

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Na een periode waarin de oorzaak van psychiatrische aandoeningen veelal werd gezocht in omgevingsfactoren zoals een ongunstig opvoedingsklimaat, is er tegenwoordig weer veel aandacht voor de rol van biologische factoren in het ontstaan van deze ziekten. Zo is inmiddels duidelijk geworden dat angst en depressie, het onderwerp van dit proefschrift, voor zeker 30% tot 40% erfelijk zijn. Deze erfelijkheidsschattingen, die dus ver van de 100% af liggen, betekenen automatisch dat omgevingsfactoren ook van belang zijn.

Tweelingonderzoek heeft aangetoond dat het hierbij niet gaat om omgevingsfactoren die worden gedeeld door familieleden, maar juist om de omstandigheden waaraan het ene familielid wel en het andere familielid niet wordt blootgesteld. Stressfactoren zoals werkloosheid of het meemaken van ernstige gebeurtenissen zijn bijvoorbeeld geassocieerd met deze klachten.

Ondanks deze kennis over de risicofactoren is nog niet duidelijk wat de exacte mechanismen zijn die leiden tot het ontstaan van angst en depressie. Hiervoor zijn verschillende oorzaken waarvan er slechts een aantal worden besproken. Eén van de struikelblokken is de complexiteit van het brein. Verschillende hersengebieden staan met elkaar in contact en zo wordt de activiteit in het ene gebied beïnvloed door activiteit in het andere gebied. Dit heeft bijvoorbeeld als gevolg dat het feit dat antidepressiva de hoeveelheid serotonine verhogen geenszins betekent dat de oorzaak van een depressie ook in het serotoninesysteem zal liggen. Het is heel goed mogelijk dat de oorzaak ligt in een ander systeem dat wordt beïnvloed door het serotoninesysteem. Een andere complicerende factor is dat psychiatrische aandoeningen multifactorieel bepaald zijn. Dat wil zeggen dat meerdere genen en omgevingsfactoren een rol spelen, waarbij waarschijnlijk geen enkele risicofactor afzonderlijk voldoende is om een aandoening te veroorzaken. Verder is het de vraag in hoeverre bepaalde omgevingsfactoren gelijkmatig in de bevolking voorkomen. Er zijn aanwijzingen dat sommige risicofactoren vaker voorkomen bij een bepaalde genetische achtergrond, zogenaamde gen-omgevingscorrelatie. Deze correlatie kan ontstaan op het moment dat de omgeving van een kind afhankelijk is van het genotype van zijn ouders. Kinderen die bijvoorbeeld het risico erven om depressief te worden, hebben ook meer kans dat ze opgroeien in een suboptimale omgeving vanwege een depressieve ouder. Gen-omgevingscorrelatie kan ook ontstaan doordat de omgeving waarin een individu zich bevindt afhankelijk is van zijn genotype, bijvoorbeeld door een hogere kans op het meemaken van

ernstige negatieve gebeurtenissen. Tenslotte wordt het onderzoek naar oorzaken van psychiatrische stoornissen bemoeilijkt door de veel voorkomende co-morbiditeit; dat wil zeggen dat twee aandoeningen zoals bijvoorbeeld een angststoornis en depressie vaker samen voorkomen dan op grond van toeval zou worden verwacht. Dit zou een resultaat kunnen zijn van het gebruikte classificatiesysteem, de “Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition” (DSM IV), waarbij clusters symptomen ten onrechte aan twee syndromen worden toegeschreven, terwijl het eigenlijk om één stoornis gaat. Maar andere verklaringen zijn eveneens mogelijk. Zo zou de co-morbiditeit onder andere het gevolg kunnen zijn van risicofactoren die de kans op beide stoornissen verhogen.

Gegeven deze complicerende factoren kunnen we “het beste hopen op vele kleine verklaringen vanuit verschillende perspectieven, die ieder een deel van de complexe etiologische processen beschrijven die leiden tot psychiatrische aandoeningen.” (vrij vertaald van Kendler 2005, American Journal of Psychiatry, blz 435). Het doel van dit proefschrift was om vanuit een genetisch epidemiologisch perspectief een paar “kleine verklaringen” te vinden voor het ontstaan van angst en depressie.

Hierbij is veelal gebruik gemaakt van tweelingonderzoek. In het klassieke tweelingdesign wordt de mate van erfelijkheid van verschillen tussen mensen voor een bepaalde eigenschap onderzocht door de mate van gelijkheid tussen eeneiige tweelingen te vergelijken met de mate van gelijkheid tussen twee-eiige tweelingen. Deze mate van gelijkheid wordt statistisch uitgedrukt in een correlatie. Eeneiige tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl bij twee-eiige tweelingen gemiddeld 50% van hun segregerende genen gelijk zijn. Als de correlatie in eeneiige tweelingen hoger is dan die in twee-eiige tweelingen duidt dit er dus op dat de betreffende eigenschap (deels) erfelijk is. Als de correlatie in eeneiige tweelingen gelijk is aan de correlatie in twee-eiige tweelingen is dat een aanwijzing dat de omgeving die gedeeld wordt door kinderen uit hetzelfde gezin van belang is. Verschillen tussen eeneiige tweelingen worden verklaard door omgevingsfactoren waaraan de ene tweeling wel wordt blootgesteld en de andere tweeling niet, de zogenaamde *individuspecifieke* omgevingsfactoren. Broers en zussen delen, net als twee-eiige tweelingen, gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal. Maar zij delen mogelijk minder omgeving met elkaar dan tweelingen. Zo groeien zowel eeneiige als twee-eiige tweelingen tegelijkertijd op in dezelfde baarmoeder en hebben zij altijd een broertje of zusje van dezelfde leeftijd in de nabijheid. Zodoende zijn twee-eiige tweelingen de perfecte groep om met eeneiige tweelingen te vergelijken. Het toevoegen van broers en zussen aan de studiepopulatie heeft echter als voordeel dat het statistisch gezien beter mogelijk is om vast te stellen of er effecten zijn van

de gedeelde familieomgeving. Bovendien kan worden getoetst of tweelingen inderdaad meer omgeving met elkaar delen dan eenlingen uit hetzelfde gezin. Daarom zijn in dit proefschrift broers en zussen van tweelingen vaak ook betrokken bij het onderzoek. In tweelingonderzoek kan ook worden bepaald of er verschillen zijn tussen mannen en vrouwen met betrekking tot deze risicofactoren. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen kwantitatieve en kwalitatieve verschillen. Er is sprake van kwantitatieve verschillen als de mate waarin variatie bij mannen wordt beïnvloed door bijvoorbeeld genetische factoren verschilt van de mate waarin variatie bij vrouwen daardoor wordt beïnvloed. Dit kan eenvoudig worden onderzocht door te kijken of de erfelijkheidsschatting voor mannen significant verschilt van de erfelijkheidsschatting voor vrouwen. Er is sprake van kwalitatieve verschillen als andere genen van invloed zijn op variatie bij mannen en vrouwen. Dit kan worden bepaald door de correlatie van broer-zus paren te vergelijken met de correlaties van broer-broer of zus-zus paren. Dit kunnen dan uiteraard ook twee-eiige tweelingparen zijn. Als de correlatie in broer-zus paren lager is in verhouding tot de correlaties in broer-broer en zus-zus paren, wijst dit erop dat er andere factoren van belang zijn in mannen dan in vrouwen.

Behalve dat met tweelingonderzoek kan worden gekeken of en in welke mate een eigenschap erfelijk is, kan ook worden onderzocht wat de oorzaak is dat twee stoornissen vaak samen voorkomen. Als het bijvoorbeeld zo is dat het hebben van een familielid met een angststoornis het risico verhoogt dat iemand zelf een depressie krijgt, met of zonder comorbide angststoornis, kan dit erop wijzen dat angst en depressie voor een deel dezelfde risicofactoren hebben. In het geval dat het risico van depressie hoger is bij een-eiige tweelingen van wie de co-twin angstig is dan bij twee-eiige tweelingen, zijn er mogelijk genen die zowel het risico van angst als van depressie verhogen. Is dit risico bij één- en twee-eiige tweelingen gelijk, dan zou het kunnen dat er gedeelde omgevingsfactoren zijn die het risico van beide stoornissen verhogen. Verder kan met tweelingfamilie-onderzoek ook worden vastgesteld of bepaalde eigenschappen samenhangen met een verhoogd risico van bepaalde omgevingsfactoren. Een andere mogelijkheid is om in families te kijken of een bepaalde variant van een gen vaker voorkomt bij mensen met angst of depressie. In dat geval speelt dat gen dus mogelijk een rol bij het ontstaan van de klachten. Van deze verschillende methoden is in dit proefschrift gebruik gemaakt om meer te weten te komen over de ontstaanswijze van angst en depressie. Hoofdstuk 2 tot en met 5 richten zich hierbij met name op het onderzoek naar het effect van genen. In hoofdstuk 6 tot en met 9 wordt vooral gekeken naar omgevingsfactoren en hun eventuele samenhang met genetische effecten.

Samenvatting

Genetische factoren

Hoofdstuk 2 geeft een systematisch overzicht van de uitkomsten van tweeling- en familie-onderzoek naar de oorzaken voor de co-morbiditeit van angst en depressie. Behalve dat co-morbiditeit een gevolg kan zijn van overlappende etiologische factoren, zoals hierboven beschreven, kan het ook veroorzaakt worden doordat het hebben van aandoening A het risico verhoogt op het hebben van aandoening B. Dit laatste wordt multiformiteit genoemd. Het verschil tussen co-morbiditeit ten gevolge van overlappende etiologische factoren en multiformiteit is dat bij overlappende etiologische factoren het risico van ziekte A samenhangt met het risico van ziekte B. Met andere woorden: als de risicofactor aanwezig is, is het risico van beide aandoeningen verhoogd. Het is dan afhankelijk van andere risicofactoren welke van de twee aandoeningen ontstaat of dat ze allebei ontstaan. In het geval van multiformiteit is het zo dat ziekte A aanwezig moet zijn voordat het risico van ziekte B is verhoogd. De risicofactoren voor ziekte A verhogen dus op zichzelf niet het risico van ziekte B. Het hebben van ziekte A is echter wel een risicofactor voor het ontwikkelen van ziekte B. Een andere oorzaak voor co-morbiditeit is dat er sprake is van drie aandoeningen: ziekte A, ziekte B en ziekte AB, de co-morbide conditie. Tenslotte is het ook nog mogelijk dat angst en depressie verschillende uitingvormen van één aandoening zijn. Met behulp van tweeling- en familie-onderzoek kan worden onderscheiden welke van deze verschillende mechanismen een rol spelen. Uit het systematische overzicht van deze studies naar de co-morbiditeit van angst en depressie blijkt dat angst en depressie wel verschillende aandoeningen zijn, maar dat de risicofactoren waarschijnlijk deels overlappen. Zo lijkt het erop dat bepaalde genen zowel het risico van angst als het risico van depressie verhogen. Mogelijk uit deze risicofactor zich in de, voor ongeveer 50% erfelijke, persoonlijkheidstrekk neuroticisme. Verder zijn er, in mindere mate, individu-specifieke omgevingsfactoren die het risico van beide stoornissen verhogen. Het is echter niet uitgesloten dat multiformiteit ook een deel van de co-morbiditeit verklaard. Een model waarin behalve angst en depressie ook neuroticisme is opgenomen, zou duidelijk kunnen maken of multiformiteit inderdaad van belang is.

Hoofdstuk 3 kijkt naar de samenhang tussen persoonlijkheidstrekken en angst en depressie. De volgende persoonlijkheidstrekken zijn onderzocht: neuroticisme, extraversie en sensatie zoeken. Neuroticisme is een maat voor emotionele instabiliteit. Extraversie geeft aan in

hoeverre iemand sociaal, levendig en impulsief is. Sensatie zoeken hangt samen met de behoefte aan afwisseling en nieuwe impulsen. Er zijn verschillende hypothesen over de samenhang tussen deze persoonlijkheidstrekken en angst en depressie. Volgens Eysenck zijn hoge neuroticisme en lage extraversie scores geassocieerd met angst en depressie. Het tripartite model zegt echter dat hoge neuroticisme scores inderdaad zijn geassocieerd met angst en depressie, maar dat lage scores op extraversie alleen samenhangen met depressie. Angst zou volgens dit model worden gekenmerkt door meer autonome symptomen zoals hartkloppingen etc. Sensatie zoeken zou niet geassocieerd zijn met angst of depressie. Eerder onderzoek naar de samenhang tussen de verschillende persoonlijkheidstrekken en angst en depressie liet tegenstrijdige resultaten zien. Dit zou kunnen worden veroorzaakt doordat er bij de analyses niet altijd rekening werd gehouden met de co-morbiditeit tussen angst en depressie. In de twee onderzoeken die worden beschreven in hoofdstuk 3 wordt dit wel gedaan. Enerzijds is de samenhang geanalyseerd tussen deze persoonlijkheidstrekken en angst en depressie, gemeten door middel van zelfbeoordelingvragenlijsten. Hierbij hadden we de beschikking over gegevens van 7969 tweelingen en hun broers en zussen die meedoen aan het longitudinale onderzoek van het Nederlands Tweeling Register (NTR). Anderzijds is de samenhang geanalyseerd tussen deze persoonlijkheidstrekken en diagnoses van angststoornissen en depressie gesteld volgens de criteria van de DSM IV. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd telefonisch interview dat is afgenomen bij 1256 tweelingen en hun broers en zussen. Door in beide studies de gegevens over zowel angst als depressie in één keer in de analyses te betrekken hielden we rekening met de co-morbiditeit voor angst en depressie. Uit beide studies bleek duidelijk dat hoge neuroticisme scores geassocieerd zijn met angst en depressie, evenals lage extraversie scores het zij in mindere mate. Deze resultaten bevestigen het model van Eysenck. Sensatie zoeken was met geen van beide geassocieerd. Bovendien werd duidelijk dat er een lineair verband bestaat tussen het aantal diagnoses van angst of depressie en de mate van neuroticisme en extraversie. Dat wil zeggen: iemand met twee aandoeningen scoort twee keer zo hoog op neuroticisme en twee keer zo laag op extraversie als iemand met één aandoening. Deze resultaten sluiten aan bij de hypothese dat meerdere genen betrokken zijn bij het ontstaan van angst en depressie. Deze genen komen mogelijk tot uiting in de persoonlijkheidstrekken neuroticisme en extraversie.

Hoofdstuk 4 beschrijft een onderzoek naar de mate waarin DSM IV angststoornissen en depressie familiair zijn. Ook is in dit onderzoek gekeken of er kwantitatieve en/of kwalitatieve verschillen zijn in deze familiale risicofactoren tussen mannen en vrouwen. Het ging hierbij

om de diagnoses paniekstoornis en/of agorafobie, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en depressie. Agorafobie is de angst om in ruimtes of drukke menigtes te verblijven waaruit men niet zo makkelijk kan ontsnappen, de zogenaamde straatvrees. Sociale fobie is de angst om in een situatie te zijn met andere mensen uit angst voor afkeuring. Voorbeelden hiervan zijn angst voor het houden van een presentatie, eten in een restaurant, naar een verjaardagsfeestje gaan enz. Bij een gegeneraliseerde angststoornis is er sprake van overmatig piekeren / zorgen maken over alledaagse zaken. De populatie bestond uit 2287 Australische en 1185 Nederlandse twee-eiige tweelingen en broers en zussen. Zij waren geselecteerd uit het Australische en Nederlandse tweelingregister in het kader van een onderzoek naar de genetica van angst en depressie. De twee populaties waren vergelijkbaar en konden dus voor de analyses worden gecombineerd. De broer-broer, zus-zus en broer-zus correlaties lagen in het algemeen rond de 0.20. Hieruit volgt een maximale erfelijkheidsschatting van 40%, wat overeenkomt met eerdere onderzoeken. Er werden geen sekse verschillen gevonden wat betreft de erfelijkheid, behalve voor de diagnose paniekstoornis en/of agorafobie. Hierbij bleken andere genen een rol te spelen bij mannen dan bij vrouwen.

In *hoofdstuk 5* is gekeken of er verband bestaat tussen een variant van het serotonine transporter gen en neuroticisme, angst en depressie, gemeten met zelfbeoordelingvragenlijsten. In hoofdstuk 3 was aangetoond dat de scores op deze vragenlijsten samenhangen met DSM-IV diagnoses. Eerder onderzoek had al aangetoond dat variatie in deze scores ook erfelijk is. Een bepaald deel van het serotonine transporter gen, namelijk de promotor, varieert in lengte tussen individuen. In 1996 is gevonden dat individuen met een korte variant hoger scoren op neuroticisme en harm avoidance, een aan neuroticisme gerelateerde persoonlijkheidstrekk. Inmiddels zijn er tegenstrijdige resultaten van meer dan 20 studies die dit eveneens hebben onderzocht. In het kort komt het erop neer dat van die ruim 20 studies de ene helft het effect ook vond en de andere helft niet. Uiteindelijk is geconcludeerd dat alleen goed uitgevoerde studies in grote populaties uitkomst konden bieden. Wij hadden de beschikking over DNA van 254 vaders, 305 moeders en 501 mannelijke en 744 vrouwelijke kinderen afkomstig uit 466 families. Deze proefpersonen hadden zeker één keer, maar meestal vaker, deelgenomen aan ons onderzoek, waarbij hen sinds 1991 vijf maal dezelfde vragenlijsten werden voorgelegd over neuroticisme, angst en depressie. Het effect van de korte variant van het serotonine transporter gen is onderzocht voor iedere vragenlijst op ieder tijdstip afzonderlijk en voor de gemiddelde scores op de verschillende tijdstippen.

Ook zijn er analyses uitgevoerd waarbij rekening is gehouden met de familiestructuur. Dit heeft als voordeel dat er wordt gecontroleerd voor variabelen zoals etnische achtergrond waardoor zowel vals positieve als vals negatieve bevindingen ten gevolge hiervan worden vermeden. Uiteindelijk waren drie van de 36 tests significant, waarbij twee significante resultaten suggereerden dat de lange variant geassocieerd was met neuroticisme en angst en één significant resultaat suggereerde dat de korte variant was geassocieerd met neuroticisme. Drieëndertig van de 36 tests lieten dus geen significant resultaat zien. Deze resultaten geven aan dat de korte variant van het serotonine transporter gen niet direct geassocieerd is met neuroticisme, angst of depressie.

Omgevingsfactoren

In *hoofdstuk 6* is onderzocht in hoeverre familiale factoren van invloed zijn op het ontstaan van klachten van burnout. Burnout is een aan werk gerelateerd syndroom bestaande uit klachten van emotionele uitputting, verminderde betrokkenheid bij het werk / cynisme en een gevoel van falen. Emotionele uitputting is het belangrijkste symptoom. Dit symptoom was al eerder onderzocht in de Nederlandse bevolking door het Centraal Bureau van Statistiek (CBS). Zodoende was besloten om dezelfde vragenlijst op te nemen in ons onderzoek. De invloed van familiale factoren op burnout was nog niet eerder onderzocht. De burnoutvragenlijst was ingevuld door 2707 één- en twee-eiige tweelingen, 736 broers of zussen van deze tweelingen en 575 partners van deze tweelingen. De correlatie tussen een-eiige tweelingparen was gelijk aan die van twee-eiige tweelingparen of broer-broer / zus-zus paren. Deze correlatie was 0.20. Dit was voor mannen en vrouwen gelijk. Dit duidt erop dat de familiariteit bij mannen en vrouwen wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren die worden gedeeld door familieleden. Ook de correlatie tussen broer-zus (tweeling)paren was 0.20. Dit geeft aan dat dezelfde factoren in de gedeelde omgeving een rol spelen bij mannen en vrouwen. Verder was de echtpaarcorrelatie ook significant groter dan 0. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door echtparen die langer dan vijf jaar bij elkaar waren. Dan was de correlatie 0.24. Dit is een extra aanwijzing dat gedeelde omgevingsfactoren van belang zijn bij het ontstaan van klachten van burnout. Genetische factoren lijken dus geen rol te spelen. Eén van de gedeelde omgevingsfactoren die van belang zou kunnen zijn is een hoog opleidingsniveau van de ouders.

Hoofdstuk 7 beschrijft vervolgens een studie naar de samenhang tussen burnout en depressie en tussen het hebben van een baan en depressie. Eerder onderzoek had aangetoond dat het hebben van een baan beschermt tegen een depressie. Echter, als iemand een baan heeft, maar daarbij ook klachten heeft van burnout, is het risico van een depressie ook vergroot. Mogelijk is het hebben van een baan alleen gunstig als er geen sprake is van burnout. In dit onderzoek hebben we gekeken of de samenhang tussen enerzijds het hebben van een baan en depressie en anderzijds burnout en depressie zou kunnen worden veroorzaakt door risicofactoren die op beide van invloed zouden kunnen zijn. Hierbij is gebruik gemaakt van gegevens over 4309 één- en twee-eiige tweelingen en 1008 broers en zussen van deze tweelingen. Er was een zwak statistisch significant verband tussen het hebben van een baan en depressie (correlatie -0.08). Zowel depressie als het al dan niet hebben van werk werd voor ongeveer 50% door genen en voor ongeveer 50% door individu-specifieke omgevingsfactoren bepaald. De samenhang tussen werk en depressie leek te worden veroorzaakt door gedeelde risicofactoren. Met de beschikbare data was echter niet definitief vast te stellen of deze gedeelde risicofactoren genetisch zijn of dat het juist individuspecifieke omgevingsfactoren betreft. Het verband tussen burnout en depressie was veel sterker (correlatie 0.40). Bij mannen waren zowel burnout als depressie erfelijk bepaald en waren verder individu-specifieke omgevingsfactoren van belang. Bij vrouwen gold dit ook voor depressie. Burnout werd bij vrouwen behalve door genen en individu-specifieke omgevingsfactoren ook door omgevingsfactoren gedeeld door familieleden beïnvloed. De samenhang tussen burnout en depressie leek eveneens te worden veroorzaakt door gedeelde risicofactoren, te weten genen en individu-specifieke omgevingsfactoren.

In *Hoofdstuk 8* zijn ter voorbereiding van hoofdstuk 9 data van 2086 eeneiige tweelingen, 2090 twee-eiige tweelingen en 1307 broer en zussen van tweelingen geanalyseerd met betrekking tot ernstige negatieve gebeurtenissen. Als eerste is onderzocht of het zijn van een één- of twee-eiige tweeling het risico van het meemaken van een ernstige negatieve gebeurtenis vergroot of verkleint. In het verleden is bijvoorbeeld gesuggereerd dat tweelingen meer moeite zouden hebben om in het latere leven relaties aan te gaan, omdat zij als kind vooral met elkaar omgaan. Dientengevolge zouden zij vaker een echtscheiding meemaken. In dat geval zou onderzoek naar ernstige gebeurtenissen bij tweelingen niet kunnen worden gegeneraliseerd naar de algemene populatie. Ten tweede is onderzocht of ernstige gebeurtenissen familiair zijn en of deze eventuele familiariteit toe te schrijven is aan de gedeelde familieomgeving of aan genen. De volgende ernstige gebeurtenissen zijn

geanalyseerd: ernstige ziekte of verwonding van jezelf, ernstige ziekte of verwonding van een dierbare, overlijden van een dierbare, echtscheiding / verbreking duurzame relatie, slachtoffer zijn van een verkeersongeval, diefstal, geweldsmisdrijf of seksueel misdrijf. In de analyses is ook het hebben van een duurzame relatie meegenomen, omdat alleen mensen met een relatie een echtscheiding kunnen meemaken. Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen een-eiige tweelingen, twee-eiige tweelingen en hun broers en zussen wat betreft het percentage dat een duurzame relatie heeft of een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt. Alle ernstige gebeurtenissen waren familiair met uitzondering van verkeersongevallen bij vrouwen. De familiariteit van het hebben van een duurzame relatie kon worden toegeschreven aan genetische factoren. Bij ziekte of overlijden van een dierbare ander was de familiariteit het gevolg van de gedeelde familieomgeving. Voor de andere ernstige gebeurtenissen kon niet worden bepaald of genen of gedeelde familieomgeving er toe leidden dat individuen uit hetzelfde gezin op elkaar lijken wat betreft de ernstige gebeurtenissen die zij meemaken.

Hoofdstuk 9 onderzoekt de samenhang en eventuele oorzaken hiervoor tussen het meemaken van ernstige gebeurtenissen en depressie, neuroticisme en extraversie. Deze persoonlijkheidstrekken zijn meegenomen in de analyses, omdat in hoofdstuk 3 was gebleken dat zij samenhangen met depressie. Om te beoordelen of er mogelijk sprake is van een causaal verband zijn bij 1058 mannelijke en 2226 vrouwelijke tweelingen de scores van depressie, neuroticisme en extraversie, gemeten voorafgaand aan de blootstelling aan de ernstige gebeurtenissen, vergeleken met de scores na de blootstelling. Ook is met deze gegevens geanalyseerd of individuen waarvan bekend is dat ze later zijn blootgesteld aan een ernstige gebeurtenis anders scoren dan individuen waarvan bekend is dat ze in de twee jaar daarna geen ernstige gebeurtenis hebben meegemaakt. Als bij deze analyses significante verschillen worden gevonden sluit dit echter niet uit dat zowel de ernstige gebeurtenissen als de depressie, neuroticisme of extraversie scores worden beïnvloed door dezelfde etiologische factoren, bijvoorbeeld genen. Dan spreek je van gen-omgevingscorrelatie. Dit is onderzocht met behulp van de co-twin controle methode waarbij een-eiige en twee-eiige tweelingen waarvan slechts één van de twee een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt zijn geselecteerd uit een sample van 1918 mannelijke en 3864 vrouwelijke tweelingen. Door op basis van toeval uit de overige tweelingen er één te selecteren werd een populatie gecreëerd van niet aan elkaar gerelateerde individuen. Als er sprake is van gen-omgevingscorrelatie zijn de scores voor depressie, neuroticisme en extraversie bij de een-eiige tweelingen waarvan er slechts één een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt aan elkaar gelijk, aangezien zij dezelfde

genetische kwetsbaarheid hebben voor deze trekken. Deze scores verschillen bij de twee-eiige tweelingen waarvan er slechts één een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt, maar dit verschil is kleiner dan in de populatie van niet aan elkaar gerelateerde individuen, omdat twee-eiige tweelingen 50% van hun genen met elkaar delen. Onze vergelijkingen van de scores voor en na een ernstige gebeurtenis lieten zien dat blootstelling aan een ernstige gebeurtenis in het algemeen de depressieve klachten verergert. Neuroticisme en extraversie scores veranderden nauwelijks door blootstelling aan ernstige gebeurtenissen. Aan de andere kant was het ook zo dat individuen die later werden blootgesteld aan ernstige gebeurtenissen van tevoren al hoger scoorden op neuroticisme en depressie. Er waren geen aanwijzingen voor gen-omgevingscorrelatie, want de verschillen in de scores voor depressie, neuroticisme en extraversie tussen de individuen die geen life event hadden meegemaakt en de individuen die dat wel hadden meegemaakt waren gelijk in de eeneiige en twee-eiige tweelingen waarvan er slechts één een ernstige gebeurtenis had meegemaakt en in de groep niet aan elkaar gerelateerde individuen. Deze resultaten wijzen op een reciproque causale relatie tussen ernstige gebeurtenissen en depressie. Verhoogde scores op neuroticisme lijken te leiden tot een verhoogde kans op blootstelling aan ernstige gebeurtenissen. Extraversie is in zijn geheel niet geassocieerd met ernstige gebeurtenissen.

“Een paar kleine verklaringen”

Wat zijn nu de “kleine verklaringen” die dit proefschrift heeft opgeleverd ten aanzien van de ontstaanswijze van angst en depressie? Hoofdstuk 2 tot en met 5 hadden als doel om meer inzicht te verkrijgen in de genetische achtergrond van angst en depressie. Uit deze onderzoeken kan worden geconcludeerd dat angst en depressie weliswaar verschillende aandoeningen zijn, maar dat de genetische risicofactoren waarschijnlijk deels overlappen. Deze genetische risicofactoren komen mogelijk tot uiting in de persoonlijkheidstrekken neuroticisme en, in mindere mate, extraversie. In het algemeen zijn de genetische risicofactoren voor mannen en vrouwen hetzelfde. Alleen voor paniekstoornis lijkt het erop dat andere genen bij mannen en vrouwen tot deze klachten leiden. Onderzoek dat erop gericht is om specifieke genen voor angst en depressie te identificeren zou daarom kunnen beginnen met de persoonlijkheidstrekken neuroticisme en extraversie. Deze persoonlijkheidstrekken hebben als voordeel dat ze makkelijker in meer individuen te meten zijn. Onze eigen analyses naar de samenhang van de korte variant van het serotonine transporter gen en neuroticisme, angst en depressie lieten geen significante associaties zien. Dit pleit sterk tegen een hoofdeffect van deze gen variant in deze klachten. Het tweede deel van dit proefschrift ging

over specifieke risicofactoren voor angst en depressie, zoals burnout, werkloosheid en het meemaken van ernstige gebeurtenissen. Het bleek dat burnout en werkloosheid inderdaad samenhangen met depressie en dat deze samenhang mogelijk verklaard kan worden door genen en omgevingsfactoren die zowel tot burnout of werkloosheid als tot depressie leiden. Dit betekent dat het bij de behandeling van depressie belangrijk is om ook aandacht te besteden aan de werkstatus van een patiënt en aan de eventuele omstandigheden op het werk. Met betrekking tot de ernstige gebeurtenissen leek het niet zo te zijn dat dezelfde genen die het risico van depressie verhogen ook de kans op de blootstelling aan ernstige gebeurtenissen verhogen. Er was dus geen sprake van gen-omgevingscorrelatie. Wel gaven de resultaten aan dat hogere depressie of neuroticisme scores samenhangen met een hogere kans op de blootstelling aan ernstige gebeurtenissen welke op hun beurt de depressie weer verergeren. Wat betreft de behandeling van depressie lijkt het daarom zinvol is om aandacht te schenken aan het gedrag van patiënten dat mogelijk zou kunnen leiden tot een ernstige gebeurtenis zoals bijvoorbeeld een echtscheiding of gezondheidsproblemen. Mogelijk dat extra aandacht voor de partner tijdens de behandeling een echtscheiding kan voorkomen. Ook zou voorlichting van patiënten over de mogelijkheid dat een ernstige gebeurtenis een depressie kan uitlokken tot gevolg kunnen hebben dat zij eerder hulp zoeken, zodat de depressie in een eerder stadium kan worden behandeld.

Het onderzoek naar angst en depressie zal in de komende jaren worden voortgezet met behulp van de gegevens van het Nederlands Tweelingregister. Evenals in dit proefschrift zullen hierbij zowel genetische als omgevingsfactoren onderwerp van studie blijven. Wel zal in de toekomst meer onderzoek worden gedaan waarin het effect van specifieke genen en het effect van een specifieke omgevingsfactor tegelijk worden opgenomen, bijvoorbeeld als een interactie-effect. Hopelijk leidt dit in de toekomst, in combinatie met resultaten van andere onderzoeksgebieden zoals de neuro-imaging, tot de vele kleine verklaringen die nodig zijn om de ontstaanswijze van angst en depressie te beschrijven.