

# Genetische neuroimaging

N.J.A. VAN DER WEE, M.S. VAN NOORDEN, D.J. VELTMAN

**ACHTERGROND** Genetisch onderzoek en beeldvormend onderzoek hebben de afgelopen jaren een sterke ontwikkeling doorgemaakt. Recent is de genetische neuroimaging geïntroduceerd, een combinatie van beide methoden.

**DOEL** Een overzicht geven van de achtergronden en de mogelijkheden van genetische neuroimaging.

**METHODE** Bespreken van de gangbare genetische en beeldvormende onderzoeksmethoden, de synergistische combinatie van beide en tot slot twee recente voorbeelden van het gebruik van genetische neuroimaging bij onderzoek naar de kwetsbaarheid voor angst- en stemmingsklachten.

**RESULTATEN** Genetische neuroimaging heeft al tot veelbelovende resultaten geleid, vooral bij onderzoek naar kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen. De verwachting is dat de genetische neuroimaging steeds meer in onderzoek zal worden toegepast. De methodologische complexiteit van genetische en beeldvormende onderzoeksmethoden beperkt echter de toegankelijkheid.

**CONCLUSIE** Genetische neuroimaging is een belangrijke methode om de relatie tussen kandidaatgenen en variaties in cognitief en emotioneel functioneren en daarmee (kwetsbaarheid voor) psychiatrische stoornissen te onderzoeken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 665-673]

**TREFWOORDEN** beeldvormend onderzoek, genetica, genetische neuroimaging

Psychiatrische aandoeningen zijn inmiddels klassieke voorbeelden geworden van aandoeningen met een multifactoriële etiologie. Interacties tussen omgevingsfactoren, psychologische factoren en aangeboren of verworven ‘biologische’ kwetsbaarheden staan dan ook centraal binnen het psychiatrische onderzoeksveld.

Een combinatie van recente ontwikkelingen binnen twee gebieden, de genetica en het beeldvormend onderzoek van de hersenen (*neuroimaging*), biedt unieke mogelijkheden om meer inzicht te verkrijgen in de biologische en psychologische factoren die complex cognitief en emotioneel gedrag, en daarmee ook kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen, beïnvloeden.

In dit artikel geven wij een overzicht van de achtergronden en de mogelijkheden van deze combinatie van genetische onderzoeksmethoden en neuroimagingonderzoeksmethoden. Deze combinatie wordt in de Engelstalige literatuur als *genetic neuroimaging* of *imaging genetics* aangeduid. In dit overzicht hanteren wij de benaming ‘genetische neuroimaging’. We bespreken eerst beknopt gangbare genetische en beeldvormende onderzoeksmethoden en vervolgens de synergistische combinatie. Tot slot geven we twee recente voorbeelden van deze combinatie bij onderzoek naar de kwetsbaarheid voor angst- en stemmingsklachten en voor psychotische klachten.

## GENETICA

Het familiale vóórkomen van psychiatrische aandoeningen is klinici generaties geleden al opgevallen. Vanaf de jaren zestig van de vorige eeuw werd deze observatie bevestigd door vele familiestudies. Door adoptie- en tweelingonderzoeken werd vervolgens duidelijk dat niet alleen genetische invloeden, maar ook (familiaire) omgevingsinvloeden een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van psychiatrische aandoeningen. Sullivan e.a. (2000) geven een genetisch-epidemiologisch overzicht betreffende depressie. Inmiddels weten we dat niet één of enkele genen verantwoordelijk zijn voor het optreden van een bepaalde psychiatrische stoornis, maar dat het individu door een complex samenspel van diverse genen en omgeving in meer of mindere mate kwetsbaar is voor het ontstaan van psychiatrische stoornissen.

**Polymorfismen** Sinds in 2001 de staalkaart van het menselijke genoom werd vastgesteld, heeft het onderzoek naar variaties van genen die neurobiologische mechanismen kunnen beïnvloeden een grote vlucht genomen. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op zogenaamde functionele polymorfismen. Dit zijn variaties in de basenpaarvolgorde van het DNA die bij meer dan 1% van de populatie voorkomen en die de functionaliteit van het gen beïnvloeden. Omdat het merendeel van de menselijke genen in de hersenen tot expressie komt, is het aannemelijk dat veel functionele polymorfismen de informatieverwerking in de hersenen en daarmee complex emotioneel en cognitief gedrag beïnvloeden.

Belangrijke genetische onderzoeksmethoden zijn het koppelings- en het associatieonderzoek. Bij koppelingsonderzoek onderzoekt men in welke mate een DNA-marker met een aandoening wordt overgeërfd. Zo'n marker is bijvoorbeeld een niet-functionele mutatie waarvan de locatie op het DNA precies bekend is. Met koppelingsonderzoek kan men informatie verkrijgen over de mogelijke lokalisatie van een kandidaatgen voor de ziekte. Bij associatieonderzoek gaat men uit van

polymorfismen waarvan men betrokkenheid bij een aandoening veronderstelt. Men onderzoekt vervolgens of een bepaald polymorfisme vaker bij patiënten dan bij een controlegroep voorkomt.

**Beperkingen** De toepassing van deze genetische onderzoeksmethoden binnen de psychiatrie kent een aantal beperkingen. Vaak onderzoekt men maar één polymorfisme, terwijl het merendeel van de psychiatrische aandoeningen een polygenetische aanleg heeft. Omdat de effecten van afzonderlijke genen op het fenotype meestal klein zijn, zijn grote groepen nodig om een effect van een polymorfisme aan te tonen en daarmee is replicatie lastig. Ook worden er regelmatig verbanden van polymorfismen met psychiatrische aandoeningen gevonden, maar de functionaliteit van het polymorfisme op celniveau is onbekend.

Een andere belangrijke beperking is het gebruik van de categorale, op symptoomclusters gebaseerde DSM-diagnostiek. Eén bepaald symptoomcluster kan immers het resultaat zijn van geheel verschillende combinaties van verschillende genetische varianten (genetische heterogeniteit). Omgekeerd is het ook mogelijk dat één gen juist betrokken is bij meerdere symptoomclusters. Aan deze en andere problemen bij genetisch onderzoek in de psychiatrie is eerder een artikel in dit tijdschrift gewijd (Van Waarde e.a. 2002) en elders in dit nummer geven Swets e.a. (2009) een uitgebreid overzicht van genetisch onderzoek in ons vakgebied.

**Endofenotypen** Een veelgebruikte strategie om de problemen die samenhangen met het gebruik van de DSM-IV te omzeilen, is het onderzoek naar zogenaamde endofenotypen. Endofenotypen zijn afwijkingen van meer (neuro) biologische aard die tussen het genotype (het genetische profiel) en het fenotype (het ziektebeeld) in staan en ook voorkomen bij personen die een kwetsbaarheid voor een aandoening hebben. Een bekend voorbeeld zijn de oogbewegingsstoornissen die zowel bij patiënten met schizofrenie als

bij hun familieleden worden gevonden. Men veronderstelt dat genetisch onderzoek op basis van endofenotypen minder complex is en tot eenduidiger resultaten leidt dan onderzoek op basis van de klinisch en genetisch heterogene psychiatrische ziektebeelden. Hoewel de endofenotypische benadering mogelijk tot betrouwbare bevindingen leidt, zijn er ook kanttekeningen te plaatsen. Zo lieten Flint en Munafo (2007) in een recent overzicht zien dat de endofenotypische benadering mogelijk net zo complex is als op fenotype gebaseerde benaderingen.

## NEUROIMAGING

Neuroimaging is een verzamelnaam voor een aantal onderzoekstechnieken, waarbij *in vivo* afbeeldingen van structuur en/of functie van het (humane) centrale zenuwstelsel kunnen worden gemaakt; ook hierover verschenen eerder in dit tijdschrift enkele overzichten (Veltman 2002). Dit onderzoek heeft de laatste twintig jaar een sterke ontwikkeling doorgemaakt met de komst van nieuwe technieken voor beeldvormend onderzoek, vooral positronemissietomografie (PET) en *magnetic resonance imaging* (MRI) of kernspinresonantietomografie. Bij neuroimagingtechnieken kunnen we structurele technieken onderscheiden (gericht op vorm en/of structuur, zoals MRI) en functionele.

## FUNCTIONELE TECHNIKEN

Bij functionele technieken kan het gaan om registratie van biochemische parameters, bijvoorbeeld van beschikbare receptoren met PET, of directe of indirecte metingen van neurale activiteit. Rechtstreekse metingen zijn mogelijk met elektro-encefalografie (eeg) en de verwante magneto-encefalografie (MEG); voor indirecte metingen is functionele MRI momenteel de belangrijkste techniek. Functionele MRI heeft boven MEG en vooral eeg het voordeel van een grotere spatiale resolutie (ca. 3 mm). Ten opzichte van PET en *single-photonemissiecomputertomografie* (SPECT)

heeft fMRI de voordelen van geringere invasiviteit (geen radioactieve tracers) en grotere temporele resolutie: elke fMRI-scan kan in 2-3 seconden worden gemaakt. Deze voordelen wegen ruimschoots op tegen de zeer beperkte nadelen van fMRI, zoals het scannerlawaaï en de mogelijkheid van beeldartefacten.

Functionele MRI gebruikt men primair voor zogenaamde activatiestudies, waarbij men de proefpersoon afwisselend scant tijdens een rust- of *baseline*conditie en een activatieconditie, bijvoorbeeld het uitvoeren van een cognitieve of emotionele taak. Vergelijking van scans gemaakt tijdens de condities laat zien welke hersengebieden bij een bepaalde cognitieve of emotionele taak betrokken zijn. Ook kan men de interactie tussen deze hersengebieden onderzoeken. Functionele MRI kan dus bij gezonde proefpersonen worden gebruikt voor *mapping* van functie op anatomie. Hierover zijn het afgelopen decennium talrijke studies gepubliceerd.

*fMRI-taken* Naast puur cognitieve taken, bijvoorbeeld voor werkgeheugen, selectieve aandacht en planning, zijn ook onderzoeksmethoden met emotionele stimuli ontwikkeld. Voorbeelden van veelgebruikte, gestandaardiseerde stimuli zijn het *International Affective Picture System* (IAPS) (Lang e.a. 1999) en de Ekman-gezichten (Ekman & Friesen 1976), een serie gezichten met uiteenlopende emotionele uitdrukkingen. Deze sets kunnen worden gebruikt om symptomen te induceren bij specifieke psychiatrische groepen, bijvoorbeeld bij patiënten met een sociale fobie door het laten zien van angstige of boze gezichten uit de Ekman-verzameling. Een andere toepassing is als onderdeel van een cognitieve taak, bijvoorbeeld om te onderzoeken of emotionele plaatjes beter onthouden worden dan neutrale, en of dit verschilt tussen patiënten en een controlegroep van 'gezonde' personen.

*Analyse* Tijdens een fMRI-sessie worden in de regel enkele honderden scans gemaakt; deze worden na afloop voorbewerkt (onder andere om

te corrigeren voor kleine bewegingen) en vervolgens per volume-element (voxel) geanalyseerd met een lineair regressiemodel. Hierbij wordt de activiteit in een voxel onderzocht als een wiskundige functie van de gebruikte taak en van andere bekende factoren van invloed op de meting, zoals de ademhaling of hartslag.

Structurele (anatomische) scans kunnen op een vergelijkbare manier worden geanalyseerd; deze grotendeels geautomatiseerde methode (voxel-based morfometrie) is aanzienlijk minder tijdrovend dan het handmatig intekenen van *regions of interest*. Functionele MRI is primair een onderzoeksinstrument: vooralsnog zijn voor psychiatrische stoornissen de sensitiviteit en de specificiteit nog onvoldoende voor individuele diagnostiek. In de praktijk gaat het om groepsstudies, waarbij men patiënten met de te onderzoeken stoornis vergelijkt met één of meer controlegroepen. Ook zijn vergelijkingen tussen de toestand voor en na een interventie (farmacotherapie of psychotherapie) binnen één groep gebruikelijk.

#### GENETISCHE NEUROIMAGING

Genetische neuroimaging is als een synergetische onderzoeksmethode beschreven in een aantal recente publicaties van onder anderen de onderzoeksgroepen van Hariri en Weinberger (Bigos & Hariri 2007; Hariri e.a. 2006). Binnen de genetische neuroimaging kunnen we drie essentiële stappen onderscheiden.

**Stap 1** De eerste stap is de selectie van een kandidaatgen. Idealiter betreft het hier een gen waarvan bekend is dat het invloed heeft op cognitie of emotie, bijvoorbeeld op basis van genetische associatiestudies, én waarvan bekend is dat polymorfismen de structuur en functioneren van één of meer hersengebieden of netwerken beïnvloeden.

**Stap 2** Hoewel men mag aannemen dat het meetbare effect van polymorfismen op structuur en functioneren van de hersenen waarschijnlijk

groter is dan dat op direct waarneembaar gedrag, zal dit nog steeds maar een bescheiden deel van de variatie in structuur en functioneren verklaren. Immers, een groot deel van de variatie is het gevolg van de interactie met omgevingsfactoren. Omdat het te meten effect beperkt is, zal men er dus voor moeten zorgen verschillen in leeftijd, intelligentie en geslacht of andere factoren die een interactie met de genetische variant vertonen (bijvoorbeeld middelengebruik) te minimaliseren. De tweede stap is dan ook de zorgvuldige bepaling van de inclusiecriteria voor controlepersonen en proefpersonen.

**Stap 3** De derde en laatste stap omvat de selectie van een geschikte taak voor de functionele neuroimaging. Een dergelijke taak dient vanzelfsprekend gericht te zijn op die cognitieve of emotionele functie(s) waarin men afwijkingen verwacht, zoals het werkgeheugen of de emotionele verwerking van gezichten. Verder verdient het de voorkeur om een taak te nemen waarmee al ruime ervaring bestaat, met andere woorden: een taak waarvan bekend is welke hersengebieden geactiveerd worden, die bij alle proefpersonen een robuust signaal oplevert, maar die ook voldoende variatie tussen proefpersonen laat zien. Tot slot moet men de gegevens over structuur en hersenactiviteit ook aan externe variabelen kunnen koppelen, zoals de taakpresentatie of de scores op een vragenlijst. Hoe de bevindingen met betrekking tot de structuur en de activiteit in hersengebieden zich tot elkaar verhouden, is overigens niet altijd eenvoudig aan te geven.

#### GENETISCHE NEUROIMAGING IN DE PRAKTIJK

Ter illustratie bespreken wij twee voorbeelden van genetische neuroimaging op het gebied van onderzoek naar kwetsbaarheid voor angst en depressie, te weten onderzoek naar het serotonine-transporteiwit en naar het COMT-polymorfisme.

## Serotoninetransporteurwit

In een serie baanbrekende genetische neuroimagingstudies is de invloed van een functioneel polymorfisme binnen het serotoninesysteem en de waarschijnlijke rol daarvan als kwetsbaarheidsfactor beschreven. Een groot aantal studies op andere onderzoeksterreinen had verbanden tussen aspecten van het serotoninesysteem en temperament en gedrag vastgesteld (Lesch e.a. 1996). Veel aandacht is hierbij uitgegaan naar een polymorfisme van de zogenaamde promotorregio van het gen voor het serotoninetransporteurwit (5-HTTLPR).

**5-HTTLPR-polymorfisme** Het serotoninetransporteurwit (SERT) is verantwoordelijk voor de heropname van serotonine uit de synaptische spleet en is het aangrijpingspunt voor de serotonineheropnameremmers. Het polymorfisme van het gen voor SERT heeft een korte (S) en een lange (L) variant of allel. Het S-allel hangt samen met een afgenomen beschikbaarheid van SERT, een toegenomen serotonerge transmissie, angstiger reageren en toegenomen kwetsbaarheid voor het zich ontwikkelen van ernstige affectieve stoornissen. Weinberger en collega's koppelden deze gegevens aan neuroimagingstudies die lieten zien dat de amygdala, van essentieel belang voor angstgerelateerd gedrag en voorzien van veel serotonerge projecties, betrouwbaar geactiveerd kan worden door het laten zien van afbeeldingen van gezichten met een angstige of boze uitdrukking (Whalen e.a. 2001).

**Genetische neuroimaging** Hariri e.a. (2002) onderzochten in een eerste studie met twee groepen van 14 proefpersonen, één groep met het S-allel en één groep met het L-allel, hoe de aanwezigheid van één van beide allelen de activatie van de amygdala bij het waarnemen van boze of angstige gezichtsuitdrukkingen beïnvloedde. Zoals verwacht, bleken bezitters van het S-allel een veel sterkere activatie van de amygdala te vertonen. Deze studie was de eerste die op een directe

wijze, bij een kleine groep gezonde personen, liet zien dat er op basis van genetische variatie verschillen bestaan in de normale responsiviteit van hersengebieden die betrokken zijn bij emotioneel gedrag. De bevinding werd door dezelfde onderzoekers (Hariri e.a. 2005) gerepliceerd in een groter cohort van ruim 90 proefpersonen en is inmiddels ook in diverse andere studies met andere populaties gerepliceerd.

Dierexperimentele bevindingen wezen erop dat er niet alleen functionele, maar ook anatomische variaties in emotionele circuits ten gevolge van het 5-HTTLPR-polymorfisme bestonden. (Pezawas e.a. 2005) onderzochten deze anatomische variaties bij gezonde vrijwilligers en koppelden deze gegevens vervolgens aan de activatiepatronen die optraden bij het waarnemen van gezichten met emotionele uitdrukkingen. Zij vonden dat gezonde dragers van het S-allel een verminderd volume van de grijze stof hadden in de cingulate gyrus (een onderdeel van de prefrontale cortex) en in de amygdala. Bovendien bleek bij de dragers van het S-allel de normale samenhang tussen de grootte van het voorste deel van de gyrus cinguli en de grootte van amygdala te zijn verdwenen.

De gyrus cinguli en de amygdala vormen belangrijke onderdelen van emotieregulerende circuits. Uit de resultaten van een studie met emotionele gezichten bleek dat ook de functionele samenhang tussen deze twee gebieden veranderd was: de dragers van het S-allel lieten een verminderde negatieve terugkoppeling vanuit de prefrontale cortex op de amygdala zien. Deze verminderde terugkoppeling verklaarde de eerder gevonden sterkere activatie van de amygdala bij het waarnemen van emotionele gezichten bij de S-alleldragers.

In een volgende stap werd in de studie de relatie tussen deze functionele en anatomische bevindingen en de karaktertrek *harm avoidance* ((mogelijke) schade vermijden) onderzocht. Er werd een associatie gevonden tussen de maat voor de functionele terugkoppeling in het emotiecircuït en *harm avoidance*. Een opmerkelijk hoog percen-

tage (30%) van de variantie in scores voor harm avoidance bij gezonde vrijwilligers kon hiermee verklaard worden.

*Samenvattend* Deze bevindingen lijken te wijzen op verminderde regulatiemogelijkheden binnen emotiecircuits bij de aanwezigheid van het S-allel. Deze verminderde regulatiemogelijkheden kunnen als een potentiële kwetsbaarheidsfactor voor het ontstaan van affectieve stoornissen worden beschouwd.

### COMT-polymorfisme

Ook het relatief vaak voorkomend functioneel polymorfisme van het gen voor catechol-O-methyltransferase (COMT), het Val108/158Met, is als uitgangspunt genomen voor genetische neuroimaging op het gebied van affectieve stoornissen. COMT is verantwoordelijk voor de omzetting van dopamine in een niet-actieve metaboliet. Het enzym speelt een belangrijke rol in de regulering van de dopaminerge transmissie in de prefrontale cortex, waar geen dopaminetransporteiwitten aanwezig zijn. Cognitieve functies waarbij de prefrontale cortex een belangrijke rol speelt, zoals planning en werkgeheugen, worden beïnvloed door de lokale dopaminerge transmissie. Dopaminerge transmissie speelt een belangrijke rol bij het onderdrukken van irrelevante stimuli. Onder meer dierexperimentele onderzoeken hebben laten zien dat dopamine ook een belangrijke rol speelt bij emotieregulatie, onder meer door beïnvloeding van de input vanuit de prefrontale cortex naar de amygdala en het striatum.

Het Val-allel levert een hogere COMT-activiteit en daarmee waarschijnlijk een verminderde dopaminerge transmissie op. Het Val108/158Met-polymorfisme hangt samen met verschillen in cognitief gedrag, onder meer in de prestatie op werkgeheugentaken (Egan e.a. 2001). Dit polymorfisme is onderwerp van een reeks genetische neuroimagingstudies op het gebied van de kwetsbaarheid voor psychotische klachten, maar ook voor angst en depressie.

Recentere studies hebben relaties van het Val108/158Met-polymorfisme met onder meer angst, paniekstoornis en depressie gevonden (Enoch e.a. 2003; Ohara e.a. 1998; Woo e.a. 2004). Dit suggereert dat het Val108/158Met niet alleen betrokken is bij betere cognitieve prestaties, maar tegelijkertijd ook bij een kwetsbaarheid voor depressie en angst.

*Genetische neuroimaging* In een studie bij een grote groep gezonde proefpersonen onderzochten Drabant e.a. (2006) het effect van het Val108/158Met-polymorfisme op de activatiepatronen bij het waarnemen van boze en bange gezichten. Van alle 101 deelnemers was het genotype bepaald en waren ook weer temperamentsfactoren gemeten. In de groepen deelnemers met de verschillende Val108/158Met-polymorfismen waren andere, mogelijk interacterende polymorfismen zoals het 5-HTTLPR-polymorfisme in gelijke mate aanwezig.

De aanwezigheid van het Met-allel bleek samen te hangen met een toename van de activiteit van de hippocampus en de venterolaterale prefrontale cortex tijdens de verwerking van emotionele gezichten, waarbij de proefpersonen met Met/Met de grootste toename hadden. Er werden geen verschillen in de activiteit van de amygdala gevonden. Werd vervolgens gekeken naar de wijze waarop de activatie van amygdala en de prefrontale cortex samenhangen, dan bleek dat deze bij Met-dragers sterker positief gekoppeld waren. Van de temperamentsfactoren bleek *novelty seeking* (avontuurlijkheid) samen te hangen met positieve koppeling in activatie. Bij een sterkere positieve koppeling werden lage scores op *novelty seeking* gevonden, wijzend op een beperktere cognitieve en gedragsmatige flexibiliteit.

*Samenvattend* De bevindingen wijzen erop dat het Met-allel predisponeert voor een betere onderdrukking van ruis en een groter vermogen om de aandacht te richten. Dit biedt een cognitief voordeel, maar kan tegelijkertijd ook voor een grotere impact van negatieve emotionele stimuli

zorgen doordat ook deze veel intensiever en minder flexibel worden verwerkt.

### COMT-én 5-HTTLPR-polymorfisme

Een voor de hand liggende vraag is hoe de centrale verwerking van onplezierige emotionele stimuli is wanneer de 'kwetsbare' COMT- en 5-HTTLPR-polymorfismen samen voorkomen. Smolka e.a. (2007) onderzochten dit bij een groep van 48 gezonde vrijwilligers in een fMRI-experiment waarbij aangename en onaangename plaatjes werden aangeboden. Zij vonden een additief effect van de polymorfismen op de gemiddelde activatie van het emotiecircuït, echter alleen bij het waarnemen van onaangename afbeeldingen. Op basis van de polymorfismen kon ruim 40% van de verschillen in hersenpatronen tussen de proefpersonen verklaard worden.

Behalve voor de beide besproken polymorfismen zijn er inmiddels ook genetische neuroimagingstudies verricht voor onder meer polymorfismen van genen die van belang zijn voor de glutaminerge transmissie (GRM3 en G72) of die een rol spelen in de neuronale ontwikkeling, waaronder *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1) en *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Prospectieve genetische neuroimagingstudies gericht op angst en depressie zijn nog niet verschenen.

### DISCUSSIE

Genetische neuroimaging is een belangrijke methode om de relatie tussen kandidaatgenen en variaties in cognitief en emotioneel functioneren en daarmee kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen te onderzoeken. Het aantal genetische neuroimagingstudies binnen het psychiatrisch veld neemt inmiddels snel toe.

Een belangrijke uitdaging voor de genetische neuroimaging is het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties; wat zijn de effecten van niet-genetische factoren en wat zorgt voor de overgang van kwetsbaarheid naar psychiatrische aandoening?

Een elegant voorbeeld op dit gebied is een recente Nederlandse studie van De Geus e.a. (2007). Zij onderzochten of genetische factoren en omgevingsfactoren zoals aangenomen inderdaad hun effecten op dezelfde hersenstructuren uitoefenen. Met de eerder genoemde voxel-based morfometrie (VBM) onderzochten zij de hersenstructuur bij een groep monozygotische tweelingparen waarvan de tweelingen ieder hetzelfde risico (hoog of laag) voor angst en depressie hadden, en bij een groep monozygote tweelingparen waarvan de tweelingen juist ieder een verschillend risico hadden, met andere woorden, discordant waren. Bij deze laatste groep monozygote tweelingen zou een verschil in hersenstructuur volledig zijn toe te schrijven aan niet-genetische factoren. Met de VBM-analyse werd binnen de groep discordante tweelingen bij de tweeling met het hoge risico een afname van het volume in de linker temporaalkwab gevonden. Deze afname werd niet gevonden wanneer de hersenstructuren van tweelingparen met een hoog risico vergeleken werden met die van tweelingparen met een laag risico en de afname kon dus als een specifiek effect van niet-genetische factoren beschouwd worden.

Om met genetische neuroimaging meer zicht te krijgen op gen-omgevingsinteracties, zal men vooral onderzoek moeten verrichten bij patiënten, controlepersonen en populaties met verhoogd risico die op basis van genotype en voorgeschiedenis, zoals vroeg trauma, zijn geselecteerd. Hiervoor moet men kunnen beschikken over grote cohorten patiënten en controlepersonen die zowel genetisch als fenotypisch nauwkeurig in kaart zijn gebracht.

Binnen Nederland bieden projecten zoals de twee grootschalige longitudinale ZonMw-Geestkracht-programma's Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) en Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP), het Nederlands Tweelingregister en de recent gestarte biobank van het Leids Universitair Medisch Centrum/GGZ Rivierduinen hier al de mogelijkheid toe. De komende jaren mogen we dan ook meer Nederlands onderzoek op dit terrein verwachten.

## LITERATUUR

- Bigos, K.L., & Hariri, A.R. (2007). Neuroimaging: technologies at the interface of genes, brain, and behavior. *Neuroimaging Clinics of North America*, 17, 459-467.
- Drabant, E.M., Hariri, A.R., Meyer-Lindenberg, A., e.a. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1396-1406.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., e.a. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 98, 6917-6922.
- Ekman, P., & Friesen, W.V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Enoch, M.A., Xu, K., Ferro, E., e.a. (2003). Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatric Genetics*, 13, 33-41.
- Flint, J., & Munafò, M.R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37, 163-180.
- Geus, E.J. de, van't Ent, D., Wolfensberger, S.P., e.a. (2007). Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression. *Biological Psychiatry*, 61, 1062-1071.
- Hariri, A.R., Drabant, E.M., Munoz, K.E., e.a. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62, 146-152.
- Hariri, A.R., Drabant, E.M., & Weinberger, D.R. (2006). Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biological Psychiatry*, 59, 888-897.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., e.a. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-403.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): technical manual and affective ratings*. Gainesville: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., e.a. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y., e.a. (1998). Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport*, 9, 1305-1308.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., e.a. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8, 828-834.
- Smolka, M.N., Buhler, M., Schumann, G., e.a. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular Psychiatry*, 12, 307-317.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-1562.
- Swets, M., Middeldorp, C.M., & Schoevers, R.A. (2009). Erfelijkheid en omgevingsinvloeden bij psychiatrische stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51, 651-663.
- Veltman, D.J. (2002). Beeldvormende technieken in de psychiatrie: een overzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 249-263.
- Waarde, J.A. van, de Rijk, R.H., & Zitman, F.G. (2002). Genomics en psychiatrie: geen gemakkelijk huwelijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 551-560.
- Whalen, P.J., Shin, L.M., McInerney, S.C., e.a. (2001). A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*, 1, 70-83.
- Woo, J.M., Yoon, K.S., Choi, Y.H., e.a. (2004). The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 365-370.

## AUTEURS

N.J.A. VAN DER WEE is als psychiater werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum en is verbonden aan het Leiden Institute for Brain and Cognition, Leiden.

M.S. VAN NOORDEN is als psychiater werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

D.J. VELTMAN is werkzaam als psychiater en bijzonder hoogleraar Beeldvormend onderzoek in de psychiatrie aan het VU Medisch Centrum en het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. N.J.A. van der Wee, afdeling Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: n.j.a.van\_der\_wee@lumc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-11-2008.



## SUMMARY

Genetic neuroimaging – N.J.A. van der Wee, M.S. van Noorden, D.J. Veltman –

**BACKGROUND** Both genetics and neuroimaging have developed rapidly in the past few years. Recently the two methods have been combined in a new technique called genetic neuroimaging.

**AIM** To provide an overview of the backgrounds and the possibilities of genetic neuroimaging.

**METHOD** In this review we first discuss genetic and neuroimaging research methods that are currently in use and then discuss their synergistic combination. Finally we analyse two recent cases in which genetic neuroimaging was used to study an individual's vulnerability to affective and psychotic symptoms.

**RESULTS** Results are very promising, particularly with regard to research into vulnerability to psychiatric disorders. It is expected that the use of genetic neuroimaging procedures will increase. Genetic and neuroimaging methods are often exceedingly complex, which means they cannot be easily accessed by the general public.

**CONCLUSION** Genetic neuroimaging is an important method to study the relation between candidate genes and variations in cognitive and emotional functioning and the vulnerability to psychiatric disorders.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 665-673]

**KEY WORDS** genetics, neuroimaging, genetic neuroimaging