

De invloed van genen en omgeving op het ontstaan van autismespectrumstoornissen

A.A. SPEK

ACHTERGROND Autismespectrumstoornissen (Ass) komen voor bij ongeveer 0,6% van de bevolking. Op basis van onderzoek in de jaren 70, 80 en 90 is lang gedacht dat Ass met name erfelijk bepaald zijn en slechts voor een klein deel gerelateerd zijn aan omgevingsfactoren. Recent onderzoek wijst echter op een relatief grote invloed van omgevingsfactoren.

DOEL Het in kaart brengen van de wetenschappelijke stand van zaken omtrent de oorzaken van Ass.

METHODE Een literatuurstudie in Medline, Cochrane, Web of Science en ScienceDirect.

RESULTATEN Recent onderzoek wijst op een erfelijkheidsfactor bij Ass van 35 tot 60%. Omgevingsfactoren spelen een grotere rol dan eerder werd gedacht en fungeren mogelijk als trigger voor het ontstaan van Ass, bij mensen met een genetische kwetsbaarheid op dit gebied. Naast risicofactoren zijn er ook aanwijzingen voor beschermende factoren, zoals het gebruik van foliumzuur voor en tijdens de zwangerschap.

CONCLUSIE Bij Ass gaat het waarschijnlijk om een combinatie van genafwijkingen en omgevingsfactoren die elkaar wederzijds beïnvloeden. Vervolgonderzoek is nodig om dit verder in kaart te brengen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 660-667

TREFWOORDEN autismespectrumstoornissen, genen, omgevingsfactoren



Autismespectrumstoornissen (Ass) worden beschouwd als aangeboren ontwikkelingsstoornissen die voorkomen bij ongeveer 0,6% van de totale populatie (Fombonne 2005). Dit percentage is aanzienlijk hoger dan eerder werd aangenomen. Zo werd in de jaren zestig gedacht aan een prevalentie van 0,05% (Lotter 1966).

Bij deze stijging lijken verschillende factoren een rol te spelen, waaronder een betere herkenning en diagnostiek. Een andere belangrijke factor is de verruiming van de criteria van Ass, onder andere door de introductie van de pervasieve ontwikkelingsstoornis, niet anderszins omschreven (PDD-NOS). Daarnaast is een hypothese dat de maatschappij steeds prikkelrijker wordt, waardoor een sterker beroep wordt gedaan op sociale vaardigheden. Als gevolg hiervan vallen mensen gemakkelijker uit door

eigenschappen die vroeger wellicht geen problemen gaven. Tot slot vermoeden sommige onderzoekers dat de toename van het prevalentiecijfer ook te maken heeft met de invloed van omgevingsvariabelen.

Dit alles illustreert de veranderende inzichten over de oorzaken van Ass, waarbij naast een genetische basis ook steeds meer wordt gekeken naar de rol van omgevingsfactoren en vooral ook naar de gen-omgevingsinteractie. In dit artikel geef ik een overzicht van hetgeen we weten over de mogelijke oorzaken van Ass. Bij het zoeken naar relevante artikelen heb ik gebruikgemaakt van de databases van Medline, Cochrane, Web of Science en ScienceDirect.

De rol van genen en omgeving

In eerste instantie werden ASS vooral in verband gebracht met de opvoeding en in het bijzonder met een afstandelijke houding van de moeder (Bettelheim 1967; Kanner 1949). Rond de jaren zeventig en tachtig werd definitief afstand genomen van deze visie en zocht men de oorzaak vooral op genetisch vlak.

Zo vonden er tussen 1977 en 1995 drie tweelingstudies plaats om de invloed van erfelijkheid en omgeving nader in kaart te brengen (Bailey e.a. 1995; Folstein & Rutter 1977; Steffenburg e.a. 1989). Hierbij werden in totaal 36 eeneiige en 30 twee-eiige tweelingen onderzocht, waarvan bij minstens een van beiden sprake was van klassiek autisme. De erfelijkheid van ASS werd ingeschat op basis van de verhouding tussen de concordantie bij eeneiige en twee-eiige tweelingen, met als uitgangspunt dat een hoge mate van erfelijkheid gerelateerd is aan een hoog concordantiepercentage bij eeneiige en een laag concordantiepercentage bij twee-eiige tweelingen.

De resultaten van de drie studies wezen op 70% concordantie van klassiek autisme bij eeneiige tweelingen en 0% bij twee-eiige tweelingparen. Dit laatste cijfer is waarschijnlijk toe te schrijven aan het geringe aantal onderzochte tweelingen. Op basis van de uitkomsten van deze drie studies werd de erfelijkheid van ASS in brede zin ingeschat op 90%. Dit percentage is enkele decennia als uitgangspunt gehanteerd, ondanks de forse beperkingen van de drie studies. Zo was het aantal onderzochte tweelingen te gering om eenduidige conclusies te kunnen trekken en waren de tweelingen niet gediagnosticeerd op basis van valide en betrouwbare instrumenten. Daarnaast is in de studies van Folstein en Rutter (1997) en Steffenburg e.a. (1989) alleen gekeken naar klassiek autisme terwijl de 90% erfelijkheid ook werd gehanteerd in het kader van autismespectrumstoornissen in brede zin.

Pas in 2009 werd er een nieuwe studie gepubliceerd, waarin het aantal onderzochte tweelingenparen met 277 aanzienlijk hoger was in vergelijking met de eerdere studies (Rosenberg e.a. 2009). De resultaten wezen op een concordantie van 88% bij de eeneiige tweelingen en 30% bij de twee-eiige tweelingen. De onderzoekers concludeerden dat de etiologie van ASS voor 60% gezocht moet worden in erfelijkheidsfactoren en voor 40% in omgevingsfactoren. Helaas waren de diagnoses in deze studie eveneens niet gebaseerd op betrouwbare en valide diagnostische instrumenten.

Dit was wel het geval bij een recente studie, waarin 54 eeneiige en 138 twee-eiige tweelingen werden onderzocht (Hallmayer e.a. 2011). De uitkomsten zijn in **TABEL 1** weergegeven.

Op basis van deze bevindingen schatten de onderzoekers in dat klassiek autisme voor 55% en ASS in brede zin voor

AUTEUR

ANNELIES SPEK, senior onderzoeker Autisme kenniscentrum, Bosman GGZ.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A.A. Spek, Autisme Kenniscentrum, Bosman GGZ, Koningin Wilhelminalaan 8, 3527 LD Utrecht.
E-mail: aspek@autismekenniscentrum.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-3-2014.

58% bepaald worden door omgevingsfactoren. Verder werd er een sekseverschil geconstateerd. Zo bleken de concordantiepercentages bij twee-eiige tweelingen hoger wanneer het twee meisjes betrof, dan wanneer het om twee jongens ging. Bij eeneiige tweelingen bleek het tegenovergestelde het geval. Dit zou kunnen wijzen op een sekseverschil in de mate waarin erfelijkheid en omgevingsfactoren een rol spelen bij ASS. De onderzoekers schatten de invloed van erfelijkheid van ASS bij vrouwen dan ook in op 13 tot 16% en bij mannen op 41 tot 56%. De invloed van de omgeving stellen zij op 72 tot 78% bij vrouwen met ASS, versus 41 tot 57% bij mannen met ASS (Hallmayer e.a. 2011).

Hierbij is een nuancering echter wel op zijn plaats. Deze cijfers zijn gebaseerd op slechts één studie, waarin het aantal geheel vrouwelijke tweelingen beperkt is. Herhaalonderzoek bij een grotere groep vrouwen met ASS is nodig om meer betrouwbare uitspraken te kunnen doen. In een zeer recente studie, eveneens naar de rol van genen en omgeving, werd een grote groep tweelingen gescreend met de *Child Behavior Checklist* (CBCL), waarna een deel van hen verder werd onderzocht op de aanwezigheid van ASS (Nordenbaek e.a. 2014). Bij de 13 eeneiige tweelingen waarvan één van de twee ASS had, bleek de concordantie 95,2%, bij de 23 twee-eiige was dit 4,3%. Ondanks het beperkte aantal kinderen met ASS in de studie, illustreert het verschil met de twee andere recente studies het belang van herhaalonderzoek met grote groepen. In het algemeen is het de vraag of erfelijkheid en omgevingsfactoren als twee aparte factoren gezien moeten worden; zo komen bepaalde genetische factoren pas tot expressie in interactie met bepaalde omgevingsfactoren.

De concordantiepercentages van twee-eiige tweelingen zijn waarschijnlijk niet representatief voor gewone broers en zussen, omdat een tweeling tegelijk de baarmoeder deelt en dus een deel van de omgevingsfactoren. Dit benadrukt het belang van het onderzoeken van concordantie bij gewone broers en zussen bij het in kaart brengen van

TABEL 1 Resultaten van studie naar erfelijkheid van autismespectrumstoornissen (ASS) met 54 eeneiige en 138 twee-eiige tweelingen (Hallmayer e.a. 2011)

	Sekse kind met ASS	Sekse broer/zus	Kans op ASS bij broer/zus
Eeneiig			
45 tweelingparen	Man	Man	77%
9 tweelingparen	Vrouw	Vrouw	50%
Twee-eiig			
45 tweelingparen	Man	Man	31%
13 tweelingparen	Vrouw	Vrouw	36%
74 tweelingparen	Man	Vrouw	5%
6 tweelingparen	Vrouw	Man	50%

erfelijkheidsfactoren en omgevingsaspecten. Een recent onderzoek bij 'gewone' broers en zussen van 664 kinderen met ASS laat zien dat als één van de kinderen ASS heeft, de kans op nog een kind met ASS 18,7% is (Ozonoff e.a. 2011). De belangrijkste voorspellers bleken geslacht en het aantal kinderen met ASS in het gezin. Jongens bleken namelijk een 2,8 keer zo grote kans te hebben op ASS als meisjes en de herhaalkans was twee maal zo groot in gezinnen met twee of meer kinderen met ASS, ten opzichte van gezinnen met één kind met ASS. Dit benadrukt het belang van erfelijke factoren, met name in de mannelijke lijn.

Genetische factoren

In 10 tot 15% van de gevallen kunnen ASS worden gezien als onderdeel van een genetische stoornis. Hierbij kan het bijvoorbeeld gaan om het fragiele-X-syndroom (Feng e.a. 1995) en het syndroom van Rett (Amir & Zoghbi 2000). In deze gevallen is er doorgaans ook sprake van anatomische afwijkingen en is er meestal één genetische (mutatie) aan te wijzen als oorzaak. Vaak gaat het om het ontbreken of verdubbeld aanwezig zijn van stukken DNA, ook wel *copy number variations* (CNV's) genoemd (Geschwind 2011). Ook CNV's zijn niet uniek voor ASS en waarschijnlijk gaat het bij ASS om combinaties van CNV's en/of om de specifieke locaties waar deze zich bevinden. ASS blijken bijvoorbeeld geassocieerd met een deletie van 1q21.2, een deletie van 22q13.3 en een deletie of duplicatie van 22q11.2 (Vorstman & Ophoff 2013).

Bij ASS zonder aanwijsbare genetische stoornis heeft onderzoek naar onderliggende genafwijkingen wisselende resultaten laten zien. Voor zover nu bekend, zijn er naar schatting tussen 370 en 1034 genen betrokken bij het ontstaan van ASS (Iossifov e.a. 2012; Sanders e.a. 2012). Wat betreft de genetische oorzaak van ASS wordt uitgegaan van twee modellen. Het ene model berust op de aanwezigheid van weinig voorkomende genafwijkingen met een grote

impact, het andere model beschrijft de aanwezigheid van veel voorkomende genafwijkingen met een lage individuele impact. Beide modellen zijn aannemelijk en bestaan waarschijnlijk naast elkaar (Geschwind 2011; Vorstman & Ophoff 2013; Zhao e.a. 2007).

Overigens is het voorkomen van genafwijkingen niet uniek voor ASS, deze komen ook (veelvuldig) voor bij mensen zonder psychiatrische aandoeningen. Wel lijkt er bij ASS sprake van een groter aantal genafwijkingen.

Omgevingsfactoren

Wat betreft de etiologie van ASS wordt op dit moment gedacht aan een combinatie van genmutaties, waarbij omgevingsfactoren kunnen zorgen voor de trigger(s) waardoor de stoornis al dan niet tot uiting komt. Dit zou mede kunnen verklaren waarom het ene kind in een gezin wel ASS krijgt en het andere niet. In de volgende paragrafen komt een aantal omgevingsfactoren aan de orde die in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op ASS.

LEEFTIJD VAN OUDERS

Nagenoeg alle studies naar de leeftijd waarop mannen kinderen krijgen, laten zien dat met het ouder worden de kans op kinderen met ASS toeneemt (Guinchat e.a. 2012). Een studie rapporteert zelfs een verzesvoudigde kans op kinderen met ASS bij vaders ouders dan 40 jaar, in vergelijking met vaders jonger dan 30 (Reichenberg e.a. 2006). De bevindingen voor de leeftijd waarop vrouwen kinderen krijgen, zijn wat minder eenduidig, alhoewel in een recente meta-analyse toch wordt geconstateerd dat een hogere leeftijd van de moeder gerelateerd is aan een grotere kans op kinderen met ASS (Sandin e.a. 2012). Vrouwen ouder dan 35 jaar zouden een 30% hogere kans hebben op kinderen met ASS dan jongere vrouwen. Dit percentage staat volgens de onderzoekers los van de eventuele invloed van de leeftijd van de vader.

De invloed van de leeftijd van de moeder is waarschijnlijk deels te verklaren door een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties met het ouder worden (Jacobsson e.a. 2004). De relatie tussen leeftijd van vaders en de kans op kinderen met ASS heeft men op verschillende manieren getracht te verklaren. De meest aannemelijke hypothese is dat, met het ouder worden, meer spontane genmutaties ontstaan (Crow 2006). Dit zou vervolgens kunnen leiden tot een verhoogde kans op kinderen met ASS.

In dat geval zou men wellicht ook verwachten dat de man-vrouwverhouding van kinderen met ASS met relatief oudere vaders, dichter bij elkaar ligt dan bij kinderen met ASS met jongere vaders. Wanneer ASS gerelateerd zijn aan spontane genmutaties, is de sekseverdeling namelijk evenwichtiger dan bij de erfelijk bepaalde ASS (Sebat e.a. 2007). Uit onderzoek blijkt de man-vrouwverdeling echter niet anders te zijn bij de kinderen met ASS van oudere vaders dan bij kinderen met ASS van jongere vaders (Anello e.a. 2009). Toch hoeft dit niet te betekenen dat deze theorie niet klopt. Het kan namelijk ook zijn dat een bepaalde genmutatie penetranter is in de context van een XY-genoom dan in een XX-genoom (Yu e.a. 2011; Zhao e.a. 2007).

Een andere verklaring voor het verband tussen ASS en de leeftijd van vaders (en mogelijk ook moeders) kan zijn dat ouders die pas laat kinderen krijgen meer autistische trekken hebben, waardoor het langer duurt voordat ze een geschikte partner vinden. Vervolgens is er een verhoogde kans dat ze deze trekken doorgeven aan hun kinderen. Uit recent onderzoek bleken relatief oudere vaders van kinderen met ASS echter niet meer autistische trekken te rapporteren dan jongere vaders van kinderen met ASS (Puleo e.a. 2008).

Een kanttekening bij deze studie is dat er geen rekening is gehouden met het beperkte zelfinzicht van mensen met ASS en de invloed hiervan op de uitkomsten van zelfrapportage-instrumenten. Vervolgonderzoek met andere instrumenten zou meer uitsluitsel kunnen geven. Ook is het wellicht interessant om ditzelfde te onderzoeken bij (oudere versus jongere) moeders van kinderen met ASS.

FACTOREN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Er is relatief veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen zwangerschapscomplicaties en een verhoogde kans op ASS bij het kind. Uit een meta-analyse kwamen geen aanwijzingen naar voren voor een relatie tussen ASS bij het kind en een verdoving/ruggenprik bij de bevalling, laatgeboorte, een *hoog* geboortegewicht en hoofdomtrek. Wel werd er een verband gevonden met factoren zoals een afwijkende presentatie van de foetus, navelstrengcomplicaties, geboortetrauma's, bloedverlies tijdens de zwangerschap, een lage apgar-score en een laag geboortegewicht (Gardener e.a. 2011).

INFECTIES

In meerdere studies is een relatie gevonden tussen infecties bij de moeder tijdens de zwangerschap en ASS bij het kind (Gardener e.a. 2011). Zo blijkt bij 8 tot 10% van de kinderen van wie de moeder een rubella-infectie (rodehond) had tijdens de zwangerschap later sprake van ASS (Chess 1971; Desmond e.a. 1970). De autistische trekken bij deze kinderen moeten overigens wel in het licht gezien worden van een breder scala aan problemen en afwijkingen. Ook mazelen en de bof tijdens de zwangerschap blijken gerelateerd aan een verhoogde kans op ASS (Deykin & MacMahon 1979). Andersoortige infecties waarvoor zwangere vrouwen in het ziekenhuis werden opgenomen, bleken eveneens gerelateerd aan een verhoogde kans op ASS bij het kind (Atladóttir e.a. 2010). Bij 6 van de 283 kinderen (2,1%) van wie de moeder een virusinfectie had in de eerste drie maanden van de zwangerschap, bleek later sprake van ASS. Ook vond men een verband tussen ASS en bacteriële infecties tijdens het tweede trimester van de zwangerschap. Men vermoedt dat een virus de foetus op een indirecte manier kan beïnvloeden, bijvoorbeeld via de fysieke reactie van het immuunsysteem van de moeder op het virus, wat kan leiden tot een verhoging van de cytokinewaarde in het bloed (Shi e.a. 2003). Dit zou mogelijk gerelateerd zijn aan een verhoogde kans op ASS bij het kind, maar dit is nog onvoldoende onderzocht.

Er zijn weinig aanwijzingen voor een relatie tussen griep tijdens de zwangerschap en de kans op ASS bij het kind (Deykin & MacMahon 1979; Maimburg & Vaeth 2006; Zerbo e.a. 2013). Wel lijkt koorts tijdens de zwangerschap verband te houden met een verhoogde kans op ASS bij het nageslacht (Wilkerson e.a. 2002; Zerbo e.a. 2013). Overigens lijkt het gebruik van koortswerende middelen dit verhoogde risico (deels) teniet te doen (Zerbo e.a. 2013).

MIDDELENGEBRUIK

Overmatig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap blijkt gerelateerd aan meer kenmerken van ASS bij het nageslacht (Harris e.a. 1995; Nanson 1992). Overigens kan het zijn dat deze symptomen geplaagd moeten worden in het kader van een foetaal alcoholyndroom en wellicht niet zozeer van ASS (Fombonne 2002).

Wat betreft medicatie is er een relatie gevonden tussen ASS en blootstelling in de baarmoeder aan thalidomide, misoprostol en valproïnezuur (Landrigan 2010).

Verder is in een recente cohortstudie bij 4429 kinderen met ASS onderzocht of blootstelling aan antidepressiva tijdens de zwangerschap gerelateerd is aan een verhoogde kans op ASS. De uitkomsten toonden een verband tussen het gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap en een verhoogde kans op ASS zonder intellectuele beperking (Rai e.a. 2013). Het ging hierbij zowel om selectieve seroto-

nineheropnameremmers (SSRI's) als om tricyclische antidepressiva (TCA's). Nader onderzoek is nodig om in kaart te brengen of het hierbij om een causaal verband gaat en of de depressie zelf ook een rol speelt bij de verhoogde kans op ASS.

Wat betreft de invloed van roken tijdens de zwangerschap laten studies gemengde resultaten zien. Zo wordt in één studie geen verband gevonden tussen roken tijdens de zwangerschap en de kans op kinderen met ASS (Lee e.a. 2012), terwijl een ander onderzoek een licht verhoogde kans op PDD-NOS rapporteert bij kinderen van moeders die rookten tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap (Tran e.a. 2013).

Wat betreft het gebruik van drugs tijdens de zwangerschap laat een studie zien dat van 70 kinderen van wie de moeder cocaïne gebruikte tijdens de zwangerschap, 11% later voldeed aan de criteria van ASS (Davis e.a. 1992). Het is overigens niet uitgesloten dat ook andere variabelen hierbij een rol hebben gespeeld, zoals de leeftijd van de ouders en geboortecomplicaties. Herhaalonderzoek waarin dit verder onderzocht wordt, is van belang. Er werden geen studies gevonden naar het verband tussen gebruik van andere stimulerende middelen tijdens de zwangerschap en ASS bij het nageslacht.

STRESS TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Stress tijdens de zwangerschap is meermaals in verband gebracht met een verhoogde kans op ASS bij het kind (Kinney e.a. 2008; Ronald e.a. 2010; Visser e.a. 2013). Een complicerende factor bij dergelijke studies is om stress te kwantificeren en om te corrigeren voor andere variabelen. In een poging om de invloed van stress op een objectievere manier te bestuderen, is onderzoek gedaan naar het van dichtbij meemaken van een tropische storm tijdens de zwangerschap (Kinney e.a. 2008). Bij een controlegroep van vrouwen die geen tropische storm meemaakten, bleek de kans op een kind met klassiek autisme 0,45%. Bij de moeders die een storm meemaakten in de 5de of de 6de maand van de zwangerschap was deze kans 1,78% en in de 9de en 10de maand van de zwangerschap was dit 1,08%. Voor de andere maanden werd er geen verhoogd risico gevonden. Wat betreft de 9de en 10de maand gaat het wellicht vooral om de verminderde beschikbaarheid van (medische) faciliteiten, wat mogelijk zorgt voor meer geboortecomplicaties. Bij de relatie met een storm in de 5de en 6de maand lijkt het meer aannemelijk dat stress bij de moeder een rol kan spelen. Vervolgonderzoek is nodig om dit verder in kaart te brengen.

TOXISCHE STOFFEN

In toenemende mate wordt onderzoek gedaan naar een eventuele relatie tussen ASS en blootstelling aan toxische

stoffen, zoals zware metalen, oplosmiddelen en pesticiden. In een meta-analyse van alle gepubliceerde studies tot 2010, werd echter geen bewijs gevonden voor een dergelijk verband (Rossignol e.a. 2014). Wel werd vervolgonderzoek geadviseerd bij grotere groepen en met een betere methodologische onderbouwing.

Zo is er recentelijk een studie uitgevoerd in San Francisco naar de relatie tussen luchtverontreiniging tijdens de zwangerschap en ASS bij de kinderen. Hiertoe werden 284 kinderen met ASS en 657 kinderen zonder ASS onderzocht (Windham e.a. 2006). De onderzoekers vonden een verband tussen luchtverontreiniging door verkeer en een verhoogde kans op ASS bij het kind. In een vergelijkbaar herhaalonderzoek in een andere stad konden deze bevindingen echter niet worden gerepliceerd (Kalkbrenner e.a. 2010). Het kan zijn dat andere (omgevings)factoren dan luchtverontreiniging een rol hebben gespeeld in het onderzoek van Windham e.a. Dit illustreert de complexiteit van onderzoek naar de relatie tussen ASS en blootstelling aan toxische stoffen. Op dit moment zijn er dan ook (nog) geen duidelijke aanwijzingen zijn voor een dergelijk verband.

BESCHERMENDE FACTOREN

In de afgelopen jaren is ook onderzoek gedaan naar beschermende factoren voor het ontwikkelen van ASS. Zo is er in enkele studies gekeken naar de invloed van het gebruik van foliumzuur voor en tijdens de zwangerschap. Het gebruik van (600 tot 1200 µg) foliumzuur vanaf drie maanden vóór de zwangerschap tot en met de eerste maand van de zwangerschap bleek gerelateerd aan een lagere kans op kinderen met ASS (Schmidt e.a. 2012). Dit effect werd overigens alleen gevonden bij moeders en kinderen met genmutatie MTHFR 677, die voorkomt bij ongeveer 60% van de bevolking (Reyes-Engel e.a. 2002). Van alle moeders en kinderen met deze genmutatie hadden de moeders die foliumzuur hadden gebruikt een zeven maal zo kleine kans op een kind met ASS als de moeders die geen foliumzuur hadden gebruikt.

In een tweede studie, waarin het gebruik van foliumzuur vanaf vier weken voor de zwangerschap tot acht weken tijdens de zwangerschap is onderzocht, werd eveneens een verband gevonden, alhoewel minder sterk (Surén e.a. 2013). Van de kinderen van wie de moeder foliumzuur had gebruikt, bleek bij 0,1% sprake van klassiek autisme, ten opzichte van 0,21% van de kinderen van wie de moeder geen foliumzuur had gebruikt. Bij deze studie is de aan- of afwezigheid van MTHFR 677 overigens niet als factor meegenomen.

Op basis van de huidige wetenschappelijke stand van zaken wordt als voorlopige conclusie gesteld dat inname van foliumzuur tijdens de zwangerschap is gerelateerd aan

een afname van ongeveer 40% van klassiek autisme en naar schatting 27% van de minder ernstige ass. De eventuele beschermende werking van andere stoffen zoals ijzer, visolie en vitamine B is nog onvoldoende onderzocht om hier uitspraken over te kunnen doen.

CONCLUSIES

Omgevingsfactoren leveren dus een belangrijke bijdrage aan het al dan niet ontwikkelen van ass en fungeren wellicht als trigger bij een genetische kwetsbaarheid op dit gebied. Bij de meeste mensen met ass is er waarschijnlijk sprake van een (unieke) combinatie van genafwijkingen en omgevingsfactoren, die elkaar wederzijds beïnvloeden. Dit sluit goed aan bij de klinische ervaring dat elke persoon met een ass uniek is.

Recent onderzoek wijst ook op de aanwezigheid van beschermende factoren zoals het gebruik van foliumzuur

voor en tijdens de zwangerschap. Dit roept de vraag op of voorlichting op dit gebied zinvol zou kunnen zijn, vooral aan mensen die familiair belast zijn met ass, maar wellicht ook aan een bredere groep. Wellicht kan de huisarts hier een rol in spelen, door het in kaart brengen van eventuele risicofactoren bij een zwangerschapswens en door het geven van voorlichting over het belang van foliumzuurgebruik. Ook hulpverleners binnen de psychiatrie en in het ziekenhuis kunnen hierbij van betekenis zijn, evenals de landelijke media, in het bijzonder om kennis op dit gebied te verspreiden.

In het algemeen is de conclusie dat meer onderzoek nodig is om zowel de genetische als de omgevingsfactoren verder in kaart te brengen, met als doel steeds meer zicht te krijgen op risicofactoren en beschermende factoren van deze complexe aandoening.

LITERATUUR

- Amir RE, Zoghbi HY. Rett syndrome: Methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet* 2000; 97: 147-52.
- Anello A, Reichenberg A, Luo X, Schmeidler J, Hollander E, Smith CJ, e.a. Brief report: parental age and the sex ratio in autism. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 1487-92.
- Baily A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, e.a. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
- Bettelheim B. *The empty fortress; Infantile autism and the birth of the self.* New York: Free Press; 1967.
- Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr.* 1971; 1: 33-47.
- Crow JF. Age and sex effects on new mutation rates: An old problem with new complexities. *J Radiat Res* 2006; 47: B75-82.
- Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J, e.a. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992; 84: 315-9.
- Desmond MM, Wilson GS, Verniaud WM, Melnick JL, Rawls WE. The early growth and development of infants with congenital rubella. *Adv Teratol* 1970; 4: 39-63.
- Deykin EY, MacMahon B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 628-38.
- Feng Y, Zhang F, Lokey LK, Chastain JL, Lakkis L, Eberhart D, e.a. Translational suppression by trinucleotide repeat expansion at FMR1. *Science* 1995; 268: 731-4.
- Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 297-321.
- Fombonne E. Is exposure to alcohol during pregnancy a risk factor for autism? *J Autism Dev Disord* 2002; 3: 243.
- Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 3-8.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 343-55.
- Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 409-16.
- Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors of autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 287-300.
- Hallmeyer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, e.a. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1095-102.
- Harris SR, MacKay LL, Osborn JA. Autistic behaviors in offspring of mothers abusing alcohol and other drugs: A series of case reports. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 660-5.
- Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, e.a. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* 2012; 74: 285-99.
- Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
- Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry* 1949; 19: 416-26.
- Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen J, Poole C, Emch M, Morrissey J. Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* 2010; 21: 631-41.
- Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 481-8.

- Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 219-25.
- Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, e.a. Brief report: Maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 2000-5.
- Lui K, Zerubavel N, Bearman P. Social demographic change and autism. *Demography* 2010; 2: 327-43.
- Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. I: Prevalence. *Soc Psychiatry* 1966; 1: 124-37.
- Mainburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 257-64.
- Nanson JL. Autism in fetal alcohol syndrome: A report of six cases. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 19: 660-5.
- Nordenbaek C, Jorgensen M, Kyvik KO, Bilenberg N. A Danish population-based twin study on autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 35-43.
- Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, e.a. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011; 128: 488-95.
- Puleo CM, Reichenberg A, Smith CJ, Kryzak LA, Silverman JM. Do autism-related personality traits explain higher paternal age in autism? *Mol Psychiatry* 2008; 13: 243-4.
- Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based cohort study. *BMJ* 2013; 346: f2059.
- Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, e.a. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1026-32.
- Reyes-Engel A, Muñoz E, Gaitan MJ, Fabre E, Gallo M, Dieguez JL, e.a. Implications on human fertility of the 667C→T and 1298A→C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 952-7.
- Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front Psychol* 2010; 1: 223.
- Rosenberg RE, Law K, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 907-14.
- Rossignol DA, Genius SJ, Frye RE. (2014). Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014; doi:10.1038/tp.2014.4.
- Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, e.a. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012; 485: 237-41.
- Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 477-86.
- Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, e.a. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 80-9.
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, e.a. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316: 445-9.
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* 2003; 23: 297-302.
- Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-14.
- Steffenburg S, e.a. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 405-16.
- Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, e.a. Association between maternal use of folic acid supplement and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013; 309: 570-7.
- Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, e.a. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 266-74.
- Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, van der Gaag RJ, e.a. Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders: differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 1505-16.
- Vorstman JAS, Ophoff RA. Genetic causes of developmental disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 128-36.
- Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB. Perinatal complications as predictors of infantile autism. *Int J Neurosci* 2002; 112: 1085-98.
- Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay area. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1438-44.
- Yu J, He X, Yao D, Li Z, Li H, Zhao Z. A sex-specific association of common variants of neuroligin genes (NLGN3 and NLGN4X) with autism spectrum disorders in a Chinese Han cohort. *Behav Brain Funct* 2011; 7: 13.
- Zerbo O, Iosif A, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood autism risks from genetics and environment) study. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 25-33.
- Zhao X, Leotta A, Kustanovich V, Lajonchere C, Geschwind DH, Law K, e.a. A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 12831-6.

SUMMARY

The influence of genes and environment on the development of autism spectrum disorders

A.A. SPEK

BACKGROUND Autism spectrum disorders (ASD) occur in 0,6% of the general population. On the basis of research in the 70s, 80s and 90s many experts came to the conclusion that ASD were in fact genetically determined and were linked only slightly to environmental factors. Recent research, however, indicates that environmental factors really do play an important role.

AIM To describe and identify the main trends in current research into the causes of ASD.

METHOD The literature was studied with the help of Medline, Cochrane, Web of Science and ScienceDirect.

RESULTS Recent studies indicate that there is an underlying genetic cause in 35 to 60% of the cases of ASD. Environmental factors play a greater role than previously thought and trigger the development of ASD in people with a genetic vulnerability to ASD. Not only is there evidence of risk factors for ASD, but there is also evidence that certain factors protect against ASD, for instance the use of folic acid before and during pregnancy.

CONCLUSION ASD are probably related to a combination of gene mutations and environmental factors and to the interactions between the two. Further research is needed into the genetic and environmental causes of ASD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 660-667

KEY WORDS autism spectrum disorders, genes, environmental factors