

Reactie op

'Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden'

Abdellaoui en 11 collega's (Abdellaoui e.a. 2020) zijn kritisch over de uitleg van de bevindingen uit het Nederlandse NEMESIS-2-onderzoek, peer-reviewed en gepubliceerd in *Schizophrenia Bulletin* (Marsman e.a. 2020). De conclusie dat genetische variatie, vergeleken bij omgevingseffecten, slechts marginaal relevant is bij psychisch lijden, vinden zij 'misleidend'. Ik denk echter dat het geobserveerde gebrek aan relevantie juist een belangrijke positieve wetenschappelijke ontdekking vormt die brede disseminatie verdient.

Erfelijkheid schizofrenie: van 80 naar 25%

Het begrip 'erfelijkheid' in de psychiatrische genetica is problematisch omdat het verwijst naar een abstracte statistische grootheid uit tweelingonderzoek die geen betekenis heeft in de *real world*. Een 'hoge erfelijkheid' betekent in feite niet meer dan dat het mogelijk nuttig is om moleculair genetisch onderzoek te doen naar een bepaalde eigenschap. Eerder betoogden Van Os e.a. (2010) dat de klassieke erfelijkheidsschatting van de diagnose schizofrenie uit tweelingonderzoek, geschat op 80%, te hoog is, mede vanwege het sterke patroon van geografische en etnische variatie van het syndroom, duidend op sterke omgevingsinvloeden. Inmiddels is duidelijk dat dit inderdaad het geval is: analyse van *family pedigrees*, met minder bias dan tweelingstudies, gaf een erfelijkheid van ongeveer 60% (Lichtenstein e.a. 2009). Maar erfelijkheid schatten uit familiedata is op zijn best een educated guess en kan niet absoluut worden geïnterpreteerd.

Sinds kort is het mogelijk om de erfelijkheid direct te analyseren op basis van genoombrede associatiestudies (GWAS). Opvallend is dat deze GWAS-erfelijkheidsschatting uitkomt op ongeveer 25% (Schizophrenia Working Group 2014). Van deze schatting wordt door genetische onderzoekers routinematig gesteld dat deze naar verwachting toe zal nemen met elke nieuwe analyse van het Psychiatric GWAS Consortium (PGC). Initieel leek dat inderdaad het geval: van de PGC-1- naar de PGC-2-analyse nam de erfelijkheids-schatting toe (Schizophrenia Working Group 2014). Maar van de PGC-2- (36.989 patiënten en 113.075 controlepersonen) naar de binnenkort te publiceren PGC-3-analyse (69.369 patiënten en 236.642 controlepersonen) was er nauwelijks verdere toename, ondanks opnieuw een sterke aanwas in het aantal deelnemers en afname in de 'ruis' waar Abdellaoui e.a. aan refereren.

We zien dus in tien jaar tijd de erfelijkheid van schizofrenie dalen van 80 naar 25%; oftewel van schizofrenie als een sterk naar een zwak genetisch beïnvloed fenotype. Het ontstane gat in de erfelijkheid wordt beschreven als de *missing*

AUTEUR

Jim van Os, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie en publieke ggz, UMC Utrecht.

Correspondentieadres

Prof.dr. Jim van Os, UMC Utrecht, Kamernummer B 01.301, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
E-mail: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl

heritability en vormt een fascinerend wetenschappelijk raadsel (Maher 2008).

Hoewel er zeker ook genetische hypothesen zijn voor dit gat, ligt het voor de hand dat een groot deel valt terug te voeren op een eerdere overschatting van de genetische component in tweeling- en familiestudies ten detrimente van de omgevingscomponent. Opvallend immers is dat de erfelijkheid daalt naarmate de onderzochte groep minder familiale relaties heeft: van tweelingen (80%) naar familieleden (60%) naar niet-gerelateerde personen in GWAS-studies (25%).

De omgevingscomponent is traditioneel verwaarloosd in het tweelingonderzoek omdat men geen rekening hield met o.a. drie factoren: 1. monozygote tweelingen, die groten-deel monochoriotisch zijn, verschillen al in utero in de mate waarin ze de omgeving delen met elkaar in vergelijking met dichoriotische dizygote tweelingen (Wichers e.a. 2002); 2. er zijn gen-omgevingsinteracties (genetische gevoeligheid voor omgevingsrisicofactoren) aangetoond waar geen rekening mee is gehouden (Van Os & Sham 2003; Guloksuz e.a. 2019) en 3. de scheiding tussen gedeelde en niet-gedeelde omgeving bij mentale fenotypen is niet valide omdat een gedeelde omgevingsrisicofactor binnen een tweelingpaar (bijv. gewelddadige conflicten tussen de ouders) vrijwel altijd een verschillende *betekenis* heeft (niet gedeeld is) voor de leden van het paar.

De aard van genetica bij schizofrenie

De genetica van schizofrenie is de genetica van het vermogen te reageren met emoties. Maar nog belangrijker wellicht is de aard van de genetische bevindingen in de psychiatrie.

Bij neurologische stoornissen zoals multiple sclerose, epilepsie en de ziekte van Parkinson blijkt er per ziektebeeld een discrete en specifieke genetische kwetsbaarheid te zijn. Bij psychische aandoeningen echter bestaat een grotendeels transdiagnostische genetische kwetsbaarheid die wordt gevoed door duizenden genetische varianten met elk een miniem effect (Brainstorm Consortium e.a. 2018). Polygenetische risicoscores (PRS) zoals de PRS voor schizofrenie zijn dus transdiagnostisch en universeel: *ieder mens* heeft honderden tot duizenden genetische varianten die het risico op transdiagnostisch psychisch lijden vergroten.

De genetica van het mens-zijn?

Deze bevinding bevestigt wat we in feite al weten: dat mensen biologisch zijn uitgerust om betekenis te kunnen geven en emotioneel te kunnen reageren op de omgeving. Dit is de *voorwaardelijke* genetisch-biologische basis voor psychisch lijden, in overeenstemming met de epidemiologische bevinding dat alle psychische aandoeningen in feite extremen zijn van gedistribueerde eigenschappen die meetbaar zijn als een spectrum van ervaring: autismespectrum, psychosespectrum, angst/depressiespectrum, etc. (Guloksuz & van Os 2018; van Os e.a. 2019).

Met andere woorden: de genetica van psychisch lijden lijkt niet causaal, maar voorwaardelijk. Het is de genetica van het vermogen van de mens om psychisch te reageren op omgevingen, waarbij er soms een zorgbehoefte kan ontstaan. Individuele verschillen in emotionele reactiviteit komen tot uiting in gen-omgevingsinteracties (de mate waarin mensen genetisch verschillend gevoelig zijn voor de omgeving), maar niet in sterke genetische hoofdeffekten. Het meeste onderzoek in de psychiatrische genetica echter blijft uitgaan van het discrete hersenziektemodel waarvan nu blijkt dat het valide is voor neurologische, maar waarschijnlijk niet voor psychische aandoeningen.

Genetische vertekening

Omgevingsrisicofactoren zijn niet vrij van genetische invloed, die kunnen overlappen met genetisch risico voor psychisch lijden. Een associatie tussen een omgevingsrisicofactor en psychisch lijden kan dan gedeeltelijk het resultaat zijn van *genetic confounding*. Maar daar waar genetische vertekening in de psychiatrie specifiek is onderzocht, blijft de invloed van de omgevingsrisicofactor bestaan – en bovendien kan een omgevingsrisicofactor nog steeds causale invloed hebben, ook al beïnvloeden genetische factoren de blootstelling eraan (Kendler e.a. 1999; Arseneault e.a. 2011; Giordano e.a. 2015; Nesvag e.a. 2017; Karcher e.a. 2019). Relatief nieuw zijn de *within-person* onderzoeken, waarbij de persoon fungeert als zijn/haar eigen controle zodat genetische vertekening geen rol kan spelen. Ook deze onderzoeken laten zien dat genetische vertekening bij een omgevingsrisicofactor als cannabisgebruik geen rol speelt (Meier e.a. 2020, van Os e.a. 2020).

NEMESIS-2-onderzoek

Het onderzoek in het NEMESIS-2-cohort, waar Abdellaoui e.a. op reageerden, was een toets van de hypothese van

genetische voorwaardelijkheid bij psychisch lijden. Daarin werd onderzocht in hoeverre het ontstaan van transdiagnostische psychische klachten in de algemene populatie kan worden verklaard door verschillen in transdiagnostisch genetisch risico, gemeten met een reeks PGC-2-polygenetische risicoscores (schizofrenie, *cross-disorder*, bipolaire stoornis, depressie en leerprestaties), dan wel door verschillen in sociale omstandigheden en specifieke omgevingsrisicofactoren. Hierbij vond men dat genetische variatie maximaal slechts 0,4% (niet 3% zoals gesteld door Abdellaoui e.a.) van de verschillen in psychisch lijden kon voorspellen, een verwaarloosbare bijdrage, overigens ook zonder te corrigeren voor familiegeschiedenis (0,6%). De bijdrage van sociale factoren en omgevingsrisicofactoren was echter maar liefst 22 keer zo groot (samen 8,8%) als die van genetische variatie.

Ik concludeer dat erfelijkheid een (krimp) abstract statistisch begrip is dat geen toets is voor de dynamische rol van genen bij het ontstaan van psychisch lijden. Het NEMESIS-2-onderzoek daarentegen was uniek als directe toets van de bijdrage van genen en omgeving aan psychisch lijden in een epidemiologische *real world* setting – een *novum* in de psychiatrische genetica. De *peer-reviewed* bevinding dat genetische variatie niet, en omgevingsfactoren wel bijdragen, is een belangrijk resultaat dat volgens mij brede disseminatie verdient.

LITERATUUR

- Abdellaoui A, Treur J, Nivard M, Smit D, Veul I, Vermeulen J, e.a. Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 835-8.
- Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Caspi A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 65-72.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360.
- Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J, Kendler KS. The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med* 2015; 45: 407-14.
- Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P, Kenis G, Luyckx JJ, Lin BD, e.a. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGENIE study. *World Psychiatry* 2019; 18: 173-82.
- Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018; 48: 229-44.
- Karcher NR, Barch DM, Demers CH, Baranger DAA, Heath AC, Lynskey MT, e.a. Genetic predisposition vs individual-specific processes in the association between psychotic-like experiences and cannabis use. *JAMA psychiatry* 2019; 76: 87-94.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 837-41.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, e.a. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234-9.
- Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008; 456: 18-21.

- Marsman A, Pries L-K, ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Bak M, e.a. Do current measures of polygenic risk for mental disorders contribute to population variance in mental health? *Schizophr Bull* 2020; doi: 10.1093/schbul/sbaa086.
- Meier MH, Beardslee J, Pardini D. Associations between recent and cumulative cannabis use and internalizing problems in boys from adolescence to young adulthood. *J Abnorm Child Psychol* 2020; 48: 771-82.
- Nesvag R, Reichborn-Kjennerud T, Gillespie NA, Knudsen GP, Bramness JG, Kendler KS, e.a. Genetic and environmental contributions to the association between cannabis use and psychotic-like experiences in young adult twins. *Schizophr Bull* 2017; 43: 644-53.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
- van Os J, Guloksuz S, Vijn TW, Hafkenscheid A, Delespaul P. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019; 18: 88-96.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 203-12.
- van Os J, Pries L, ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Bak M, e.a. Within-person analyses indicate that the association between cannabis use and psychosis is not confounded by fixed factors such as genetic background, and that the self-medication hypothesis can be rejected. submitted manuscript 2020.
- Van Os J, Sham P. Gene-environment interactions. In: Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M, red. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 235-54.
- Wichers MC, Danckaerts M, Van Gestel S, Derom C, Vlietink R, Van Os J. Chorion type and twin similarity for child psychiatric symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 562-4.

Antwoord aan Van Os

Het is slechts een decennium geleden dat we voor het eerst het erfelijk materiaal op moleculair niveau hebben kunnen associëren met psychiatrische aandoeningen, maar de discussie over de rol van erfelijkheid bij psychiatrische aandoeningen speelt al eeuwen (Kendler 2020). De toenevende aantallen genetische associaties die we vinden, zijn robuust en repliceerbaar, maar er is nog veel onduidelijkheid over de complexe biologische en psychosociale interacties die zich afspelen tussen DNA en psychiatrische problematiek in. De hoop is dat naarmate we daar meer over leren, we beter zullen begrijpen hoe psychiatrische aandoeningen ontstaan en hoe we ze beter kunnen herkennen, voorkomen, en behandelen. Voor schizofrenie hebben we al gezien dat genetische associaties tot cruciale biologische inzichten kunnen leiden (Sekar e.a. 2016).

Het is belangrijk dat we ons bij deze zoektocht in de eerste plaats laten leiden door data. Onlangs trok Van Os sterke conclusies over de relatie tussen genen en psychisch lijden, gebaseerd op verkeerde interpretaties van de data. In zijn reactie op ons commentaar laat hij weten het niet eens te zijn met onze kritiek door dieper in te gaan op 1. de grootte en 2. de aard van de genetische bijdrage. We gaan op beide aspecten nogmaals in.

Grootte van de genetische bijdrage

De conclusies van Van Os komen voort uit misverstanden over twee verschillende manieren waarop we genetische effecten kunnen schatten met moleculaire data. De eerste is de SNP-erfelijkheid: de individuele verschillen die verklaard worden door alle genetische varianten (*single*nucleotidepolymorfismen, ofwel SNP's) gemeten met de DNA-chip (Yang e.a. 2017). Er zijn meerdere methodes beschikbaar om SNP-erfelijkheid te schatten (Yang e.a. 2011; 2017; Bulik-Sullivan e.a. 2015), waarvan er geen terugkomt in het artikel van Van Os.

Van Os claimt te hebben aangetoond dat de genetische bijdrage voor psychisch lijden nihil is met een andere methode: een polygenetische risicoscore (PRS) voor schizofrenie. Een PRS wordt berekend door de allelen die een individu draagt te vermenigvuldigen met het effect van die allelen op de aandoening, zoals we beschreven, waarbij de effecten zijn geschat in een externe studie/dataset.

Een PRS heeft potentie voor de kliniek, omdat een goed geschatte score het genetisch risico op een aandoening reflecteert op individueel niveau (Wray e.a. 2020), terwijl de SNP-erfelijkheid een maat is voor een populatie. De verklaarde variantie van een PRS kan alleen even groot zijn als de SNP-erfelijkheid als de genetische effecten perfect zijn geschat. Zoals we beschreven in ons initiële commentaar, bevatten die schattingen nog veel ruis, maar stijgt de verklaarde variantie door een PRS naarmate die schattingen nauwkeuriger worden.

Van Os noemt in zijn respons dat de SNP-erfelijkheid in een recente schizofreniestudie nauwelijks is toegenomen, en dat klopt, maar de voorspellende waarde van de PRS gebaseerd op die studie steeg wel (van ~8 tot ~10%) (Ripke e.a. 2020; nog niet peer-reviewed). Als Van Os een nieuwe PRS berekent in de NEMESIS-dataset op basis van deze nieuwere schizofreniestudie (Ripke e.a. 2020), zal zijn verklaarde variantie hoogstwaarschijnlijk ook licht stijgen. Echter, om zijn hypothese te toetsen zou het beter zijn om de SNP-erfelijkheid te berekenen (Yang e.a. 2011; 2017).

Van Os geeft verder aan dat de SNP-erfelijkheid voor schizofrenie (~25%) (Wray e.a. 2020) lager ligt dan de erfelijkheid zoals geschat in tweelingstudies (~80%) (Sullivan e.a. 2010), iets wat wij eerder zelf ook rapporteerden (Abdellaoui e.a. 2020). Een dergelijke discrepantie, bekend als 'missing heritability', zien wij voor zo goed als alle complexe psychische en somatische eigenschappen. De 'missing heritability' voor lichaamslengte was vergelijkbaar met die van schizofrenie, maar lijkt inmiddels 'teruggevonden' in grotere onderzoeken (4 miljoen deelnemers) en in zeldzamere genetische varianten die niet worden opgepikt door huidige DNA-chips (Geddes 2019; Kaiser 2020). Zover zijn we nog niet voor psychiatrische aandoeningen, maar we weten al wel dat zeldzamere genetische varianten een groter effect hebben op schizofrenie dan de veelvoorkomende varianten die door de huidige DNA-chips worden gemeten (Gratten e.a. 2014; Gratten 2016).

Aard van de genetische bijdrage

Het tweede misverstand betreft de 'transdiagnostische' aard van de PRS. Van Os gebruikt de PRS voor schizofrenie om te toetsen of genen een rol spelen bij 'algemeen psychisch lijden', en rechtvaardigt dit door te wijzen op resultaten van een recente studie waarin is gevonden dat een aanzienlijk deel van de genetische effecten hetzelfde is voor verschillende psychiatrische aandoeningen (Brainstorm Consortium e.a. 2018). Volgens die studie varieert de genetische overlap tussen schizofrenie en andere psychiatrische aandoeningen echter aanzienlijk, namelijk slechts ~5% voor ADHD, autisme, en angst, ~11% voor depressie, en ~47% voor bipolaire stoornis (Brainstorm Consortium e.a. 2018). Het klopt dus dat psychiatrische aandoeningen een substantiële proportie van de genetische effecten met elkaar delen, maar het andere deel is in het algemeen veel groter. De PRS voor schizofrenie is het geschiktst om een gedeelte van het genetische risico op schizofrenie mee te schatten, een aandoening met een prevalentie van 1% (Kessler e.a. 2007), die dus naar schatting bij zo'n 60 deelnemers van de steekproef in de NEMESIS-studie gedurende hun leven kan voorkomen.

Conclusie

De conclusie dat genen niet van belang zijn voor psychisch lijden is gebaseerd op twee methodologische misverstanden: de genetische verwarring tussen SNP-erfelijkheid en variantie verklaard door een PRS enerzijds en de fenomenologische verwarring tussen schizofrenie en psychisch lijden met het veronderstelde continuüm anderzijds. Een zwakke associatie tussen de PRS voor schizofrenie en algemeen psychisch lijden is geheel in lijn der verwachting en geen empirisch bewijs voor de afwezigheid van genetische oorzaken voor psychisch lijden, zoals breed in de media werd geconcludeerd.

LITERATUUR

- Abdellaoui A, Treur J, Nivard M, Smit D, Veul I, Vermeulen J, e.a. Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 835-8.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360.
- Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK, Ripke S, Yang J; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, e.a. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2015; 47: 291-5.
- Geddes L. Genetic study homes in on height's heritability mystery. *Nature* 2019; 568: 444-6.
- Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2014; 17: 782-90.
- Gratten J. Rare variants are common in schizophrenia. *Nature Neurosci* 2016; 19: 1426-28.
- Kaiser J. 'Landmark' study resolves a major mystery of how genes govern human height. *Science* 2020.
- Kendler KS. The prehistory of psychiatric genetics: 1780-1910. *Am J Psychiatry* 2020; doi: appi. ajp. 2020.20030326.
- Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, e.a. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World

AUTEURS

- Abdel Abdellaoui**, senior postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.
- Jorien Treur**, senior postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.
- Michel G. Nivard**, universitair docent, Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie.
- Dirk J.A. Smit**, senior onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.
- Laura Veul**, onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC, en Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie, Nederlands Tweelingen Register.
- Jentien M. Vermeulen**, arts in opleiding tot psychiater en postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.
- Wouter Peyrot**, psychiater en postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC & GGZ Ingeest, afd. Psychiatrie, locatie VUMc.
- Brenda W.J.H. Penninx**, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, Amsterdam UMC, en GGZ Ingeest, afd. Psychiatrie, locatie VUMc.
- Dorret I. Boomsma**, hoogleraar Biologische psychologie, Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie, Nederlands Tweelingen Register.
- Wim Van Den Brink**, emeritus hoogleraar Verslavingszorg, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.
- Damiaan Denys**, hoogleraar Psychiatrie, Amsterdam, UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.
- Karin J.H. Verweij**, bijzonder hoogleraar Genetica in de psychiatrie, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, locatie AMC.

Correspondentieadres

Abdel Abdellaoui en Karin J.H. Verweij.
E-mail: a.abdellaoui@amsterdamumc.nl; karin.verweij@amsterdamumc.nl

- Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; 6: 168.
- Ripke S, Walters JT, O'Donovan MC, Consortium, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv* 2020.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, e.a. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177-83.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1187-92.
- Wray NR, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Murray GK, e.a. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA psychiatry* 2020; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3049.
- Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 76-82.
- Yang J, Zeng J, Goddard ME, Wray NR, Visscher PM. Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet* 2017; 49: 1304.