

Genetische factoren bij eetstoornissen

Het is nog onvoldoende bekend waarom mensen eetstoornissen ontwikkelen. Wel is gebleken dat er niet één oorzaak is, maar dat verschillende factoren een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekten. Eén van deze factoren is erfelijkheid. In dit proefschrift hebben we meerdere studies uitgevoerd om meer te leren over de rol van erfelijkheid en genen in relatie tot eetstoornissen.

Eetstoornissen hebben grote negatieve gevolgen op het leven van mensen die eraan lijden en van mensen in hun omgeving. De mortaliteit van deze stoornissen is hoog en de prognose is slecht. Deze ziekten worden gekenmerkt door een grote kans op terugval na behandeling en een groot deel van de patiënten met een eetstoornis is vier tot tien jaar later nog niet hersteld. In het handboek voor psychiatrische stoornissen (DSM-IV) worden drie eetstoornisdiagnoses onderscheiden, namelijk anorexia nervosa, boulimia nervosa en eetstoornis niet anderszins omschreven (zie kader). Het grootste deel van de eetstoornispatiënten (ongeveer 60%) behoort tot deze laatste groep.

Anorexia nervosa wordt gekenmerkt door ernstig ondergewicht, een intense angst voor gewichtstoename en een gestoorde beleving van gewicht of lichaamsvorm. *Anorexia nervosa* wordt onderverdeeld in twee subtypes: het beperkende type en het eetbuien/purgerende type. In tegenstelling tot het eetbuien/purgerende type, zijn personen met het beperkende type niet geregeld bezig met eetbuien of purgerende maatregelen, zoals zelf-opgewekt braken of het misbruik van laxemiddelen.

Belangrijke symptomen van *boulimia nervosa* zijn het herhaaldelijk optreden van eetbuien (gemiddeld 2x per week in de afgelopen 3 maanden) gevolgd door inadequaat compensatoir gedrag (zoals braken, misbruiken van laxemiddelen en overmatig bewegen) om de toename in gewicht te voorkomen. Bovendien wordt het oordeel over zichzelf in onevenredige mate bepaald door lichaamsvormen en/of gewicht. Bij *boulimia nervosa* wordt een onderscheid gemaakt tussen het purgerende type (regelmatig bezig met o.a. zelfopgewekt braken of misbruik van laxemiddelen) en het niet-purgerende type (andere inadequate compensatoire gedragingen zoals vasten of overmatige lichaamsbeweging worden toegepast).

De groep patiënten met een *eetstoornis niet anderszins omschreven* bestaat uit: 1. personen die niet voldoen aan één van de criteria voor anorexia of *boulimia nervosa*; 2. personen die een combinatie hebben van criteria van zowel anorexia als *boulimia nervosa*; 3. personen met een eetbuistoornis, gekenmerkt door herhaaldelijke episodes van eetbuien (gemiddeld twee keer per week in de afgelopen 6 maanden) in afwezigheid van inadequaat compensatoir gedrag.

Er is veel overlap in de symptomen van de verschillende eetstoornissen. Zo worden verschillende vormen van eetgestoord gedrag en attitudes gedeeld tussen eetstoornissen, zoals bijvoorbeeld de rol die lichaamsvorm en gewicht spelen in de manier waarop men zichzelf beoordeelt en zelfopgewekt braken. Daarnaast is het niet ongebruikelijk dat mensen tijdens hun leven voldoen aan verschillende eetstoornisdiagnoses. Over risicofactoren is bekend dat het vrouwelijk geslacht, zwaarlijvigheid in

de kindertijd, ernstige bezorgdheid over gewicht en lichaamsvorm, negatieve zelf-evaluatie (laag zelfvertrouwen), lijnen, perfectionisme en mogelijk impulsiviteit betrokken zijn bij het ontstaan van eetstoornissen.

Het menselijk lichaam bestaat uit verschillende weefsels (huid, spier, bloed, vet etc.), die opgebouwd zijn uit cellen. In iedere celkern ligt het erfelijk materiaal (DNA) verdeeld over 23 chromosoomparen opgeslagen. Een gen bestaat uit een stukje DNA binnen een chromosoom en draagt de informatie voor een specifieke erfelijke eigenschap in een cel. Alle genen samen bepalen het functioneren van de cellen waaruit de mens is opgebouwd. Genen zijn grotendeels volledig identiek tussen mensen, maar er is ook variatie. Deze variatie kan de functie van het gen beïnvloeden, maar dat hoeft niet.

Studie opzet

In dit proefschrift wordt een serie studies beschreven waarin de verschillende aspecten van genetica van eetstoornissen onderzocht worden. In totaal zijn drie verschillende studie populaties gebruikt om de onderzoeken in uit te voeren. Allereerst de ‘Genetics of Eating Disorders’ (GenED) populatie, bestaande uit een grote groep Nederlandse eetstoornispatiënten. De tweede studiepopulatie bestaat uit tweelingen en hun familieleden van het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Als derde is een populatie van volwassen Nederlandse vrouwen zonder een eetstoornis gebruikt.

Overzicht ander onderzoek naar genetische achtergrond eetstoornissen

Hoofdstuk 2 is een overzichtsartikel van studies naar de genetische achtergrond van eetstoornissen die zijn uitgevoerd tot en met 2005. Familie studies laten zien dat anorexia

en boulimia nervosa vaak binnen bepaalde families voorkomen. Daarnaast is het risico op het krijgen van zowel anorexia als boulimia nervosa verhoogd in familieleden van personen die één van beide stoornissen hebben. In tweelingstudies worden de overeenkomsten en verschillen tussen ééneiïge (genetisch identiek) en tweeeiïge (genetisch gezien 50% gelijk) tweelingparen gebruikt om te berekenen hoe groot de erfelijke en omgevingsinvloeden zijn voor een bepaalde aandoening. Uit deze studies blijkt dat 48 tot 76% van de individuele variatie in anorexia nervosa verklaard wordt door genetische factoren, voor boulimia nervosa ligt dit percentage tussen de 30 en 83%.

Om chromosomale locaties op te sporen waarin zich nog onbekende belangrijke genen bevinden die het ontstaan van anorexia en boulimia nervosa kunnen verklaren, zijn zogenoemde koppelingsstudies uitgevoerd. Dergelijke koppelingsstudies worden gedaan binnen families waarin de ziekte vaker voorkomt, bijvoorbeeld in aangedane broer en/of zusparen. Omdat 50% van het DNA tussen broers en zussen gelijk is, is de verwachting dat zodra beide zussen anorexia nervosa hebben ze ook genvarianten zullen delen die anorexia nervosa veroorzaken. Door heel veel van dit soort paren uit verschillende families te onderzoeken kan er worden bekeken welk deel van het DNA door al deze paren vaker gedeeld wordt dan wat op basis van toeval wordt verwacht. Zo kunnen er bepaalde chromosomale gebieden worden gevonden die ‘gekoppeld’ zijn aan de ziekte. In eerder uitgevoerde koppelingsstudies is voor anorexia nervosa bewijs voor koppeling gevonden in gebieden op chromosoom 1, 2, 4, en 13, en voor boulimia nervosa op chromosoom 10 en 14.

Associatie studies worden uitgevoerd om te onderzoeken of een specifiek gen, waarvan wordt gedacht dat het een rol speelt bij een bepaalde ziekte, ook werkelijk

betrokken is bij deze ziekte. In deze studies wordt onderzocht of varianten van dit gen vaker voorkomen bij een groep aangedane personen (patiëntengroep) in vergelijking tot een groep niet-aangedane personen (controlegroep). In dat geval is er sprake van associatie. Er zijn veel associatiestudies uitgevoerd in de verschillende eetstoornissen. Doordat in de meeste uitgevoerde associatie studies in eetstoornissen kleine patiënten- en controlegroepen zijn onderzocht, zijn er veel tegenstrijdige resultaten gevonden. Op basis van grotere associatiestudies lijken serotonine receptor 1D, opioïd receptor D1 en brain-derived neurotrophic factor geassocieerd te zijn met eetstoornissen.

Vergelijkbaarheid vragenlijst eetgestoord gedrag

In *hoofdstuk 3* wordt een methode beschreven om de vergelijkbaarheid van een meetinstrument (vragenlijst/interview) tussen groepen (op basis van geslacht, leeftijd etc.) te onderzoeken. Als toepassing van deze methode werd onderzocht of mannen en vrouwen de ‘disordered eating behavior’ (DEB)-schaal op dezelfde wijze invullen of interpreteren. De DEB-schaal is opgebouwd uit vier losse items die ieder een aspect van eetgestoord gedrag meten, namelijk: lijnen, angst voor gewichtstoename, belang van lichaamsgewicht en –vorm bij zelf-evaluatie en eetbuien. Door de score op deze vier items op te tellen, krijg je een totaal score die iets zegt over de mate van ‘verstoring van eetgedrag’ van die persoon. Het idee is dat mensen die geen of weinig ‘eetgestoord’ gedrag vertonen een lagere score op alle vier de items hebben dan mensen die meer of veel ‘eetgestoord’ gedrag vertonen, ongeacht hun geslacht. Als nu bijvoorbeeld blijkt dat de ‘niet-eetgestoorde’ mannen op slechts drie van de vier items laag scoren, terwijl de ‘niet-eetgestoorde’ vrouwen op alle vier de items laag scoren, dan is er dus een sekse-

verschil in hoe de DEB-schaal de mate van ‘eetgestoordheid’ meet. Met andere woorden de DEB-schaal is dan niet meetinvariant met betrekking tot geslacht. Om deze meetinvariantie van de DEB-schaal te testen, werd een discrete factor analyse bestaande uit vijf opeenvolgende stappen uitgevoerd in een steekproef van 1195 adolescente mannen en 1507 adolescente vrouwen van het NTR. De DEB-schaal bleek niet volledig meetinvariant te zijn, het is onduidelijk of gevonden sekse-verschillen in de DEB score werkelijke verschillen tussen mannen en vrouwen weerspiegelen in ‘eetgestoordheid’ of een gevolg zijn van de meetafwijking in de schaal. Op basis van de DEB-schaal zijn mannen en vrouwen dus niet vergelijkbaar, en in toekomstige analyses moeten deze groepen apart worden meegenomen.

Erfelijkheid eetgestoord gedrag en BMI

Is de mate van eetgestoord gedrag erfelijk, en in welke mate zijn genetische factoren die van invloed zijn op deze mate van eetgestoord gedrag ook van invloed op BMI? De tweelingstudie die uitgevoerd is om deze vragen te beantwoorden wordt beschreven in *hoofdstuk 4*. Hiervoor werden gegevens van een grote groep tweelingen (474 ééneiïge, 310 tweeeiïge tweelingparen en 45 losse tweelingen) en hun broers en zussen (69 broers, 115 zussen) van het NTR gebruikt. Omdat de DEB-schaal niet meetinvariant was met betrekking tot geslacht (hoofdstuk 3) werden de analyses apart uitgevoerd voor mannen en vrouwen. Uit de bivariate tweelinganalyses bleek dat 65% van de individuele variatie in eetgestoord gedrag verklaard werd door genetische factoren in vrouwen, in mannen was dit percentage 38%. De erfelijkheid van BMI was hoog in zowel vrouwen (80%) als mannen (76%). De overlap tussen de mate van eetgestoord gedrag en BMI werd

verklaard door genetische factoren, er werd een genetische correlatie van 0.43 in vrouwen en 0.51 in mannen gevonden. Ondanks deze overlap, werd het merendeel van de genetische invloed op de mate van eetgestoord gedrag verklaard door genetische factoren die geen rol speelde bij BMI in mannen en vrouwen.

Associatie studie van kandidaatgenen in anorexia nervosa en zelfopgewekt braken

In *hoofdstuk 5* wordt een associatie studie beschreven waarin de rol van verschillende kandidaatgenen in anorexia nervosa en in eetstoornissen gekenmerkt door zelfopgewekt braken worden onderzocht. Zelfopgewekt braken is een belangrijk klinisch symptoom bij verschillende eetstoornissen, dat in hoge mate erfelijk bepaald blijkt te zijn. In deze studie werden vier kandidaatgenen onderzocht, serotonine receptor 1D (*HTR1D*), brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), tryptofaan hydroxylase 2 (*TPH2*) en stathmine (*STMN1*). *HTR1D* en *BDNF* werden gekozen op basis van resultaten uit eerdere studies. *TPH2* speelt een belangrijke rol binnen het serotonine systeem. Dit systeem is betrokken bij verschillende biologische, fysiologische en gedragsfuncties die een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van een eetstoornis, zo is serotonine van invloed op de regulatie van lichaamsgewicht, eetgedrag, maar ook op psychische kenmerken zoals perfectionisme, impulsiviteit en obsessief gedrag. *STMN1* ligt in een gebied op chromosoom 1 waarmee eerder koppeling was gevonden met anorexia nervosa. Verder speelt dit gen een rol in angst en angstgevoelens bij zowel muizen als mensen.

Voor de associatie studie werden 25 varianten binnen de vier kandidaatgenen (*HTR1D*, *BDNF*, *TPH2* en *STMN1*) in twee patiëntgroepen van de GenED populatie (182 patiënten met anorexia nervosa en 149 patiënten met een eetstoornis gekenmerkt door

zelfopgewekt braken) vergeleken met 607 vrouwen van het NTR. Voor één variant (rs1473473) binnen het *TPH2* gen werd een associatie gevonden met beide patiëntgroepen. Voor replicatie, werd vervolgens onderzocht of deze variant ook een associatie liet zien in een meta-analyse met twee andere onafhankelijke eetstoornis populaties uit Duitsland en Nederland. De studiepopulatie voor deze analyse bestond inclusief de GenED populatie uit totaal 887 anorexia nervosa patiënten, 306 patiënten met een eetstoornis gekenmerkt door zelfopgewekt braken en 1914 vrouwen uit de algemene bevolking. In deze analyse bleek rs1473473 ook geassocieerd met anorexia nervosa en eetstoornissen gekenmerkt door zelfopgewekt braken. Voor de zeldzame variant van rs1473473 werd een odds ratio van 1.25 voor anorexia nervosa en een odds ratio van 1.34 voor zelfopgewekt braken gevonden. Dit betekent dat dragers van de zeldzame variant een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van anorexia nervosa en eetstoornissen gekenmerkt door zelfopgewekt braken. *TPH2* encodeert het enzym dat de mate bepaald waarin serotonine wordt gevormd in de hersenen.

Perfectionisme en impulsiviteit bij de associatie tussen eetstoornissen en TPH2

Hoofdstuk 6 onderzoekt de hypothese dat genetische variatie in het *TPH2* gen (geassocieerd met eetstoornissen, hoofdstuk 5) de overlap tussen perfectionisme, impulsiviteit en het voorkomen van eetstoornissen kan verklaren. Allereerst werd getoetst of patiënten met een eetstoornis (GenED populatie) anders scoren op perfectionisme- en impulsiviteitsvragenlijsten in vergelijking met volwassen vrouwen zonder een eetstoornis. Patiënten met een eetstoornis bleken zeer perfectionistisch en impulsief te zijn in vergelijking met de groep zonder eetstoornis. Vervolgens werd binnen een groep

van 512 vrouwen van het NTR de associatie tussen vier *TPH2*-varianten en een enkel perfectionisme- en impulsiviteitsitem getoetst. Twee varianten (rs1473473 en rs1007023) waren geassocieerd met een hogere impulsiviteitscore (odds ratio's 1.49 en 1.60). Ten slotte werd onderzocht of deze twee varianten ook een associatie met impulsiviteit lieten zien in een groep van 267 eetstoornispatiënten. Voor beide genvarianten werd een associatie gevonden met hogere impulsiviteitsscores (rs1007023, odds ratio 1.79; rs1473473, odds ratio 1.83). Genetische variatie in het *TPH2* gen lijkt dus invloed te hebben op impulsiviteit, wat de kwetsbaarheid op het ontstaan van anorexia nervosa of eetstoornissen gekenmerkt door zelfopgewekt braken kan beïnvloeden.

Conclusie en toekomst

In *hoofdstuk 7* worden de belangrijkste bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken besproken, verder worden mogelijkheden voor toekomstig onderzoek en klinische implicaties toegelicht. Het is duidelijk dat het genetisch onderzoek bij eetstoornissen, vergeleken met andere psychische en somatische aandoeningen, nog in de kinderschoenen staat. Het veld wordt nog steeds gekenmerkt door vele kleine associatie studies naar bepaalde kandidaatgenen, met tegenstrijdige bevindingen als resultaat. Doordat eetstoornissen weinig voorkomen onder de bevolking, is het noodzakelijk dat onderzoeksgroepen wereldwijd meer samenwerken om onderzoek te kunnen doen in grotere groepen. Daarnaast maakt de opkomst van genomwijde associatie studies het uitvoeren van kandidaatgen studies achterhaald. Met name wanneer er nog weinig over de etiologie van een ziekte bekend is, zoals bij eetstoornissen, zijn genomwijde associatie studies een goede methode omdat genetische varianten verspreid over het hele

genoom (alle chromosomen) in één keer worden getoetst op associatie. Binnenkort worden de resultaten van een grote genomwijde associatie studie in anorexia nervosa verwacht, uitgevoerd door het Genetic Consortium of Anorexia Nervosa waarvan de GenED studie ook deel uitmaakt.

De bevinding dat een variant binnen het *TPH2* gen geassocieerd is met anorexia nervosa en met eetstoornissen gekenmerkt door zelfopgewekt braken lijkt robuust. Het is niet duidelijk wat de functie van variant rs1473473 is. Heeft deze variant zelf invloed op de activiteit van het gen, of weerspiegelt het de werking van een functionele variant in de buurt? Om deze vraag te beantwoorden zal het *TPH2* gen beter onderzocht moeten worden, bijvoorbeeld door meer varianten binnen dit gen te meten of door het gen te sequencen (het uitlezen van het hele stuk DNA waaruit het gen is opgebouwd). Verder is het ook interessant om de activiteit van dit gen te onderzoeken door de zogenaamde expressie in de hersenen te meten.

Naast het genotype is het belangrijk om naar de fenotypes gerelateerd aan eetstoornissen kijken. De verwachting is dat genen niet van invloed zullen zijn op een volledige eetstoornis diagnose, maar eerder een effect zullen hebben op onderliggende gedragskenmerken, zoals perfectionisme, zelfopgewekt braken en impulsiviteit (zie hoofdstuk 5 en 6). Naast perfectionisme en impulsiviteit zijn er ook andere gedragskenmerken gerelateerd aan eetstoornissen, zoals negatieve zelf-evaluatie/laag zelfvertrouwen, negatief lichaamsbeeld en zorgen over het gewicht. In de toekomst is het belangrijk om te onderzoeken of de overlap tussen deze gedragskenmerken en eetstoornissen wordt verklaard door één of meerdere onderliggende factoren, en in

hoeverre deze factoren door genetische of omgevingsinvloeden worden verklaard.

Tweelingstudies kunnen hierin een belangrijke bijdrage leveren.

Een ander belangrijk aspect is het meetinstrument van het betreffende (gedrags)kenmerk. Als in grote groepen mensen vragenlijsten of interviews worden afgenomen om de mate van aanwezigheid van een bepaald kenmerk vast te stellen, is het wel essentieel dat het meetinstrument vergelijkbaar is tussen bijvoorbeeld man en vrouw, oud en jong, maar ook tussen ziek en gezond. Met onze studie (beschreven in hoofdstuk 3) waren we de eerste die binnen het eetstoornisveld hebben gekeken naar de meetinvariantie. Dus ondanks het feit dat somscores van eetstoornisschalen vaak worden gebruikt om groepen te vergelijken, is nooit eerder vastgesteld of deze schalen wel werkelijke verschillen laten zien of dat het om een meetafwijking gaat.

Op korte termijn zijn de klinische implicaties van het genetisch onderzoek in eetstoornissen niet zo groot. Het kan helpen om het stigma omtrent eetstoornissen te verminderen en om het schuldgevoel van ouders te verlichten. Op de lange termijn, als meer duidelijk is over de etiologie en betrokkenheid van specifieke genen bij eetstoornissen, kunnen preventie-activiteiten en behandeling worden verbeterd (zgn. 'matched care'). Betere risicoprofielen op basis van genen en persoonlijkheidskenmerken zouden kunnen worden opgesteld voor eetstoornissen, zodat de kans op een vroege ontdekking van de stoornis groter wordt. Daarnaast zouden genen kunnen worden gebruikt als voorspellers van het verloop en de uitkomst van de ziekte. De behandeling zou hier vervolgens op aangepast kunnen worden.