

# Weerbaar of kwetsbaar: een kwestie van aanpassing aan de uitkomst van gen- omgevings- interactie

*Waarom dit onderzoek?* Vroege levenservaringen laten blijvende sporen na. Aangenomen wordt dat deze tot stand komen door programmering van de zich ontwikkelende hersencircuits die ten grondslag liggen aan emotionele en cognitieve aspecten van de respons op stressvolle gebeurtenissen. Ernstige stressoren samenhangend met misbruik en emotionele verwaarlozing zijn dan ook in verband gebracht met een verhoogd risico voor psychiatrische stoornissen. Echter, hoe deze programmering van de hersenen verloopt, wordt nog niet goed begrepen. Wel is duidelijk geworden dat gen-omgevingsinteractie van belang is en dat de werking van het stresshormoon cortisol hierbij een belangrijke rol speelt. Om gen-omgevingsinteractie gecontroleerd te kunnen onderzoeken zijn diermodellen nodig.

*Onderzoeksvraag* Welke genetische factoren zijn van belang bij de opeenstapelende invloed van variatie in moedersorg en stress uit de omgeving op de ontwikkeling van de hersencircuits? Wat is de stand van zaken in onderzoek aan zowel knaagdieren als apen en hoe kunnen we de vertaalslag maken naar de mens? Kunnen we uiteindelijk in de hersenen een mechanisme identificeren dat een aanknopingspunt oplevert voor causale behandeling van depressie en schizofrenie?

*Belangrijkste resultaten* Als ratten met een genetische aanleg voor een verhoogde gevoeligheid voor dopamine kort na de geboorte dagelijks van de moeder gescheiden worden en bovendien in een later stadium met de hevige stress van sociale isolatie geconfronteerd worden, dan vertonen de dieren op volwassen leeftijd symptomen van schizofrenie. Hierbij is niet zozeer het ontberen van moedersorg van belang als wel de stressvolle ervaring tijdens de scheiding. Bij deze dieren blijkt door de (epi)genetische werking van cortisol het angstcircuit in de hersenen beter ontwikkeld te zijn. Echter, wanneer de genetische aanleg ontbreekt, dan wordt het tegenovergestelde waargenomen: de rat wordt door de negatieve ervaringen vroeg in het leven juist beter voorbereid om later met stress om te kunnen gaan. Deze 'stressinoculatie' werkt ook bij apen beschermend tegen het ontstaan van stressgerelateerde stoornissen.

*Consequenties voor de toekomst* De ontwikkeling van psychiatrische stoornissen is een kwestie van aanpassing aan de uitkomst van gen-omgevingsinteractie. Het blijkt dat bij een genetisch bepaalde overgevoeligheid voor dopamine de negatieve ervaringen elkaar kunnen versterken, maar dat de doorsneerat zonder die aanleg juist weerbaar wordt. Met dit inzicht kan het mechanisme worden onderzocht dat de weerbaarheid tegen negatieve invloeden uit de omgeving bevordert.

## LITERATUUR

Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; doi: pii: S0306-4530(13)00225-4. 10.1016/j.psyneuen.2013.06.008. [Epub ahead of print]

## AUTEUR

E.R. DE KLOET  
e.kloet@lacdr.leidenuniv.nl