dezelfde is. Een moeder die zich alleen niet goed kan concentreren en organiseren, en maar nipt aan de criteria voor ADHD voldoet, kan een kind hebben met ernstige ADHD dat in verschillende omgevingen helemaal disfunctioneert. We weten nog maar heel weinig over milieufactoren die geassocieerd zouden kunnen zijn met de genoemde ontwikkelingsstoornissen, hetzij als alleenstaande oorzaak, hetzij in interactie met genetische factoren.

Voorbeelden hiervan zijn intoxicaties tijdens de zwangerschap (onder meer de associatie tussen *fetal alcohol syndrome* en ADHD), infecties (onder meer intra-uteriene rubella en autisme), en immunologische factoren (onder meer syndroom van Gilles de la Tourette na een streptokokkeninfectie).

Historisch kader: een delicaat thema

In de prepositivistische periode van het wetenschappelijk denken over normale en niet-normale gedragskenmerken gaf empirische observatie de doorslag. Men was het erover eens dat kinderen de goede en minder goede gedragskenmerken van hun ouders overerfden. Dit was al eeuwenlang bij mens en dier geobserveerd: bepaalde hondenrassen zijn goede jagers, andere bewaken liever de kudde; bepaalde kippenrassen broeden hoog en andere laag.

Gevaarlijke ideeën

In de 19de eeuw veranderde weinig aan deze visie. Wetenschappers trachtten te begrijpen hoe de overerving van gedragskenmerken kon plaatsvinden. Dit leidde tot allerlei hypothesen, waarvan sommige niet zonder gevaar bleken. Zo ontstond binnen de eugenetica een stroming die in de decennia voor de Tweede Wereldoorlog beoogde de menselijke soort te verbeteren. Individuen die als minderwaardig werden beschouwd konden zich volgens deze opvatting beter niet voortplanten en moesten ten slotte geëlimineerd worden. De gevolgen van deze ideeën in het vooroorlogse Duitsland en tijdens de Tweede Wereldoorlog zijn bekend.

Behaviorisme

Deze fatale ontwikkeling leidde tot een verregaande tegenreactie. Decennialang werd onder impuls van behavioristen als B.F. Skinner uitsluitend onderzoek gedaan naar de mate waarin gedrag kan worden aangeleerd en afgeleerd. De hersenen van het jonge kind werden beschouwd als een tabula rasa waarop waarnemingen en sociale invloeden inwerkten en associaties vormden. Het behaviorisme was in staat om veel aangeleerd gedrag op accurate wijze te verklaren en leverde via de gedragstherapie een zeer wezenlijke bijdrage aan de technieken om (gestoord) gedrag te beïnvloeden.

Het behaviorisme bleek echter niet in staat om te verklaren waarom veel psychiatrische aandoeningen bij bloedverwanten vaker voorkwamen dan door toeval kon verklaard worden, ook als deze bloedverwanten een heel leven lang nooit met elkaar in contact waren geweest, zoals bij adoptiekinderen. Een heel eigen verklaring formuleerde de marxistische geneticus T.D. Lysenko. Hij stelde dat als aan een individu bepaalde gedragingen worden aangeleerd, deze zijn genetisch materiaal beïnvloeden, en vervolgens aan het nageslacht kunnen worden doorgegeven. Kinderen van goede partijleden zouden via dit mechanisme ook zelf goede partijleden kunnen worden. Vanaf ongeveer 1960 werd het taboe op het zoeken van genetische determinanten van gedrag doorbroken en begon voorzichtig onderzoek naar de erfelijkheid van de ‘grote’ psychiatrische beelden, schizofrenie en manisch-depressieve psychose. Parallel ontwikkelden zich de epidemiologische genetica en moleculaire genetica.

Spectaculaire claims

Deze laatste tak van de genetica claimde in de jaren tachtig een aantal keren dat “het” gen voor schizofrenie of manisch-depressieve psychose bijna ontdekt was. Spectaculaire bevindingen die meestal niet konden worden gerepliceerd en daardoor snel in de vergeetheek geraakten.

De verklaring hiervoor is te vinden in het principe van ‘genotypische heterogeniteit’: verschillende genetische oorzaken kunnen tot hetzelfde (psychiatrisch) fenotype leiden. Als grote groepen personen met een bepaalde psychiatrische aandoening, het psychiatrisch fenotype, onderzocht worden, gaat het in feite om verschillende groepen personen, met in elke kleine groep een verschillende onderliggende genetische (of andere) oorzaak. Het probleem is dan dat de onderzoeker niet weet bij welke individuen welk mechanisme speelt. Een illustratie hiervan vinden we bij autisme: het fenotype autisme is al beschreven bij tal van afwijkingen, zoals deleties en translocaties, op nagenoeg alle chromosomen. De hypothese als zou er slechts één “gen voor autisme” zijn, is hiermee van tafel geveegd.

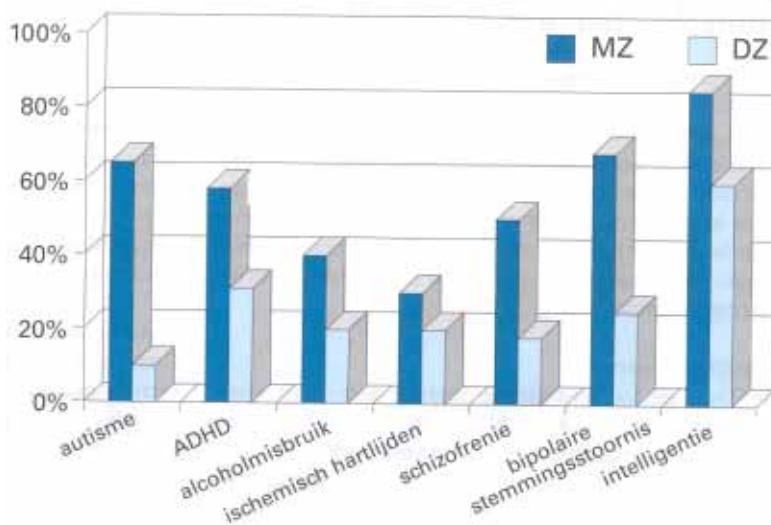
Een ander element dat het onderzoek naar de verbanden tussen genen en gedrag bemoeilijkt, is de zogenaamde ‘fenotypische heterogeniteit’: het verschijnsel waarbij een bekend en aantoonbaar genetisch defect bij verschillende individuen tot verschillende gedragsproblemen kan leiden. Een illustratie hiervan biedt het fragiele-X-syndroom. Bij fragiele X is het FMR1-gen op de lange arm van het X-chromosoom beschadigd. Dit leidt bij de aangedane jongens – en in mindere mate bij de meisjes – tot mentale retardatie, meestal in combinatie met ongewoon gedrag. Een aantal individuen gedragen zich vooral druk en impulsief, terwijl bij een andere groep sociale angst op de voorgrond staat. Weer anderen hebben beide kenmerken, en een aantal jongens met fragiele X hebben alleen mentale retardatie, zonder andere gedragskenmerken.

• Erfelijkheid en leeftijd

Ten slotte heeft de epidemiologische genetica nog een andere merkwaardige, maar robuuste bevinding gedaan: de erfelijke aanleg voor een aantal gedragskenmerken of -stoornissen neemt toe met de leeftijd. Zo liggen de IQ-waarden bij bejaarde eeneiige tweelingen dichter bij elkaar dan die van jonge eeneiige tweelingen. Ook de erfelijke aanleg van antisociaal gedrag is duidelijker waarneembaar op volwassen leeftijd dan tijdens de adolescentie. Vaak wordt gedacht dat erfelijke kenmerken vooral bij jonge kinderen het gedrag bepalen, en dat daarna de invloed van het milieu groter wordt. Het tegendeel is dus waar!

EXPRESINFORMATIE

Veel psychiatrische en neurocognitieve aandoeningen bij kinderen worden niet bepaald door één gen. Een voorbeeld hiervan is autisme.



Figuur – Concordantie bij eeneiige (MZ) en twee-eiige (DZ) tweelingen voor verschillende kenmerken en aandoeningen.

Aangepast van: Plomin R, Owen MJ et al. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994;264(5166):1733-9.

Moleculaire genetica

Ook de moleculaire genetica verricht intensief onderzoek naar psychiatrische aandoeningen en neurocognitieve stoornissen, in het bijzonder autisme, mentale retardatie en ADHD. Gezien de bevindingen van de epidemiologische genetica was het zinvol op zoek te gaan naar genen en mechanismen die aan de basis liggen van deze aandoeningen.

Aanvankelijk werd gezocht naar onder meer 'hét' gen voor autisme. Dit gebeurde via linkage analyse bij families waarin verschillende personen met dezelfde aandoening voorkwamen. Spoedig bleek echter dat er niet zomaar één gen gevonden kon worden maar dat zich in verschillende delen van het genoom genen konden bevinden die te maken hebben met autisme. In 1998 postuleerde het *International Autism Consortium* een model met twee tot vier genen. Recenter onderzoek bij een grote groep families met verschillende autistische familieleden, toont echter aan dat er in het genoom ten minste 15 loci geassocieerd zijn met autisme. Tot nu toe is geen enkel gen gevonden dat bijna altijd gepaard gaat met autisme, zoals bijvoorbeeld een mutatie van het FMR1-gen wel bijna altijd gepaard gaat met het fragiele-X-syndroom en mentale retardatie.

Wat is er dan aan de hand? De resultaten laten zien dat autisme zeker geen monogene aandoening is. Het feit dat het overervingpatroon van autisme Mendels wetten niet volgt, deed dit reeds vermoeden. Waarschijnlijk komt de aandoening tot stand door interactie van verschillende genen en met andere factoren. We weten niet zeker of deze genen ook daadwerkelijk defect moeten zijn om tot het fenotype te leiden. Zo komt het syndroom van Gilles de la Tourette, waarin erfelijkheid ook een grote rol speelt, waarschijnlijk eerder tot stand door een ongunstige combinatie van normale varianten van ten minste drie genen in het dopamine-neurotransmittersysteem, dan door één defect gen. Een dergelijk mechanisme zou ook bij autisme kunnen spelen.

Het zou meteen ook kunnen verklaren waarom in families met verschillende autistische personen, ook personen voorkomen die weliswaar geen autisme hebben, maar wel opvallend beperkte sociale vaardigheden.

Een andere moeilijkheid is dat we geen enkel argument hebben om aan te nemen dat dezelfde combinatie van genen verantwoordelijk is bij alle personen en families met autisme. Het psychiatrisch fenotype is niet in alle gevallen van familiaal autisme identiek. In sommige families gaat autisme gepaard met mentale retardatie, terwijl in andere families de autistische familieleden allemaal normaal begaafd zijn.

De moleculair-genetische afwijkingen die aan de basis liggen van genetisch bepaalde psychiatrische en neurocognitieve aandoeningen bij kinderen zijn dus niet gemakkelijk in één model te vatten. Een mendeliaans model – één gen, één ziekte – is zeker niet de algemene regel. Maar ook een mogelijke polygene overerving is waarschijnlijk niet in één model te gieten.

Autisme

Autisme is een kenmerk, geen diagnose. Het autistische spectrum omvat een groep van aandoeningen met levenslange effecten. Deze aandoeningen worden gekenmerkt door beperkingen op drie gebieden: de sociale interactie en communicatie, het voorstellingsvermogen en het gedrag. In ongeveer 80% van de gevallen gaat autisme of een aan autisme verwante contactstoornis gepaard met een verstandelijke handicap (IQ < 70). In ongeveer 30% van de gevallen met epilepsie.

Indelingen zoals de DSM-IV en de ICD-10 zijn onbevredigend en hebben hun beperkingen. Toch is het – onder meer voor de erfelijkheidsvoorlichting en de begeleiding – belangrijk om onderliggende medische diagnoses te onderkennen of uit te sluiten. Elk kind met een autistische stoornis moet dus goed onderzocht worden door een kinderarts, kinderneuroloog en desgewenst een klinisch geneticus. Voorbeelden van aandoeningen die gepaard gaan met een dergelijke stoornis zijn het fragile-X-syndroom, andere chromosoomafwijkingen, tubereuze sclerose en neurofibromatose type I. Meisjes met het Rettsyndroom kunnen ook (tijdelijk) kenmerken van het autistische spectrum vertonen.

Anno 2001 wordt aangenomen dat minstens 15 genen een bijdrage leveren aan het ontstaan van een stoornis uit het autistische spectrum; autisme is zeker geen monogene aandoening.

Er zijn ongeveer 4 keer zoveel jongens met autisme dan meisjes. Naar de bijdrage van genen op het X-chromosoom wordt hard gezocht. Als ouders eenmaal een kind met een autistische stoornis hebben, is de herhalingskans 4-5%; dit is ongeveer 100 keer hoger dan het bevolkingsrisico.

Epiloog

De huisarts kan allerlei vragen verwachten over psychiatrische aandoeningen bij kinderen. Veel is hierover nog niet bekend. Wel is in de afgelopen twintig jaar duidelijk geworden dat genetische factoren een belangrijke rol spelen in het ontstaan van psychiatrische en neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen bij kinderen. Vaak is er sprake van erfelijke genetische factoren, waarvan we de aard en de mechanismen nog maar zeer gedeeltelijk kennen. Deze erfelijke genetische factoren hebben een aandeel van 30 tot 60% of meer in het ontstaan van de betreffende aandoeningen. Milieu en toeval spelen dus voor minder dan de helft een rol.

Vooraf bij familiair voorkomende aandoeningen en bij erfelijkheidsvragen is het zinvol om het advies van een klinisch geneticus in te winnen. Deze vragen zijn vaak het duidelijkst aan de orde wanneer in het gezin nog een kinderwens bestaat of wanneer oudere, gezonde kinderen zelf een gezin willen stichten.

Aanbevolen literatuur

- Harris JR. *The Nurture Assumption*. Touchstone books; 1999. ISBN: 0684857073. Een verantwoorde bestseller over genen, milieu en gedrag.
- Plomin R, DeFries J, McClean G, McGuffin P. *Behavioral Genetics*. W H Freeman & Co; 2000; ISBN: 0716751593. Vlot leesbaar studentenhandboek.
- Wing L. The autistic spectrum. *Lancet* 1997;350:1761-1766.
- www.autisme-nva.nl/nvafaq.htm

Adres voor correspondentie

Dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Nederland
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht
email: connie.schrandt@gen.unimaas.nl