

Interactie tussen genen en tabaks- en cannabisgebruik bij schizofrenie?

Recente genetische associatiestudies suggereerden een mogelijk verband tussen schizofrenie en verschillende genotypes van de α -7-nicotineacetylcholinereceptor (CHRNA7) en van de CNR1-cannabinoïd receptor (CNR1). Daarnaast werden aanwijzingen gevonden dat mensen met het Val/Val-genotype van het catechol-O-methyltransferase (COMT)-Val¹⁵⁸Met-polymorfisme meer kans zouden hebben op het ontwikkelen van een schizofreniforme stoornis wanneer zij cannabis gebruikten tijdens de adolescentie (Caspi e.a. 2005).

Zammit e.a. (2007) toetsten deze bevindingen in een studie in twee delen. Ten eerste verrichtten zij een patiënt-controleonderzoek met 750 patiënten met schizofrenie en 688 controlepersonen, bij wie zij de prevalentie van de verschillende CHRNA7- en CNR1-genotypes vergeleken. Ten tweede verrichtten zij een onderzoek met een case-only design waarbij zij de mogelijke interactie tussen cannabisgebruik en COMT-genotypes bestudeerden bij 493 patiënten met schizofrenie. In een case-only design geldt oververtegenwoordiging van mensen met zowel het risicogenotype (hier: Val/Val) als blootstelling aan de omgevingsfactor (hier: cannabis) in een uitsluitend klinische populatie als een aanwijzing voor gen-omgevingsinteractie. Een belangrijke veronderstelling hierbij is dat blootstelling aan de omgevingsfactor gelijk is voor de verschillende genotypes.

Voor CHRNA7 en CNR1 werd geen samenhang met schizofrenie gevonden. Er werd geen gen-omgevingsinteractie aangetoond tussen tabaksgebruik en CHRNA7 of tussen cannabisgebruik en CNR1. Ook vonden de auteurs geen interactie tussen cannabisgebruik en het COMT-Val/Val-genotype, ook niet wanneer zij hun analyse beperkten tot de personen die voor hun 18de reeds gebruikten (68,5% van studiepopulatie).

Gen-omgevingsinteractie is een belangrijk

gegeven bij psychiatrische stoornissen, maar de studie ervan is complex en gevoelig voor methodologische problemen (Moffitt e.a. 2005). Ook deze overigens waardevolle studie heeft enkele methodologische tekortkomingen. Zo zijn er bij het deel over CHRNA7 en CNR1 onvoldoende gegevens over de controlepersonen om een geloofwaardige patiënt-controleanalyse mogelijk te maken en trekken de auteurs terecht de vervangende case-onlyanalyse in twijfel door de moeilijk hard te maken onafhankelijkheid tussen genotype en gebruik.

Bij het onderzoek van COMT-cannabisinteractie werd over het hoofd gezien dat Caspi e.a. cannabisgebruik door adolescenten definieerden als cannabisgebruik voor het 15de levensjaar of maandelijks gebruik voor het 18de levensjaar. Met dit criterium zou men wellicht een beperktere groep selecteren, met meer cannabisblootstelling tijdens de veronderstelde kritische risicoperiode waarbij het samenspel tussen cannabis en COMT-genotype het bepalendst zou zijn. Verder controleren de auteurs niet voor mogelijk vertekende factoren zoals het gebruik van andere drugs met psychotogene effecten en geslachts- en leeftijdsverschillen tussen de wel- en niet-gebruikers. Deze methodologische beperkingen illustreren de complexiteit van onderzoek naar gen-omgevingsinteractie in de psychiatrie.

LITERATUUR

- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., e.a. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Moffitt, E.T., Caspi, A., & Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of General Psychiatry*, 62, 473-481.
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., e.a. (2007). Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *The British Journal of Psychiatry*, 191, 402-407.

AUTEURS

J. DECOSTER is arts in opleiding tot psychiater aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg.

R. VAN WINKEL is psychiater aan het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg en Honorair Docent aan de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: dr. R. van Winkel, Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: ruud.van.winkel@uc-kortenberg.be.

Convergerende en divergente patronen van erfelijkheid bij ADHD en verslaving

Op volwassen leeftijd gaat ADHD vaak gepaard met verslaving – gemiddeld in een derde van de gevallen. Al eerder is aangetoond dat ADHD een rol speelt in de ontwikkeling van verslaving (Wilens 2007). Bekend is dat deze stoornissen vaak samen in families voorkomen. Biederman e.a. (2008) deden verder onderzoek naar de genetische verwantschap van ADHD en verslaving. Hiervoor hebben deze onderzoekers van de Harvard-groep in Boston gebruikgemaakt van de gegevens van de uitgebreide cohort van 112 jongens met ADHD met 385 familieleden, die zij nu 10 jaar volgen. Het vóórkomen van ADHD en van verslaving (onderscheiden in alcohol- en drugsverslaving, in dit geval vooral cannabis) werd nagegaan bij de probandi en hun familieleden, alsook bij een controlegroep van 105 jongens met 358 familieleden. Hiermee werd het mogelijk het statistische risico voor verwanten te berekenen, afhankelijk van de psychiatrische status van de probandus.

De uitkomsten sloten aan bij eerdere bevindingen: ADHD bij de patiënt bleek verslavingsproblemen bij familieleden te voorspellen, vooral drugsverslaving. Ook was al eerder bekend dat het risico op ADHD bij familieleden verhoogd is wanneer de controlepersonen aan drugs verslaafd zijn. Nieuw is evenwel dat alcoholverslaving bij fami-

lieleden alleen werd voorspeld door de aanwezigheid van alcoholverslaving bij de ADHD-patiënt (en niet door ADHD alleen).

De voornaamste boodschap van dit onderzoek is dat alcohol- en drugsverslaving bij ADHD twee verschillende aandoeningen zouden kunnen zijn. In de onderzochte families gedragen alcoholafhankelijkheid en drugsverslaving zich als twee aparte stoornissen, zonder aanwijzingen voor gemeenschappelijke erfelijke risicofactoren. Het genetisch verband met ADHD blijkt voor de twee stoornissen niet hetzelfde. Het patroon van samengaan van ADHD en drugsverslaving past beter bij een gemeenschappelijke genetische basis met variabele expressie. De gemeenschappelijke factoren zijn waarschijnlijk te zoeken in de genen van de dopamineneurotransmissie. De samenhang van ADHD met alcoholverslaving is dan weer beter te verklaren met een model van twee onafhankelijke erfelijke aandoeningen.

Op dit degelijk gedocumenteerde onderzoek valt methodologisch weinig af te dingen. Aangezien het om een relatief jonge cohort van patiënten en controlepersonen ging, werd vooral cannabisverslaving vastgesteld. De vraag is of deze bevindingen ook naar harddrugs geëxtrapoleerd kunnen worden. Een verdere beperking is dat de socio-economische status niet als variabele in het onderzoek werd meegenomen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt.

Hoewel genetische factoren niet de enige of de belangrijkste oorzaken zijn bij een multifactorieel bepaalde aandoening zoals verslaving, is het zeker de moeite waard de genetische kwetsbaarheid voor problematisch middelengebruik verder uit te splitsen. Eerder onderzoek toonde al dat verslaving aan specifieke middelen deels erfelijk bepaald is (Merikangas e.a. 1988). Nog niet duidelijk is of deze bevinding consequenties heeft voor de preventie van verslavingsproblemen bij ADHD. Het is in ieder geval aan te bevelen aan de hand van een familieanamnese het verslavingsrisico meer gedifferentieerd uit te vragen.

LITERATUUR

- Biederman, J., Petty, C.R., Wilens, T.E., e.a. (2008). Familial risk analyses of attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 107-115.
- Merikangas, K.R., Stolar, M., Stevens, D.E., e.a. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry* 55, 973-979.
- Wilens, T.E. (2007). The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (Suppl. 11), 4-8.

AUTEURS

J. BOVENDEERD is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij de Reinier van Arkel groep, 's-Hertogenbosch.

P-J. CARPENTIER is psychiater bij de Reinier van Arkel groep, 's-Hertogenbosch.

Correspondentieadres: dr. P-J. Carpentier, Postbus 70.058, 5201 DZ 's-Hertogenbosch.

E-mail: pjcarpentier@planet.nl.