

Reactie op 'De gen-omgevingsinteractie en de psychiatrie: nieuwe visie op de invloed van de vroege omgeving'

Van Reekum en Schmeets (2008) constateren op basis van humaan en dierexperimenteel onderzoek naar gen-omgevingsinteractie: 'De beschreven biologische modellen over de relatie tussen genen en omgeving, die gekenmerkt wordt door een permanente verbondenheid van genen en omgeving, en dus door een inherente afhankelijkheid van de genen van uitlokkende omgevingsfactoren, brengen een vergaande wijziging van het denken over het ontstaan van psychiatrische aandoeningen met zich mee. De premisse dat de genen de structuur bepalen en dat de omgeving slechts de functie (mede) kan bepalen, is hiermee niet langer houdbaar.'

Wij onderschrijven het belang van omgevingsfactoren bij het ontstaan en onderhouden van psychiatrische aandoeningen. Ook zijn wij het met de auteurs eens dat psychotherapie een omgevingsfactor is die een positieve invloed kan hebben op psychiatrische symptomen. Wij zijn echter van mening dat er in het humane onderzoek vooralsnog te weinig evidentie is voor gen-omgevingsinteractie als biologisch model voor het ontstaan van psychiatrische aandoeningen.

Een meta-analyse van de studies tot 2008 naar het effect van een interactie tussen het serotonine-transporterpolymorfisme (5-HTTLPR) en stressvolle *life events* (LE) op depressie laat geen significante interactie-effecten zien (Munafo e.a. 2009). Dit is in overeenstemming met de bevindingen in een grote Nederlandse studie waarin ook geen significant interactie-effect wordt gevonden (Middeldorp & Boomsma 2009). Bovendien blijkt uit een simulatiestudie van Munafo e.a. (2009) dat het statistisch onderscheidend vermogen (*power*) om gen-omgevingsinteractie aan te tonen in een steekproef van 1000 proefpersonen hoogstens 60% is wanneer men uitgaat van de effectgroottes zoals deze tot nu toe zijn beschreven. Verder blijkt uit dit onderzoek dat de afwezigheid van een significant hoofdeffect van het genotype, zoals beschre-

ven in alle studies die wel een significante interactie vinden tussen 5-HTTLPR en LE, een statistisch zeer onwaarschijnlijke bevinding is bij een omgevingsfactor die zo vaak voorkomt als blootstelling aan LE. Ter verduidelijking van het tweede punt: als een relatief grote proportie van de proefpersonen is blootgesteld aan de omgevingsfactor, zal dit bij het testen van het hoofdeffect van het genotype (zonder de mogelijkheid van een interactie in het model op te nemen) ertoe leiden dat het gemiddelde van de groep met het kwetsbare genotype zodanig wordt verhoogd dat dit effect significant is, zelfs als in werkelijkheid het effect volledig wordt verklaard door gen-omgevingsinteractie. Munafo e.a. (2009) concluderen dan ook dat 'de positieve bevindingen voor de interacties tussen het 5-HTTLPR-genotype en stressvolle LE passen bij toevalsbevindingen, vooral gezien het ontbreken van een hoofdeffect van dit polymorfisme met depressie'.

De complexe relatie tussen statistische bevindingen en de biologie in het geval van onderzoek naar gen-omgevingsinteractie is ook in eerdere publicaties besproken. Al in 1996 werd beschreven hoe een transformatie van de schaal, met als doel een normalere verdeling van de scores, kan leiden tot het verschijnen of het verdwijnen van gen-omgevingsinteractie (Falconer & Mackay 1996). Eaves (2006) laat zien dat men dit probleem niet kan oplossen door de variabele te dichotomiseren. In een gesimuleerde dataset van een miljoen proefpersonen wordt regelmatig een significante interactie gevonden in een logistische-regressieanalyse, terwijl het effect in werkelijkheid additief is.

Op basis van deze artikelen lijkt een biologisch model waarin genen en omgeving een additief effect hebben nog even waarschijnlijk als een model met gen-omgevingsinteractie. Een dergelijk model is ook compatibel met de observatie dat psychiatrische aandoeningen clusteren binnen families. De hoge correlaties tussen eerstegraadsverwanten die worden waargenomen voor vrijwel alle belangrijke psychiatrische aandoeningen zijn moeilijk verenigbaar met een model waarin alleen gen-omgevingsinteractie een belangrijke rol speelt. Hoofdeffecten van het genotype kunnen

namelijk clustering tussen verwanten verklaren, terwijl interactie tussen genotype en omgevingsfactoren juist zal leiden tot verschillen tussen familieleden, tenzij de blootstelling aan de omgeving ook is geclusterd binnen families.

Dit doet niets af aan het belang van omgevingsfactoren bij het ontstaan van psychiatrische aandoeningen of aan de mogelijkheden om door middel van de omgeving, zoals met psychotherapie, psychiatrische aandoeningen te behandelen. Het noopt alleen wel tot voorzichtigheid bij de interpretatie van studies die claimen een gen-omgevingsinteractie te hebben gevonden.

LITERATUUR

- Eaves, L.J. (2006). Genotype x environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Research and Human Genetics*, 9, 1-8.
- Falconer, D.S., & Mackay, T.F.C. (1996). *Quantitative genetics*. Essex: Longman.
- Middeldorp, C.M., & Boomsma, D.I. (2009). Genetics and psychopathology. In G.G. Berntson & J.T. Cacioppo (Red.), *Handbook of neuroscience for the behavioral sciences*. New York: Wiley.
- Munafo, M.R., Durrant, C., Lewis, G., e.a. (2009). Gene x environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biological Psychiatry*, 65, 211-219.
- Reekum, A.C. van, & Schmeets, M.G.J. (2008). De gen-omgevingsinteractie en de psychiatrie: nieuwe visie op de invloed van de vroege omgeving. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 771-780.

AUTEURS

C.M. MIDDELDORP is werkzaam als postdoctoraal fellow op de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit Amsterdam en als kinder- en jeugdpsychiater i.o. bij de Bascule, Academisch Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie te Amsterdam.

D.I. BOOMSMA is hoogleraar en hoofd van de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit Amsterdam. Correspondentieadres: dr. C.M. Middeldorp, VU, Faculteit der Psychologie en Pedagogiek, afdeling Biologische Psychologie, Van der Boechorststraat 1, 1081 BT, Amsterdam.
Email: <mailto:cm.middeldorp@psy.vu.nl>

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Gene environment interaction: mechanism of action of early relationships?'

ANTWOORD aan Middeldorp en Boomsma

Wij danken Middeldorp en Boomsma voor hun reactie op ons artikel. Zij waarschuwen voor het voorbarig aannemen van de gen-omgevingsinteractie als verklaringmodel voor de ontstaanswijze van psychiatrische stoornissen. De in humaan onderzoek gevonden gen-omgevingsinteracties zouden ook verklaard kunnen worden door statistische artefacten.

Zij stellen: 'Op basis van deze artikelen lijkt een biologisch model waarin genen en omgeving een additief effect hebben nog even waarschijnlijk als een model met gen-omgevingsinteracties'. Horen wij hier dat ook de auteurs menen dat het definitief aantonen van de gen-omgevingsinteractie grote gevolgen heeft voor het verklaringmodel van het ontstaan van psychiatrische aandoeningen? Het ene model (gen-omgevingsinteractie) sluit immers in principe het andere (additief) uit. Wanneer we rekening moeten houden met gen-omgevingsinteracties, bevatten onderzoeksresultaten aangaande de mate van statistische lading van genen, uitgedrukt als percentage, tevens de invloed van factoren uit de omgeving. Hiermee valt de bodem onder het additieve model weg.

Wij constateren, voor zover we kunnen nagaan, dat de argumentatie van Middeldorp en Boomsma louter mathematisch-statistisch van aard is. Aan het gegeven dat in de biologie de gen-omgevingsinteractie al decennia lang een rol speelt, gaan de auteurs voorbij. Dit terwijl zelfs de structuur van de dendrietboom als onderdeel van neuroplasticiteit (in het geding bij vormen van mentale retardatie en cognitieve disfuncties) direct onderhevig blijkt aan omgevingsinvloeden (Carlisle & Kennedy 2005).

In somatisch onderzoek bij mensen naar de oorzaken van astma (Weiss 1999) en kanker (Risch 2001) staat de gen-omgevingsinteractie volop in de belangstelling. Zouden psychiatrische stoornissen in hun oorzaak daar zoveel van verschillen?

Daarnaast laten celbiologen overtuigend zien hoe proteïnen als reactie op omgevingsinvloeden actief worden aan het celmembraan, met als uiteindelijk gevolg genexpressie in de celkern. Deze proteïnen worden beschouwd als mediërende factoren tussen de omgeving en het tot expressie brengen van genen. Daarmee zijn het niet langer louter genen die de genen aansturen, een fenomeen bekend als epistasie, maar worden omgevingsfactoren die hun invloed op het fenotype doen gelden via de werking van genen waarschijnlijk.

Op onze beurt zouden we willen waarschuwen voor het trekken van vergaande conclusies louter op basis van mathematisch-statistisch tweelingonderzoek. Jarenlang is het klassieke tweelingonderzoek de gouden standaard geweest voor het meten van de respectievelijke invloed van genen en omgeving. Inmiddels is bekend dat een basale aanname van dit klassieke tweelingonderzoek, de zogenaamde *equal environments assumption* (de invloed van de omgeving op de twee leden van een tweeling is onafhankelijk van de zygotie) niet meer houdbaar is (Joseph 2002; Richardson & Norgate 2005). Daarmee worden de resultaten van de tot dan toe uitgevoerde klassieke tweelingstudies discutabel.

Wallace (2006) laat zien hoe de methodologisch-mathematische aanpassingen die sindsdien aangebracht zijn, in het geval van betrokkenheid van meerdere loci, niet alleen leiden tot onhandelbare wiskundige problemen, maar ook tot een overwaardering van de invloed van de genen bij het huidige tweelingonderzoek.

Tegenover 'Genotype x environment interaction in psychopathology: fact or artifact?' (Eaves 2006) zou men de vraag kunnen stellen: 'Twin studies in psychiatry and psychology: science or pseudoscience?' (Joseph 2002). De toekomst zal het leren.

LITERATUUR

- Carlisle, H.J., & Kennedy, M.B. (2005). Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends in Neuroscience*, 28, 182-187.
- Eaves, L.J. (2006). Genotype x environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Research and Human Genetics*, 9, 1-8.
- Joseph, J. (2002). Twin studies in psychiatry and psychology: science or pseudoscience? *Psychiatric Quarterly*, 73, 71-82.
- Richardson, K., & Norgate, S. (2005). The equal environments assumption may not hold. *British Journal of Educational Psychology*, 75, 339-350.
- Risch, N. (2001). The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10, 733-741.
- Wallace, H. (2006). A model of gene-gene and gene-environment interactions and its implications for targeting environmental interventions by genotype. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 3, 35.
- Weiss, S.T. (1999). Gene by environment interaction and asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 29, 96-98.

AUTEURS

A.C. VAN REEKUM is psychiater-psychoanalytica in opleiding en is werkzaam als directeur-psychiater bij de Divisie Curatief Specialistische zorg, Stichting Altrecht, Den Dolder.

M.G.J. SCHMEETS is (kinder)psychiater-psychoanalyticus en is werkzaam als hoofd afdeling Kinderen en Jeugdigen, Nederlands Psychoanalytisch Instituut, Amsterdam/Utrecht. Correspondentieadres: A.C. van Reekum, Divisie Curatief Specialistische Zorg, Stichting Altrecht, Dolderseweg 264, 3734 BN Den Dolder.

E-mail: a.van.reekum@altrecht.nl.

Reactie op 'Het verklaren van symptomen:
lichaam-object en lichaam-subject'

Het artikel van Ter Meulen en Van Woerkom (2009) over het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en de filosofie van Merleau-Ponty is helder en interessant. Er is volgens Merleau-Ponty echter geen sprake van een lichaam als object en een lichaam als subject. Het lichaam is bij Merleau-Ponty primair subjectief. Weliswaar wordt het lichaam soms als objectief beleefd, bijvoorbeeld bij depersonalisatie zoals in de casusbeschrijving, maar dit komt dan voort uit de subjectieve betrekking tot de wereld.

Overigens heeft Merleau-Ponty verschillende neurologische aandoeningen gebruikt om zijn standpunt te illustreren, zoals fantoompijn en cerebellaire ataxie. Hij noemt ook de klassieke beschrijving van de heer 'Schn.' uit het begin van de 20ste eeuw, een jonge man met visuele agnosie door hersenletsel (Merleau-Ponty 1997). Omdat de intentionele spanning tussen 'Schn.' en de wereld om hem heen hierdoor is verdwenen, ervaart hij zijn lichaam als een amorfe massa. Zoals ook blijkt uit de casusbeschrijving van Ter Meulen en Van Woerkom lijkt deze somatoforme dissociatie vaker voor te komen bij patiënten met CRPS (Reedijk e.a. 2008). Aandacht voor de innerlijke beleving van patiënten blijft van belang, bijvoorbeeld voor therapie, zoals de auteurs terecht concluderen.

LITERATUUR

- Merleau-Ponty, M. (1997). *Fenomenologie van de waarneming*. (Vert. D. Tiemersma & R. Vlasbom). Amsterdam: Ambo.
- Meulen, B.C. ter, & Woerkom, T.C.A.M. van (2009). Het verklaren van symptomen: lichaam-object en lichaam-subject. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51, 151-160.
- Reedijk, W.B., van Rijn, M.A., Roelofs, K., e.a. (2008). Psychological features of patients with complex regional pain syndrome type I related dystonia. *Movement Disorders*, 23, 1551-1599.

AUTEUR

D.J. VINKERS is arts in opleiding tot psychiater bij het Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Psychiatrie, Leiden.
Correspondentieadres: dr. D.J. Vinkers, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Psychiatrie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
E-mail: d.j.vinkers@lumc.nl.

TITLE IN ENGLISH Explaining symptoms: body-object and body-subject

ANTWOORD aan Vinkers

Wij danken collega Vinkers voor zijn reactie op ons artikel, die ons de mogelijkheid biedt een en ander te verduidelijken. Van oudsher onderscheidt men bij de motoriek de elementen houding en beweging. Er is evenwel een derde element, waar men zelden of nooit aandacht aan besteedt: expressie. Toch is het zo dat de wijze waarop wij onze omgeving beleven in ons lichaam tot uitdrukking komt. Houding hangt ten nauwste samen met verhouding en aan beweging gaat het bewogen-zijn vooraf. E-motion is de beweging (motion) naar buiten (e), overeenkomstig de wijze waarop wij dat buiten beleven. Dat gebeurt niet bewust, maar op voor-bewust niveau, op lichaamsniveau. Het lichaam situeert zich voordat wij ons daar bewust van worden. De scheiding lichaam-hersenen is een kunstmatige scheiding. Ons lichaam zelf is doortrokken van 'nervositeit'.

Merleau-Ponty spreekt over lichaam-subject. In *Mens en expressie*, geïnspireerd op het werk van Merleau-Ponty, schrijft Kwant: 'De zelfwording van de mens voltrekt zich in het tot uitdrukking brengen van het andere' (p. 27) en op p. 28 stelt hij: 'de mens geeft vorm aan zichzelf door het andere tot uitdrukking te brengen. De mens laat zichzelf zien door het andere te laten zien.'

Bij onze patiënte werden we getroffen door enerzijds haar borderlinepersoonlijkheidsstoornis, onder andere gekenmerkt door gevoelens van leegte, een vervormd zelfbeeld, woedeaanvallen en

extreme stemmingswisselingen, en anderzijds haar zeer ernstig complex regionaal pijnsyndroom (CRPS). De vraag die wij ons stelden, was hoe toevallig deze combinatie was. Wat op existentieel niveau gebeurde, speelde zich op identieke wijze af op lichaamsniveau.

In essentie zijn we het dan ook met elkaar eens. Met Vinkers zijn wij van mening dat het lichaam bij Merleau-Ponty primair subjectief is. Op grond daarvan vermoeden wij dat bij onze patiënte haar lichaam in het CRPS weerspiegelt hoezeer de wereld om haar heen haar vreemd is: een vreemde in niemandsland.

LITERATUUR

Kwant, R.C. (1981). *Mens en expressie. In het licht van de wijsbegeerte van Merleau-Ponty* (5de druk). Utrecht: Het Spectrum.

AUTEURS

B.C. TER MEULEN is als arts in opleiding tot neuroloog verbonden aan het HagaZiekenhuis te Den Haag.

T.C.A.M. VAN WOERKOM is als neuroloog verbonden aan het HagaZiekenhuis te Den Haag.

Correspondentieadres: B.C. ter Meulen, afdeling Neurologie/
Klinische Neurofysiologie, HagaZiekenhuis, Leyweg 275, 2545
CH Den Haag.

E-mail: b.termeulen@erasmusmc.nl.