

Autismespectrumstoornissen en verslaving¹

B.B. SIZOO, P.J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, R.J. VAN DER GAAG

ACHTERGROND Er is nog weinig bekend over de comorbiditeit van verslaving (stoornissen in middelengebruik; *substance use disorders*; SUD) met een autismespectrumstoornis (ASS).

DOEL Kennis over SUD bij ASS vergroten door een brede exploratieve studie.

METHODE In een cross-sectioneel onderzoek werden 70 patiënten met ASS vergeleken met 53 patiënten met ADHD, met en zonder SUD, op 3 niveaus: fenotype, endofenotype en genotype.

RESULTATEN Op fenotypisch niveau waren de risicofactoren (vroeg roken, negatieve ervaringen en ouders met SUD) voor SUD bij patiënten met ASS en degenen met ADHD gelijk. De subgroep ASS-met-SUD was beter sociaal georiënteerd dan de subgroep ASS-zonder-SUD, ondanks meer functionele problemen op fenotypisch niveau en meer cognitive beperkingen op endofenotypisch niveau. Genetisch bleken drie kandidaatgenen nominaal te differentiëren tussen ASS en ADHD, ongeacht de SUD-status.

CONCLUSIE SUD komen minder vaak voor bij ASS dan bij ADHD, maar zijn indien aanwezig net zo ernstig. De resultaten hebben gevolgen voor de behandeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 873-878]

TREFWOORDEN ADHD, autisme, verslaving

Autismespectrumstoornissen (ASS) worden gekenmerkt door problemen in de wederkerige sociale interactie en communicatie en in repetitieve handelingen en beperkte interesses. De prevalentie wordt geschat op 1% (Brugha e.a. 2011). Vaak gaan ASS gepaard met andere stoornissen. Lugnegård e.a. (2011) vonden dat 70% van de volwassenen met het syndroom van Asperger minstens één depressieve episode had doorgemaakt en dat 50% een angststoornis had. Verstandelijke beperkingen, ADHD, ticstoornissen, psychotische en obsessieve-compulsieve stoornissen en verslaving komen ook vaak voor bij volwassenen met ASS (Hofvander e.a. 2009). Er is nog weinig onderzoek gedaan naar het voorkomen van verslaving bij patiënten met ASS (Singh e.a. 2012), in tegenstelling tot het voorkomen van stoornissen in middelengebruik (*substance use disorders*; SUD) bij patiënten met ADHD; bij de laatste groep heeft 17-45% SUD (Wilens 2004).

In dit artikel geven wij een Nederlandstalige samenvatting van 4 eerdere publicaties (Sizoo e.a. 2009a; b; c; 2010). Het doel van onze studie was te onderzoeken hoe SUD bij patiënten met ASS verschilden van SUD bij patiënten met ADHD. We keken daarbij naar het fenotypische niveau (prevalentie, risicofactoren, functioneren, symptomen en persoonlijkheid), het endofenotypische niveau (neuropsychologische kenmerken) en het genetische niveau.

METHODE

Onderzoeksopzet en patiënten

De cross-sectionele studie werd uitgevoerd bij 123 poliklinische patiënten met ASS (n = 70) of ADHD (n = 53) bij Dimence in Zwolle. De diagnostiek naar ASS, ADHD en SUD wordt in deze teams verricht door ervaren klinici aan de hand van

DSM-IV-criteria met gegevens van meerdere informanten over de ontwikkeling en het huidige functioneren. Alle deelnemers hadden een IQ van 80 of meer (WAIS III of eerder bepaald IQ). Deelnemers hadden geen comorbide psychotische of bipolaire stoornis. Op basis van de aan- of afwezigheid van SUD werden bij de patiënten drie subgroepen onderscheiden: patiënten met actuele SUD, patiënten met SUD in het verleden en patiënten zonder voorgeschiedenis met SUD. Voor bepaalde analyses werden de eerste twee groepen samengevoegd tot een SUD-ooitgroep.

Instrumenten

Fenotype Voor het bestuderen van risicofactoren en het sociale functioneren werden de Europese versie van de *Addiction Severity Index* (EuropASI; Hartgers & Kokkevi 1996) en de *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS; WHO 2001) gebruikt. Voor het meten van persoonlijkheidsprofielen werd de verkorte *Temperament and Character Inventory* (VTCT; Duijens e.a. 2000) gebruikt. Voor het inventariseren van autistische symptomen werd het *Autisme Spectrum Quotient* (AQ-NL; Hoekstra e.a. 2008) gebruikt.

Endofenotype Het cognitief functioneren werd onderzocht met een wisselende aandachttaak uit het *Amsterdam Neuropsychological Tasks* (ANT)-programma en de woord-kleurinterferentietask van Stroop, omdat eerdere studies aangeven dat patiënten met ASS of ADHD én patiënten met SUD op deze taken minder goed presteren.

Genotype Er werden polymorfismen van vijf kandidaatgenen voor ten minste één van de drie stoornissen bepaald: het serotoninetransportgen (5HTTLPR), het dopamine 2-receptorgen (rs1800497 oftewel DRD2-Taq1A), een van de contactinegenen (rs7794745 in CNTNAP2), een serotoninemetabolismegen (rs1843809 in het TPH2-gen), en een celadhesiegen (rs6565113 in CDH13).

Statistische analyse

De relatie tussen de variabelen en het voorkomen van SUD bij ASS en ADHD werd bepaald met variantie- en regressieanalyses. Risicofactoren werden onderzocht met logistische regressieanalyse. Er werd gecorrigeerd voor de aanwezigheid van meerdere variabelen op de verschillende niveaus. Voor de analyses werd gebruikgemaakt van SPSS15.

RESULTATEN

Fenotype

Tabel 1 laat zien dat de ADHD-groep van de ASS-groep verschilde door een hogere SUD-prevalentie (58 versus 30%) en eerder nicotinegebruik (14,6 versus 16,6 jaar). Op het fenotypische niveau bleek verder dat voor zowel patiënten met ASS als voor degenen met ADHD het risico op SUD significant verhoogd was bij: nicotinegebruik voor het 15de jaar (OR: 5,69; 95%-BI: 2,3-13,8), negatieve ervaringen in het gezin van herkomst (OR: 2,68; 95%-BI: 1,2-6,1) en ouders met SUD (OR: 5,36; 95%-BI: 1,0-14,5). Zelfgerapporteerd functioneren vol-

TABEL 1 Vergelijking van de demografische karakteristieken van volwassenen met een autismespectrumstoornis (ASS) of ADHD

	ASS (n = 70)		ADHD (n = 53)		Toetsstatistiek
	N (%) ^a	Gem. SD	N (%)	Gem. SD	
leeftijd		34,4 11,78		32,0 11,32	$t_{(121)} = 1,146; p = 0,254$
vrouw	15 (21)		17 (32)		$\chi^2_{(1)} = 1,776; p = 0,183$
totaal IQ	56	103 13,8	29	104 10,4	$t_{(83)} = -0,370; p = 0,713$
alleenstaand	48 (69)		42 (79)		$\chi^2_{(1)} = 1,751; p = 0,186$
ooit stoornis in middelengebruik	20 (30)		31 (58)		$\chi^2_{(1)} = 11,12; p = 0,001$
leeftijd aanvang nicotinegebruik	32 (46)	16,6 3,47	42 (79)	14,6 2,74	$t_{(72)} = 2,746; p = 0,008$

gens de WHODAS II was significant beter bij patiënten zonder SUD dan bij patiënten met SUD, in zowel de ASS- als de ADHD-groepen (tabel 2) (Sizoo e.a. 2009a).

Op de subschaal sociale vaardigheden van de AQ-NL gaven patiënten met ASS en SUD minder beperkingen aan dan degenen zonder SUD, hetgeen wijst op een betere sociale oriëntatie (Sizoo e.a. 2009b). De VTCI-temperamentprofielen van de ASS- en de ADHD-groep verschilden significant van elkaar en van de normpopulatie: sterk prikkelzoekend bij ADHD (T-score: 61,3; $p < 0,001$) en lage sociale gerichtheid bij ASS (T-score: 47,0; $p < 0,001$) (Sizoo e.a. 2009c). Dit was vergelijkbaar met resultaten uit eerdere studies (Anckarsäter e.a. 2006). Er bestond alleen een relatie met de aanwezigheid van SUD in de ASS-groep op de subschaal voor sociale gerichtheid. Patiënten met ASS zonder SUD scoorden significant hoger op deze subschaal wijzend op meer problemen in sociale oriëntatie,

terwijl degenen met ASS en SUD niet verschilden van de normgroep.

Samenvattend: patiënten met ASS en SUD leken in fenotypisch opzicht op twee vragenlijsten een betere sociale oriëntatie te rapporteren dan patiënten met ASS zonder SUD, ondanks de grotere beperkingen in het functioneren op de WHODAS II. Dit effect werd niet gezien bij patiënten met ADHD.

Endofenotype

Op endofenotypisch niveau was er een significant interactie-effect tussen SUD-status en diagnose (ASS versus ADHD). Bij patiënten zonder comorbide SUD waren er geen significante verschillen tussen de ASS- en de ADHD-groep op aandacht- en interferentietaken. Echter, patiënten met ASS en SUD hadden langere reactietijden op de wisselende aandachttaak en meer interferentie-

TABEL 2 Samenvatting van resultaten voor patiënten met autismespectrumstoornissen (ASS) of ADHD met huidige verslaving (SUD+), voormalige verslaving of geen voorgeschiedenis van verslaving

Instrument - schaal	Normgroep	ASS (n = 75)			ADHD (n = 53)			statistiek
		Geen SUD	SUD-ooit	Voormalige SUD	Geen SUD	SUD-ooit	Voormalige SUD	
		N = 49	N = 6	N = 13	N = 22	N = 17	N = 12	
WHODAS II – totaalscore	2,8 (4,9)	23,6 (15,92)	28,3 (16,22)	30,6 (12,90)	24,2 (15,58)	17,1 (13,52)	33,8 (19,02)	$p = 0,022, 95\% \text{-BI } -15,5 \text{- } -1,2)^*$
AQ-NL - sociale vaardigheid	2,4 (1,9)	6,7 (2,50)	6,4 (2,70)	4,2 (2,36)	3,7 (2,24)	3,4 (2,20)	4,1 (2,48)	$F(2,123) = 3,16; p = 0,05^{**}$
VTCI – prikkelzoekendheid	50 (10,0)***	47,2**** (8,1)	51,2 (10,6)	50,3 (9,9)	60,2**** (11,8)	59,8**** (8,2)	64,7**** (7,1)	
VTCI – sociaal gerichtheid	50 (10,0)***	44,7**** (11,4)	52,0 (7,9)	52,7 (10,9)	53,0 (11,3)	48,8 (8,7)	47,8 (12,3)	
RT Wisselende aandacht		981 (320,9)	1154 (314,4)		1150 (309,7)	864 (240,3)		$F(1,90) = 10,557; p = 0,002^{****}$
Stroop-interferentiescore		28,9 (11,37)	46,2 (32,65)		34,9 (16,71)	28,4 (9,73)		$(F1,85) = 8,66; p = 0,004^{*****}$

* Verschil tussen groep met SUD en zonder SUD bij zowel patiënten met ASS als met ADHD.
 ** Diagnose x SUD-status: bij ADHD geen SUD-effect, bij ASS met huidige SUD significant minder beperkingen dan bij ASS zonder SUD.
 *** T-scores: gemiddelde = 50; standaarddeviatie = 10.
 **** Verschil met normgroep was significant ($p < 0,005$).
 ***** diagnose x SUD-ooit: ADHD en SUD-ooit groep significant sneller dan ADHD zonder SUD; groep ASS met SUD-ooit langzamer dan ASS zonder SUD.
 ***** diagnose x SUD-ooitinteractie: bij ADHD geen SUD-effect, ASS met SUD-ooit significant hogere interferentie dan in groep met ASS zonder SUD.

problemen dan patiënten ASS zonder SUD, terwijl er in de ADHD-groep een omgekeerd verband gevonden: patiënten met ADHD en SUD waren sneller dan patiënten met ADHD zonder SUD.

Genotype

Op genetisch niveau bleek dat ASS met een nominale significantie van ADHD onderscheiden konden worden door de 5HTTLPR-, TPH2- en CNTNAP2-polymorfismen. De resultaten waren onafhankelijk van de SUD-status (Sizoo e.a. 2010).

CONCLUSIE

In ons onderzoek had 30% van de patiënten met ASS ook SUD. Er zijn sindsdien nog twee studies gepubliceerd die respectievelijk een vergelijkbare (16%) en een lagere (11%) prevalentie van SUD bij patiënten met ASS vonden ten opzichte van de algemene bevolking (Hofvander e.a. 2009; Lugnegard e.a. 2011). In onze instelling is er veel aandacht voor verslavingspsychiatrie, waardoor de hoge prevalentie die wij vonden mogelijk beïnvloed is door een selectiebias.

- Op fenotypisch niveau rapporteerden patiënten met ASS en SUD een betere sociale oriëntatie ondanks aanzienlijke sociale beperkingen in het functioneren, die vergelijkbaar waren met de beperkingen in het sociale functioneren bij patiënten met ADHD en SUD.
- Op endofenotypisch niveau hebben patiënten met ASS en SUD meer beperkingen dan degenen met ASS zonder SUD. Dit patroon wordt niet gezien in de ADHD-groep.
- Op genetisch niveau lijken er kandidaatgenen te zijn die ASS van ADHD onderscheiden, onafhankelijk van de SUD-status.

Samenvattend: comorbide SUD bij patiënten met ASS zijn geassocieerd met meer beperkingen op het fenotypische en endofenotypische niveau (in ernst vergelijkbaar met ADHD), maar de sociale oriëntatie bij patiënten met ASS en SUD is beter dan bij degenen met ASS zonder voorgeschiedenis van SUD. Een speculatieve verklaring is dat vol-

wassenen met ASS door het gebruik van middelen minder angst ondervinden in het sociaal contact. Daarom is het onwenselijk om alleen een behandeling voor SUD in te stellen, zonder de sociale angst te behandelen, bijvoorbeeld met cognitieve gedragstherapie, mindfulness of farmacotherapie. Vanwege de cognitieve beperkingen bij patiënten met ASS en SUD is meer herhaling met een lager tempo van behandeling noodzakelijk.

Ons onderzoek beperkte zich tot verslaving aan alcohol, drugs en gokken. Er wordt de laatste tijd echter steeds meer aandacht gevraagd voor problematisch internetgebruik en excessief gamen bij mensen met ASS. Het is niet duidelijk of we deze gedragingen moeten zien als autistische preoccupaties of als verslaving in neurobiologische zin (of beide). In het geval van een 'verslaving aan (autistische) preoccupaties' zal men bij de behandeling – net als bij de behandeling van SUD – moeten zoeken naar minder schadelijke alternatieven. De preoccupaties kunnen immers belangrijke functies hebben zoals het reguleren van stress. Zonder alternatieven is de kans op terugval en ontsporing dan groot.

De resultaten op genetisch niveau waren onafhankelijk van de SUD-status, maar ze zijn relevant voor de discussie hoe ASS van ADHD kunnen worden gedifferentieerd. Of genen inderdaad een rol kunnen spelen in die differentiatie is op grond van deze kleine aantallen niet te zeggen. De resultaten van deze verkennende studie behoeven daarom replicatie.

NOOT

- 1 Dit artikel is een samenvatting van bevindingen die eerder werden gepubliceerd (Sizoo e.a. 2009a; b; c; 2010).

LITERATUUR

- Anckarsäter H, Stahlberg O, Larson T, Hakansson C, Jutblad SB, Niklasson L, e.a. The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1239-44.
- Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, e.a. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 459-65.
- Duijsens JJ, Spinhoven P, Goekoop JG, Spermon T, Eurelings-Bontekoe EHM, The Dutch temperament and character inventory (TCI): dimensional structure, reliability and validity in a normal and psychiatric outpatient sample. *Pers Individ Dif* 2000; 28: 487-99.
- Hartgers C, Kokkevi A. Psychosocial problems and psychiatric comorbidity among persons seeking treatment for substance abuse or dependence. *Int J Psychol* 1996; 31: 511-2.
- Hoekstra RA, Bartels M, Cath DC, Boomsma DI. Factor structure, reliability and criterion validity of the autism spectrum quotient (AQ): a study in Dutch population and patient groups. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1555-66.
- Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, e.a. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 35
- Lugnegård T, Hallerback MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 1910-7.
- Singh SKB, Hellemans H, Dom G. Autismspectrumstoornis en verslaving: een onbekende comorbiditeit? *Tijdschr Psychiatr* 20120; 54: 893-7.
- Sizoo B, van den Brink W, Koeter M, Gorissen van Eenige M, van Wijngaarden-Cremers P, van der Gaag RJ. Treatment seeking adults with autism or ADHD and co-morbid substance use disorder: Prevalence, risk factors and functional disability. *Drug Alcohol Depend* 2009a; doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.09.003.
- Sizoo B, van den Brink W, Gorissen-van Eenige M, Koeter MW, van Wijngaarden-Cremers PJ, van der Gaag RJ. Using the Autism Spectrum Quotient to discriminate autism spectrum disorder from ADHD in adult patients with and without comorbid substance use disorder. *J Autism Dev Disord* 2009b; 39: 1291-7.
- Sizoo B, van den Brink W, Gorissen van Eenige M, van der Gaag RJ. Personality characteristics of adults with autism spectrum disorders or attention deficit hyperactivity disorder with and without substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 2009c; 197: 450-4.
- Sizoo B, van den Brink W, Franke B, Vasquez AA, van Wijngaarden-Cremers P, van der Gaag RJ. Do candidate genes discriminate patients with an autism spectrum disorder from those with attention deficit/hyperactivity disorder and is there an effect of lifetime substance use disorders? *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 699-708.
- World Health Organization, World Health Organization Disability Assessment Schedule II. Geneva: WHO Press; 2001.
- Wilens E. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27: 283-301.

AUTEURS

BRAM B. SIZOO, psychiater, Dimence – Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (COS), UMC St Radboud, afd. Psychiatrie – Karakter Universitair Centrum voor Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

PATRICIA J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, psychiater, Dimence – Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (COS), UMC St Radboud, afd. Psychiatrie – Karakter Universitair Centrum voor Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

RUTGER JAN VAN DER GAAG, kinder- en jeugdpsychiater, UMC St Radboud, afd. Psychiatrie – Karakter Universitair Centrum voor Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

Correspondentieadres: dr. Bram B. Sizoo, Centrum Ontwikkelingsstoornissen, Singel 13, 7411 HV Deventer.

E-mail: b.sizoo@dimence.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2013.

SUMMARY

Autism spectrum disorders and substance use disorders – B.B. Sizoo, P.J.M. van Wijngaarden-Cremers, R.J. van der Gaag –

BACKGROUND So far, little is known about the comorbidity of substance use disorders (SUD) and autism spectrum disorders (ASD).

AIM To increase our knowledge of SUD in ASD patients by means of a broad explorative study.

METHOD In a cross-sectional study 70 patients with ASD were compared with 53 patients with ADHD. Both groups included some patients with SUD and without SUD. Comparisons were drawn at three different levels: phenotype, endophenotype and genotype.

RESULTS At the phenotypical level, risk factors for SUD were similar for ASD and ADHD (early onset smoking, adverse family history, parental addiction). The subgroup ASD-with-SUD reported better social orientation than the subgroup ASD -without - SUD, in spite of having impaired functioning at the phenotypical level and more cognitive problems at the endophenotypical level. At the genetic level, ASD could be differentiated from ADHD on the basis of three candidate genes, but this differentiation was irrespective of SUD status.

CONCLUSION SUD occur less frequently with ASD than with ADHD, but when they occur, they are just as severe. These results have implications for treatment.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 873-878]

KEY WORDS ADHD, addiction, autism