

Tweelingonderzoek naar angst en depressie



Christel M. Middeldorp en Daniël S. van Grootheest

Angststoornissen en depressie zijn veel voorkomende stoornissen. Onderzoek onder de Nederlandse bevolking heeft aangetoond dat de kans dat iemand ooit in zijn leven aan een angststoornis zal lijden ongeveer 19% is. Voor een depressie is dit ongeveer 15%. Het verloop van deze stoornissen wisselt per persoon. Van mensen met een depressie is bijvoorbeeld ongeveer de helft na circa drie maanden spontaan, dus zonder enige behandeling, opgeknapt. Er is echter ook een groep mensen bij wie de depressie chronisch wordt of na verloop van tijd weer terugkomt. Ook angststoornissen kennen vaak een langdurig chronisch verloop of een verloop waarbij de klachten nu eens verminderen en dan weer terugkomen. In 1994 stonden in Nederland de angststoornissen op nummer twee en depressie op nummer acht in de lijst van ziekten met de hoogste lijdensdruk, boven bijvoorbeeld suikerziekte of borstkanker. Bij de berekening van de lijdensdruk wordt rekening gehouden met de mate van beperking en de hogere kans op overlijden veroorzaakt door de ziekte. Ook wordt meegenomen hoe vaak een ziekte voorkomt. Angst en depressie veroorzaken veel leed bij de mensen die eraan lijden. Het betekent ook dat zij de samenleving als geheel veel geld kosten, bijvoorbeeld door verminderde arbeidparticipatie. Inzicht in de ontstaanswijze van deze stoornissen is daarom zeer belangrijk, omdat dit op termijn kan leiden tot een betere behandeling.

170

Casus

Mevrouw Jansen meldt zich bij een polikliniek psychiatrie. Zij is 32 jaar. Haar voornaamste klacht is dat zij angstig is als zij in gezelschap van anderen iets moet doen of zeggen. Dit is begonnen in de puberteit. Ze moest een keer blozen, toen haar iets werd gevraagd terwijl ze niet zat op te letten. De leraar had daar toen een opmerking over gemaakt waar de hele klas om

moest lachen. Daarna was ze bang dat als ze iets moest zeggen in de klas, ze weer zou gaan blozen. Deze angst werd helaas ook vaak bewaarheid. Bovendien ging ze ook blozen in andere situaties, bijvoorbeeld als iemand haar aansprak tijdens een verjaardagsfeestje. Ze ging dergelijke situaties steeds meer vermijden. Ze stopte zelfs met haar studie, omdat ze geen presentaties durfde te houden. Via een uitzendbureau kwam ze aan een baan in een archief, waar ze acht jaar heeft gewerkt. Dit werk ging haar vervelen en ze besloot toch haar studie weer op te pakken. Ze kon haar angst voor het spreken voor de groep echter niet overwinnen en haakte wederom af. Sindsdien zit ze thuis te piekeren hoe het verder moet. Ze heeft het gevoel dat niets haar lukt in het leven. Maar de druppel die de emmer deed overlopen, was het feit dat haar vriend twee maanden geleden hun relatie heeft verbroken. Ze werd steeds somberder en passiever. Op dit moment ligt ze het grootste deel van de dag op bed. Ze gaat bijna alleen het huis uit als het echt nodig is. Ook hardlopen, een grote hobby van haar, doet ze niet meer. Soms denkt ze wel eens dat ze beter af zou zijn als ze dood was. De enige die haar begrijpt, is haar moeder, die zegt dat die verlegenheid nou eenmaal in de familie zit.

Deze casus roept een aantal vragen op die in de loop van dit hoofdstuk zullen worden beantwoord. De eerste vraag is uiteraard wat er met mevrouw Jansen aan de hand is. Dit komt aan de orde in het eerste deel van dit hoofdstuk. De volgende vraag is wat de oorzaak van haar klachten is. Is haar verlegenheid erfelijk of heeft ze het overgenomen van haar moeder? Deze vraag zal terugkomen in het tweede deel van het hoofdstuk. Er zal een overzicht worden gegeven van de erfelijkheid van angststoornissen en depressie zoals die op basis van tweelingonderzoek is vastgesteld. De laatste vraag die deze casus oproept, is welke rol de beëindiging van de relatie speelt bij het ontstaan en/of verergeren van de klachten. We gaan hier in het laatste deel van dit hoofdstuk verder op in en beschrijven welke genen en omgevingsfactoren van belang kunnen zijn bij het ontstaan van depressie en angstklachten.

Definities

De diagnose van een angststoornis of depressie wordt vastgesteld aan de hand van een internationaal classificatiesysteem, de zogenoemde *'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition'* (DSM IV). Volgens de DSM IV lijdt iemand aan een depressie als er al twee weken of langer praktisch de hele dag sprake is van gevoelens van somberheid of als er al twee weken of langer sprake is van het niet kunnen genieten van activiteiten of dingen waar men normaal gesproken wel van genoot. Daarnaast kunnen an-

dere klachten voorkomen, zoals verandering van eetlust, slaapproblemen, verminderde energie, verslechterde concentratie, overmatige schuldgevoelens, traagheid of juist onrust, gedachten aan zelfmoord en eventueel zelfs plannen hiervoor. Als iemand vijf van deze negen klachten heeft, voldoet hij/zij aan de criteria voor een diagnose depressie.

De DSM IV kent verschillende typen angststoornissen: de paniekstoornis met of zonder agorafobie, agorafobie zonder paniekstoornis, sociale fobie, de gegeneraliseerde angststoornis en de obsessieve-compulsieve stoornis. Bij de paniekstoornis is de belangrijkste klacht de paniekaanvallen. Tijdens een paniekaanval wordt iemand plotseling zeer angstig, krijgt lichamelijke klachten zoals hartkloppingen, zweten en/of een benauwd gevoel en denkt dood te zullen gaan, flauw te zullen vallen of de controle te zullen verliezen. Een paniekstoornis kan gepaard gaan met agorafobie, dat wil zeggen dat iemand plaats en gaat ontwijken waar het moeilijk is om te ontsnappen of hulp te krijgen als er een paniekaanval ontstaat. Dit kan het openbaar vervoer zijn, maar ook supermarkten, bioscopen en drukke menigten. Het kan ook gebeuren dat er vermijding van dergelijke plekken ontstaat zonder dat hier een paniekaanval aan is voorafgegaan.

Bij een sociale fobie is iemand angstig voor situaties waarin hij wordt beoordeeld. Een herkenbaar voorbeeld is de angst voor het houden van een spreekbeurt. Maar bij een sociale fobie kan iemand ook bang zijn om iets te zeggen tijdens een vergadering, om naar een feestje te gaan of om te eten in de personeelskantine. Deze angst kan zo groot zijn dat het denken aan een dergelijke situatie al een paniekaanval kan veroorzaken.

Bij een gegeneraliseerde angststoornis staat het overmatig zorgen maken over alledaagse zaken voorop. Iemand is dan voortdurend aan het piekeren over het feit dat zijn kind een ongeluk zou kunnen krijgen in het verkeer, dat er financiële problemen zouden kunnen ontstaan enzovoort. Dit gepieker dient al langer dan zes maanden te duren en dient ook gepaard te gaan met klachten als geprikkeldheid en hartkloppingen.

172

Bij een obsessieve-compulsieve stoornis heeft men last van obsessies, compulsies of van allebei. Obsessies zijn gedachten die zomaar in iemand opkomen zonder dat hij dat wil. Een voorbeeld is de gedachte om iemand iets aan te doen, zoals een moeder die opeens denkt dat zij haar pasgeboren kind uit het raam zal gooien. Dit soort ongewilde gedachten komen bij heel veel mensen voor, maar de meeste mensen besteden er geen aandacht aan. Er wordt gesproken van een obsessie als iemand meer dan een uur per dag met zo'n gedachte bezig is. Dat kan zijn door te proberen de gedachte in het hoofd te bezweren of door handelingen uit te gaan voeren om de gedachte 'ongedaan' te maken. Deze handelingen worden dan compulsies genoemd. Bekende voorbeelden van compulsies zijn veelvuldig controleren of het gas uit is en of de

deur wel op slot is. Een voorbeeld van een gecombineerde obsessie en compulsie is de terugkomende gedachte dat men 'besmet' is met een bacterie of vuil (obsessie) en vervolgens van zichzelf voortdurend de handen moet wassen (compulsie). Dit wordt in de volksmond ook wel 'smetvrees' genoemd.

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat er bij mevrouw Jansen sprake is van een sociale fobie gecombineerd met een depressie. Deze combinatie van een angststoornis en een depressie komt vaak voor. Hierbij is de angststoornis vaak het langst aanwezig en volgt daarop de depressie, maar dit is niet altijd het geval. Onderzoek op dit gebied heeft aangetoond dat angst en depressie voor een deel door dezelfde factoren worden veroorzaakt. Daarom worden ze in dit hoofdstuk vaak samen besproken.

Naast het diagnosticeren van angststoornissen en depressie is het ook mogelijk om in kaart te brengen hoe ernstig de angst- of depressieve klachten zijn. Dit wordt vaak gedaan met behulp van vragenlijsten waarbij bijvoorbeeld kan worden aangegeven of iemand 'nooit', 'soms', 'regelmatig', 'heel vaak' of 'altijd' last heeft van een bepaalde klacht. De scores op al deze vragen worden vervolgens opgeteld en de totaalscore geldt als een maat voor angst of depressie. Die score kan bijvoorbeeld variëren van 0 tot 40. Dit in tegenstelling tot een diagnose waaraan iemand wel of niet voldoet en waarbij er dus maar twee categorieën mogelijk zijn. Het voordeel van een vragenlijst is dat de verschillen tussen mensen beter in kaart worden gebracht. De groep zonder een diagnose depressie bestaat uit mensen die het merendeel van de tijd vrolijk zijn, maar ook uit mensen die geregeld somber zijn, maar niet voldoen aan de criteria voor de diagnose. Ook in de groep met een diagnose kan de ernst van de depressie verschillen. Dit geldt uiteraard ook voor de angststoornissen. Verder heeft het werken met vragenlijsten praktische voordelen. Ze kunnen eenvoudig worden opgestuurd en vervolgens worden ingevuld en teruggestuurd. In de toekomst is versturen niet eens meer nodig, dan kunnen de vragenlijsten op de computer worden ingevuld. Diagnoses worden vaak gesteld op basis van een interview, waardoor dit zowel voor de onderzoeker als voor de onderzochte een tijdrovende kwestie is. In onderzoek wordt daarom vaak gebruik gemaakt van vragenlijsten.

De invloed van genen en omgeving op angst en depressie

Bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR) is zowel onder kinderen als onder volwassenen onderzoek gedaan naar angst en depressie. Bij kinderen wordt de ouders vanaf het derde jaar gevraagd om elke twee jaar vragenlijsten in te vullen over eventuele angstklachten en depressieve klachten van hun tweeling. Na het twaalfde jaar vullen de tweelingen zelf de vragenlijsten in.

Voorbeelden van vragen zijn: 'Is bang om iets nieuws te proberen', 'huilt veel', 'snel van streek als iets tegenzit', 'te angstig of te bang'. Het is gebleken dat de erfelijkheid van deze symptomen afneemt naarmate het kind ouder wordt. Als kinderen drie jaar zijn, is de erfelijkheid ongeveer 60%, terwijl dit op het twaalfde jaar op ongeveer 40% wordt geschat. De omgeving waarin kinderen opgroeien wordt belangrijker. Deze invloed is 8% bij driejarigen en 23% bij twaalfjarigen.

Omdat dezelfde vragenlijst meerdere malen over dezelfde kinderen is ingevuld, kan ook worden gekeken in hoeverre angst- en depressieve klachten constant zijn, met andere woorden: is het zo dat als een kind op zijn derde jaar angstig is, deze klachten op twaalfjarige leeftijd nog steeds bestaan? Dit bleek in geringe mate het geval te zijn. Het was wel zo dat naarmate kinderen ouder werden, de klachten constanter werden. Als op tienjarige leeftijd door de ouders angst- en depressieklachten werden gerapporteerd, waren deze klachten op twaalfjarige leeftijd vaak ook nog aanwezig. Dit constant blijven van de klachten wordt in grote mate veroorzaakt doordat dezelfde genen op zowel tien- als twaalfjarige leeftijd de gevoeligheid voor angst en depressie beïnvloeden. Maar ook de familieomgeving speelt een rol bij het voortduren van de klachten.

Bij volwassenen zijn ook gegevens over angst en depressie verzameld aan de hand van vragenlijsten. Daarnaast zijn er ook interviews afgenomen bij 1256 tweelingen en broers en zussen, waarmee de volgende diagnoses konden worden gesteld: depressie, paniekstoornis en/of agorafobie, sociale fobie, generaliseerde angststoornis en obsessieve-compulsieve stoornis. De erfelijkheid van de verschillende stoornissen werd op ongeveer 40% à 50% geschat. Verder bleken de persoonlijke omgevingsfactoren een rol te spelen, dat wil zeggen de omstandigheden waaraan het ene familielid wel en het andere familielid niet wordt blootgesteld (bijvoorbeeld stressvolle werkomstandigheden, relatieproblemen enz.). De gezinsomgeving was op volwassen leeftijd niet meer van belang.

174

Samenvattend toont het onderzoek bij kinderen en volwassenen aan dat de erfelijkheid van angst en depressie enigszins afneemt met de leeftijd, van ongeveer 60% naar ruim 40%, en dat de omgeving relatief belangrijker wordt. Bij kinderen speelt de gezinsomgeving nog een rol, maar bij volwassenen zijn alleen de persoonlijke omgevingsfactoren nog van belang. Bij mevrouw Jansen spelen erfelijke factoren dus waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van haar klachten.

Dergelijk onderzoek maakt weliswaar duidelijk in hoeverre genen en omgeving een rol spelen, maar daarmee zijn de specifieke genen of omgevingsfactoren nog niet geïdentificeerd. Dat is uiteraard wel waarin we uiteindelijk geïnteresseerd zijn.

Genen

Het onderzoek naar de genen richt zich veelal op genen die een rol spelen in het serotoninesysteem. Serotonine is een neurotransmitter, een stof die ervoor zorgt dat hersencellen met elkaar kunnen communiceren. Door deze communicatie wordt de activiteit van de verschillende hersencellen op elkaar afgestemd. Medicijnen die klachten van angst en depressie verminderen, zoals fluoxetine (prozac®), verhogen de hoeveelheid serotonine in de hersenen. Daarom wordt verondersteld dat het serotoninesysteem is ontregeld bij deze klachten.

De hoeveelheid serotonine in de hersenen wordt door een aantal factoren bepaald. Allereerst door de snelheid waarmee serotonine wordt geproduceerd. In verschillende stappen wordt van tryptofaan (een eiwit uit onze voeding) serotonine gemaakt. Enzymen zijn van belang voor de snelheid waarmee dit proces plaatsvindt. Verder kan de productie van serotonine door andere stoffen in de hersenen worden gestimuleerd. Tenslotte wordt serotonine weer opgenomen door de hersencellen. Bij dit opnameproces zijn een transporteiwit en receptoren op de cellen betrokken. Stoornissen in een van deze processen zouden kunnen leiden tot angst en depressie.

Bij het NTR is een studie onder volwassenen uitgevoerd naar het gen dat verantwoordelijk is voor de productie van het serotonine-transporteiwit. Dit eiwit zorgt ervoor dat de serotonine die door de zenuwcel is uitgestoten, ook weer door deze zenuwcel wordt opgenomen. Als dit snel gebeurt, is er minder serotonine beschikbaar dan wanneer dit langzamer gaat. Er zijn verschillende varianten van het gen dat de productie van het serotonine-transporteiwit regelt. Onderzoek in het laboratorium heeft laten zien dat de eiwitten van deze verschillende genvarianten ook verschillen in de snelheid van de heropname van de serotonine. Bovendien werd in 1996 geconstateerd dat mensen met een bepaalde genvariant hoger scoren op neuroticisme. Neuroticisme is een maat voor emotionele instabiliteit. Deze persoonlijkheidstrekk hangt samen een verhoogde kans op angst en depressie. Dit leek een zeer veelbelovend resultaat, waarvan velen hoopten dat het inzicht zou bieden in de manier waarop angst en depressie ontstaan. Zoals helaas vaker gebeurt in het wetenschappelijk onderzoek, leverden de meer dan twintig studies die hierop volgden echter tegenstrijdige resultaten op. Probleem hierbij was dat niet al deze studies even goed waren uitgevoerd, waardoor het mogelijk was dat zij het effect hadden gemist.

Bij het NTR is met behulp van het DNA van 254 vaders, 305 moeders en 501 mannelijke en 744 vrouwelijke kinderen afkomstig uit 466 families bepaald welke variant van het serotonine-transportgen zij hadden. Vervolgens is gekeken of bepaalde varianten samenhangen met angst en depressie. Hiervoor is

gebruik gemaakt van zoveel mogelijk gegevens over angst en depressie. Er was tussen 1991 en 2002 in de vragenlijsten vijf keer gevraagd naar angst, depressie en neuroticisme. Ook de samenhang met de diagnose depressie werd onderzocht. Uit dit onderzoek kwam geen samenhang naar voren tussen een bepaalde variant van dit gen en angst, depressie of neuroticisme. Omdat deze studie is uitgevoerd bij een grote groep is de kans zeer klein dat het effect is gemist. Zeer waarschijnlijk speelt dit gen toch geen directe rol bij het ontstaan van angst of depressie.

Omgevingsfactoren

Er zijn allerlei omstandigheden die kunnen samenhangen met angst en depressie. Bij kinderen kan men hierbij denken aan echtscheiding of relatieproblemen bij de ouders, maar ook aan gepest worden of langdurig ziek zijn. Bij volwassenen kunnen relatieproblemen, ziekte of stress op het werk van belang zijn bij het ontstaan van klachten.

Onderzoek naar de omgevingsfactoren die een rol spelen bij angst en depressie heeft zich bij het NTR vooralsnog voornamelijk gericht op volwassenen. Hierbij is gekeken naar de samenhang met werk en met ernstige gebeurtenissen, zoals een ernstige ziekte of een echtscheiding. Eerder onderzoek had al aangetoond dat er een verband is tussen werkloosheid en angst- en depressieklachten. Deze samenhang werd ook gevonden voor een burn-out of het hebben meegemaakt van een ernstige gebeurtenis. Een samenhang betekent echter nog niet dat het een het ander ook veroorzaakt, dus dat de omgeving leidt tot angst of depressie. Het zou ook kunnen zijn dat het andersom is, dat bijvoorbeeld angstklachten leiden tot problemen op het werk. Een andere mogelijkheid is dat er een derde factor meespeelt, die zowel leidt tot de omgevingsfactor als tot de klachten. Een voorbeeld hiervan is dat mensen die aanleg hebben voor depressie, ook geneigd zouden zijn om een stressvolle baan te kiezen. Met behulp van onderzoek bij tweelingen en hun familieleden kan worden onderscheiden welke van deze mechanismen een rol spelen.

176

Met vragenlijstgegevens over werkstatus, burn-out en ervaringen met ernstige gebeurtenissen werd onderzocht wat de samenhang met angst en depressie zou kunnen verklaren.

Het bleek dat mensen uit dezelfde familie gelijkenis vertonen op het punt van werkstatus, burn-out en het hebben meegemaakt van ernstige gebeurtenissen. Deze gelijkenis tussen familieleden wordt bij werkstatus verklaard door genetische factoren. Bij een burn-out spelen zowel genen als een gedeelde omgeving een rol. Bij ernstige gebeurtenissen zijn er verschillende verklaringen voor het feit dat familieleden op elkaar lijken. Bij 'ziekte of overlij-

den van een dierbare' was de overeenkomst uiteraard niet het gevolg van genetische aanleg. Voor de ernstige gebeurtenissen 'ernstige ziekte of verwonding van jezelf', 'echtscheiding /verbreking duurzame relatie', 'slachtoffer zijn van een verkeersongeval, diefstal of geweldsmisdrijf' spelen zowel genen als een gedeelde familieomgeving een rol.

De samenhang tussen burn-out en depressie en tussen werkloosheid en depressie werd nader onderzocht bij 4309 eeneiige en twee-eiige tweelingen en 1008 broers en zussen. Het hebben van een baan bleek in lichte mate geassocieerd met minder angst- en depressieve klachten. Dit zwakke verband leek te worden veroorzaakt doordat dezelfde factoren, waaronder ook genetische, het risico op niet-werken en angst en depressie verhogen. Het verband tussen een burn-out en depressie was veel sterker. Deze samenhang leek eveneens te worden veroorzaakt door overlappende risicofactoren, te weten genen en persoonlijke omgevingsfactoren. Dit kunnen bijvoorbeeld stressvolle omstandigheden op het werk zijn. Mogelijk verhogen die zowel het risico op een burn-out als op een depressie.

Ook de samenhang tussen het meemaken van ernstige gebeurtenissen en angst en depressie werd nader onderzocht. In dit onderzoek werd ook naar neuroticisme gekeken, omdat eerder was gebleken dat neuroticisme mogelijk zou kunnen leiden tot een verhoogd risico op ernstige gebeurtenissen die samenhangen met angst en depressie. Bij 1058 mannelijke en 2226 vrouwelijke tweelingen werden de scores van depressie en neuroticisme voor en na het meemaken van de ernstige gebeurtenissen met elkaar vergeleken. Het bleek dat het meemaken van een ernstige gebeurtenis leidt tot meer angst- en depressieve klachten. De scores voor neuroticisme veranderden hier echter nauwelijks door. Vervolgens werd gekeken of er, voorafgaand aan de ernstige gebeurtenis, verschillen waren in scores tussen de mensen die later wel en de mensen die later niet een ernstige gebeurtenis hadden meegemaakt. Personen die later een ernstige gebeurtenis zouden meemaken, scoorden van tevoren al hoger op neuroticisme en depressie. Daarom werd de mogelijkheid onderzocht dat genen die leiden tot een gevoeligheid voor angst, depressie of neuroticisme ook een verhoogd risico op het meemaken van ernstige gebeurtenissen met zich meebrengen. Dit bleek niet het geval.

Voor onderzoek naar omgevingsfactoren die van invloed zijn op obsessieve-compulsieve klachten werd gebruik gemaakt van een bijzonder soort tweelingonderzoek. Er werden eeneiige tweelingparen onderzocht, waarvan de een wel obsessieve-compulsieve klachten had en de ander niet. Het bijzondere van eeneiige tweelingen is dat ze genetisch identiek zijn. Als dan een van de twee klachten heeft, zou dat kunnen komen doordat hij of zij iets anders in de omgeving heeft meegemaakt dan de andere tweelingbroer of -zus die geen klachten heeft. Uit dit onderzoek bleek dat seksueel misbruik in het verleden

relatief vaak was voorgekomen bij de tweeling met obsessieve-compulsieve klachten. Het was al eerder bekend dat seksueel misbruik in het verleden een risico oplevert voor psychiatrische klachten in het algemeen.

Samenvattend blijkt uit het onderzoek naar de samenhang tussen omgevingsfactoren en angst en depressie dat het meemaken van ernstige gebeurtenissen leidt tot het ontstaan of de verheviging van angstklachten en depressie. Daarnaast is het ook zo dat het bestaan van deze klachten het risico op ernstige gebeurtenissen licht verhogen. Verder geldt dat risicofactoren voor werkloosheid en burn-out ook een verhoogde kans op angst en depressie inhouden. In het geval van mevrouw Jansen kan het zijn dat haar vriend is weggegaan, omdat zij door haar angstklachten weinig durfde te ondernemen. Vervolgens heeft deze gebeurtenis ertoe geleid dat zij naast haar angstklachten ook nog somber werd.

Toekomst

Het is duidelijk dat er meer onderzoek dient te worden gedaan naar angst en depressie bij kinderen. Dit onderzoek zal zich zowel moeten richten op specifieke genen als op omgevingsfactoren die van belang kunnen zijn bij het ontstaan van deze klachten bij kinderen. Ook dient er meer bekend te worden over de factoren die een rol spelen bij het ontstaan van angst en depressie tijdens de puberteit.

Bij volwassenen zal het onderzoek zich in de toekomst meer richten op specifieke genen, uiteraard in samenhang met omgevingsfactoren. Mogelijk vinden we een verhoogd risico op angst en depressie voornamelijk bij mensen die zowel een bepaalde genetische variant hebben als een ernstige gebeurtenis hebben meegemaakt. Onderzoek naar de combinatie van bepaalde genen en een bepaalde omgeving als oorzaak van angst en depressie zal de komende jaren binnen het NTR een van de belangrijkste pijlers worden.

Literatuur:

- Van Deth, R. & Vandereycken, W. (2004). *Psychiatrie. Van diagnose tot behandeling*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten.
- De Kroon, J.A.M. (2005). *Hoe wetenschappelijk is de psychiatrie?* Maklu, Antwerpen.
- Rigter, J. (2002) *Ontwikkelingspsychopathologie bij kinderen en jeugdigen*. Coutinho, Bussum.