

Patient Care 2002; 29 (1): 33-37

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (23): slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke handicap

Dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland Maastricht

Dr. R. Didden, Orthopedagoog Katholieke Universiteit Nijmegen

Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

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

Redactionele coördinatie:

K. Wils

slaapstoornissen (*sleep disorders*) – verstandelijk gehandicapten (*mentally disabled persons*) – slaapapneu (*sleep apnea syndromes*) – melatonine (*melatonin*)

Personen met een verstandelijke handicap hebben vaker dan andere mensen last van slaapproblemen. Toch is er niet veel onderzoek beschikbaar over slaapproblemen bij deze mensen. Nu de zorg voor verstandelijk gehandicapten weer meer naar de eerste lijn verschuift, besteden we in deze bijdrage aandacht aan de diagnostiek en de behandelmogelijkheden voor deze speciale groep.

EXPRESINFORMATIE

Een disfunctionerend brein geeft vaak aanleiding tot slaapproblemen. Andere factoren die het slaapritme kunnen verstoren zijn de omgeving, lichamelijke en psychiatrische aandoeningen en gedragsproblemen.

Slaapproblemen zijn een veelgehoorde klacht in de huisartspraktijk. Nu is niet iedere klacht over slapen een slaapprobleem. Dit is onder meer afhankelijk van de ernst en duur van de slaapproblemen. Verstoringen van de slaap zijn in verschillende leeftijdsfasen niet ongevoel en vaak van voorbijgaande aard. Een voorbeeld hiervan zijn in- en doorslaapproblemen bij kleuters en peuters en ritmische bewegingsstoornissen zoals hoofdbonken bij jonge kinderen. Slaapklachten kunnen echter zo ernstig zijn dat gepaste interventies vereist zijn.

Een disfunctionerend brein, veelal veroorzaakt door een aanlegstoornis van het cerebrum, is een wezenlijk kenmerk van een verstandelijke handicap. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de prevalentie van slaapproblemen bij deze groep aanmerkelijk hoger ligt dan bij gezonde kinderen en volwassenen. Toch is over de epidemiologie van slaapproblemen bij verstandelijk gehandicapten relatief weinig bekend en is onderzoek naar de fysiologie van slaap en slaapproblemen bij kinderen en volwassenen met verstandelijke beperkingen schaars. De onderbelichting wekt verbazing gezien de omvang en ernst van de problematiek, en staat in schril contrast met de beschikbare kennis over slaap en slaapproblemen bij personen zonder verstandelijke handicap.

Samenhang van slaapproblemen met andere variabelen

Naast hersenfunctiestoornissen spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol bij de verstoring van het ritme. De slaapproblemen en de wijze waarop opvoeders en begeleiders op afwijkend slaapproblemen reageren, kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en bestendiging van een slaapprobleem.

Ook organische stoornissen kunnen bij verstandelijk gehandicapten tot slaapproblemen leiden.

Voorbeelden zijn epilepsie, cerebrale parese, motore handicaps, degeneratieve neurologische aandoeningen, blindheid en functionele en structurele aandoeningen van het ademhalingsstelsel.

Bij blinde kinderen en volwassenen, al dan niet meervoudig gehandicapt, komen slaapproblemen bijna tweemaal zo vaak voor als bij gezonde kinderen en volwassenen. Het niet kunnen aannemen van optimale voorkeurs houdingen om te slapen door pijn en ander lichamelijk ongemak, bijvoorbeeld bij reflux en obstipatie, zijn bekende situaties die indirect aanleiding kunnen geven tot slaapproblemen. Psychiatrische aandoeningen die gepaard kunnen gaan met slaapproblemen zijn angststoornissen, stemmingsstoornissen en depressie (al dan niet seizoengebonden), psychotische beelden en obsessieve-compulsieve stoornissen. Slaapproblemen kunnen ten slotte ook samenhangen met gedragsproblemen. Zelfverwondend gedrag is hier een voorbeeld van. In enkele studies werd aangetoond dat mensen die zelfverwondend gedrag vertonen, onregelmatiger en minder lang slapen dan mensen zonder dit gedrag. Slaapdeprivatie blijkt het risico van zelfverwondend en agressief gedrag te verhogen.* * Zie Curfs LMG et al. Klinische genetica (22): zelfverwondend gedrag bij mensen met een verstandelijke handicap. *Patient Care* 2001;28(12):33-37.

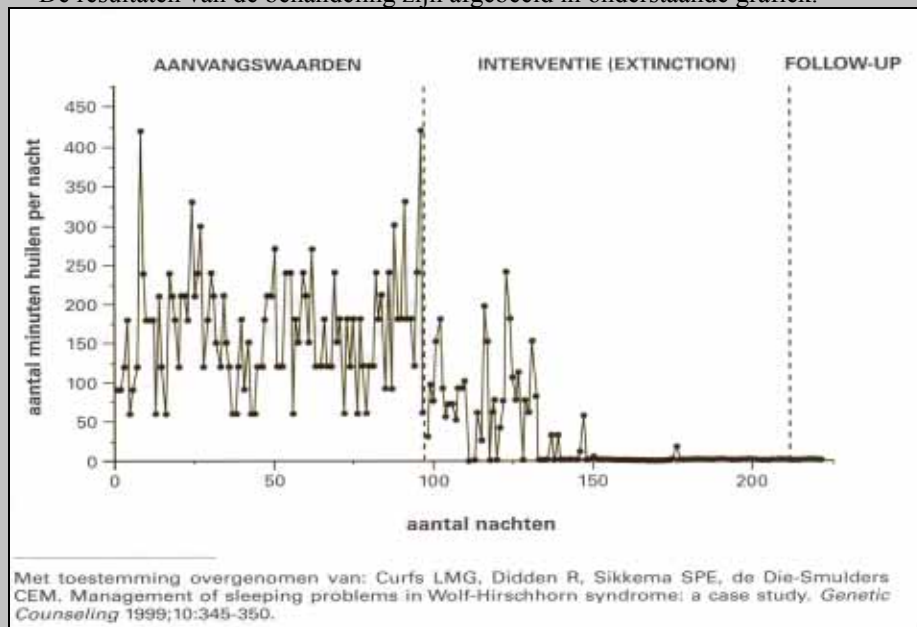
Casus

Julia is ten tijde van een studie wegens slaapproblemen 6 jaar oud. Zij heeft het Wolf-Hirschhornsyndroom, een kleine deletie van chromosoom 4p. Dit syndroom komt voor bij ongeveer 1:50.000 pasgeborenen en wordt gekenmerkt door een pre- en postnatale groeivertraging, een ontwikkelingsvertraging en kenmerkende gelaatstrekken. Afwijkingen aan de interne organen, vooral aan het hart, komen vaak voor en een groot percentage van de kinderen krijgt epilepsie. Ook Julia heeft epilepsie en wordt behandeld met anti-epileptica. De verstandelijk handicap is bij de meeste patiënten matig tot ernstig.

Slaapproblemen komen geregeld voor bij het Wolf-Hirschhornsyndroom. Julia heeft sinds ongeveer een jaar moeite om in slaap te raken, en 's nachts wordt ze weer wakker. De ouders reageren hierop door Julia op te nemen, wat het meisje tot rust brengt; dit herhaalt zich meerdere malen per nacht. Ondanks dit abnormale slaappatroon valt Julia overdag vrijwel niet in slaap.

Alle mogelijk medische problemen die met de slaapproblemen te maken kunnen hebben, worden onderzocht maar blijken niet aanwezig. Het inwinnen van verdere informatie over de ontstaansgeschiedenis van de slaapproblemen en het onderzoek naar de oorzaak en functionaliteit ervan, doen vermoeden dat de in- en doorslaapproblemen versterkt en in stand gehouden worden door de aandacht van de ouders. De interactie tussen kind en ouders is een constante factor en besloten wordt om deze in een therapeutisch model aan te pakken. Er wordt gekozen voor de gedragstherapeutische procedure van extinctie. Julia wordt op vaste tijden naar bed gebracht en de ouders trachten tijdens de nacht geen aandacht meer aan haar te geven: ze gaan niet meer naar Julia toe en pakken haar niet op.

De resultaten van de behandeling zijn afgebeeld in onderstaande grafiek.



In de figuur is te zien hoe het aantal nachtelijke huilbuien snel uitdooft met de interventie: na ongeveer 35 nachten is een duurzaam resultaat bereikt. De follow-up maakt duidelijk dat het om een blijvend resultaat gaat. Dit type van interventie is – hoe paradoxaal het ook klinkt – (arbeids)intensief en zeker niet makkelijk voor ouders. Naast educatie over slaapedrag en uitleg over hoe disruptief slaapedrag onder controle kan staan van ouderlijke aandacht, zijn beschermende maatregelen vereist om ervoor te zorgen dat op het kind gereageerd wordt als dit noodzakelijk is. Ook moeten ouders voorbereid zijn op de *extinction burst*, een plotselinge en kortdurende verergering van de frequentie van het verstorende gedrag bij het begin van de interventie.

EXPRESINFORMATIE

Slaapstoornissen worden geclassificeerd als **dysomnie, insomnia, hypersomnia en parasomnia**. Met specifieke classificatiesystemen zoals de ICSD-R kan bepaald worden of een slaapprobleem als een slaapstoornis valt te classificeren.

Diagnostiek en classificatie

Slaapstoornissen kunnen betrekking hebben op een verstoring van het slaappatroon door moeilijk inslapen of doorslapen, door vroeg wakker worden of door een overdreven slaperigheid overdag, de zogenoemde dysomnieën. Is de slaapduur te kort dan spreekt men van insomnia, een te lange slaapduur wordt hypersomnie genoemd.

Parasomnia is een verzamelterm voor bijzondere gebeurtenissen die de slaap verstoren zoals slaapwandelen, de slaap-paniekstoornis (pavor nocturnus), tandenknarsen en nachtmerries. Een weinig voorkomende maar opvallende vorm van parasomnia is slaapparalyse. Dit zijn verlamingsverschijnselen die kunnen optreden bij het inslapen of ontwaken. De patiënt kan bijvoorbeeld minutenlang niet bewegen bij een plotseling ontwaken uit een nachtmerrie. Opvallend is ook de REM-slaap-gedragsstoornis. Tijdens de REM-fase worden de willekeurige spieren onvoldoende geparalyseerd waardoor de slaper tijdens dromen – zeker bij gewelddadige dromen – gevaarlijk gedrag kan gaan vertonen. Ritmische bewegingsstoornissen, zoals hoofdbonken en heen en weer rollen met het lichaam, zijn een andere zeldzame vorm van parasomnia.

Ook een onvoldoende *sleep efficiency* (< 85%) wordt aangemerkt als een slaapprobleem. De *sleep efficiency index* wordt berekend door de hoeveelheid tijd die de persoon in bed verblijft en slaapt, te delen door de tijd dat de persoon in bed verblijft. Een lage *sleep efficiency index* duidt erop dat de persoon relatief veel tijd in bed doorbrengt zonder dat hij slaapt.

Als slaapproblemen worden veroorzaakt door een andere stoornis dan spreekt men van een secundair slaapprobleem. Aan secundaire slaapproblemen kunnen somatische stoornissen, psychiatrische stoornissen, medicijn- en middelengebruik of omgevingsgerelateerde factoren ten grondslag liggen. Met specifieke classificatiesystemen kan bepaald worden of een slaapprobleem als een slaapstoornis valt te classificeren. Een voorbeeld van zo'n systeem is de ICSD-R (*International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual*; 1997) van de *American Sleep Disorders Association* waarin meer dan 80 slaapstoornissen beschreven zijn die aan slaapklachten ten grondslag kunnen liggen. In Nederland wordt veel gebruikgemaakt van de DSM-IV.

Om slaapstoornissen correct te diagnosticeren en aanknopingspunten te vinden voor behandeling, is een zorgvuldig onderzoek van groot belang. Voor een nadere toelichting bij opzet en inhoud van dergelijke procedures verwijzen we naar de werken van Stores en Wiggs en Curfs en Didden (zie aanbevolen lectuur).

Polysomnografie

De objectiefste methode om slaap te registreren is de polysomnografie. Polysomnografie betreft in essentie de meting van drie parameters: breinactiviteit (elektro-encefalogram, EEG), spiertonus (elektromyogram, EMG) en oogbewegingen (elektro-oculogram, EOG). Met de meetuitkomsten zijn de stadia van de slaap-waakcyclus in beeld te brengen. Men onderscheidt ten minste de volgende stadia: alert wakker worden, ontspannen wakker, slaperig, lichte slaap, diepe slaap (ook wel *slow wave*-slaap genoemd vanwege de trage, grote deltagolven in het EEG) en het optreden van REM (*rapid eye movement*). In de praktijk worden ook vragenlijsten en methoden van *time sampling* gebruikt. Hierbij wordt het slaapedrag geregistreerd op vaste tijdstippen (steekproeven).

Om nader inzicht te krijgen in de aard van de slaapstoornissen kunnen aanvullende registraties nodig zijn. Via electrocardiografie worden mogelijke hartritmestoornissen opgespoord en met metingen van de luchtstroom door mond en neus kan slaapapneu worden vastgesteld. Ademhalingsbewegingen van thorax en abdomen zijn belangrijk voor detectie van mogelijke obstructies en voor de zuurstofverzadiging van het bloed. *Actometry of actigraphy* registreert de bewegingsactiviteit via sensoren in een polsband.

Al deze parameters leren veel over het objectieve slaappatroon van een individu en de eventuele stoornissen daarin.

EXPRESINFORMATIE

De behandeling wordt in hoge mate bepaald door de ernst, aard en oorzaak van de slaapstoornis. De interventiemogelijkheden zijn, naast voorlichting en algemene maatregelen, zeer uiteenlopend en omvatten medicamenteuze, chirurgische, psychologische en pedagogische behandelingen.

De invloed van melatonine op het slaap-waakritme

Bij de slaap-waakcyclus zijn verschillende hersengebieden en systemen betrokken. Circadiane ritmes, zoals het slaap-waakritme, worden vooral gegenereerd door cellen in de suprachiasmatische kernen van de hypothalamus. De hersenstam en de biologische klok (nucleus suprachiasmaticus) zijn betrokken bij de regulatie van de cyclus, de hersenschors en het neuromusculaire systeem zijn meer betrokken bij het slaap-waakgedrag. Beschadiging van subcorticale gebieden, met name die waarbij de hersenstam is betrokken, leiden over het algemeen dan ook tot ernstiger slaapklachten dan beschadigingen van corticale gebieden. Het klinisch beeld van de slaapstoornissen is sterk afhankelijk van de lokalisatie van het corticale defect.

De verhoogde kans op een gestoord slaap-waakritme door circadiane ritmestoornissen is een goed voorbeeld van een gevolg van een disfunctionerend brein bij mentale retardatie. Bij de regulatie van de biologische klok zijn immers cerebrale structuren van betekenis zoals de retinohypothalamische banen, de nucleus supra chiasmaticus en de pijnappelklier (glandula pinealis), waar de productie en secretie van melatonine plaatsvindt.

Melatonine neemt een bijzondere positie in binnen de geneesmiddelen met een sedatieve werking. In Nederland is het middel niet vrij verkrijgbaar: het wordt aangemerkt als geneesmiddel en moet dus geregistreerd worden. In de Verenigde Staten valt het toedienen van melatonine niet onder de farmacologische interventies en is het vrij verkrijgbaar als voedingssupplement.

Zoals gezegd is melatonine afkomstig uit de pijnappelklier (glandula pinealis). Deze klier is sinds Aristoteles (384-322 voor Christus) vaak het onderwerp geweest van mythische voorstellen en ideeën. De Franse denker Descartes (1596-1650) beschouwde dit orgaan in de middellijn aan het posterieure einde van de hersenbalk zelfs als de zetel van de menselijke geest! Melatonine is een tryptofaanpolymerisaat en heeft een sterke invloed op het waak-slaapritme. De productie wordt gestimuleerd door licht en geremd door duisternis. Schel licht is de belangrijkste exogene prikkel voor afgifte van melatonine. Via de tractus retinohypothalamicus worden de ritmische veranderingen in de hypothalamus geïnduceerd. De biologische klok wordt door melatonine beïnvloed door een sterke verkorting van de nasynchronisatie in de nucleï suprachiasmatici (in de hypothalamus). Vele andere factoren zoals de transcriptionele regulering van de zogenaamde 'klokgenen' spelen echter ook een rol in het tot stand komen van deze biologische klok.

Het ligt dan ook voor de hand dat melatonine gebruikt wordt voor de regulatie van de ritmestoornis die men ondervindt bij lange reizen van west naar oost (de beruchte jetlag).

Het gebruik van melatonine bij verstandelijk gehandicapten met stoornissen van het slaap-waakritme lijkt veelbelovend. Tot op heden zijn echter weinig placebogecontroleerde onderzoeken gedaan. Een (min of meer voorzichtig) gunstige uitwerking op de slaapkwaliteit werd aangetoond in een studie bij patiënten met het Angelmansyndroom, het Rettsyndroom, bij tubereuze sclerose en bij het Smith-Magenissyndroom.

Behandeling

Behandeling van slaapproblemen bestaat uit het opsporen en beïnvloeden van medische en psychosociale factoren die de slaap verstoren. Een eerste vraag is of het slaapprobleem zo ernstig is dat verdergaande analyse en behandeling noodzakelijk zijn. De beoordeling van de ernst wordt veelal bemoeilijkt door de beperkte cognitieve mogelijkheden van verstandelijke gehandicapten om anderen te informeren over hun slaapproblemen; zeker bij ernstiger verstandelijke handicaps is dit een probleem. Voorts hangt de keuze van een interventie af van de aard en oorzaak van het slaapprobleem: gaat het om dyssomnie of hypersomnie? Wordt het afwijkende slaappatroon veroorzaakt door ademhalingsproblemen (apneu)? Of is het een uiting van circadiane ritmestoornissen? De interventiemogelijkheden zijn, naast voorlichting en algemene maatregelen, zeer uiteenlopend van aard en omvatten medicamenteuze, chirurgische, psychologische en pedagogische behandelingen.

• Voorlichting en algemene maatregelen

Net zoals in de algemene bevolking zijn ook bij verstandelijk gehandicapten goede slaapgewoonten en een goede slaaphygiëne bij uitstek de maatregelen om slaapklachten te voorkomen. Een goede slaapomgeving (juiste kamertemperatuur, comfortabel bed en goede matras, vermijden van lawaai en licht) is van belang. De patiënt kan het best zoveel mogelijk op vaste tijden naar bed gaan en opstaan, de slaapkamer als slaapkamer gebruiken, en overdag voldoende beweging nemen. Geneesmiddelen en genotmiddelen (alcohol, nicotine, coffeïne) kunnen de slaapkwaliteit nadelig beïnvloeden; goede voedingsgewoonten vormen een ander aandachtspunt.

Kortom, opvoeding en voorlichting over slaapedrag zijn van eminent belang. Illustratief hiervoor is de soms lage slaapefficiëntie in residentiële instellingen, die wordt veroorzaakt door organisatorische factoren in de woonvoorziening.

Hierdoor is het tijdstip van slapengaan niet of onvoldoende afgestemd op de individuele slaapbehoefte van de bewoners. Het wegnemen van deze niet-medische oorzaken is de aangewezen weg naar een oplossing van de problemen.

• Medisch handelen

Het slaapapneusyndroom is een bekend voorbeeld van een slaapstoornis door een gestoorde ademhaling. Apneu betekent letterlijk 'niet ademen'. De ademhalingsproblemen gaan vaak gepaard met fors snurken. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen centrale apneu, obstructieve apneu en varianten met een combinatie van centrale en obstructieve apneu. Bij centrale apneu valt de sturing vanuit de hersenen weg, de adem prikkel ontbreekt. Bij obstructieve apneu is er wel een adem prikkel maar geen effectieve ventilatie door het samenvallen van de bovenste luchtwegen. Apneu veroorzaakt een verminderde zuurstofopname in het bloed die tot hypoxie leidt. Hypoxie geeft aanleiding tot een wek prikkel. Hierdoor raakt de patiënt van een diepe slaapproestand in een oppervlakkiger slaap of wordt hij wakker. De ademhaling kan zich dan weer normaliseren tot het moment van de diepe slaap, waarbij de cyclus zich van voren af aan herhaalt.

Slaapstoornissen door een gestoorde ademhaling komen voor bij neuromusculaire aandoeningen van de ademhalingspijpen. Voorbeelden zijn dystrophia myotonica en de ziekte van Duchenne. Obstructieve slaapapneu is een veelvoorkomend verschijnsel bij het syndroom van Down en het Prader-Willisyndroom. Kinderen en volwassenen met het Downsyndroom zijn door anatomische kenmerken in het neus-keelgebied als het ware gepredisposeerd voor apneu. Bij het Prader-Willisyndroom kan ernstig overgewicht het ontstaan van apneu bevorderen.

Voor de behandeling van slaapstoornissen door ademhalingsproblemen komen technieken in aanmerking als *continuous positive airway pressure* (CPAP, nachtelijke beademing met een neuskapje), mondorthesen (ook wel 'oral appliances' genoemd), chirurgisch ingrijpen in de anatomie van de luchtwegen (bijvoorbeeld verwijderen van keel- en neusamandelen), houdingscorrectie (bijvoorbeeld bij spasticiteit) of medicamenteuze interventies. Het is bekend dat het risico van ademhalingsstoornissen en vooral apneuperioden (ademhalingsstop van meer dan 10 seconden) aanzienlijk verhoogd is bij cerebrale paresen. Omdat deze ademhalingsstops niet gepaard gaan met de verwachte reactieve bewegingsonrust worden ze vaak gemist door ouders en groepsleiding.



• Gedragsgeoriënteerde behandelingsstrategieën

Vanuit de gedragstherapie en gedragsmodificatie zijn een aantal behandelingsmogelijkheden naar voren geschoven. Bij chronotherapie wordt een strikt slaapschema toegepast, zodat het moment van inslapen naar voren verschuift totdat het gewenste tijdstip is bereikt. Andere methoden zijn slaaprestrictie, waarbij de patiënt niet meer tijd in bed mag doorbrengen dan hij werkelijk slaapt, en lichttherapie, waarbij de patiënt wordt blootgesteld aan helder licht.

Er is onvoldoende empirische evidentie voor de effectiviteit van procedures als chronotherapie en lichttherapie. Met de procedure van extinctie – het volledig negeren van het disruptieve slaapgedrag – zijn goede resultaten geboekt. De methode blijkt succesvol wanneer er aanwijzingen zijn dat disruptief slaapgedrag onder controle staat van ouderlijke aandacht, zoals in bijgaande casus. Onderzoek naar de oorzakelijke verbanden tussen de slaapstoornis en omgevings- en persoonsvariabelen kan aanknopingspunten bieden voor deze veronderstelling.

• Farmacotherapie

Onderzoeksgegevens over medicamenteuze therapie voor slaapproblemen bij verstandelijk gehandicapten is nauwelijks voorhanden – dit in tegenstelling tot het uitgebreide onderzoek bij personen zonder verstandelijke handicap. Farmacotherapie kan heel wenselijk zijn als tijdelijk ondersteunende maatregel. Het is bekend dat medicamenteuze behandeling slechts gedurende korte tijd resultaten oplevert; bij langdurig gebruik kunnen ernstige problemen ontstaan. Het achterhalen van de aard, ernst en duur van de slaapproblemen resulteert vaak in het achterwege laten van een direct op de beïnvloeding van de slaap gerichte farmacologische interventie. Geneesmiddelen die in aanmerking komen zijn benzodiazepines, eventueel een neurolepticum met een sederende component of een lage dosis van een antidepressivum zoals amitriptyline^a. Een neuropsychiatrisch ziektebeeld dat aan de slaapproblemen ten gronde ligt wordt met de geëigende farmacotherapeutica behandeld. Slapeloosheid door bijwerkingen is frequent. Alternatieve geneesmiddelen zoeken of de medicatie afbouwen is dan de aangewezen weg.

Over de bijzondere positie die melatonine inneemt, leest u meer in ‘De invloed van melatonine op het slaap-waakritme’.

Epiloog

Het bestuderen van slaapproblemen bij personen met een verstandelijke handicap is om tal van redenen geen eenvoudige opgave. Niet alleen is de verstandelijke handicap zelf een complex verschijnsel met tal van facetten. Ook het fenomeen slapen is een ingewikkeld psychofysiologisch proces dat zich afspeelt op verschillende niveaus, en samenhangt met en wordt beïnvloed door tal van factoren. Het wetenschappelijk onderzoek naar kenmerken en afwijkingen van het slaappatroon bij mensen met een verstandelijke handicap staat nog in de kinderschoenen. Slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke handicap zijn zelden tot een eenduidige oorzaak terug te voeren.

Veel van de met een verstandelijke handicaps geassocieerde syndromen gaan gepaard met bijkomende complicaties zoals bijvoorbeeld epilepsie en visusstoornissen. Frequentie ziekenhuisopnamen zijn in de eerste levensjaren niet ongevoel en kunnen een nadelig effect hebben op de ontwikkeling van een gezond slaap-waakpatroon. Diagnostiek en behandeling van slaapproblemen is een bij uitstek multidisciplinaire aangelegenheid. Besluitvorming over toepassing van gedragsgeoriënteerde benaderingen en of medische interventies vereist een oordeelkundige afweging. De huisarts heeft hier wellicht een signalerende dan wel coördinerende rol.

Referenties:

- Curfs LMG, Didden R, Sikkema SPE, de Die-Smulders CEM. Management of sleeping problems in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case study. *Genetic Counseling* 1999;10:345-350.
- Didden R. Sleep problems in individuals with developmental disorders. Assessment and treatment. Academisch proefschrift: KU Nijmegen; 2001.
- Didden R., & Curfs L. (red). Slaap en slaapproblemen bij verstandelijk gehandicapten. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2001.
- Stores G, Wiggs L. Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders of Development: its Significance and Management. London: Mac Keith Press; 2001.

Adres voor correspondentie

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

a. Amitriptyline, Sarotex, Tryptizol