

Erfelijkheid en omgevingsinvloeden bij psychiatrische stoornissen

M. SWETS, C.M. MIDDELDORP, R.A. SCHOEVERS

ACHTERGROND In de afgelopen jaren is naar alle belangrijke psychiatrische stoornissen kwantitatief genetisch onderzoek gedaan. Bij de interpretatie van de bevindingen is het van belang de mogelijkheden en de beperkingen van dit onderzoek te kennen.

DOEL Bespreken van basisbegrippen en bevindingen uit kwantitatief genetisch onderzoek en de betekenis ervan voor een beter begrip van het ontstaan van psychiatrische aandoeningen.

METHODE Literatuuronderzoek naar (kwantitatieve) genetica van psychiatrische aandoeningen met Medline (1990-februari 2006) en bestudering van standaardwerken.

RESULTATEN Psychiatrische stoornissen zijn voor 30-85% erfelijk bepaald. Daarnaast heeft de niet-gedeelde, voor elk individu unieke, omgeving grote invloed op het fenotype. De invloed van de gedeelde (gezins)omgeving blijkt beperkt of afwezig te zijn. Resultaten van kwantitatief genetisch onderzoek zijn tijds- en omgevings specifiek en niet per definitie generaliseerbaar naar andere populaties. Er kan ook sprake zijn van een correlatie of een interactie tussen genetische factoren en omgeving bij het tot stand komen van het fenotype. Door de gebruikte statistische technieken komt dit slechts ten dele tot uitdrukking in de resultaten.

CONCLUSIE Kwantitatief genetisch onderzoek heeft een indrukwekkende bijdrage geleverd aan de onderbouwing en de kwantificering van de erfelijkheid van verschillende psychiatrische aandoeningen. Per definitie geeft kwantitatief genetisch onderzoek ook altijd een beeld van de omgevingsinvloeden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 651-663]

TREFWOORDEN erfelijkheid, gedeelde omgeving, genetica, niet-gedeelde omgeving

Een veel geciteerd en nog altijd indrukwekkend pionierswerk uit het kwantitatief genetisch onderzoek naar het ontstaan van psychiatrische aandoeningen is de adoptiestudie van Leonard Heston uit 1966. Hij onderzocht 47 volwassen kinderen van biologische moeders met schizofrenie, die na de geboorte waren afgestaan voor adoptie. Deze kinderen vergeleek hij met een gematchte controlegroep (n = 50). Vijf kinderen van wie de biologische moeder schizofrenie had (10%), bleken deze aandoening zelf ook te hebben. Bij de contro-

legroep had geen van de kinderen schizofrenie.

De auteur concludeerde dat er sprake dient te zijn van een genetische aanleg om schizofrenie te krijgen. Toch kunnen we op basis van deze bevinding niet uitsluiten dat ook de omgeving van het adoptiegezin een rol speelt bij het ontstaan van de aandoening. Van de kinderen van moeders met schizofrenie had 90% immers geen schizofrenie gekregen en daarbij kunnen gunstige omgevingsfactoren een rol hebben gespeeld. Hiermee vormt dit onderzoek een vroege illustratie van de com-

plexiteit van onderzoek naar de invloed van genetische factoren en omgevingsfactoren op het ontstaan van psychiatrische aandoeningen.

Tot 15 jaar geleden richtte het genetisch onderzoek binnen de geneeskunde zich vooral op relatief zeldzame monogenetische aandoeningen. Sindsdien zijn de ontwikkelingen heel snel gegaan. Genetisch onderzoek richt zich nu op alle denkbare aandoeningen en eigenschappen.

Binnen het genetisch onderzoek kunnen we twee hoofdrichtingen onderscheiden. De moleculaire genetica zoekt naar specifieke genen die samenhangen met bepaalde eigenschappen. Bij kwantitatief genetisch onderzoek bestudeert men in welke mate verschillen tussen mensen betreffende een bepaalde eigenschap erfelijk zijn en in welke mate de omgeving deze verschillen beïnvloedt.

In dit artikel gaan wij in op het kwantitatief genetisch onderzoek. Hierbij maakt men veelal gebruik van tweelingstudies om genetische factoren en omgevingsinvloeden te onderscheiden. In het klassieke tweelingonderzoek (Boomsma e.a. 2002; Plomin e.a. 2000) verklaart men verschillen tussen mensen aan de hand van drie factoren: de genen, de gedeelde (gezins)omgeving en de individuspecifieke omgeving.

In het eerste gedeelte van dit artikel lichten we deze begrippen nader toe. Ze zijn van belang om de bevindingen van kwantitatief genetisch onderzoek juist te kunnen interpreteren.

DRIE FACTOREN

De invloed van deze drie factoren bepaalt men aan de hand van het verschil in de mate van overeenkomst tussen één- en twee-eiige tweelingen wat betreft een bepaalde aandoening. Eeneiige tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl twee-eiige tweelingen gemiddeld 50% van hun genen delen, net als andere broers en zussen. Als eeneiige tweelingen meer op elkaar lijken dan twee-eiige, wijst dit op een genetische invloed of erfelijkheid.

Genetische invloeden worden in de literatuur verder onderverdeeld in additieve en non-

additieve. Dit is voor de statistische analyse een noodzakelijk onderscheid. Additieve genetische invloeden verwijzen naar genen waarvan men de invloeden kan optellen. Bij non-additieve genetische invloeden is er ofwel sprake van dominante of recessieve overerving, ofwel van interacties tussen de genen (epistasie). Non-additieve genetische invloeden kan men dus niet 'zomaar' optellen.

Wanneer de overeenkomst tussen één- en twee-eiige tweelingen even groot is, concludeert men juist dat de gedeelde omgeving waarschijnlijk een rol speelt. Zowel één- als twee-eiige tweelingen groeien immers op in dezelfde familieomgeving. De derde component in het model, de niet-gedeelde omgeving, zorgt juist voor verschillen tussen ééneiige tweelingen.

ERFELIJKHEID EN HET DREMPELMODEL

Schizofrenie heeft een erfelijkheid van 80%. In schijnbare contradictie hiermee is het gegeven dat de eeneiige tweelingbroer of -zus van een patiënt met schizofrenie 'maar' in 45% van de gevallen ook schizofrenie heeft. Met andere woorden: het risico op het ontstaan van een stoornis voor verwanten van een aangedane patiënt is niet direct af te leiden uit cijfers over de erfelijkheid. Dit risico berekent men vanuit gegevens over het aantal wel en niet aangedane verwanten, met een gelijke verwantsgraad, van een aangedane patiënt. Hoe meer verwanten ook zijn aangedaan, hoe hoger het risico voor andere verwanten.

Erfelijkheidsschattingen worden op een andere manier berekend en daarbij maakt men gebruik van het drempelmodel (Falconer 1965; Falconer & Mackay 1989) (figuur 1a). Hoewel aandoeningen vaak gezien worden als dichotoom (dat wil zeggen: de stoornis is er wel of ze is er niet) gaat men bij dit model ervan uit dat er per individu wel sprake is van een verschil in kwetsbaarheid (*liability*). Als deze kwetsbaarheid zo groot is dat een drempel (*threshold*) wordt overschreden, heeft het individu de aandoening. Bij een kwetsbaarheid onder de drempel heeft hij of zij de aandoening niet. Elk individu neemt een plaats in op de 'lijn

van kwetsbaarheid', dichterbij of verder van de drempel, hoewel die niet direct te bepalen is.

Als de aandoening multifactorieel (door meerdere genen en meerdere omgevingsfactoren) bepaald is, zoals bijna alle psychiatrische stoornissen, zal de kwetsbaarheid van een populatie 'normaal verdeeld' zijn (zie figuur 1a). De afstand tussen de gemiddelde kwetsbaarheid (piek van de kromme) en de drempel is een maat voor de kwetsbaarheid van de populatie. Bij familieleden, een erfelijk belaste populatie, ligt deze gemiddelde kwetsbaarheid dichterbij de drempel dan die van de algemene populatie, als een aandoening (deels) erfelijk bepaald is (zie figuur 1b).

Van de erfelijk belaste populatie moet de mate van genetische overeenkomst, de graad van verwantheid, bekend zijn. Dan kunnen we de erfelijkheid berekenen met het verschil in afstanden

tussen deze twee gemiddelde kwetsbaarheden van de normale en erfelijk belaste populaties tot de drempel. Hoe groter het verschil, hoe groter de erfelijkheid. Met andere woorden: als de kwetsbaarheid van de erfelijk belaste populatie, in verhouding tot die van de gewone populatie, dichtbij de drempel ligt, is de erfelijkheid hoog.

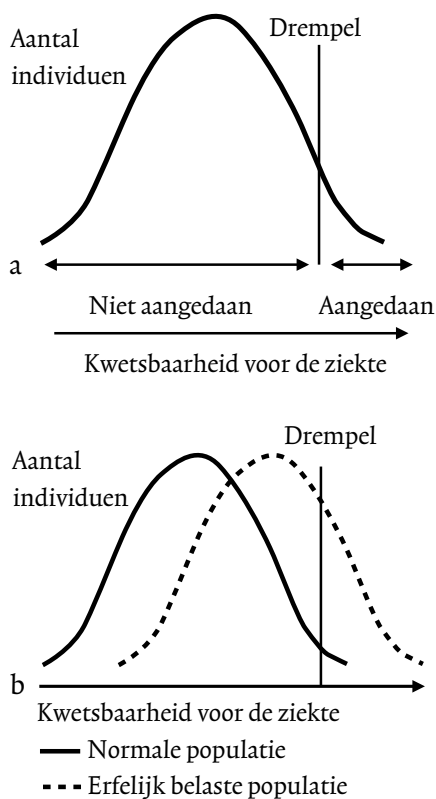
Meer informatie over de methodologie is te vinden in de literatuur (Falconer 1965; Falconer & Mackay 1989; Kendler & Eaves 1986).

ERFELIJKHEID EN BEREKENINGEN

Grove schattingen van de genetische invloeden en omgevingsinvloeden kan men in het tweelingonderzoek verkrijgen door gebruik te maken van de verschillen in correlaties binnen de een- en de twee-eiige tweelingen (Boomsma e.a. 2002; Plomin e.a. 2000). De erfelijkheid kan men eenvoudig berekenen door het verschil te nemen tussen de correlatie van de één-eiige en de correlatie van de twee-eiige tweelingen en die te vermenigvuldigen met twee. De gedeelde omgeving wordt rekenkundig gedefinieerd als de correlatie van de een-eiige tweelingen minus de erfelijkheid. Aangezien erfelijkheid, gedeelde omgeving en niet-gedeelde omgeving altijd optellen tot één, kan men vanuit de vorige gegevens gemakkelijk de waarde voor de niet-gedeelde omgeving berekenen. Ook de invloed van meetfouten komt als gevolg van deze methode bij de niet-gedeelde omgeving terecht. Met geavanceerde statistische technieken zoals *structural equation modeling* (SEM) ofwel *biometrical model fitting* kan men bepalen welke factoren een statistisch significante invloed hebben op het fenotype (Boomsma e.a. 2002; Postuma e.a. 2003).

Met kwantitatief genetisch onderzoek stelt men overigens niet vast welke genen of omgevingsinvloeden precies een rol spelen. Zaken die tot de gedeelde omgeving behoren, zijn bijvoorbeeld de opvoeding, de sociaaleconomische status van het gezin, de schoolomgeving, maar ook een gedeelde intra-uteriene omgeving. Nadat een invloed van de gedeelde omgeving is aangetoond, dient men dus nog aan te tonen welke specifieke

FIGUUR 1 (a) Drempelmodel voor kwetsbaarheid voor ziekte; (b) met verschil tussen algemene populatie (—) en erfelijk belaste populatie (---), naar Falconer (1965).



factoren in die gedeelde omgeving een rol spelen. Waar de erfelijkheid een rol speelt, tracht men middels moleculair genetisch onderzoek de individuele genen te vinden die verantwoordelijk zijn voor deze aandoening.

Samenvattend: de termen 'erfelijkheid', 'gedeelde' en 'niet-gedeelde omgeving', zoals gebruikt in kwantitatief genetisch onderzoek, zijn scherp afgebakende statistisch gedefinieerde begrippen. Het feit dat ze in het dagelijks taalgebruik veel breder worden toegepast, kan gemakkelijk tot verwarring leiden. Verder kunnen we vaststellen dat kwantitatief genetisch onderzoek per definitie gaat over groepen mensen en dat de bevindingen niet direct generaliseerbaar zijn naar een specifiek individu.

In het vervolg van dit artikel geven we een overzicht van de belangrijkste bevindingen van het kwantitatief genetisch onderzoek over de ontwikkeling van de belangrijkste as I-stoornissen. Kinder- en jeugdpsychiatrische aandoeningen alsmede persoonlijkheidsstoornissen laten we daarbij buiten beschouwing. In het laatste deel gaan we in op de betekenis van de gen-omgevingscorrelatie en de gen-omgevingsinteractie en in de discussie wijzen we op enkele beperkingen van de tweelingonderzoeken.

METHODE

Voor dit overzicht verrichtten we literatuuronderzoek naar de (kwantitatieve) genetica van psychiatrische aandoeningen in Medline (1990-2006), met als zoektermen: 'heritability' in combinatie met 'schizophrenia', 'depression', 'alcohol abuse', 'bipolar disorder' en 'anxiety disorder'. We vonden 227 artikelen, die we selecteerden op reviews en meta-analysen, grootte en belang van de studies. Daarnaast zochten we op auteursnaam van de hoofdonderzoekers van enkele grote tweelingcohorten en bekeken we relevante referenties in de gevonden artikelen. Gezien de omvang van het onderwerp pretenderen wij niet dat dit artikel volledig kan zijn wat betreft erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen.

RESULTATEN: ERFELIJKHEID PER STOORNIS

Schizofrenie In de afgelopen 60 jaar werden 14 tweelingstudies en 6 adoptiestudies naar schizofrenie verricht. In alle vond men een erfelijkheid van 60-84% (Kendler 2001; McGuffin e.a. 2002; Sullivan e.a. 2003). In een meta-analyse van 12 studies werd een erfelijkheid van 81% gevonden en een invloed van de gedeelde omgeving van 11% (Sullivan e.a. 2003). De auteurs hypothetiseren op basis van eerdere studies naar risicofactoren voor schizofrenie dat gedeelde omgevingsfactoren hun invloed waarschijnlijk uitoefenen in het begin van het leven. Hierbij kan men denken aan complicaties gedurende de zwangerschap of bevalling.

Bipolaire stoornis Naar de bipolaire stoornis werden ongeveer 15 tweelingstudies gedaan. De meeste waren van beperkte methodologische kwaliteit. Toch waren de resultaten vrij uniform en werd een hoge erfelijkheid van 60-93% gevonden (Kieseppä e.a. 2004; McGuffin e.a. 2003; Smoller & Finn 2003). In deze studies werd geen effect van de gedeelde omgeving gevonden.

Depressie In een meta-analyse selecteerde men op basis van strenge criteria 2 klinische studies en 4 bevolkingsonderzoeken. Men vond een erfelijkheid voor depressie van 37%, een verwaarloosbare invloed van de gedeelde en een invloed van de niet-gedeelde omgeving van 63% (Sullivan e.a. 2000). Het gezamenlijke cohort betrof 21.000 individuen, waardoor er een aanzienlijke statistische power (onderscheidend vermogen) werd verkregen. Dit maakt de afwezige invloed van de gedeelde omgeving een extra pregnant gegeven.

Bij een recent onderzoek onder 42.161 Zweedse tweelingen vond men een erfelijkheid van 42% bij vrouwen en 29% bij mannen in verschillende leeftijdcohorten (Kendler e.a. 2006). In een groot Nederlands-Australisch tweeling- en familieonderzoek met 3472 individuen werd een erfelijkheid voor depressie van 36% gevonden

(Middeldorp e.a. 2005a). Meer nog dan bij schizofrenie is er bij depressie dus een grote invloed van omgevingsfactoren.

Tot slot bleek er geen consistent verschil te zijn in de erfelijkheid voor depressie tussen mannen en vrouwen, terwijl voor vrouwen het risico op het krijgen van een depressie wel aanzienlijk groter is. Met andere woorden: de relatieve invloed van genen en omgeving is voor mannen en vrouwen gelijk. (Sullivan e.a. 2000).

Angststoornissen We vonden weinig kwantitatief genetisch onderzoek naar angststoornissen. In een meta-analyse van 8 tweeling- en familiestudies naar de paniekstoornis en van 2 tweelingstudies naar gegeneraliseerde angststoornis vond men een erfelijkheid van respectievelijk 48 en 32%. Er was geen of een onduidelijke invloed van de gedeelde omgeving (Hettinga e.a. 2001).

In het eerder genoemde Nederlands-Australische tweeling- en familiecohort werd een erfelijkheid van 46% voor de paniekstoornis en/of agorafobie gevonden, van 50% voor de sociale fobie en van 40% voor de gegeneraliseerde angststoornis (Middeldorp e.a. 2005a).

Onderzoek naar sekseverschillen in de genetische architectuur van angststoornissen liet zien dat de mate van invloed van genen in het algemeen ongeveer even groot is bij mannen en vrouwen (Kendler e.a. 2002; Middeldorp e.a. 2005a). Een mogelijke uitzondering hierop is de sociale fobie, waarbij de familiale clustering bij mannen volledig werd verklaard door gedeelde genen, maar bij vrouwen juist door de gedeelde omgeving (Kendler e.a. 2002). Mogelijk spelen echter bij mannen andere genen een rol dan bij vrouwen; dit bleek het geval te zijn bij agorafobie, sociale fobie, situationele fobie en bloedfobie (Kendler e.a. 2002; Middeldorp e.a. 2005a).

Van Grootheest e.a. (2005) concludeerden in een uitgebreide review dat er voor de obsessieve-compulsieve stoornis aanwijzingen zijn dat de erfelijkheid van de symptomen 27-47% is, met de kanttekening dat dit door toekomstig onderzoek verder onderbouwd zou moeten worden.

Bij de posttraumatische stressstoornis bleek de erfelijkheid 38%. De gedeelde omgeving was niet en de niet-gedeelde omgeving voor 62% verantwoordelijk voor de ontwikkeling van symptomen (Stein e.a. 2002).

Alcohol- en drugsmisbruik en -afhankelijkheid In een review beargumenteerde Prescott (2002) dat men in de meest solide onderzoeken een geschatte erfelijkheid voor alcoholmisbruik en -afhankelijkheid vond van 50-60%. Fu e.a. (2002) vonden in een groot cohort van 3360 tweelingparen een erfelijkheid voor alcoholafhankelijkheid van 56%. Volgens een meta-analyse van 50 familie-, adoptie- en tweelingstudies zou de erfelijkheid echter veel lager zijn: 30-36% (Walters 2002). Een verklaring voor dit verschil zou kunnen zijn dat bij ernstiger alcoholmisbruik, en bij mannen, de erfelijkheid hoger blijkt te zijn. In deze studies werd geen of nauwelijks invloed van de gedeelde omgeving gevonden. Dit betekent dat de niet-gedeelde omgeving verantwoordelijk is voor de overige 40-70% van de variatie.

Voor drugsmisbruik en -afhankelijkheid werd eveneens gevonden dat genetische factoren een rol spelen, met schattingen oplopend tot ongeveer 80%; daarnaast lijkt hier de gedeelde omgeving wel een rol te spelen (Kendler e.a. 1999; 2000; Tsuang e.a. 1996; Van den Bree e.a. 1998). Kendler e.a. (2000) vonden bijvoorbeeld dat bij mannen de familiale clustering voor cocaïnemisbruik geheel wordt bepaald door de gedeelde omgeving, terwijl familiale clustering voor cocaïneafhankelijkheid geheel wordt bepaald door genetische factoren.

Rhee e.a. (2003) maakten een onderscheid tussen het beginnen met gebruik van een bepaald middel, het continueren daarvan en problematisch gebruik. Uit hun studie onder adolescenten bleek dat de beginfase door zowel genetische factoren als de gedeelde omgeving wordt beïnvloed. De *peergroup* lijkt dan een belangrijke gedeelde omgevingsfactor. Vervolgens bleek dat problematisch alcoholgebruik alleen werd beïnvloed door genetische factoren en individuspecifieke omgevings-

factoren, terwijl bij problematisch cannabisgebruik de gedeelde omgeving juist wel van invloed blijft. Mogelijk speelt hierbij een rol dat alcoholgebruik in brede lagen van de maatschappij ingeburgerd is, terwijl cannabis meer in subculturen wordt gebruikt. Het al dan niet verkeren in een dergelijke (gedeelde) omgeving heeft dan een sterke invloed op het tot stand komen van de aan-doening.

Comorbiditeit Het is bekend dat de meeste psychiatrische stoornissen vaker samen voorkomen dan op grond van toeval verwacht mag worden. Daarnaast hebben verschillende stoornissen die volgens onze definities niet tegelijkertijd kunnen worden gediagnosticeerd, veelal symptomen gemeenschappelijk. Dit geldt bijvoorbeeld voor schizofrenie en de bipolaire stoornis, of voor de bipolaire stoornis en depressie. Tweelingonderzoek biedt de mogelijkheid om zowel de samenhang van comorbide voorkomende stoornissen te onderzoeken als die van stoornissen met overlappende symptomen.

Een tweelingstudie naar schizofrenie, schizo-affectieve stoornis en manie van Cardno e.a. (2002) liet zien dat een deel van de genetische factoren overeenkomt, maar dat bij schizofrenie en manie ook stoornisspecifieke genen een rol spelen. Bij schizofrenie en manie werd eveneens een gedeeltelijke overlap gevonden in individuspecifieke omgevingsfactoren, terwijl dit niet het geval bleek voor de schizo-affectieve stoornis. In een andere studie vond men ook bij depressie en manie gedeelde genetische factoren en individuspecifieke omgevingsfactoren (McGuffin e.a. 2003). Toch bleek 71% van de genetische variantie voor manie niet gedeeld te zijn met depressie.

Kendler e.a. (2003) onderzochten de genetische samenhang tussen depressie, angststoornissen, antisociaal gedrag, gedragsstoornis, alcoholafhankelijkheid en drugsmisbruik en -afhankelijkheid. Zij vonden twee genetische factoren: één bleek van invloed op de aanleg voor internaliserende en de ander op die voor externaliserende stoornissen. Er werd aanzienlijk minder

overlap gevonden in de invloed van omgevingsfactoren. Een model waarin specifiek naar de samenhang tussen de angststoornissen en depressie werd gekeken, liet vervolgens zien dat er binnen de internaliserende stoornissen ook twee verschillende genetische factoren zijn met invloed op stoornissen gekenmerkt door respectievelijk *anxiousness-misery* en *fear*. Deze belangwekkende bevindingen zijn inmiddels gerepliceerd in ander onderzoek (Hetteema e.a. 2005; Hicks e.a. 2004).

In de studies naar comorbiditeit waren de schattingen voor erfelijkheid en omgevingsinvloeden vergelijkbaar met die in de eerder besproken onderzoeken naar enkelvoudige stoornissen. Ook in de studies waarin meerdere stoornissen werden onderzocht, werd veelal geen significant effect gevonden van de gedeelde omgeving, hoewel de statistische power om dit te detecteren in dergelijke studies hoger is. Een uitzondering hierop zijn sociale fobie en paniekstoornis, waarbij de gedeelde omgeving rond de 10% van de variantie bleek te verklaren (Hetteema e.a. 2005; Kendler e.a. 2003).

Er lijkt te gelden dat genetische factoren samenhangen met de ontwikkeling van meerdere stoornissen, maar dat niet-gedeelde omgevingsfactoren veel specifiek gekoppeld zijn aan bepaalde stoornissen.

Beperkingen Uit deze inventarisatie van de erfelijkheid van een aantal belangrijke psychiatrische aandoeningen blijkt dat vooral genen en de niet-gedeelde omgeving een grote rol spelen bij het ontstaan ervan. Bij de besproken studies ging men uit van additieve modellen. Hierin zijn de gen-omgevingscorrelatie en -interactie niet meegenomen.

Wat houden deze begrippen in en op welke wijze vullen ze het in het voorgaande geschetste beeld aan?

GEN-OMGEVINGSCORRELATIE

We spreken van een zogenaamde gen-omgevingscorrelatie wanneer de genen de blootstelling van het individu aan een bepaalde omgeving bepalen (Eaves 1987; Kendler & Eaves 1986; Plomin e.a. 2000). Daarbij onderscheidt men drie typen.

Het eerste type is de passieve gen-omgevingscorrelatie. Kinderen van ouders met een alcoholafhankelijkheid hebben van die ouders de genetische aanleg daarvoor geërfd. Daarbij groeien ze op in een omgeving waar alcohol wordt gebruikt en de blootstelling dus groot is.

Het tweede type is de reactieve gen-omgevingscorrelatie. Hiervan is sprake als de omgeving reageert op de genetische aanleg van een individu. Een voorbeeld kan zijn dat iemand met het syndroom van Asperger zich sociaal onhandig gedraagt en op school gepest wordt.

Het derde type ten slotte is de actieve gen-omgevingscorrelatie. Hierbij zorgt de genetische aanleg ervoor dat iemand een bepaalde omgeving opzoekt of creëert. Mensen met een verhoogd genetisch risico op depressie blijken bijvoorbeeld ook een genetisch verhoogde kans te hebben op het doormaken van stressvolle negatieve gebeurtenissen (*life events of SLE's*), zoals verlies van baan, scheiding of relatiebreuk, overvallen worden en financiële problemen (Kendler & Karkowski-Shuman 1997). Dezelfde genetische aanleg is verantwoordelijk voor het verhoogde risico op enerzijds de depressie en anderzijds de *SLE's*.

In een recente review toonde men enkele gen-omgevingscorrelaties aan. Het blijkt dat een aantal omgevingsfactoren die voor de ontwikkeling belangrijk zijn, zoals ernstige gebeurtenissen, opvoedingsstijl, 'verkeerde vrienden' en sociale steun, deels worden beïnvloed door genetische factoren. De erfelijkheid hiervan bedroeg 15-35% (Kendler & Baker 2007).

Een reactieve gen-omgevingscorrelatie zou mede kunnen verklaren waarom er in de eerdergenoemde tweelingstudies weinig invloed werd gevonden van de gedeelde omgeving. De opvoedingsomgeving is mogelijk niet volledig identiek

voor kinderen uit hetzelfde gezin, maar zou deels afhankelijk kunnen zijn van hun eigen genetische aanleg. Met andere woorden: behoort opvoeding wel tot de omgeving die kinderen delen?

GEN-OMGEVINGSINTERACTIE

Een tweede vorm van onderlinge beïnvloeding van genen en omgeving is de gen-omgevingsinteractie. Hierbij bepaalt de omgeving of iemands genetische kwetsbaarheid tot uiting komt. Anders gezegd: de gevoeligheid voor specifieke omgevingsfactoren wordt bepaald door iemands genetische kwetsbaarheid.

Een goed voorbeeld is fenyketonurie, een 100% erfelijke aandoening. Alle pasgeborenen met twee aangedane genen zullen bij inname van bepaalde eiwitten binnen enkele jaren cognitieve achteruitgang vertonen. Indien we de omgeving echter aanpassen door een dieet, zal de ziekte niet tot expressie komen. Hoewel de aandoening voor 100% erfelijk is, is er dus een grote invloed van omgevingsfactoren op het ontstaan ervan.

Bij de interpretatie van de resultaten van tweeling- of adoptieonderzoek is het van belang om te weten dat het aandeel van de beschreven interacties op het fenotype niet direct in de resultaten tot uiting komt. Alleen bij onderzoek van een specifieke interactie wordt deze zichtbaar in de resultaten (o.a. Posthuma e.a. 2003; Purcell 2002). Zo valt de interactie tussen gen en gedeelde omgeving in kwantitatief genetisch onderzoek onder erfelijke invloeden. De interactie tussen gen en niet-gedeelde omgeving valt onder de niet-gedeelde omgeving. Dit zou kunnen verklaren waarom er in de meeste onderzoeken slechts weinig invloed van de gedeelde omgeving gevonden wordt.

Een mogelijkheid om de interactie gen-gedeelde omgeving te onderzoeken is door tweelingparen te vergelijken die wel of niet gezamenlijk werden opgevoed. Indien er sprake is van een interactie tussen gen en gedeelde omgeving, zouden eenige tweelingen die gescheiden zijn opgegroeid minder op elkaar lijken dan eenige twee-

lingen die samen zijn opgegroeid. Bouchard en McGue (1990) onderzochten op deze wijze persoonlijkheidskenmerken en vonden geen significante verschillen in correlatie tussen de gescheiden en de niet-gescheiden opgegroeide tweelingen. In deze relatief kleine studie werden dus geen aanwijzingen gevonden voor een invloed van gen-gedeeldeomgevingsinteractie op de ontwikkeling van persoonlijkheidskenmerken.

Een andere mogelijkheid om gen-omgevingsinteractie te onderzoeken is door de erfelijkheid van een eigenschap te vergelijken in verschillende omgevingen. Een religieuze opvoeding, in combinatie met actief kerkbezoek bij jongeren, leidt tot een gemiddeld lagere score op de schalen voor *sensation seeking* (met name de subschaal *disinhibition*) in vergelijking met andere jongeren. Het blijkt echter dat deze opvoeding tevens leidt tot een lagere erfelijkheid van *disinhibition* (Boomsma e.a. 1999). Met andere woorden, de omgevingsfactor 'religieuze opvoeding' heeft de invloed van de genen op het veroorzaken van het fenotype *disinhibition* verminderd. Variatie in het fenotype wordt dan in sterkere mate door omgevingsinvloeden bepaald.

In een andere studie bleek dat een huwelijk of een andere langer durende stabiele relatie de erfelijkheid van depressie verminderde. Bij alleenstaanden onder de 31 jaar was de erfelijkheid van depressie 42% en daarboven 51%. Voor gehuwden was de erfelijkheid voor depressie 29%. Het huwelijk reduceert dus het effect van een aangeboren gevoeligheid om depressief te worden en verhoogt het aandeel van de omgeving op het ontstaan van de depressie.

GENEN, OMGEVING EN URBANICITEIT

Gen-omgevingscorrelatie en/of -interactie zouden ook een rol kunnen spelen bij het verklaren van de relatie tussen urbaniciteit en de incidentie van schizofrenie, die is gevonden in bevolkingsonderzoek (o.a. Pedersen & Mortensen 2001). Opgroeien in de hoofdstad verhoogt, in vergelijking met opgroeien in een rurale omgeving, het risico op schizofrenie met een factor 2,75.

Allereerst is er de mogelijkheid dat genetisch kwetsbare mensen naar de stad trekken. Er is in dit geval geen direct causaal verband. Deze *social-drift*-hypothese veronderstelt een gen-omgevingscorrelatie waarbij de trek naar de stad gedicteerd wordt door dezelfde genen die ook het risico op schizofrenie verhogen. Een tweede mogelijkheid, ook wel de *breeder*-hypothese genoemd, veronderstelt dat de urbane omgeving factoren omvat die het risico op schizofrenie verhogen. In dit geval is er wel een causaal verband. Daarbij denkt men onder andere aan toxische invloeden, zoals obstetrische complicaties, infecties, dieet, blootstelling aan toxische stoffen, kleine leefruimten, borstvoeding en sociale klasse (Freeman 1994; Mortensen 2000). De laatste mogelijkheid is dat er een causaal verband is, maar dat er ook een genetische kwetsbaarheid moet zijn. In dit geval gaat het om een gen-omgevingsinteractie. Een combinatie van deze mechanismen is uiteraard ook mogelijk.

Onderzoek in Deense bevolkingsregisters heeft laten zien dat het risico op het ontstaan van schizofrenie ook verhoogd is bij kinderen die weliswaar geboren zijn op het platteland, maar wier gezin kort voor hun geboorte vanuit de stad naar het platteland is verhuisd (Pedersen & Mortensen 2006). Dit laat zien dat de mogelijkheid van gen-omgevingscorrelatie zeker niet is uitgesloten. In dat geval verhogen dezelfde genen bij de kinderen het risico op schizofrenie en bij de ouders de kans om in ieder geval een deel van hun leven te wonen in een urbane omgeving. Een causaal verband is echter evenmin uitgesloten. De blootstelling van de ouders aan toxische stoffen in de grote stad zou tot een verhoogd risico op de ontwikkeling van schizofrenie bij de toekomstige vrucht kunnen leiden. Ook andere omgevingsinvloeden zouden het verhoogde risico kunnen verklaren.

DISCUSSIE

In dit artikel gaven wij een overzicht van de voor de clinicus relevante begrippen om een beter inzicht te krijgen in de betekenis van de kwantitatieve genetica. Uit ons literatuuroverzicht blijkt

dat de rol van genetische kwetsbaarheid het grootst is bij schizofrenie en bipolaire stoornissen, met schattingen voor de erfelijkheid van rond de 80%. Daarnaast blijkt de rol van genetische factoren eveneens aanzienlijk bij middelenmisbruik of -afhankelijkheid, hoewel de schattingen daarvoor per studie en per middel nogal uiteenlopen. Ook bij angststoornissen en depressie speelt erfelijkheid een rol, maar duidelijk in mindere mate, met schattingen van 40-50%.

De gedeelde omgeving blijkt in het algemeen in dit type onderzoek niet of nauwelijks van belang te zijn bij het ontstaan van deze stoornissen. Uitzonderingen hierop zijn schizofrenie, waarbij men veronderstelt dat pre- of perinatale omstandigheden een rol spelen, en middelenmisbruik- of afhankelijkheid, waarbij de invloed van de (gedeelde) peergroep en de beschikbaarheid van een specifiek middel van belang kunnen zijn bij het ontstaan van de stoornis.

Uit studies naar comorbide stoornissen blijkt dat de genetische factoren voor verschillende stoornissen gedeeltelijk overlappen, terwijl dit veel minder het geval is voor de niet-gedeelde omgevingsfactoren. Het is nog onvoldoende bekend in hoeverre gen-omgevingscorrelatie of -interactie een rol speelt bij de totstandkoming van het fenotype. Dit dient in de toekomst nader te worden onderzocht.

Het feit dat in kwantitatief genetisch onderzoek weinig invloed wordt gevonden van de gedeelde omgeving is mogelijk deels toe te schrijven aan het bestaan van reactieve gen-omgevingscorrelaties. Daarbij wordt de omgeving mede beïnvloed door de genetische aanleg van het individu. Ook het bestaan van gen-gedeeldeomgevingsinteracties wordt in kwantitatief genetisch onderzoek mogelijk onderschat, doordat men hierbij deze effecten exclusief toeschrijft aan de erfelijkheid.

Beperkingen tweelingonderzoek Bij het berekenen van de erfelijkheid in het tweelingonderzoek doet men een aantal aannamen. De eerste aanname is dat tweelingen representatief zijn

voor de algemene bevolking. Hier is in het verleden aan getwijfeld. Zo is gesuggereerd dat de intieme relatie tussen tweelingen ertoe leidt dat zij minder relaties hebben met anderen. Dit zou bijvoorbeeld blijken uit het feit dat zij minder vaak trouwen of meer problemen hebben in het huwelijk (Clark & Dickman 1984; Zazzo 1976). Het is ook denkbaar dat tweelingen door slechtere prenatale condities, met als gevolg een lager geboortegewicht en meer vroeggeboorten, een hogere kans hebben op ziektes. Onderzoek waarbij men tweelingen met eenlingen vergeleek, liet echter nauwelijks verschillen zien in bijvoorbeeld alcoholmisbruik, depressie, somatisatie en paniekstoornis of fobische klachten (o.a. Andrew e.a. 2001; De Geus e.a. 2001; Kyvik e.a. 2000; Kendler e.a. 1995; Middeldorp e.a. 2005b).

Een tweede aanname is dat de mate waarin één- en twee-eiige tweelingen omgevingsfactoren delen gelijk is. Indien de eeneiige tweelingen monochoriaal of monoamniotisch zijn, is er prenatiaal echter sprake van een andere gedeelde omgeving dan bij twee-eiige tweelingen. Om het mogelijke effect hiervan te beoordelen, kan men kijken naar verschil tussen eeneiige tweelingen met een verschillende prenatale chorale of amniotische situatie. Ook is het mogelijk dat de gedeelde omgeving voor één- en twee-eiige tweelingen verschilt omdat éeneiige tweelingen anders benaderd worden dan twee-eiige, door bijvoorbeeld familie en vrienden. Dit is onderzocht in een groep tweelingen die na hun geboorte onterecht als één of twee-eiig werden bestempeld. Het bleek dat verkeerd bestempelde tweelingen zich wat betreft gelijkenis, onder andere op de domeinen neuroticisme, angst en depressie, gedroegen als hun daadwerkelijke 'eigheid' en niet als hun verkeerd bestempelde 'eigheid' (Kendler e.a. 1994). De auteurs concluderen dat de benadering van tweelingen, of ze nu één- of twee-eiig zijn, geen invloed heeft op de mate waarin ze op elkaar lijken.

Een derde aanname bij dit type onderzoek is dat de schattingen niet worden beïnvloed door assortatieve mating (Plomin e.a. 2000): partners lijken meer op elkaar voor bepaalde eigenschappen, in

dit geval psychiatrische stoornissen, dan men op grond van kans zou verwachten. Dit kan veroorzaakt worden doordat mensen elkaar uitkiezen op basis van die gelijkenis, maar er kan ook een indirecte samenhang zijn doordat mensen elkaar uitkiezen op basis van eigenschappen die samenhangen met de aandoening, bijvoorbeeld sociaaleconomische status of persoonlijkheid. Assortative mating kan de schattingen van de genetische invloeden en de omgevingsinvloeden beïnvloeden en men zou hiervoor dus moeten corrigeren. Bij psychiatrische stoornissen lijkt dit echter geen grote invloed te hebben op de schattingen (Maes e.a. 1998; Van Grootheest e.a. 2008).

Voorts moeten we opmerken dat erfelijkheidsschattingen uit de verschillende onderzoeken tijds- en omgevings specifiek zijn, en dus niet generaliseerbaar naar andere populaties.

Ten slotte heeft dit onderzoek betrekking op de genen zoals die van de ouders worden geërfd, maar niet op de genen die na de conceptie gemodificeerd zijn. Het wordt steeds duidelijker dat via verschillende processen, onder andere methylering en imprinting, de transcriptie van het DNA verandert gedurende het leven en veel minder statisch is dan men eerder aannam (McGuffin e.a. 2002). Deze invloeden zullen er juist voor zorgen dat eenige tweelingen verschillen en zullen dus niet tot de erfelijkheid gerekend worden. Er is zelfs een eenige tweeling bekend waarvan de één mannelijk en de ander vrouwelijk is, één met chromosomen X en Y en de ander met alleen X, het syndroom van Turner (Wachtel e.a. 2000).

BESLUIT

Uiteindelijk is het doel van genetisch onderzoek om de verschillende genen en omgevingsinvloeden te identificeren, zodat men behandeling of preventie hier specifiek op kan richten. Zoals eerder aangegeven, is het bestuderen van specifieke genen voorbehouden aan de moleculaire genetica. Dit blijkt bij psychiatrische aandoeningen een complexe opdracht. Verbanden die men in een bepaalde populatie vond tussen genen en aan-

doeningen, worden veelal niet gerepliceerd in vervolgonderzoeken. Bij het fenotype zijn veel verschillende genen betrokken, die bovendien ieder afzonderlijk niet noodzakelijk zijn voor de expressie van het fenotype.

Een eventuele interactie tussen genen onderling, en tussen genen en omgeving, zou een verdere complicatie kunnen zijn. Onderzoek waarbij het samenspel tussen specifieke genen en specifieke omgevingsfactoren wordt onderzocht, lijkt op dit moment veelbelovend. Zo vonden Caspi e.a. (2003) in een veel gerefereerde studie dat het lengtepolymorfisme van het serotoninetransportgen van invloed is op de gevoeligheid van het individu voor ernstige gebeurtenissen. Deze bevinding is gerepliceerd door Kendler e.a. (2005), maar niet door bijvoorbeeld Surtees e.a. (2006).

Een volgend probleem is dat psychiatrische fenotypen mogelijk onvoldoende specifiek gedefinieerd zijn om er gemakkelijk genetisch onderzoek naar te kunnen doen. Sommigen pleiten daarom voor de bestudering van endofenotypen, meetbare componenten die als het ware tussen de aandoening (fenotype) en het genotype in staan, in plaats van onderzoek aan de aandoening zelf. Als voorbeeld geldt onderzoek naar het functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (Gottesman & Gould 2003).

Anderen pleiten ervoor om onderzoek te doen naar dimensies in plaats van naar categoriële data zoals de huidige DSM-diagnosen, omdat het niet voor de hand ligt dat er een één-op-éénrelatie is tussen risicogenen en de stoornissen zoals gedefinieerd in de DSM (Charney e.a. 2002). Gezien de omvang van het genetische onderzoek naar psychiatrische aandoeningen zijn hier in de komende jaren nog belangrijke ontwikkelingen te verwachten.

LITERATUUR

- Andrew, T., Hart D.J., Snieder H., e.a. (2001). Are twins and singletons comparable? A study of disease-related and lifestyle characteristics in adult women. *Twin Research*, 4, 464-477.
- Boomsma, D.I., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature reviews genetics*, 3, 873-882.
- Boomsma, D.I., de Geus, E.J.C., van Baal, G.C., e.a. (1999). A religious upbringing reduces the influence of genetic factors on disinhibition: evidence for interaction between genotype and environment on personality. *Twin Research*, 2, 115-125.
- Bouchard, T.J., & McGue, M. (1990). Genetic and rearing environmental influences on adult personality: an analysis of adopted twins reared apart. *Journal of Personality*, 58, 263-292.
- Bree, M.B. van den, Johnson, E.O., Neale, M.C., e.a. (1998). Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence*, 52, 231-41.
- Cardno, A.G., Rijsdijk, F.V., Sham, P.C., e.a. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 539-545.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., e.a. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Charney, D.S., Barlow, D.H., Botteron, K., e.a. (2002). Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system. In D.J. Kupfer, M.B. First & D.A. Regier (Red.), *A research agenda for DSM-V* (pp. 31-85). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Clark, P.M., & Dickman, Z. (1984). Features of interaction in infant twins. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 33, 165-171.
- Eaves, L.J. (1987). Including the environment in models for genetic segregation. *Journal of Psychiatric Research*, 21, 639-647.
- Falconer, D.S. (1965). The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*, 29, 51-76.
- Falconer, D.S., & Mackay, T.F.C. (1989). *Introduction to quantitative genetics*. Essex: Longman Group.
- Freeman, H. (1994). Schizophrenia and city residence. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 164 (Suppl. 23), 39-50.
- Fu, Q., Heath, A.C., Bucholz, K.K., e.a. (2002). Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence; contribution of antisocial personality disorder in men. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1125-1132.
- Geus, E.J. de, Posthuma, D., IJzerman, R.G., e.a. (2001). Comparing blood pressure of twins and their singleton siblings: being a twin does not affect adult blood pressure. *Twin Research*, 4, 385-391.
- Gottesman, I.I., & Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Groothest, D.S. van, Cath, D.C., Beekman, A.T., e.a. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research & Human Genetics*, 8, 450-458.
- Groothest D.S. van, van den Berg, S.M., Cath, D.C., e.a. (2008). Marital resemblance for obsessive-compulsive, anxious and depressive symptoms in a population-based sample. *Psychological Medicine*, 27, 1-10.
- Heston, L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared apart children of schizophrenic mothers. *The British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1568-1578.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., Meyers, J.M., e.a. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 62, 182-189.
- Hicks, B.M., Krueger, R.F., Iacono, W.G., e.a. (2004). Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 922-828.
- Kendler, K.S. (2001). Twin studies of psychiatric illness: an update. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1005-1014.
- Kendler, K.S., & Baker, J.H. (2007). Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychological Medicine*, 37, 615-626.
- Kendler, K.S., & Eaves, L.J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *The American Journal of Psychiatry*, 143, 279-289.
- Kendler, K.S., & Gardner, C.O. (1997). The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychological Medicine*, 27, 411-419.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O., e.a. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 109-114.
- Kendler, K.S., Jacobson, K.C., Meyers, J., e.a. (2002). Sex differences in genetic and environmental risk factors for irrational fears and phobias. *Psychological Medicine*, 32, 209-217.
- Kendler, K.S., & Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of expo-

- sure to the environment? *Psychological medicine*, 27, 107-117.
- Kendler, K.S., Karkowski, L., & Prescott, C.A. (1999). Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 368-376.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Neale, M.C., e.a. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry*, 57, 261-269.
- Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., e.a. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 529-535.
- Kendler, K.S., Martin, N.G., Heath, A.C., e.a. (1995). Self-report psychiatric symptoms in twins and their nontwin relatives: are twins different? *American Journal of Medical Genetic*, 60, 588-591.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., e.a. (1994). Parental treatment and the equal environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Psychological Medicine*, 24, 579-590.
- Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., e.a. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 60, 929-937.
- Kiesepää, T., Partonen, T., Haukka, J., e.a. (2004). High concordance of bipolar disorder in a nationwide sample of twins. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1814-1821.
- Kyvik, K.O., Bache, I., Green, A., e.a. (2000). No association between birth weight and type 1 diabetes mellitus - a twin-control study. *Diabetic Medicine*, 17, 158-162.
- Maes, H.H., Neale, M.C., Kendler, K.S., e.a. (1998). Assortative mating for major psychiatric diagnoses in two population-based samples. *Psychological Medicine*, 28, 1389-1401.
- McGuffin, P., Owen, M.J., & Gottesman, I.I. (Red.). (2002). *Psychiatric genetics & genomics*. (pp. 20-21). New York: Oxford University Press.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., e.a. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 497-502.
- Middeldorp, C.M., Birley, A.J., Cath, D.C., e.a. (2005a). Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 609-615.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., Vink J.M., e.a. (2005b). Twin and genetic effects on life events. *Twin Research & Human Genetics*, 8, 224-231.
- Mortensen, P.B., (2000). Urban-rural differences in the risk for schizophrenia. *International Journal of Mental Health*, 29, 101-110.
- Pedersen, C.B., & Mortensen, P.B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1039-1046.
- Pedersen, C.B., & Mortensen, P.B. (2006). Are the cause(s) responsible for the urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *American journal of epidemiology*, 163, 971-978.
- Plomin, R., DeFries, J.C.G., McClearn, E., e.a. (2000). *Behavioral Genetics (4de druk)*. (pp. 61-92, 246, 309-314) New York: Worth and Freeman.
- Posthuma, D., Beem, A.L., de Geus, E.J., e.a. (2003). Theory and practice in quantitative genetics. *Twin Research*, 6, 361-376.
- Prescott, C.A. (2002). Sex differences in the genetic risk for alcoholism. *Alcohol Research & Health*, 26, 264-273.
- Purcell, S. (2002). Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis. *Twin research*, 5, 554-571.
- Rhee, S.H., Hewitt, J.K., Young, S.E., e.a. (2003). Genetic and environmental influences in substance initiation, use and problem use in adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1256-1264.
- Smoller, J.W., & Finn, C.T. (2003). Family, twin and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C*, 123C, 48-58.
- Stein, M.B., Jang, K.L., Taylor, S., e.a. (2002). Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1675-1681.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., & Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187-1192.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). The genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-1562.
- Surtees, P.G., Wainwright, N.W., Willis-Owen, S.A., e.a. (2006). Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 59, 224-229.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., e.a. (1996). Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 473-477.
- Wachtel, S.S., Somkuti, S.G., & Schinfeld, J.S. (2000). Monozygotic twins of opposite sex. *Cytogenetics & Cell Genetics*, 91, 293-295.
- Walters, G.D. (2002). The heritability of alcohol abuse and dependence:

a meta-analysis of behavior genetic research. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 28, 557-84.

Zazzo, R. (1976). The twin condition and the couple effects on personality development. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 25, 343-352.

AUTEURS

M. SWETS is als psychiater verbonden aan Arkin GGZ, Amsterdam.

C.M. MIDDELDORP is als universitair docent verbonden aan de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit

Amsterdam en als kinder- en jeugdpsychiater i.o. aan de Bascule, Amsterdam.

R.A. SCHOEVERS is als opleider psychiatrie en hoofd van de afdeling opleiding en onderzoek verbonden aan Arkin GGZ, Amsterdam.

Correspondentieadres: M. Swets, Mentrum GGZ, Frederik Hendrikstraat 47, 1052 HK Amsterdam.

E-mail: marije.swets@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-5-2009.

SUMMARY

Heritability and environment in psychiatric disorders. – M. Swets, C.M. Middeldorp, R.A. Schoevers –

BACKGROUND In recent years quantitative genetic research has addressed all the major psychiatric disorders. In order to interpret the results of this type of research one needs to be aware of its potential and its limitations.

AIM To discuss the basic concepts and the main results of quantitative genetic research and to consider how this can help us to better understand the aetiology of psychiatric disorders.

METHODS Using Medline (1990-February 2006) we reviewed the literature on the subject of quantitative genetic and psychiatric disorders. In addition we studied the standard books on the subject.

RESULTS A fairly large number of psychiatric disorders, namely about 30 to 85%, can be inherited. In addition, the non-shared environment has a considerable influence on the phenotype. The influence of the shared environment seems to have only a limited influence or it is totally absent. The results of quantitative genetic research are specific to a particular time or environment and therefore may not be applicable to other populations. There may be a correlation or interaction between genetic factors and the environment while the phenotype is being formed. However, because of the analytical methods used, this is only partly visible in the results.

CONCLUSION Quantitative genetic research has made an impressive contribution to our knowledge about the heritability of psychiatric disorders. By definition quantitative genetic research always provides information about environmental influences.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 651-663]

KEY WORDS genetics, heritability, non-shared environment, shared environment