

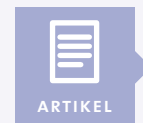
# Genetica en psychische stoornissen op de kinderleeftijd: erfelijkheid en de zoektocht naar genen

C.M. MIDDELDORP

- ACHTERGROND** Er wordt veel onderzoek verricht naar de rol van genetische factoren bij de ontwikkeling van psychische stoornissen op de kinderleeftijd en de adolescentie.
- DOEL** Een overzicht geven van de erfelijkheid van deze stoornissen en van de stand van zaken betreffende de zoektocht naar specifieke genen.
- METHODE** Samenvatten van de resultaten van met name de Nederlandse studies op dit gebied.
- RESULTATEN** De erfelijkheid van externaliserende symptomen ligt rond de 60-70% en van internaliserende symptomen rond de 40-50%. Er zijn nog geen genen geïdentificeerd die van invloed zijn op psychische symptomen op de kinderleeftijd. Het is wel duidelijk dat ook op deze leeftijd psychische symptomen polygenetisch zijn, dus beïnvloed worden door vele varianten, ieder met een klein effect.
- CONCLUSIE** Het onderzoek naar de rol van genetische factoren is ook in de kinderpsychiatrie volop in beweging. Met het vergroten van de steekproeven zullen er naar verwachting genetische varianten worden geïdentificeerd.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 876-880

**TREFWOORDEN** genetica, genoombrede associatiestudies, kinderpsychiatrie, polygeniteit, tweelingstudies



ARTIKEL



Onderzoek bij tweelingen heeft aangetoond dat psychische stoornissen op de kinderleeftijd voor een deel erfelijk zijn. Voor de hand liggende vervolgvragen zijn in hoeverre deze erfelijkheidsschattingen afhankelijk zijn van leeftijd en van informant en welke genen van invloed zijn op het risico op psychische stoornissen. In dit artikel bespreek ik wat hierover bekend is wat betreft aandachtsproblemen en hyperactiviteit (aan *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) gerelateerde maten), andere externaliserende problematiek zoals agressie en opstandig/oppositioneel gedrag en internaliserende problematiek, zoals angst en depressie. Gezien het doel van dit themanummer komen voornamelijk Nederlandse studies aan de orde of studies waaraan Nederlandse onderzoekers een grote bijdrage hebben geleverd. Het zal duidelijk worden dat het Neder-

landse onderzoek prominent aanwezig is in het genetisch onderzoek naar psychische klachten op de kinderleeftijd.

## De erfelijkheid van psychische klachten bij kinderen en adolescenten

In het Nederlands Tweelingen Register (NTR) ([www.tweelingenregister.org](http://www.tweelingenregister.org)) is van psychische symptomen op de kinderleeftijd onderzocht in hoeverre verschillen tussen kinderen worden verklaard door genetische aanleg of door niet-genetische factoren, zoals de gedeelde familieomgeving en de individuspecifieke ofwel de unieke omgeving. Bij deze onderzoeken zijn psychische symptomen meestal gemeten met de vragenlijsten die behoren tot het *Achenbach System of Empirically Based Assessment*, zoals de *Child Behavior Check List*, de *Youth Self Report* en de *Teacher Report*

*Form* (Achenbach & Rescorla 2000; 2001) of de *Conners Rating Scales* (Conners 2001).

Een overzicht van studies naar aandachtsproblemen en hyperactiviteit laat zien dat de schattingen van de erfelijkheid hiervan tussen de leeftijd van 3 en 12 jaar in het algemeen variëren tussen de 60 en 75% (Kan e.a. 2013). Voor andere externaliserende problemen, zoals agressie en oppositioneel gedrag, liggen deze schattingen eveneens rond de 60 en 70% (Bartels e.a. 2003; 2004; Hudziak e.a. 2005; van Beijsterveldt e.a. 2003). Voor internaliserende problemen, zoals angst en depressie, liggen de erfelijkheidsschattingen in het algemeen lager, zo rond de 40 à 50%, met uitzondering van de leeftijd van 3 jaar, waarbij de erfelijkheid juist zo rond de 70% wordt geschat (Nivard e.a. 2015).

Dit zijn de schattingen voor de kinderleeftijd. In de adolescentie zijn de erfelijkheidsschattingen voor aandachtsproblemen en andere externaliserende symptomen beduidend lager dan gedurende de kindertijd. De schattingen variëren tussen de 20 en 50% (Bartels e.a. 2011; Kan e.a. 2013). Voor internaliserende problematiek wordt de erfelijkheid in de adolescentie ongeveer even hoog geschat als in de kindertijd (Bartels e.a. 2011; Lamb e.a. 2010; Nivard e.a. 2015).

Uit het feit dat de erfelijkheid voor geen van deze psychische klachten 100% is, volgt dat de omgeving ook een deel van de verschillen in psychische klachten tussen kinderen verklaart. In het geval van aandachtsproblemen betreft dit uitsluitend de unieke omgeving. Bij andere externaliserende problemen en bij internaliserende problemen op de kinderleeftijd verklaart de gedeelde familieomgeving maximaal 30% van de variantie en meestal minder. Gedurende de adolescentie neemt de invloed van de gedeelde familieomgeving snel af en wordt de rest van de verschillen in deze problemen nog uitsluitend verklaard door de unieke omgeving.

### Andere factoren bij erfelijkheidsonderzoek

Naast leeftijd spelen bij studies naar de erfelijkheid van psychische klachten op de kinderleeftijd ook andere zaken een rol. Zo wordt de informatie over kinderen tot 12 jaar vaak verkregen van verschillende bronnen, namelijk vaders, moeders en/of leerkrachten. Het is bekend dat deze informanten het niet geheel met elkaar eens zijn. Studies waarin de informatie vanuit de verschillende bronnen wordt opgesplitst in een deel waar ze het over eens zijn (het gemeenschappelijke deel) en een deel waarin ze van elkaar verschillen (het informantspecifieke deel) laten zien dat de schattingen van de erfelijkheid van het gemeenschappelijke deel hoger zijn dan de erfelijkheidsschattingen van de

### AUTEUR

**CHRISTEL M. MIDDELDORP**, kinder- en jeugdpsychiater, GGZ inGeest, universitair hoofddocent, afd. Biologische Psychologie, Vrije Universiteit, Amsterdam.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Christel M. Middeldorp, Vrije Universiteit, Faculteit der Psychologie en Pedagogiek, afd. Biologische Psychologie, Van der Boechorststraat 1, 1081 BT, Amsterdam.  
E-mail: c.m.middeldorp@vu.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-7-2015.

afzonderlijke metingen (Bartels e.a. 2003; Boomsma e.a. 2005). Met andere woorden, bij verschillen tussen kinderen in het gedrag waar de informanten het over eens zijn, en dat dus het minst beïnvloed wordt door informantspecifieke factoren en door toevallige meetfouten, is de invloed van erfelijke factoren het grootst. Dit is bijvoorbeeld van belang voor studies die specifieke genetische varianten onderzoeken. De statistische *power* van deze studies wordt vergroot als ze zich richten op de overeenkomst in de rapportages.

Verder is nog een relevante vraag in hoeverre genetische factoren een rol spelen bij het beloop van de klachten over de tijd. Dit kan worden onderzocht door te analyseren of de genetische factoren gedurende de kinderleeftijd en de adolescentie stabiel zijn. Met andere woorden, zijn de genetische factoren die van invloed zijn op psychische klachten op de leeftijd van 3 jaar ook nog van invloed op leeftijd van 10 of 18 jaar?

Dit is tot nu toe voor de periode van de kindertijd tot en met de volwassenheid alleen voor symptomen van angst en depressie en voor attentieproblemen onderzocht (Kan e.a. 2013; Nivard e.a. 2015). In beide studies werd gevonden dat tussen de leeftijd van 3 jaar en die van 18 steeds een deel van de genetische effecten werd doorgegeven van de ene leeftijd op de andere. Daarnaast waren er op praktisch iedere leeftijd significante effecten van 'nieuwe' genetische factoren, met andere woorden: genetische factoren die op eerdere tijdstippen geen rol speelden. Genetische factoren spelen dus zowel een rol bij het verklaren van stabiliteit van symptomen doordat de effecten meerdere jaren aanwezig zijn, als bij veranderingen in symptomen over de jaren heen door de bijdrage van genetische factoren die eerder nog geen effect hadden.

## De zoektocht naar genen

Voor 2007 werden er voornamelijk twee methoden gebruikt voor onderzoek naar specifieke genetische varianten: het koppelingsonderzoek en het kandidaatgenonderzoek. Met deze methoden zijn noch bij kinderen, noch bij volwassenen genetische varianten geïdentificeerd waarvan onomstotelijk is vastgesteld dat ze het risico op psychische aandoeningen verhogen.

Sinds 2007 hebben genombrede associatiestudies hun intrede gedaan. Dit is een hypothesevrije methode waarbij van genetische varianten over het hele genoom wordt onderzocht of er een associatie is met een stoornis. In de eerste studies naar psychiatrische aandoeningen (en ook naar sommige somatische ziektes) was het aantal genombreed significante bevindingen klein (Wellcome Trust Case Control Consortium 2007; Neale e.a. 2008; Purcell e.a. 2009; Sullivan e.a. 2009). Dit leidde tot twijfel over deze vorm van onderzoek. De vraag was of de varianten die in dit soort onderzoek worden geanalyseerd wel van belang zijn bij het ontstaan van psychische aandoeningen. Uit polygenetische analyses, waarbij van deze, niet genombreed significante, genetische varianten wordt onderzocht wat hun gezamenlijke effect is, is gebleken dat deze varianten wel degelijk een signaal herbergen, maar dat de effecten van de afzonderlijke varianten zeer klein zijn (zie voor een overzicht Wray e.a. (2014)).

Daarom zijn grote steekproeven nodig zijn om deze effecten te detecteren. Inmiddels is deze conclusie van de polygenetische analyses proefondervindelijk bevestigd door de laatste genombrede associatiestudie naar schizofrenie met 36.989 casussen en 113.075 controlepersonen, waarin maar liefst 108 loci werden geïdentificeerd (Schizophrenia Working Group 2014).

Ook de genombrede associatiestudies naar psychische stoornissen op de kinderleeftijd laten zien dat er een polygenetische achtergrond is van deze klachten (Wray e.a. 2014). Eén van deze studies liet ook zien dat er overlap is tussen klachten op de kinderleeftijd en psychiatrische aandoeningen later in het leven (Benke e.a. 2014).

Een veel gestelde vraag is wat het nut is van het identificeren van deze genetische varianten als de effecten zo klein zijn. Het belang zit in het feit dat het gezamenlijke effect wel groot is (Wray e.a. 2014). Daarom is het bijvoorbeeld zinnig om te analyseren of er in de significante resultaten genen zijn die clusteren in biologische paden. Verder hoeft het effect van een gen niet groot te zijn om toch een aanknopingspunt te vormen voor nieuwe farmacologische middelen. Zowel de statines als de antipsychotica blijken aan te grijpen op een mechanisme waarvan nu is vastge-

steld dat er genetische varianten bij betrokken zijn die significant geassocieerd zijn met respectievelijk cholesterol en schizofrenie (Plenge e.a. 2013; Schizophrenia Working Group 2014). Nu er meerdere genetische varianten zijn geassocieerd, kan men onderzoeken of op grond van deze bevindingen nieuwe geneesmiddelen kunnen worden ontwikkeld.

## Conclusie

Het onderzoek naar de rol van genetische factoren in kinderpsychiatrische aandoeningen is volop in beweging. In dit artikel beschrijf ik slechts een deel van het huidige onderzoek. Onderzoek naar zeldzame genetische varianten, epigenetica, gen-omgevingscorrelatie en gen-omgevingsinteractie is bijvoorbeeld niet aan de orde gekomen. Voor (kinder)psychiaters is het van belang om te weten dat genetische factoren een grote rol spelen in het ontstaan van psychische stoornissen op de kinderleeftijd. Gelijkenis tussen kinderen uit eenzelfde gezin of tussen kinderen en hun ouders wordt grotendeels verklaard door genetische factoren en (veel) minder door de gedeelde omgeving. Dit betekent ook dat gezinsleden van aangemelde patiënten (ouders van kinderen of, vice versa, kinderen van ouders) een verhoogd risico hebben om zelf ook last te hebben van psychische symptomen. In een nog niet gepubliceerd artikel wordt een succesvol initiatief beschreven om ouders van kinderen die op een polikliniek kinder- en jeugdpsychiatrie komen te screenen en zo nodig te behandelen voor hun eigen psychiatrische aandoeningen (Van Veen e.a. ter perse).

Verder zijn deze stoornissen polygenetisch, d.w.z. dat er vele genetische varianten, ieder met een klein effect, een rol spelen. Predictie op basis van genetische profielen is op dit moment dan ook niet mogelijk. Het valt wel te verwachten dat er binnen afzienbare tijd ook genetische varianten zullen worden geïdentificeerd voor psychische symptomen op de kinderleeftijd. Dit wordt tot stand gebracht door vergroting van steekproeven middels internationale samenwerkingen zoals het EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium, waarin Nederlandse cohortonderzoeken zoals de Generation R Studie, TRAILS en het Nederlands Tweelingen Register (NTR) een grote rol spelen (zie <http://www.wikigenes.org/art/e/348.html>).

## LITERATUUR

- Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry; 2000.
- Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
- Bartels M, Boomsma DI, Hudziak JJ, Rietveld MJ, van Beijsterveldt TC, van den Oord EJ. Disentangling genetic, environmental, and rater effects on internalizing and externalizing problem behavior in 10-year-old twins. *Twin Res* 2004; 7: 162-75.
- Bartels M, Hudziak JJ, Boomsma DI, Rietveld MJ, Van Beijsterveldt TC, Van den Oord EJ. A study of parent ratings of internalizing and externalizing problem behavior in 12-year-old twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 1351-9.
- Bartels M, Van der Aa N, Van Beijsterveldt CEM, Middeldorp CM, Boomsma DI. Adolescent Self Report of emotional and behavioral problems: interactions of genetic factors with sex and age. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 33-52.
- Benke KS, Nivard MG, Velders FP, Walters RK, Pappa I, Scheet PA, e.a. A genome-wide association meta-analysis of preschool internalizing problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 667-76 e7.
- Beijsterveldt CE van, Bartels M, Hudziak JJ, Boomsma DI. Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: a longitudinal genetic analysis in Dutch twins. *Behav Genet* 2003; 33: 591-605.
- Boomsma DI, van Beijsterveldt CE, Hudziak JJ. Genetic and environmental influences on Anxious/Depression during childhood: a study from the Netherlands Twin Register. *Genes Brain Behav* 2005; 4: 466-81.
- Conners CK. Conners Rating Scales-Revised. New York/Toronto: Multi-Health Systems; 2001.
- Hudziak JJ, Derks EM, Althoff RR, Copeland W, Boomsma DI. The genetic and environmental contributions to oppositional defiant behavior: a multi-informant twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 907-14.
- Kan KJ, Dolan CV, Nivard MG, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Willemsen G, e.a. Genetic and environmental stability in attention problems across the lifespan: evidence from the Netherlands twin register. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 12-25.
- Lamb DJ, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Bartels M, van der AN, Polderman TJ, e.a. Heritability of anxious-depressive and withdrawn behavior: age-related changes during adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 248-55.
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, e.a. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1337-44.
- Nivard MG, Dolan CV, Kendler KS, Kan KJ, Willemsen G, van Beijsterveldt CE, e.a. Stability in symptoms of anxiety and depression as a function of genotype and environment: a longitudinal twin study from ages 3 to 63 years. *Psychol Med* 2015; 45: 1039-49.
- Plenge RM, Scolnick EM, Altshuler D. Validating therapeutic targets through human genetics. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 581-94.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, e.a. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748-52.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
- Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, e.a. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 359-75.
- Veen SC van, Batelaan NM, Wesseldijk LW, Rozeboom J, Middeldorp CM. Psychiatrische stoornissen binnen gezinnen: een integrale benadering via de familiepoli. *Tijdschr Psychiatr [ter perse]*.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
- Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AA, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 1068-87.

## SUMMARY

# Genetics and psychiatric disorders: heritability and the search for genes

C.M. MIDDELDORP

**BACKGROUND** Much of the research is focused on the role that genetic factors play in the development of psychiatric disorders during childhood and adolescence.

**AIM** To present an overview of the heritability of these disorders and to describe the current state of the search for specific genetic variants.

**METHOD** The results of (mainly) Dutch studies in this area are summarised.

**RESULTS** It is estimated that about 60-70% of externalising symptoms and about 40-50% of internalising symptoms are heritable. No genes have yet been identified which influence psychiatric disorders in children. It is clear, however, that even in children, psychiatric symptoms are polygenic, i.e. influenced by many genetic variants, each having a small effect.

**CONCLUSION** Research on the role of genetic factors is advancing rapidly even in child psychiatry. When sample sizes are enlarged, it should be possible to identify genetic variants.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 876-880

**KEY WORDS** child psychiatry, genetics, genome-wide association studies, polygenicity twin studies