

Autismespectrumstoornissen

GEEN CAUSALE RELATIE TUSSEN MATERNALE INFECTIE EN VERHOOGD RISICO OP ASS

Maternale infecties tijdens de zwangerschap zouden mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van autismespectrumstoornissen (ASS) bij kinderen. De associatie met ASS lijkt echter niet causaal te zijn, maar grotendeels verklaard te worden door gedeelde genetische en omgevingsfactoren tussen familieleden. Dat schrijven Brynge en collega's in *Lancet Psychiatry*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens uit Zweedse gezondheidsregisters. Ze selecteerden 549.967 niet-geadopteerde kinderen die geboren waren tussen 1987 en 2010 in de provincie Stockholm. De kinderen werden gevolgd vanaf hun geboorte.

Bij hun moeders keken de onderzoekers of er tijdens en in het jaar voorafgaand aan de zwangerschap een ICD-diagnose infectieziekte was gesteld. Hetzelfde werd gedaan voor andere zwangerschappen van deze moeders. Vervolgens keken de onderzoekers of

bij de kinderen ooit ASS was gediagnosticeerd.

Maternale infecties tijdens de zwangerschap kwamen even vaak voor bij kinderen met ASS als bij hun broers en zussen zonder ASS. Zowel infecties in het jaar voorafgaand aan de zwangerschap als tijdens de zwangerschap bleken geassocieerd te zijn met ASS. Dit suggereert dat er andere factoren zijn die het verhoogde risico op ASS verklaren.

Ook hadden de kinderen ondanks het optreden van een maternale infectie

tijdens de zwangerschap een vergelijkbaar risico op ASS als hun broers en zussen zonder ASS (HR: 0,94; 95%-BI: 0,82-1,08).

De resultaten laten zien dat er waarschijnlijk geen causaal verband bestaat tussen maternale infecties tijdens de zwangerschap en ASS bij het ongeboren kind. De relatie wordt mogelijk voor een groot deel verklaard door gedeelde familiefactoren, zoals leefomgeving. Preventie gericht op het verminderen van maternale infecties zal daarom de incidentie van ASS waarschijnlijk niet verlagen.

LITERATUUR

- 1 Brynge M, Sjöqvist H, Gardner RM, e.a. Maternal infection during pregnancy and likelihood of autism and intellectual disability in children in Sweden: a negative control and sibling comparison cohort study. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 782-91.

CBD-RIJKE CANNABIS VERBETERT SOCIALE VAARDIGHEDEN BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET ASS

Kan cannabistherapie patiënten met autismespectrumstoornissen (ASS) helpen? Onderzoekers uit Israël onderzochten de effectiviteit van een langdurige behandeling met cannabis rijk aan cannabidiol (CBD) bij kinderen en adolescenten met ASS. Zij vonden in een openlabelstudie een verbetering in sociale vaardigheden en publiceerden hun bevindingen in *Translational Psychiatry*.¹

82 kinderen en adolescenten met ASS zonder psychotische stoornis volgden een zes maanden durende behandeling met CBD-rijke cannabisolie (CBD-tetrahydrocannabinol(THC)-ratio van 20:1). De deelnemers kregen de instructie om te starten met de orale inname van 1 druppel cannabisolie per

dag en dit te verhogen totdat er verbeteringen zichtbaar waren in het gedrag van het kind, bijv. minder slaapproblemen of agressief gedrag. De kinderen en adolescenten namen maximaal 400 mg CBD en 20 mg THC per dag. Met het *Autisme Diagnostisch Observatie Schema* (ADOS-2) keken de onderzoe-

kers naar stereotiep, communicatief en spelgedrag bij de kinderen. Ze vonden na de behandeling een verbetering in de mate van communicatie en wederkerige sociale interacties, maar geen verandering qua beperkte en repetitieve gedragingen. Sociale vaardigheden van de kinderen in de zes maanden voor het onderzoek werden door de ouders in kaart gebracht met de *Social Responsiveness Scale* (SRS-2). De ouders rapporteerden wel een verbetering in beperkte en repetitieve gedragingen en zagen ook dat de sociale vaardigheden van de kinderen verbeterden. Ook rapporteerden de ouders tijdens het Vineland-3-interview een verbetering in adaptief functioneren van de kinderen. Ten slotte vonden de auteurs geen ver-

anderingen in cognitief functioneren, gemeten met de *Wechsler Intelligence Scale*.

In het algemeen verbeterden de ASS-symptomen het meest bij kinderen en adolescenten met ernstiger klachten bij aanvang van de behandeling, ongeacht de leeftijd van de deelnemer of de gebruikte cannabisdosis. Het positieve effect van cannabis op

sociale vaardigheden kan mogelijk verklaard worden door de invloed van cannabis op oxytocine. In dit onderzoek bleek overigens dat symptoomscores verkregen via behandelingen en ouders niet altijd goed overeenkwamen. Daarom raden de auteurs aan om objectievere methoden zoals spraakanalyses te gebruiken. Daarnaast is het uiteraard van groot

belang om het effect van cannabis in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) te gaan onderzoeken.

LITERATUUR

1 Hacoen M, Stolar OE, Berkovitch M, e.a. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 375.

MITOCHONDRIËN ALS NIEUW MEDICIJNDOELWIT BIJ ASS

Er bestaat geen (medicamenteuze) behandeling om autismespectrumstoornissen (ASS) te genezen. Onderzoekers zijn daarom dringend op zoek naar moleculaire doelwitten in de hersenen waarop nieuwe geneesmiddelen zouden kunnen aangrijpen. Mitochondriën, de energiefabrieken van de cellen in ons lichaam, zijn mogelijk een nieuw medicijn doelwit bij ASS. Dat schrijven Kato en collega's in *American Journal of Psychiatry*.¹

Mitochondriën bestaan uit sterk geplooide membranenstelsels waarop verschillende elektronen-transportketens zitten, die bijdragen aan de energieaanmaak uit suikers en vetten. De beschikbaarheid van een van deze elektronen-transportketens, complex I genaamd, kan onderzocht worden in de hersenen met een ¹⁸F-BCPP-EF-PET-scan.

Kato en collega's maakten een dergelijke PET-scan bij 23 volwassen mannen met hoogfunctionerend ASS en vergeleken die met scans van 24 controlepersonen zonder ASS. De deelnemers met ASS hadden daarnaast geen psychiatrische comorbiditeit. De beschikbaarheid van elektronen-transportketencomplex I bleek lager

te zijn bij deelnemers met ASS in een frontaal hersengebied, de cortex cingularis anterior (ACC) (Cohens d: 0,98). De resultaten bleven hetzelfde na correctie voor verschillen in hersenvolumes en depressieve en angstklachten tussen de groepen. Daarnaast bleek bij de deelnemers met ASS afwijkend communicatief gedrag, zoals gemeten met het *Autisme Diagnostisch Observatie Schema* (ADOS-2), geassocieerd te zijn met een lagere beschikbaarheid van elektronen-transportketencomplex I. Dit was niet het geval voor afwijkend gedrag qua wederkerige sociale interacties of beperkte en repetitieve gedragingen.

Dit onderzoek laat zien, in overstem-

ming met eerdere bevindingen uit post-mortemonderzoek, dat er bij ASS sprake is van veranderingen in het functioneren van mitochondriën in het brein. Mitochondriën reguleren de axon guidance, dat wil zeggen het proces tijdens de ontwikkeling van het brein waarbij hersencellen de juiste connecties maken met andere hersencellen. Verstoord functioneren van elektronen-transportketencomplex I heeft dus mogelijk gevolgen voor de groei en organisatie van hersencellen. Bekend is daarnaast dat vitamine B₁₁ (foliumzuur) nodig is om elektronen-transportketencomplex I goed te laten functioneren en eerder onderzoek heeft al laten zien dat foliumzuur verbale communicatievaardigheden verbetert. Mitochondriën zijn dus mogelijk een nieuw medicijn doelwit bij ASS.

LITERATUUR

1 Kato Y, Yokokura M, Iwabuchi T, e.a. Lower availability of mitochondrial complex I in anterior cingulate cortex in autism: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2022; doi: appiajp22010014.

FECESTRANSPLANTATIES VERMINDEREN GEDRAGS-PROBLEMEN EN GASTRO-INTESTINALE KLACHTEN BIJ KINDEREN MET ASS

Verschillende onderzoeken laten zien dat fecestransplantaties mogelijk kunnen helpen bij een aantal psychiatrische aandoeningen. Dat zou ook zo kunnen zijn bij autismespectrumstoornissen (ASS) schrijven Li en collega's in *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Zij laten zien dat fecestransplantaties gedragsproblemen en gastro-intestinale klachten bij patiënten met ASS verminderen.¹

40 kinderen met ASS en gastro-intestinale klachten volgden een vier

weken durende interventie, waarbij ze elke week een fecestransplantatie

kregen. Hierbij werd de ontlasting van één gezonde donor overgebracht op de deelnemers via capsules (orale route) of een coloscopie (rectale route). Voor, direct na en acht weken na de interventie vroegen de auteurs de aanwezigheid van ASS-symptomen en gastro-intestinale klachten uit.

Ook verzamelden de onderzoekers ontlasting van de kinderen. Direct na de interventie bleken de kinderen minder last te hebben van ASS-symptomen en gastro-intesti-

nale klachten, zoals constipatie, reflux en diarree. De afname van klachten was vergelijkbaar voor fecestransplantaties via orale en rectale routes. Acht weken na de interventie hadden de kinderen nog steeds minder last van gastro-intestinale klachten, maar ASS-symptomen namen wel weer geleidelijk toe. De afname van gastro-intestinale klachten ging

gepaard met de afname van één bepaalde darmbacterie: *Eubacterium coprostanoligenes*. Mogelijk heeft deze bacterie invloed op de werking van het centrale zenuwstelsel via het produceren van stoffen die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Aanvullend onderzoek is nodig om na te gaan of interventies met meer fecestransplantaties ervoor zorgen

dat de gunstige effecten op ASS-symptomen langer behouden blijven.

LITERATUUR

- 1 Li N, Chen H, Cheng Y, e.a. Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 759435.

C.F.M. van Hooijdonk, wetenschapsredacteur