

# De rol van genetische factoren en ernstige gebeurtenissen op het ontstaan van angst en depressie

CHRISTEL MIDDELDORP

*In welke mate variaties in angst en depressie in de Nederlandse populatie worden verklaard door genetische aanleg en het meemaken van ernstige gebeurtenissen, is onderzocht in de Netherlands Twin-family Study on Anxious Depression (NETSAD). Uit genetisch onderzoek blijkt dat het zinnig kan zijn om persoonlijkheidstrekken (zoals neuroticisme en extraversie) te analyseren in plaats van te diagnosticeren aan de hand van de DSM. Ook lijken er nauwelijks verschillen te bestaan tussen mannen en vrouwen met betrekking tot de invloed van genen op angst en depressie. Tot slot zijn geen associaties met neuroticisme, angst of depressie gevonden bij het verklaren van erfelijkheid door het serotonine transporter gen lengte polymorfisme (SERT/5-HTTLPR).*

De samenhang van angst en depressie met omgevingsfactoren, zoals werkstatus, burn-out en het meemaken van ernstige gebeurtenissen, blijkt complex. Zowel voor werkstatus als voor burn-out lijkt de samenhang te worden verklaard door gemeenschappelijke risicofactoren. Dit duidt op de aanwezigheid van gen-omgevingscorrelatie, dat wil zeggen dat de genen die leiden tot een verhoogde kwets-

baarheid voor depressie ook leiden tot een verhoogd risico op werkloosheid. Bij het meemaken van ernstige gebeurtenissen lijkt er geen sprake te zijn van gen-omgevingscorrelatie. Wel is voor depressie een reciproque causale relatie, waarbij ernstige gebeurtenissen leiden tot verhoogde depressiescores, maar verhoogde depressiescores op hun beurt ook weer leiden tot een verhoogde kans op ernstige gebeurtenissen. Neuroticisme en extraversie worden niet beïnvloed door het meemaken van ernstige gebeurtenissen, maar verhoogde neuroticismescores verhogen wel het risico op de blootstelling aan ernstige gebeurtenissen.

In internationaal tweeling- en fami-

lieonderzoek is de afgelopen jaren gevonden dat angst en depressie voor zeker 30 tot 40 procent erfelijk zijn (Hettema et al., 2001; Sullivan et al., 2000). Individu-specifieke omgevingsfactoren, dus omstandigheden waaraan het ene familielid wel en het andere familielid niet wordt blootgesteld, verklaren de overige variantie. Hierbij kan gedacht worden aan het meemaken van ernstige gebeurtenissen (Paykel, 2003).

Ondanks deze kennis over de risicofactoren is nog niet duidelijk wat de exacte mechanismen zijn die leiden tot het ontstaan van angst en depressie. Zo is er vooralsnog van geen enkel specifiek gen definitief vastgesteld dat het samenhangt met angst of depressie. Een veelgenoemde oorzaak hiervoor is de moeilijkheid van het definiëren van het fenotype. Meestal gebeurt dit aan de hand van de *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV)* (American Psychiatric Association, 1994), waarin op basis van consensus criteria zijn opgesteld voor psychiatrische stoornissen. Het is echter de vraag in hoeverre genetische varianten inderdaad leiden tot de stoornissen zoals gedefinieerd in de DSM-IV. Zo zou de veel voorkomende co-morbiditeit tussen angst en depressie een gevolg kunnen zijn van het feit dat

---

Mw. Dr. C.M. Middeldorp, biologisch psychologe, postdoc Afdeling biologische psychologie, Vrije Universiteit Amsterdam, Van der Boerhorststraat 1, 1081 BT, Amsterdam, en psychiater in opleiding GGZ Buitenamstel, Amsterdam, cm.middeldorp@psy.vu.nl

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 comorbiditeit eveneens het gevolg kunnen zijn van risicofactoren die de kans op beide stoornissen verhogen. Een andere complicerende factor bij het onderzoek naar de ontstaanswijze van psychiatrische aandoeningen is dat deze 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. Ook is er nog weinig bekend over hoe deze risicofactoren gezamenlijk leiden tot de ontwikkeling van een stoornis. Dit wordt nog extra bemoeilijkt doordat bepaalde omgevingsfactoren mogelijk niet gelijkmatig in de bevolking voorkomen. Er zijn aanwijzingen dat sommige risicofactoren vaker voorkomen bij een bepaalde genetische achtergrond, zogenaamde gen-omgevingscorrelatie (Eaves, 1987). 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.

Met behulp van tweelingfamilie-onderzoek kunnen deze vragen worden onderzocht (Boomsma et al., 2002a). In het klassieke tweelingdesign wordt de mate van erfelijkheid

van verschillen tussen mensen voor een bepaalde eigenschap onderzocht door de mate van gelijkenis uitgedrukt in een correlatie te vergelijken tussen monozygote (MZ) en dizygote (DZ) tweelingen. MZ-tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl bij DZ-tweelingen gemiddeld 50% van hun segregerende genen gelijk zijn. Als de correlatie in MZ-tweelingen hoger is dan die in DZ-tweelingen, duidt dit er op dat de betreffende eigenschap (deels) erfelijk is. Is de correlatie in MZ-tweelingen gelijk aan de correlatie in DZ-tweelingen, dan is dat een aanwijzing dat de omgeving die gedeeld wordt van belang is. Verschillen tussen MZ-tweelingen worden verklaard door omgevingsfactoren waaraan de ene tweeling wel wordt blootgesteld en de andere niet, de zogenaamde individuspecifieke omgevingsfactoren. Broers en zussen delen, net als DZ-tweelingen, gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal. Het toevoegen van broers en zussen aan de studiepopulatie heeft als voordeel dat het de statistische power verhoogt om vast te stellen of er effecten van de gedeelde familie-omgeving zijn. Er dient dan wel eerst te worden getoetst of de mate waarin de omgeving wordt gedeeld dezelfde is bij DZ-tweelingen als bij eenlingen uit het gezin. In tweelingonderzoek kan ook worden bepaald of er verschillen bestaan tussen mannen en vrouwen met betrekking tot de invloed van 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 toetsen of de erfelijkheids-

schatting voor mannen significant verschilt van die 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 tussen broer-zus-paren te vergelijken met de correlaties tussen broer-broer- of zus-zus-paren. Dit kunnen dan uiteraard ook DZ-tweelingparen zijn. Is de correlatie tussen broer-zusparen lager dan de correlaties tussen broer-broer- en zus-zus-paren, dan wijst dit erop dat er andere genetische factoren van belang zijn bij mannen dan bij vrouwen.

Door dit univariate design uit te breiden naar een multivariaat design, kan met behulp van tweelingfamilie-onderzoek ook worden bestudeerd wat de oorzaak is dat twee stoornissen vaak samen voorkomen. Ook kan met tweelingfamilie-onderzoek worden vastgesteld of bepaalde omgevingsfactoren samenhangen met iemands genetische make-up: kortom of er sprake is van gen-omgevingscorrelatie. Ten slotte is het mogelijk om in families te onderzoeken of een bepaalde variant van een gen vaker voorkomt bij mensen met angst of depressie. In dat geval speelt dat gen mogelijk een rol bij het ontstaan van de klachten.

De *Netherlands Twin-family Study on Anxious Depression* (NETSAD) heeft als doel de identificatie van genen die betrokken zijn bij het ontwikkelen van angst en depressie (Boomsma et al., 2000). Daarnaast is er een longitudinale vragenlijststudie naar gezondheid en leefgewoontes, waarbij tweelingen en hun families die staan ingeschreven in het Nederlands Tweeling Register (NTR) ([www.tweelingenregister.org](http://www.tweelingenregister.org)) ongeveer iedere twee jaar een vragenlijst krijgen toegestuurd met daarin, in wisselende mate, ook vragen over persoonlijkheid, angst en

depressie evenals over werk en ernstige gebeurtenissen (Boomsma et al., 2002b). Aan de hand van deze vragenlijstgegevens kan worden onderzocht hoe genetische en omgevingsfactoren met elkaar samenhangen.

### Genetische factoren

Eerst is onderzocht welk fenotype het meest geschikt is voor het onderzoek naar de specifieke genen voor angst en depressie en of bij dit onderzoek gegevens van mannen en vrouwen het beste apart dan wel gezamenlijk kunnen worden geanalyseerd. Uit een systematisch overzicht van 23 tweelingen en 12 familiestudies naar de co-morbiditeit van angst en depressie, blijkt dat angst en depressie wel verschillende aandoeningen zijn, maar dat de risicofactoren waarschijnlijk deels overlappen (Middeldorp et al., 2005b). Zo lijkt het erop dat bepaalde genen zowel het risico op angst als het risico op depressie verhogen. Mogelijk uit deze risicofactor zich in de, voor ongeveer 50% erfelijke, persoonlijkheidstrekk neuroticisme.

Naar aanleiding van de literatuurstudie is verder onderzoek gedaan naar de samenhang tussen persoonlijkheid en angst- en depressieve stoornissen, waarbij behalve neuroticisme ook extravertie en spanningbehoefte (*sensation seeking*) zijn onderzocht (Middeldorp et al., 2006b). Neuroticisme is een maat voor emotionele instabiliteit. Extravertie geeft aan in hoeverre iemand sociaal, levendig en impulsief is. Spanningsbehoefte hangt samen met de behoefte aan afwisseling en nieuwe impulsen. Eerder onderzoek naar de samenhang tussen deze verschillende persoonlijkheidstrekken en angst en depressie liet tegenstrijdige resultaten zien. Die zouden veroorzaakt kunnen zijn doordat er niet altijd rekening werd gehou-

den met de co-morbiditeit tussen angst en depressie. Door de gegevens over zowel angst als depressie in één keer in de analyses te betrekken, werd in onze studie rekening gehouden met de co-morbiditeit voor angst en depressie. Zowel uit het onderzoek naar angst en depressie gemeten door middel van vragenlijsten bij 7969 tweelingen en hun broers en zussen, als uit het onderzoek waarbij gebruikt werd gemaakt van DSM-IV angst- en depressiediagnoses, vastgesteld bij 1256 tweelingen en hun broers en zussen, bleek duidelijk dat hoge neuroticismescores geassocieerd zijn met angst en depressie, evenals lage extravertiescores, hoewel in mindere mate. Spanningsbehoefte werd met geen van beide geassocieerd. 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 extravertie.

Vervolgens is in een steekproef, bestaande uit 2287 Australische en 1185 Nederlandse DZ-tweelingen en hun broers en zussen, onderzocht in welke mate angst- en depressieve stoornissen familiair waren en of hierin verschillen bestonden tussen mannen en vrouwen (Middeldorp et al., 2005a). De diagnoses depressie, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en paniekstoornis en/of agorafobie werden verkregen met de *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) (World Health Organization, 1992). De twee populaties waren vergelijkbaar, zodat de data voor de analyses konden worden gecombineerd. In overeenstemming met eerdere onderzoeken werd een erfelijkheidsschatting van rond de 40% gevonden. Er werden geen sekseverschillen 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.

Uit deze studies kan worden geconcludeerd dat onderzoek dat erop gericht is om specifieke genen voor angst en depressie te identificeren, zou kunnen beginnen met het onderzoeken van de persoonlijkheidstrekk neuroticisme en eventueel extravertie. Wij hebben zelf een studie uitgevoerd naar het effect van het serotonine transporter gen lengte polymorfisme (5-HTTLPR) op neuroticisme-, angst- en depressiescores, evenals op de DSM-IV diagnose depressie (Middeldorp et al., 2006c). In 1996 is gevonden dat individuen met een korte variant hoger scoren op neuroticisme en *harm avoidance*, een aan neuroticisme gerelateerde persoonlijkheidstrekk (Lesch et al., 1996). Inmiddels zijn er tegenstrijdige resultaten van meer dan twintig studies die dit eveneens hebben onderzocht, waarbij ook meta-analyses niet eenduidig waren in hun conclusies (Munafò et al., 2005; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004). Uiteindelijk is geconcludeerd dat alleen goed uitgevoerde studies in grote populaties uitkomst kunnen bieden.

Binnen het NETSAD-onderzoek was DNA beschikbaar van 254 vaders, 305 moeders en 501 mannelijke en 744 vrouwelijke kinderen afkomstig uit 466 families. Het effect van 5-HTTLPR is onderzocht voor iedere vragenlijst op ieder tijdstip afzonderlijk en voor de gemiddelde scores over de vijf tijdstippen. 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. Ook de analyse van DSM-IV depressie liet geen effect zien. Deze resultaten geven aan dat de korte variant van het serotonine transporter niet direct geassocieerd is met neuroticisme, angst of depressie.

### Omgevingsfactoren

Met vragenlijstgegevens over werkstatus, burn-out en het hebben meegemaakt van ernstige gebeurtenissen, werd onderzocht wat de samenhang van deze omgevingsfactoren met angst en depressie zou kunnen verklaren. Zijn dezelfde genen een risicofactor voor zowel het meemaken van ernstige gebeurtenissen als het doormaken van een depressie of zijn het juist dezelfde omgevingsrisicofactoren? Of is er sprake van een causaal model?

Werkstatus, burn-out en het hebben meegemaakt van ernstige gebeurtenissen bleken alle deels familiair bepaald (Middeldorp et al., 2005d; Middeldorp et al., 2005c; Middeldorp et al., 2006a). Hierbij wordt de familiale clustering bij werkstatus verklaard door genetische factoren. Bij burn-out spelen mogelijk zowel genen als gedeelde omgeving een rol. In het geval van ernstige gebeurtenissen varieert de verklaring voor de familiale clustering mogelijk per gebeurtenis. Bij ziekte of overlijden van een dierbare was de familiariteit het gevolg van de gedeelde familieomgeving. Voor de gebeurtenissen ernstige ziekte of zelfmutulatie, echtscheiding/verbreken duurzame relatie, slachtoffer van een verkeersongeval, diefstal of geweldsmisdrijf kon niet worden bepaald of genen of gedeelde familieomgeving er toe leiden dat individuen uit hetzelfde gezin op elkaar lijken wat betreft de

ernstige gebeurtenissen die zij meemaken.

De samenhang tussen burn-out en depressie en werkloosheid en depressie werd nader onderzocht bij 4309 MZ- en DZ-tweelingen en 1008 broers en zussen. Er was een zwak statistisch significant verband tussen het hebben van een baan en depressie (correlatie  $-0.08$ ), dat leek te worden veroorzaakt door gedeelde risicofactoren. Het verband tussen burn-out en depressie was veel sterker (correlatie  $0.40$ ). De samenhang tussen burn-out en depressie leek eveneens te worden veroorzaakt door gedeelde risicofactoren, te weten genen en individu-specifieke omgevingsfactoren.

De samenhang tussen het meemaken van ernstige gebeurtenissen en depressie, neuroticisme en extraversie werd eveneens nader onderzocht. Om te beoordelen of er mogelijk sprake was van een causaal verband zijn bij 1058 mannelijke en 2226 vrouwelijke tweelingen de scores van depressie, neuroticisme en extraversie zoals die werden gemeten voorafgaand aan de blootstelling aan de ernstige gebeurtenissen, vergeleken met de scores na de blootstelling. Ook is met deze gegevens geanalyseerd of individuen van wie bekend is dat ze later zijn blootgesteld aan een ernstige gebeurtenis anders scoren dan individuen van wie bekend is dat ze in de twee jaar daarna geen ernstige gebeurtenis hebben meegemaakt. Gen-omgevingscorrelatie werd onderzocht met behulp van de co-twin controlemethode (Cederlof et al., 1977; Kendler et al., 1993). Als er sprake is van gen-omgevingscorrelatie zijn de scores voor depressie, neuroticisme en extraversie bij MZ-tweelingenparen van wie er slechts één een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt aan elkaar gelijk, aangezien zij dezelfde

genetische kwetsbaarheid hebben voor deze trekken. Deze scores verschillen bij DZ-tweelingenparen van wie er slechts één een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt, maar dit verschil is kleiner dan in een populatie van niet aan elkaar gerelateerde individuen, omdat DZ-tweelingen 50% van hun genen met elkaar delen. De vergelijkingen van de scores voor en na een ernstige gebeurtenis lieten zien dat blootstelling aan een ernstige gebeurtenis de depressieve klachten verergert. De scores voor neuroticisme en extraversie veranderden nauwelijks door het blootstellen aan ernstige gebeurtenissen. Aan de andere kant was het ook zo dat individuen die later werden blootgesteld aan ernstige gebeurtenissen, 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 voor de MZ- en DZ-tweelingen van wie slechts één een ernstige gebeurtenis had meegemaakt en 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.

### Conclusies

Bij het onderzoek naar de genen voor angst en depressie kan gebruik worden gemaakt van de persoonlijkheidstrekken neuroticisme en extraversie. Deze persoonlijkheidstrekken hebben als voordeel dat ze makkelijker in

grote groepen gemeten kunnen worden en als continue variabelen kunnen worden geanalyseerd, waardoor de statistische power sneller hoog genoeg is om een effect te vinden dat bijvoorbeeld 5% van de variantie verklaart. Het heeft de voorkeur om het effect van een gen op herhaaldelijk gemeten fenotypes te onderzoeken zodat vals-positieve en vals-negatieve resultaten kunnen worden vermeden.

Verder is duidelijk de complexiteit gebleken van de samenhang met omgevingsfactoren. Zowel gen-omgevingscorrelatie (voor werkstatus en burn-out) als reciproque causatie (voor depressie en ernstige gebeurtenissen) kunnen een rol spelen. Dit is van belang om mee te nemen in het onderzoek naar eventuele gen-omgevingsinteractie (Moffitt et al., 2005).

#### Literatuur

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Boomsma, D., Busjahn, A. & Peltonen, L. (2002a). Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*, 3, 872-882.
- Boomsma, D.I., Beem, A.L., Berg, M. van den, Dolan, C.V., Koopmans, J.R., Vink, J.M., Geus, E.J. de & Slagboom, P.E. (2000). Netherlands twin family study of anxious depression (NETSAD). *Twin Res*, 3, 323-334.
- Boomsma, D.I., Vink, J.M., Beijsterveldt, T.C. van, Geus, E.J. de, Beem, A.L., Mulder, E.J., Derks, E.M., Riese, H., Willemsen, G.A., Bartels, M., Berg, M. van den, Kupper, N.H., Polderman, T.J., Posthuma, D., Rietveld, M.J., Stubbe, J.H., Knol, L.I., Stroet, T. & van Baal, G.C. (2002b). Netherlands Twin Register: a focus on longitudinal research. *Twin Res*, 5, 401-406.
- Cederlof, R., Friberg, L. & Lundman, T. (1977). The interactions of smoking, environment and heredity and their implications for disease etiology. A report of epidemiological studies on the Swedish twin registries. *Acta Med Scand Suppl*, 612, 1-128.
- Eaves, L.J. (1987). Including the environment in models for genetic segregation. *J Psychiatr Res*, 21, 639-647.
- Hettema, J.M., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158, 1568-1578.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., MacLean, C.J., Heath, A.C., Eaves, L.J. & Kessler, R.C. (1993). Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 36-43.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H. & Murphy, D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- Middeldorp, C.M., Birley, A.J., Cath, D.C., Gillespie, N.A., Willemsen, G., Statham, D.J., Geus, E.J. de, Andrews, J.G., Van Dyck, R., Beem, A.L., Sullivan, P.F., Martin, N.G. & Boomsma, D.I. (2005a). Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings. *Twin Res Hum Genet*, 8, 609-615.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., van Dyck, R. & Boomsma, D.I. (2005b). The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol. Med.*, 35;611-624.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., Vink, J.M. & Boomsma, D.I. (2005c). Twin and genetic effects on life events. *Twin Res Hum Genet*, 8, 224-231.
- Middeldorp, C.M., Stubbe, J.H., Cath, D.C. & Boomsma, D.I. (2005d). Familial clustering in burnout: a twin-family study. *Psychol. Med.*, 35;113-120.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C. & Boomsma, D.I. (2006a). A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression. *J Affect Disord*, 90, 163-169.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., Berg, M. van den, Beem, A.L., Van Dyck, R. & Boomsma, D.I. (2006b). The Association of Personality with Anxious and Depressive Psychopathology. In T. Canli (ed.), *The Biological Basis of Personality and Individual Differences*. New York, Guilford Press, 251-272.
- Middeldorp, C.M., Geus, E.J., de Beem, A.L., Lakenberg, N., Hottenga, J.J., Slagboom, P.E. & Boomsma, D.I. (2006c). Family based association analyses between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and neuroticism, anxiety and depression. *Behavior Genetics*. In Press
- Moffitt, T.E., Caspi, A. & Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 473-481.
- Munafo, M.R., Clark, T. & Flint, J. (2005). Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 10, 415-419.
- Paykel, E.S. (2003). Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, Suppl, 61-66.
- Schinka, J.A., Busch, R.M. & Robichaux-Keene, N. (2004). A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*, 9, 197-202.
- Sen, S., Burmeister, M. & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127, 85-89.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157, 1552-1562.
- World Health Organization (1992). *Composite International Diagnostic Interview (version 2.1)*. Genève, WHO.