

# Samenvatting

## Samenvatting

In dit proefschrift, getiteld, 'Obsessie. De genetische en omgevingsarchitectuur van obsessieve-compulsieve - symptomen', is met behulp van tweelingonderzoek onderzocht in hoeverre obsessieve-compulsieve (OC) symptomen beïnvloed worden door genetische factoren en/of omgevingsinvloeden.

### Obsessieve-compulsieve stoornis

Een obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een complexe psychiatrische stoornis, gekenmerkt door obsessies ofwel dwanggedachten en compulsies ofwel dwanghandelingen. Obsessies zijn steeds terugkerende en hardnekkige gedachten, beelden of impulsen die als opdringend en niet-eigen beleefd worden. Obsessies veroorzaken angst of spanning, die weer geneutraliseerd moeten worden door het uitvoeren van compulsies. Compulsies zijn herhaalde gedragingen of mentale activiteiten, zoals het opzeggen van goede gedachten of het dwangmatig bidden. Deze kennen vaak een ritueel karakter of moeten uitgevoerd worden volgens strikte regels. Veel voorkomende dwanghandelingen zijn wassen, controleren, tellen en verzamelen. De diagnose OCS wordt gesteld als obsessies en compulsies meer dan één uur per dag in beslag nemen en duidelijk hinder geven in het dagelijkse leven. Als dwanggedachten of -handelingen minder dan een uur per dag innemen, maar wel hinder geven of wanneer ze meer dan een uur optreden maar zonder hinder, dan spreekt men van "subthreshold" OCS. OCS komt bij ongeveer 1% van de Nederlanders voor en is daarmee een relatief frequent voorkomende psychiatrische aandoening. Het beloop van OCS kan sterk variëren, maar kent als regel een chronisch beloop.

### Tweelingonderzoek

Tweelingonderzoek is een veelgebruikte benadering in gedragsgenetisch en psychiatrisch onderzoek en maakt gebruik van het feit dat er twee type tweelingen zijn: eeneiige en twee-eiige tweelingen. Eeneiige of monozygote (MZ) tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl twee-eiige of dizygote (DZ) tweelingen gemiddeld de helft van hun genen delen. Dit laatste geldt ook voor niet-tweeling broertjes of zusjes. De mate waarin een bepaalde eigenschap erfelijk is, wordt onderzocht door de gelijkens tussen eeneiige tweelingen te vergelijken met de gelijkens tussen twee-eiige tweelingen. Deze mate van samenhang wordt statistisch uitgedrukt in een *correlatie*. Een correlatie kan variëren van 0 (geen enkele samenhang) tot en met 1 (volledige samenhang). Als de correlatie in eeneiige tweelingen hoger is dan de correlatie in twee-eiige tweelingen duidt dit erop dat de betreffende eigenschap tenminste voor een deel 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 leden uit hetzelfde gezin van belang is, de zogenaamde gedeelde omgevingsinvloeden. Verschillen tussen eeneiige tweelingen worden verklaard door omgevingsfactoren waaraan het ene lid van de tweeling wel is blootgesteld en de ander niet, de zogenaamde unieke omgevingsfactoren.

Het proefschrift bestaat uit vier delen. Hieronder volgt per deel een samenvatting van de bijbehorende hoofdstukken.

## DEEL I. INTRODUCTIE IN OCS, OC SYMPTOMEN EN TWEELINGSTUDIES

**Hoofdstuk 2** geeft in een kort bestek een overzicht van wat OCS is, de epidemiologie, de stand van zaken op neurobiologisch en genetisch gebied en de behandelingsmogelijkheden.

**Hoofdstuk 3** geeft een literatuuroverzicht van meer dan 70 jaar gepubliceerde tweelingstudies die tot nu toe gedaan zijn met OCS of OC symptomen. Vier verschillende fases van tweelingonderzoek van OCS worden beschreven. De *eerste en oudste benadering* zijn casestudies van tweelingen met OCS zonder gebruik te maken van duidelijk omschreven criteria voor OCS. Deze benadering vinden we vooral terug in literatuur uit de jaren 30, 40, 50 en 60 van de twintigste eeuw. De *tweede fase* behelst studies die gebruik maken van DSM-IV criteria voor OCS. De DSM is het meest gebruikte classificatie systeem voor psychiatrische aandoeningen. De *derde fase* binnen tweelingstudies binnen OCD is de dimensionele benadering, waarbij niet zo zeer naar DSM-IV criteria wordt gekeken, en dus naar patiënten, maar naar het bestaan van OC symptomen binnen de algemene bevolking. Hierbij wordt gebruik gemaakt van vragenlijsten met OC symptomen, die een kwantitatieve score geven. Het voordeel van het werken met kwantitatieve vragenlijsten is dat iedereen (bijvoorbeeld niet aangedane familieleden van OCD patiënten) een score ontvangt. De onderliggende hypothese is dat OC symptomen "normaal verdeeld" onder de bevolking voorkomen en dat OCS voorkomt op het extreme einde van deze normaalverdeling. Redenerend vanuit

die veronderstelling, zijn genen die gevonden worden in de algehele populatie tevens verantwoordelijk voor het ontstaan van OCS. Wordt in de derde fase alleen naar correlaties gekeken bij vaak kleine groepen tweelingen, de *vierde fase* kenmerkt zich door gebruik van een dimensionele benadering en moderne analyse methoden bij grote groepen tweelingen met daadwerkelijke schattingen van de erfelijkheidpercentages. Geconcludeerd wordt dat deze laatste methode overtuigend laat zien dat genetische factoren van groot belang zijn bij OCS bij kinderen, met erfelijkheidsschattingen variërend van 45% tot 65%. Bij volwassenen worden erfelijkheidsschattingen gevonden van 27% tot 47%, maar een groot-schalige tweelingstudie naar OCS ontbreekt nog.

## DEEL II. ERFELIJKHEID, SELECTIEVE PARTNERKEUZE EN CULTURELE TRANSMISSIE

In **hoofdstuk 4** worden de erfelijkheidsschattingen van OC symptomen onderzocht in een groot familie onderzoek bij tweelingen. De Young Adult Self Report (YASR-OCS), een vragenlijst met 8 OC vragen, werd gebruikt om de OC symptomen te meten. De schaal werd eerst gevalideerd en liet bevredigende eigenschappen zien met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 82.4 en 69.7%. Van 5893 eeneiige en twee-eiige tweelingen waren ingevulde OC vragenlijsten beschikbaar. Aan deze tweelinggroep werd ook de data van 1304 broers en zussen van tweelingen toegevoegd. Het toevoegen van gegevens van broers en zussen heeft het voordeel dat het beter mogelijk is om statistisch vast te stellen of er effecten zijn van de gedeelde familieomgeving. In deze studie werd geconcludeerd dat de correlaties bij twee-eiige tweelingen en bij broers/zussen overeenkomen. Dit betekent dat twee-eiige tweelingen net zo op elkaar lijken als hun broers of zussen. De resultaten laten zien dat er, afhankelijk van de gekozen statistische index, weinig (39% voor mannen en 50% voor vrouwen) of geen sekse verschillen (47%) in erfelijkheidsschattingen voor OC symptomen zitten. De overige variantie wordt verklaard door unieke omgevingsfactoren. De genetische factoren die OC symptomen veroorzaken lijken hetzelfde te zijn voor mannen en vrouwen.

In **hoofdstuk 5** wordt er gekeken of er een associatie is tussen OCS scores van echtgenoten. Deze resultaten werden vergeleken met die voor angst en depressieve symptomen. Als partners op elkaar lijken op het gebied van OC symptomen kan dit belangrijk zijn omdat één van de veronderstellingen binnen tweelingstudies is dat partners keuze random is met betrekking tot de eigenschap die wordt bestudeerd. Zo niet, dan kan die eigenschap tot verhoogde genetische overeen-

komst tussen bijvoorbeeld (tweeling)broers en zussen leiden, terwijl we uitgaan van een gemiddelde van 50% overeenkomst in genetisch materiaal. Er werden 1400 tweelingen en hun partners onderzocht en 850 ouders (oudersparen) van tweelingen. Er werd een significante correlatie gevonden van .15 tussen partners voor OC symptomen bij zowel de ouders van tweelingen, als bij tweelingen en hun partners. Dit wijst er in elk geval op dat lengte van huwelijk of samenwonen, ouders zijn immers al langer bij elkaar dan hun kinderen, zijn geen invloed heeft op de hoogte correlatie van de partners voor OC symptomen. Door correlaties tussen partners, correlaties tussen tweeling en partner van tweelingbroer of zus, en correlaties tussen beide partners van tweelingen (dus partner tweeling één met partner tweeling twee) met elkaar te vergelijken, kun je iets zeggen over de mogelijke oorzaken van de gevonden partner correlaties. Kiezen partners elkaar bewust uit op een eigenschap (*phenotypic assortment*)? Gaan partners meer op elkaar lijken tijdens het huwelijk (*marital interaction*)? Of kiezen partners elkaar uit omdat ze binnen bepaalde sociale kringen verkeren waarin een bepaalde eigenschap verhoogd voorkomt (*social homogamy*)? Zoals gezegd vonden we voor "marital interaction" weinig aanwijzingen. Het bleek dat we voor de andere verklaringen de correlaties te laag waren om goed onderscheid te maken tussen de verklaringsmechanismen. Wel is de totale correlatie voor OC symptomen tussen partners zodanig laag, dat dit nauwelijks invloed heeft op erfelijkheidsschattingen. Deze conclusie geldt ook voor angst en depressieve symptomen.

**Hoofdstuk 6** geeft een studie weer met de erfelijkheidsschattingen van OC symptomen, dit keer met 12 vragen van de OC schaal PI-R ABBR. Bijzonder aan deze studie is dat naast gegevens van tweelingen (4408 in aantal) en de broers en zussen van de tweelingen (in totaal 1309) ook de gegevens van ouders van tweelingen (2305 in aantal), gebruikt werden in de analyses. Daardoor kon ook worden gekeken naar het bestaan van culturele transmissie. Culture transmissie is het fenomeen dat ouders zorgen voor een gezinsomgeving die, los van de erfelijke beïnvloeding, OC symptomen versterken bij hun kinderen. Bij vrouwen werd een erfelijkheidsschatting gevonden van 37%, was er geen invloed van culturele transmissie en de overige variantie werd verklaard door unieke omgevingsfactoren. Bij de mannen vonden we verrassende, in het licht van het gehele proefschrift ook onverwachte, resultaten met een minieme maar significante invloed van culturele transmissie naast het bestaan van genetische factoren. Er werd daarnaast een grote invloed (27%) gevonden van de gedeelde omgeving. De overige variantie werd verklaard door unieke omgevingsinvloeden (71%). De gevonden gedeelde omgeving voor OC symptomen is niet eerder gevonden bij volwassenen tweelingstudies en wordt veroorzaakt door

relatief hoge correlatie bij mannelijk twee-eiige tweelingen. Gezien het feit dat de groep mannelijke twee-eiige tweelingen relatief klein was, kan de vraag gesteld worden of deze bevinding niet op toeval berust. Toekomstig onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

### DEEL III. INVLOED VAN GENEN EN OMGEVING OP OC SYMPTOMEN OVER DE TIJD

Doel van de studie in **hoofdstuk 7** was om de stabiliteit, ofwel persistentie, van OC symptomen te bekijken bij kinderen en nader te onderzoeken in hoeverre deze stabiliteit beïnvloed werd door genen of omgeving. Er werd gebruik gemaakt van zowel vader- als moederbeoordelingen van hun kinderen op het gebied van OC symptomen. Hiervoor werd de OC schaal uit de Child Behavior Checklist (CBCL-OCS) gebruikt, bestaande uit 8 vragen. Door zowel naar vader- als moederbeoordelingen te kijken kon gebruik worden gemaakt van overeenkomst tussen deze beoordelingen waarmee een hoge mate van betrouwbaarheid werd verkregen. In totaal werden data op drie verschillende leeftijden (tweelingen op de leeftijd van 7, 10 en 12 jaar) van in totaal 8083 families geanalyseerd. Er werd een onderlinge correlatie over de tijd gevonden tussen OC symptomen van .50. Dit duidt op een redelijke stabiliteit van OC symptomen. Deze stabiliteit werd veroorzaakt door invloeden van zowel genen (ruwweg 35%) als omgeving (65%), waarbij binnen de omgeving zowel gedeelde als unieke omgevingsfactoren een even grote rol speelde.

**Hoofdstuk 8** onderzocht de invloeden van genen en omgeving op OC symptomen tijdens de puberteit op de leeftijd van 12, 14 en 16 jaar. Er werd gebruik gemaakt van de OC schaal uit het Youth Self Report (YSR-OCS). Deze lijst komt overeen met de CBCL-OCS, met dit verschil dat de YSR-OCS door de tweelingen zelf werd ingevuld en niet door de ouders. Op leeftijd van 12 jaar werd er geen verschil gevonden tussen de hoeveelheid OC symptomen voor meisjes en jongens, maar op leeftijd van 14 en 16 jaar lieten meisjes meer symptomen zien dan jongens. Genetische invloeden werden op alle leeftijden gevonden met schattingen respectievelijk 27%, 57%, en 54% op 12, 14 en 16 jaar. De invloed van een gedeelde omgeving (16%) werd alleen gevonden op 12-jarige leeftijd. De overige variantie werd verklaard door unieke omgevingsfactoren.

In **hoofdstuk 9** onderzochten we de stabiliteit van OC symptomen en de genetische en omgevingsbijdragen aan deze stabiliteit in volwassenen. YASR-OCS data van een-eiige en twee-eiige tweelingen uit het vragenlijstonderzoek van 1991, 1995 en 1997 werden gebruikt voor deze longitudinale analyses plus PI-R ABBR data uit 2002. De correlaties tussen de tijdstippen varieerden

tussen .39 en .61. Deze stabiliteit werd door 70% veroorzaakt door genetische factoren. Daarnaast werden er hoge genetische correlaties tussen de tijdstippen gevonden. Dit duidt erop dat dezelfde genen verantwoordelijk zijn voor OC symptomen over de tijd. Deze bevindingen zijn belangrijk voor verder onderzoek, want dit betekent dat volwassenen van verschillende leeftijden tegelijkertijd onderzocht kunnen worden in studies waarin daadwerkelijk naar genen wordt gezocht voor OC symptomen.

### DEEL IV. OMGEVINGSFACTOREN EN SYMPTOOMDIMENSIES VAN OC SYMPTOMEN

In **hoofdstuk 10** is onderzocht welke omgevingsfactoren beschermen tegen OC symptomen of juist OC symptomen veroorzaken. Hiervoor werd een bijzondere onderzoeksmethode gebruikt: het discordante monozygote tweelingdesign. Discordant betekent dat het ene lid van een een-eiige tweeling wel OC symptomen heeft en de andere niet of weinig. Deze discordantie kan worden verklaard vanuit unieke omgevingsfactoren die de ene tweeling wel heeft beleefd en de andere niet. Op basis van de PI-R ABBR werden 25 discordante een-eiige tweelingparen geselecteerd. Tevens werd een groep een-eiige tweelingen geselecteerd, waarvan beide hoog scoorden (concordant hoog, 17 paren) en een groep waarvan beide een-eiige tweelingen laag scoorden (concordant laag, 34 paren). Door de concordant hoge groep te vergelijken met de concordant lage groep is het ook mogelijk om omgevingsfactoren die OC symptomen beïnvloeden te onderzoeken. Deze omgevingsfactoren worden in tegenstelling tot de discordante tweelingmethode gedeeld door beide tweelingen. Binnen de discordante groep was het opvallend dat seksueel misbruik veel voorkwam bij de hoog scorende tweelingen. Verder was het geboortegewicht van de discordante groep lager dan dat van de concordant hoog scorende tweelingen. Ook vonden we dat concordant hoog scorende tweelingen relatief lager opgeleid waren en minder vaak een religieuze achtergrond hadden of naar de kerk gingen dan de laag scorende concordante tweelingen. Kijken we naar eerdere metingen binnen het tweelingregister dan valt op dat de concordant hoge groep al vroeg OC symptomen vertoont en de discordante groep relatief laat discordant geworden zijn. Dit bevestigt de genetische invloed van bij het vroeg ontstaan van OC symptomen.

In **hoofdstuk 11** is de erfelijkheidsschatting onderzocht van OC dimensies. Eerder onderzoek geeft aanwijzingen dat OC symptomen te verdelen zijn in verschillende clusters of factoren van symptomen, zoals symptomen rondom het cluster controleren of

cluster wassen. In deze studie werden 1383 vrouwelijke tweelingen van het Virginia Twin Registry onderzocht. OC symptomen waren gemeten met behulp van 20 vragen van de Padua Inventory. Na factor analyse werden drie factoren gevonden: ruminatie (herhalen van gedachten), smetvrees/wassen en controleren. In een “multivariate” (alle factoren werden tegelijkertijd meegenomen) analyse werden verschillende modellen onderzocht om te zien welk model het beste bij de data paste. Uit deze analyses kwam een universele OC symptomen factor naar voren die op zijn beurt de diverse specifieke OC clusters of factoren beïnvloedt. Deze universele OC symptomen factor wordt door zowel genen (36%) als unieke omgevingsfactoren (74%) beïnvloed. In tegenstelling tot de factoren ruminatie en controleren, wordt smetvrees ook nog beïnvloed door specifieke (onafhankelijk van de universele factor) genetische en omgevingsfactoren.

---

Het is nog maar relatief kort geleden dat genetische oorzaken voor OCS niet ter sprake kwamen in de spreekkamer van de psychiater. Sterker nog, oorzaken werden vooral in omgevingsfactoren gezocht, bijvoorbeeld in de opvoedingstijlen van ouders. Dit proefschrift laat zien dat, zowel tijdens de kindertijd als volwassenentijd, genetische als wel omgevingsfactoren van cruciaal belang zijn voor het ontstaan van OCS.

