

# Genen, omgeving en autismespectrumstoornissen

W. STAAL



Elders in dit nummer geeft Spek (2014) een overzicht over verschillende oorzaken van autisme. De belangrijkste conclusie is dat omgevingsfactoren en 'genafwijkingen' waarschijnlijk op interacterende wijze een rol spelen bij autisme.

Het betreft een zeer belangrijk onderwerp, vanwege de ernst van autisme en de hoge prevalentie van ongeveer 1%. De geschatte prevalentie van 0,6% die Spek vermeldt, is conservatief (Pinborough-Zimmerman e.a. 2012). Daarnaast zijn er bredere implicaties voor andere psychiatrische stoornissen.

## Begrippen

Een aantal begrippen leidt nog wel eens tot verwarring rond dit onderwerp en het is belangrijk deze te benoemen om tot een goede interpretatie te komen. Het gebruik van termen zoals erfelijkheidsfactoren en genafwijkingen kan misleidend zijn. Wellicht is het beter te spreken van genetische risicofactoren. Deze worden immers niet altijd overgeërfd, zoals bij de-novocopynumbervariaties. Een genetische risicofactor hoeft ook niet altijd een afwijking aan een gen te betreffen, oftewel een functionele verandering op niveau van basenparen te veroorzaken. Het kan ook gaan om bijvoorbeeld duplicaties van een allel waarop een gen ligt, waardoor wellicht meer eiwitproduct ontstaat van een bepaald gen.

## Dichtome benadering niet toereikend

Waar tot voor kort vermoed werd dat autisme voor 90% te verklaren zou zijn op basis van genetische risicofactoren, laat het door Spek gerefereerde onderzoek van Hallmayer e.a. (2011) schattingen zien van 50-60% voor een genetische bijdrage aan de etiologie van autisme. Overigens is recentelijk een vergelijkbaar percentage gevonden in een studie waarin de mate van verwantschap in relatie tot het risico op autisme werd onderzocht (Sandin e.a. 2014). Deze percentages zijn dus fors lager dan de eerdere studies lieten zien.

Op zich concludeert Spek daarom terecht dat er meer aandacht moet zijn voor omgevingsfactoren bij autisme. Wellicht is het echter van nog groter belang vast te stellen

dat de dichotome benadering van genetica versus omgeving kritisch bekeken moet worden.

Een illustratief voorbeeld hierbij is de relatie tussen vitamine D-deficiëntie en autisme. Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van autisme seizoengebonden is en samenhangt met de hoeveelheid zonlicht (Grant & Cannell 2013). Verder zijn er aanwijzingen dat vitamine D-deficiëntie tijdens de zwangerschap het risico op autisme doet stijgen. Een verklaring die o.a. wordt gegeven, is dat dit komt doordat genreparatiemechanismen bij vitamine D-tekort onvoldoende werkzaam zijn. Hierdoor zou een verhoogde kans bestaan op het krijgen van genetische risicofactoren in de vroege embryonale ontwikkeling (Cannell & Grant 2013). Er zijn ook aanwijzingen dat een tekort aan vitamine D vaker voorkomt bij autisme en autismsymptomen kan versterken, mogelijk afhankelijk van de genetische aanleg (Gong e.a. 2014).

Kortom, de interactie tussen genetische risicofactoren en omgevingsrisicofactoren is zeer complex en beide zijn niet strikt los van elkaar te zien.

## AUTEUR

**WOUTER STAAL**, kinder- en jeugdpsychiater en opleider kinder- en jeugdpsychiatrie bij Karakter; tevens: afd. Psychiatrie, Radboudumc en Donders Instituut.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Wouter Staal, Karakter, Reinier Postlaan 12, 6525 GC Nijmegen.

E-mail: w.staal@karakter.com

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-8-2014.

## TITLE IN ENGLISH

Genes, environment and autism spectrum disorders

Het schatten van een genetische bijdrage aan autisme kan verder de onterechte veronderstelling oproepen dat een genetische factor zich houdt aan de door de mens bedachte ziekte-indelingen. Terecht noemt de auteur in het artikel dat genetische varianten niet uniek zijn voor autisme. Er zijn vele aanwijzingen dat een specifieke genetische afwijking zich kan uiten als autisme, epilepsie, schizofrenie, dyslexie et cetera.

Hoe een genetische risicofactor zich uit, hangt inderdaad wellicht af van specifieke omgevingsfactoren. Het kan echter ook afhangen van wat wel 'genetische achtergrond' genoemd wordt. Oftewel, genetische variatie die al dan niet beschermend is bij een specifieke risicofactor.

De vraag is dus vooral of de modellen die gebruikt werden om de relatie tussen genetica en omgeving te bepalen adequaat zijn geweest. Een ontwikkeling naar modellen waarin epigenetische factoren worden geïntroduceerd, vindt momenteel haar opgang (Tordjman e.a. 2014) en dit lijkt veelbelovend.

Wat we echter in al deze complexiteit niet moeten vergeten, is dat de grote inspanningen op het gebied van genetisch onderzoek bij autisme veel heeft opgeleverd.

## Ontwikkeling in behandeling

Zo richt de farmacotherapeutische behandeling bij ASS zich momenteel op de zogeheten *target symptoms*. Deze kernsymptomen omvatten prikkelbaarheid, agressie en

zelfbeschadigend gedrag, die behandeld worden met anti-psychotica. De toegenomen kennis van genetica en de internationale samenwerking tussen wetenschappers, klinici en de farmaceutische industrie maken echter dat nieuwe vormen van medicatie ontwikkeld worden. De middelen lijken veel breder op de kernsymptomen van autisme te werken. Met name in combinatie met gedrags-therapieën valt er veel te verwachten van deze nieuwe generatie medicijnen (Ghosh e.a. 2013). Voorbeelden van middelen die momenteel onderzocht worden, zijn glutamaantagonisten, gamma-aminoboterzuur(GABA)-agonisten, achetylcholine-esteraseremmers, N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-antagonisten en het lisdiureticum bumetanide. Overigens, u zult zich wellicht realiseren dat het toedienen van medicatie het aanbrengen is van een omgevingsfactor, die afhankelijk van de genetica werking en bijwerking sorteert.

## Besluit

De herijking die momenteel plaatsvindt in het denken over genetisch risico in relatie tot omgeving is een gezonde ontwikkeling. De groeiende evidentie voor interacterende genetische en omgevingsrisicofactoren bij autisme lijkt goed aan te sluiten bij de dagelijkse klinische praktijk. De verleiding om in dichotoom denken te vervallen moet dan ook vóórkomen worden ten behoeve van onze patiënten en ons vakgebied.

## LITERATUUR

- Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 199-204.
- Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 47-64.
- Ghosh A, Michalon A, Lindemann L, Fontoura P, Santarelli L. Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 777-90.
- Gong ZL, Luo CM, Wang L, Shen L, Wei F, Tong RJ, Liu Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* 2014; 25: 23-7.
- Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 159-64.
- 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.
- Kovess V, Geoffroy MM, Xavier J. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry* 2014; 5: 53.
- Pinborough-Zimmerman J, Bakian AV, Fombonne E, Bilder D, Taylor J, McMahon WM. Changes in the administrative prevalence of autism spectrum disorders: contribution of special education and health from 2002-2008. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 521-30.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* 2014; 311: 1770-7.
- Spek AA. De invloed van genen en omgeving op het ontstaan van autismespectrumstoornissen. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 660-67.
- Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, e.a. Changes in the administrative prevalence of autism spectrum disorders: contribution of special education and health from 2002-2008. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 521-30.