

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

A.C. VAN REEKUM, M.G.J. SCHMEETS

SAMENVATTING De uitkomsten van studies naar gen-omgevingsinteractie lijken de nature-nurturediscussie op een hoger plan te brengen. Genen en omgeving beïnvloeden elkaar via ingewikkelde processen. Psychiatrische stoornissen blijken te ontstaan door een genetische predispositie, waarvan de invloed op het gedrag alleen dan tot uiting komt, wanneer er sprake is van specifieke omgevingsfactoren. Of omgekeerd geredeneerd, omgevingsfactoren leiden alleen dan tot psychiatrische stoornissen wanneer er een bepaalde genetische aanleg is. Genen en omgeving zijn dus onderling afhankelijk en zijn op dagelijkse basis met elkaar in interactie. Mensen worden, net als dieren en planten, ten behoeve van de adaptatie fijn afgestemd. Bij deze afstemming speelt de kwaliteit van de vroege relaties een doorslaggevende rol. Een conceptuele aanpassing in de psychiatrie is gewenst op basis van recente inzichten in de neurowetenschappen op het vlak van biologische modellen van de vroege ontwikkeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)12, 771-780]

TREFWOORDEN gen-omgevingsinteractie, epigenese, kwaliteit van vroege zorg

De denkmodellen over de ontstaanswijze van psychiatrische aandoeningen lijken door de jaren heen onderhevig aan een pendelbeweging. In de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw lag het accent sterk op de invloed van de omgeving. Dankzij de wetenschappelijke vorderingen in de neurobiologie sloeg de pendel door in de richting van de invloed van onze genen op ons gedrag en op het ontstaan van psychiatrische aandoeningen. Deze ontwikkeling leidde ertoe dat de invloed van de omgeving in wetenschappelijke kringen gemarginaliseerd dreigde te raken. Dit brengt bedreigingen met zich mee voor ons vak in het algemeen en voor de positie van de psychotherapie daarbinnen (Schmeets & Van Reekum 2000).

Sindsdien lijkt zich een kentering in het denken over de genese van psychiatrische aandoenin-

gen af te tekenen. Deze krijgt gestalte in de door Caspi e.a. (2002; 2003) aangetoonde, en inmiddels gerepliceerde (Kaufman e.a. 2004) evidente gen-omgevingsinteractie bij mensen. Wij menen dat deze eerste aangetoonde humane gen-omgevingsinteractie uitstekend past in de, in de biologie algemeen geaccepteerde, notie van permanente directe wederzijdse beïnvloeding van genen en omgeving (Gottlieb 1997; 2002; Meaney 2001; 2004). Wij verwachten dan ook dat de studies van Caspi e.a. gevolgd zullen worden door vele andere onderzoeken waarin men gen-omgevingsinteracties bij mensen zal aantonen. Ook de toekenning van de Nobelprijs voor Geneeskunde of Fysiologie 2006 aan Fire en Mello (Kuehn 2006) voor hun werk aan zogenaamde *gene-silencing*, bevestigt de aandacht voor het al dan niet tot expressie komen van genen,

het mechanisme dat gen-omgevingsinteracties mogelijk maakt.

In dit essay gaan wij in op een minder bekend aspect van het tot expressie komen van genetisch materiaal, namelijk de relatie tussen de fijne afstemming van de stressrespons en de vroege ontwikkeling. Diermodelstudies tonen evident dat het tot expressie brengen van de genen voor de fijne afstemming van de stressrespons, door middel van gen-omgevingsinteracties, onderhevig is aan de kwaliteit van de ervaren moederlijke zorg (Meaney 2001; Weaver e.a. 2004).

De studies van Caspi e.a. lijken dan ook slechts het begin te vormen van een wijziging in de manier van denken van psychiaters over de genese van psychiatrische aandoeningen. De psychiatrie zal daarmee andere wetenschapsgebieden volgen. In dit essay zullen wij de nodige gegevens voor deze veronderstelling bespreken.

GENEN EN OMGEVING: SEPARAAT FUNCTIONEREND

De jaren negentig: herleving van 'nature'

Genen en omgeving bepalen beide het fenotype. Deze constatering vormt de basis van de eeuwenoude *nature-nurture* discussie. Er zullen dan ook weinigen zijn die aan deze constatering twifelen. Tot voor kort dacht men dat *nature* en *nurture* hun invloed op het fenotype relatief losstaand van elkaar uitoefenen. Daarbij was het onderscheid tussen structuur en functie nuttig: genen hadden hun invloed via de vorming van de structuur, de omgeving had haar invloed via de installering van de functie. De structuur werd als weinig veranderbaar beschouwd; deze stond tenslotte onder invloed van de genen. En behalve door calamiteiten zoals mutaties is het genetisch materiaal niet veranderbaar.

In de jaren negentig van de vorige eeuw sloeg mede dankzij moderne technieken die het mogelijk maken om de menselijke genen in kaart te brengen (het menselijke genoomproject; zie ook Strachan & Read 1999) de balans in de *nature-nur-*

ture discussie sterk door naar de *nature* kant: de genen bepalen ons gedrag, omgevingsinvloeden zijn hooguit medebepalend wanneer het grove invloeden betreft, zoals ernstige voedingstekorten (Brown e.a. 2000) of intoxicaties. Het heeft in de psychiatrie geleid tot een ware hausse aan wetenschappelijk onderzoek, op zoek naar de genetische oorsprong van psychiatrische ziekten.

Tegelijkertijd bracht deze visie een herleving van predeterministische ontwikkelingsmodellen met zich mee: onze handelwijze is voorbestemd op grond van onze genen. Impliciet heeft dit ertoe geleid dat men aan beïnvloeding van gedrag, door de persoon zelf (interne sturing) of van buitenaf (psychotherapie), slechts een marginaal effect toeschreef, mede vanwege de onveranderbaarheid van onze genen.

Voor het individu kan deze wijze van denken leiden tot ontschuldiging van het eigen gedrag: men is immers niet meer volledig zelf verantwoordelijk te houden, het zijn de genen die bepalen. En ook ouders hoeven zich niet meer schuldig te voelen: opvoeding heeft slechts beperkte invloed, afwijkend gedrag van kinderen wordt voornamelijk bepaald door hun genen.

Deze manier van denken over het ontstaan van psychiatrische aandoeningen leidde er ook toe dat de geestelijke gezondheidszorg haar organisatie aan de toen dominante inzichten aanpaste: psychotherapie werd op veel locaties wegbezuinigd. We hebben in dit tijdschrift eerder aandacht gevraagd voor deze ons inziens op verkeerde premissen gebaseerde gang van zaken (Schmeets & Van Reekum 2000).

GENEN EN OMGEVING: GEÏNTEGREERD FUNCTIONEREND

Theoretische modellen

Rond de eeuwwisseling lijkt er een ander beeld over de relatie *nature-nurture* te ontstaan. Genen en omgeving zijn niet losstaand van elkaar, eerder beïnvloeden ze elkaar. Er zijn twee vormen van gen-omgevingstransacties. Daar waar gene-

tisch bepaald gedrag bij het individu leidt tot selectie van een specifieke omgeving spreekt men van gen-omgevingscorrelaties. Daar waar het effect van de genen gemodificeerd wordt door een specifieke omgeving en omgekeerd, waar het effect van de omgeving afhankelijk is van een specifieke genetische opmaak, spreekt men van gen-omgevingsinteracties (Deater-Deckard e.a. 2006).

Gen-omgevingscorrelaties

In het geval van de gen-omgevingscorrelatie leidt de genetische predispositie ertoe dat het individu voorkeur heeft voor een bepaalde omgeving. Onderscheiden worden passieve en niet-passieve vormen (Plomin 1994). Binnen de niet-passieve vormen wordt onderscheid gemaakt tussen actieve en evocatieve vormen van gen-omgevingscorrelaties. Bij de laatste vorm leidt het genetisch bepaalde externaliserende gedrag van het kind tot strenge en kritische reacties van de ouders, hetgeen tot versterking van het externaliserende gedrag leidt. Eenvoudig gezegd selecteren in het geval van gen-omgevingscorrelaties de genen de omgeving die 'bij hen past'.

Hoewel de gen-omgevingscorrelatie een interactief werkmodel vormt, en als zodanig al een stap laat zien naar meer integratie tussen nature en nurture, is dit epigenetische model in de kern nog steeds predeterministisch.

Gen-omgevingsinteracties

Een tweede vorm van transacties tussen genen en omgeving is de gen-omgevingsinteractie. Hierbij wordt het effect van genen gemodificeerd door (het al dan niet aanwezig zijn van) een bepaalde factor in de omgeving. Omgekeerd gereceneerd maakt de aanwezigheid van bepaalde genen het mogelijk dat een specifieke omgevingsfactor zijn werking kan doen. Binnen de grenzen van de genetische predispositie bepaalt de aanwezigheid van de uitlokkende omgevingsfactor of dit specifieke genetisch materiaal tot expressie komt. De som van de omgevingsfactoren, oftewel de

ervaringen van het individu, leidt tot een bepaalde toestand waarin het genetisch materiaal zich bevindt, de epigenetische toestand, of wel het epigenoom genoemd (Fraga e.a. 2005). Er wordt ook wel gesproken over '...genes, being turned on and off'. Genen staan aan of uit en het is de totale toestand waarin de genen zich bevinden die bepaalt hoe het fenotype 'eruit ziet'.

Strikt genomen zou bij deze relatie tussen genen en omgeving een omkering van de term op zijn plaats zijn en zouden we moeten spreken over omgeving-geninteractie. Het is tenslotte een factor in de omgeving die de expressie van het genetische materiaal uitlokt. Niet louter de aanwezigheid van specifieke genen zorgt voor de invloed op het fenotype (predeterministische epigenese), maar het al of niet aanwezig zijn van de omgevingsfactor bepaalt of deze specifieke genen hun invloed op het fenotype kunnen uitoefenen (probabilistische epigenese).

Probabilistische epigenese

Deze geïntegreerde manier van denken over de relatie genen en omgeving breekt met het predeterministisch epigenetisch ontwikkelingsmodel. Niet de genen op zich bepalen of psychiatrische aandoeningen tot ontwikkeling komen, maar een ingewikkeld samenspel tussen genen en omgeving. Genetische factoren spelen weliswaar een zeer belangrijke rol, echter de eenduidige, lineaire gedachte dat de aanwezigheid van een enkel gen het ontstaan van een ziekte veroorzaakt, is te eenvoudig gebleken. De meeste genetisch bepaalde aandoeningen blijken polygenetisch en multifactorieel, dat wil zeggen dat de genencomplexen in permanente interactie zijn met omgevingsinvloeden (Hamer 2002). Genetische invloeden op gedrag zijn probabilistisch (en niet gepredetermineerd): ze vergroten de kans dat bepaalde kenmerken zich zullen voordoen, maar ze veroorzaken die kenmerken niet (Plomin & Rutter 1998).

In een probabilistische denkwijze over de epigenese (Gottlieb 1997; Plomin & Rutter 1998) is er een vorm van kansberekening, waarbij zowel

bepaalde genetische factoren als bepaalde ontwikkelingsfactoren, en hun onderlinge interactie, de kans op de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen doen toenemen. Probabilistisch verwijst dan naar de invloed van een specifieke omgeving die (kans)afhankelijk is van de aanwezige genetische predispositie en omgekeerd, naar de invloed van een specifieke genetische aanleg die (kans)afhankelijk is van de aanwezigheid van een bepaalde omgeving.

Hiermee komt de nature-nurturediscussie op een hoger niveau. De tegenstelling tussen nature en nurture lijkt in de kern onzinnig en achterhaald. Niet alleen leveren beide hun bijdrage aan de verschijningsvorm van het individu, ook kunnen ze zonder elkaar hun invloed niet uitoefenen. Meaney (2004) stelt dat, wanneer we zeggen dat het fenotype bepaald wordt door zowel genetische factoren als door omgevingsfactoren, we het fundamentele misverstand in mildere en vriendelijker termen herhalen. Dit misverstand wordt in de kern veroorzaakt door wat genoemd wordt het additionele ontwikkelingsmodel: genen en omgeving zouden hierbij in kwantificeerbare mate bijdragen aan de ontwikkeling van het fenotype. In een formule uitgedrukt: $G + E = 100$, of varianten daarvan, zoals $E = 100 - G$. Hiervan zegt Meaney (2004) dat 'such models make no biological sense whatsoever'. Het gaat om de permanente interactie tussen omgeving en genen. Niet slechts de vraag naar de aard van het genetisch materiaal is relevant, maar evenzeer relevant wordt de vraag naar de toestand waarin het genoom zich bevindt.

Recent werd bij tweelingen aangetoond hoe het genetisch materiaal in de loop van het leven vanwege de invloed van de omgeving verandert in verschijningsvorm (Fraga e.a. 2005). Deze verschijningsvorm noemt men de epigenetische toestand. Hiermee wordt niet gezegd dat de volgorde van de basenparen in het DNA verandert; het geheel van al dan niet tot expressie gekomen genen bepaalt de toestand van het epigenoom. Achter deze toestand van het epigenoom gaat de invloed van de omgeving schuil door middel van het tot expressie brengen van specifieke genen.

IMPLICATIES VOOR DE PSYCHIATRIE

Bovenstaande gegevens zijn slechts interessant voor het vak psychiatrie voor zover ze licht werpen op de kwestie van ontstaanswijze en overdracht van psychiatrische aandoeningen. Met andere woorden, wat levert de notie over de gen-omgevingsinteractie en de epigenetische toestand die daarvan het gevolg is, ons op om de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen beter te kunnen begrijpen? En, wanneer er al een dergelijk samenspel bij de mens zichtbaar wordt, langs welke mediërende mechanismen vindt dit proces plaats?

Het onderzoek van de groep rond Caspi e.a. (2002; 2003) en Moffitt (2005) is baanbrekend. Zij laten zien dat een genetische kwetsbaarheid in de vorm van een functioneel polymorfisme in de promotorregio van de serotoninereceptor, in combinatie met stressvolle gebeurtenissen vroeg in het leven, een verhoogde kans geeft op het ontstaan van depressies op latere leeftijd (Caspi e.a. 2003). Ook Kaufman e.a. (2004) vinden een gen-omgevingsinteractie bij depressie. Uit dit laatste onderzoek bleek dat de combinatie van mishandeling en genetische kwetsbaarheid in de vorm van een polymorfisme van de serotonine-genpromotor, depressies op latere leeftijd uitlokt. Deze negatieve uitkomst is deels omkeerbaar, namelijk wanneer de kinderen steun kregen in de directe sociale omgeving. Bij deze kinderen bleef de kans op een depressieve ontwikkeling beperkt, ondanks de kwetsbare genetische predispositie. Het gaat bij het verklaren van psychiatrische aandoeningen dus niet alleen om de aanwezigheid van het gen, maar eveneens om de toestand waarin het gen verkeert.

Caspi e.a. (2002) vinden ook aanwijzingen dat er een gen-omgevingsinteractie is voor de ontwikkeling van antisociaal gedrag, mishandeling tijdens de vroege jeugd en een genetisch polymorfisme voor het gen dat betrokken is bij de activiteit van het enzym monoamineoxidase A (MAO-A). Dit onderzoek is inmiddels gerepliceerd (Foley e.a. 2004). Recent publiceerde de groep (Kim-Cohen e.a.

2006) een meta-analyse die laat zien dat de relatie tussen mishandeling en mentale problemen later in het leven sterker is bij de groep mannen met een genotype dat samengaat met een lage MAO-A-activiteit. Zij concluderen dan ook dat het MAO-A-gen de kwetsbaarheid beïnvloedt.

Moffitt (2005) spreekt over een paradigmawijziging in ons vak die het gevolg is van de ontdekking van gen-omgevingsinteracties bij de mens. De genfunctie is een uitkomstvariabele en geen vaststaand gegeven. De factoren die deze uitkomst medebepalen, verdienen evenzeer onze aandacht. De paradigmawijziging integreert en biedt de mogelijkheid voor toekomstig onderzoek naar gen-omgevingsinteracties.

KWALITEIT VAN MOEDERLIJKE ZORG; BIOLOGISCHE MODELLEN

In de biologie lijkt er geen enkele discussie meer te zijn over gen-omgevingsinteracties (Haldane 1946). Immers, de razendsnelle aanpassing van plant en dier kan niet anders worden begrepen dan door middel van de gen-omgevingsinteractie.

Ook het dierexperimenteel wetenschappelijk onderzoek naar de stressrespons lijkt al veel verder te zijn met de aanname van de gen-omgevingsinteractie. Bestudering van deze gegevens levert zeer interessante gegevens op voor ons vak.

Verschillende onderzoeksgroepen in de wereld (Braun & Bogerts 2001; Meaney 2001; Sibug e.a. 2001) toonden een relatie aan tussen de kwaliteit van de ervaren moederlijke zorg en de afstemming van de stressrespons. In dit verband spreekt men van 'epigenetische programmering'.

Verschillen in moederzorg

Wij volgen hier het onderzoek van de groep rond Meaney (2001) in Montreal. Wanneer ratten op dag 2-14 van hun leven gedurende 3 uur per dag van de moeder worden gescheiden, dan blijkt bij het terugplaatsen dat sommige moeders amper op de hereniging reageren, terwijl anderen juist zeer

actief hun pups gaan likken (voornamelijk het anogenitale gebied) en verzorgen (zogenaamd *licking and grooming behavior*, LK-gedrag), terwijl ze zich voor voeding aanbieden door op hun rug te gaan liggen (*arched back nursing*, ABN-gedrag). Het aanbrengen van een stressor, de scheiding van de moeder, en meting van het moederlijk (LK- en ABN-)gedrag als kwaliteitsmaat voor de ervaren moederlijke zorg, zijn de basis geweest voor jarenlang consistent wetenschappelijk onderzoek.

De onderzoekers zagen dat het gedrag van de moeder bepalend was voor het moederlijke gedrag van de vrouwelijke pups op latere leeftijd. De vrouwelijke nakomelingen van zorgzame moeders (*high-caremoeders*) met veel LK- en ABN-gedrag werden later in hun leven ook zorgzame moeders. *Low-caremoeders*, die weinig LK- en ABN-gedrag vertonen, brachten vrouwelijke nakomelingen voort die ook weinig zorgzame moeders werden. Adoptie over en weer, zogenaamde *cross-fostering*, tijdens een kritische periode, kan echter het gedrag doen veranderen. De nakomelingen van weinig zorgzame moeders bleken later zelf zorgzame moeders te worden wanneer ze werden opgevoed door zorgzame moeders, en vice versa. Tot zover niet eens zo opzienbarend. Echter, de nakomelingen in de derde generatie, dus de dochters van de in hun vroege jeugd geadopteerde ratjes, vertoonden het geleerde gedrag van hun moeder wanneer ze zelf moeders geworden waren. Dus dochters van weinig zorgzame moeders werden zorgzame moeders na adoptie tijdens een kritische periode en zij gaven dit gedrag door aan hun eigen dochters.

Moederzorg en stressgevoeligheid door de generaties heen

Francis e.a. (1999) concluderen dan ook dat de kwaliteit van het moederschap bij ratten afhangt van de zelf ontvangen moederzorg. Zij vonden hiermee wetenschappelijk bewijs voor de overdraagbaarheid naar de volgende generatie van verschillen in moederlijk gedrag.

Verder bleek de stressgevoeligheid van de ratten een directe relatie te hebben met de kwaliteit

van het ervaren moederschap (Meaney 2001). Ratjes die in hun vroege jeugd werden opgevoed door weinig zorgzame moeders bleken later in hun leven veel gevoeliger te zijn voor stress. En omgekeerd, pups van zorgzame moeders bleken sneller bij stress tot rust te brengen te zijn. Dit zou nog verklaard kunnen worden op grond van een veronderstelde genetische predispositie. Echter, door kritische adoptie bleken slecht verzorgde ratjes (low-care pups) niet alleen in zorgzame moeders te veranderen, maar ook was hun stressgevoeligheid

vergelijkbaar met die van de goed verzorgde ratjes (high-care pups). Stressgevoeligheid bleek in het leven van de ratjes veranderbaar te zijn, als functie van de mate waarin deze ratjes waren bemoederd.

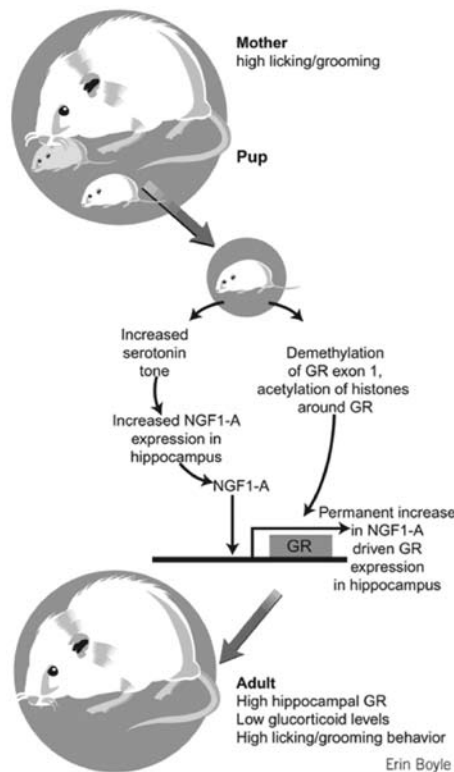
Met deze constatering zetten de onderzoekers het gangbare wetenschappelijke denken fors onder druk. Immers, gedacht wordt dat stressgevoeligheid een stabiele factor is die deel uitmaakt van wat temperament genoemd wordt. Stressgevoeligheid wordt geacht genetisch gepredisponeerd te zijn.

Meaney en zijn groep tonen aan volgens welke mechanismen de kwaliteit van het ervaren moederschap van invloed is op de stressreactiviteit (Weaver e.a. 2004). Een hoge mate van lik- en zorggedrag door de moederrat leidt via twee interacterende wegen tot veranderingen bij haar kroost. Ten eerste is er een verhoogde serotoninespiegel die leidt tot een toegenomen expressie van de transcriptiefactor neural growth factor 1-A (NGF1-A). Ten tweede vindt er demethylering plaats van het eerste exon (het deel van het gen dat tot expressie wordt gebracht of *expressed region*) van het glucocorticoïdreceptorgen, nadat de omgevende histonen geacetyleerd zijn (figuur 1). Het gevolg van beide mechanismen is dat het glucocorticoïdreceptorgen permanent meer open staat voor transcriptie van NGF1-A. Hierdoor worden er meer glucocorticoïdreceptoren gevormd in de hippocampus van de volwassen rat, met als gevolg specifieke endocriene en gedragsmatige kenmerken (Sapolsky 2004).

Ook vond de groep bewijs voor een relatie tussen het ervaren moederschap en de ontwikkeling van gamma-aminoboterzuur(GABA)-receptoren, niet alleen in de hippocampus, maar ook in de mediale prefrontale cortex en in basolaterale en centrale regionen van de amygdala (Caldji e.a. 2000; 2003). Deze hersenregionen zijn eveneens betrokken bij de regulatie van de stressrespons.

Er zijn dus aanwijzingen bij diermodellen dat het moederlijk gedrag enerzijds zorgt voor directe beïnvloeding van de hypothalamus-hypofyse-bijnier(HPA)-as, namelijk door regulatie van het aantal receptoren voor het glucocorticoïd cor-

FIGUUR 1 Een verzorgende moederrat (met veel 'licking and grooming'-gedrag) veroorzaakt bij haar jongen verhoogde serotonineproductie, verhoogde productie van neurale groeifactor en demethylering van het glucocorticoïdreceptor(GR)-exon. Dit leidt tot een permanente verhoging van groeifactor 1-A, met toename van glucocorticoïdreceptoren in de hippocampus tot gevolg. Vervolgens zullen haar nakomelingen als ze volgroeid zijn veel hippocampale glucocorticoïdreceptoren hebben en lage glucocorticoïdspiegels en zullen ze hun eigen jongen ook veel likken en verzorgen. (Bron: Sapolsky 2004; tekenaar: Erin Boyle; met toestemming overgenomen.)



tisol die worden aangelegd in de hippocampus (Weaver e.a. 2004). Anderzijds draagt het moederlijk gedrag zorg voor indirecte beïnvloeding van de HPA-as door blijvende veranderingen in hogere regionen die de HPA-as op hun beurt reguleren (Caldji e.a. 2003; zie ook McEwen 2003).

De directe beïnvloeding heeft tot gevolg dat door het toegenomen aantal receptoren voor cortisol de cortisolspiegel wordt verlaagd. Hoe meer receptoren, hoe sneller de afgifte van cortico-releasing factor (CRF) wordt afgeremd door circulerend cortisol. De indirecte weg zorgt, via een toename van het aantal GABA_a-receptorsubeenheden, ervoor dat centraal de afgifte van CRF wordt geremd, waardoor de cortisolspiegel ook daalt.

Deze toegenomen aanleg van receptoren in verschillende hersengebieden is dus het gevolg van gen-omgevingsinteracties. Met andere woorden: moederlijk gedrag leidt tot verandering van het epigenoom (Weaver e.a. 2004).

Maternale epigenetische programmering

Meaney en zijn onderzoeksgroep spreken dan ook over 'maternale epigenetische programmering' (zie ook De Kloet 2006). Door gedragsaspecten van het moederschap wordt de HPA-as tijdens een kritische periode fijn afgesteld. Of anders geformuleerd: het is de kwaliteit van de ervaren zorg die mede leidt tot fijne afstemming van de stressrespons, via de aanleg van specifieke receptoren in bepaalde delen van de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van die stressrespons.

De invloed van het stresshormoon cortisol door feedbackremming op de afgifte van CRF is dus vervormbaar door omgevingsinvloeden. Hier is dan ook sprake van een gen-omgevingsinteractie. De omgevingsfactor 'ontvangen moederlijke zorg' triggert het tot expressie komen van genen die betrokken zijn bij de aanmaak van receptoren (Caldji e.a. 2003).

Vanuit het perspectief van adaptatie is deze gang van zaken niet vreemd: zo kan de moederrat bij haar kroost zorgen voor aanpassing aan de specifieke eisen die de omgeving op dat moment stelt.

Wanneer zij zelf de omgeving als stressvol beleeft, zal zij bij hereniging (na zogenaamde *handling*) met haar pup weinig aandacht (kunnen) besteden aan de nood van haar pup waarmee zij de stress ten gevolge van de scheiding langer laat voortbestaan. De HPA-as zal dan op een hoger niveau worden afgesteld. Dit is adaptief, daar deze hoog afgestelde HPA-as de nakomeling, vanwege de toegenomen alertheid die gepaard gaat met de verhoogde afstemming, betere kansen voor overleving biedt in deze kennelijk stressvolle omgeving.

Vertalen naar de mens?

Natuurlijk moeten we ons afvragen in hoeverre deze gegevens uit dierwetenschappelijk onderzoek te vertalen zijn naar de menselijke situatie. Wat is op het niveau van de mens het psychobiologische equivalent van licking- en groominggedrag of van arched back nursing? In ieder geval is gebleken dat basale celmoleculaire mechanismen gedurende de evolutie behouden blijven (Kandel 2001). Ook zijn de eerste humane gen-omgevingsinteracties inmiddels aangetoond (Caspi e.a. 2002; 2003). Wellicht dat in de toekomst wetenschappelijk te achterhalen zal zijn door welk specifiek gedrag van de verzorger de HPA-as bij het kind mede wordt afgestemd. Vanuit klinisch oogpunt is hierover geen enkele twijfel (Schore 2003; Siegel 1999; Stern 1985; Winnicott 1965). Het gaat dan om het vermogen van het ouder-kindpaar om vanuit stressvolle situaties samen terug te keren naar lagere, beter verdraagbare niveaus van *arousal*. En ook het recent ontdekte werkingsmechanisme van zogenaamde spiegelneuronsystemen (Gallese 2003; Iacoboni e.a. 2005) zou wel eens het gedrag van de opvoeder vanuit ander perspectief in de wetenschappelijke aandacht kunnen gaan plaatsen.

TOT BESLUIT

Dierexperimenteel onderzoek heeft beperkingen: het wordt niet verricht in de natuurlijke habitat van het dier. In een experimentele omge-

ving echter wordt onomstotelijk helder dat de kwaliteit van de moederlijke zorg, door middel van verandering van het epigenoom, van groot belang is voor de regulatie van de stressrespons van de nazaten (o.a. Meaney 2001; Weaver e.a. 2004). Neonatale stress ten gevolge van vroege en langdurige scheiding door de moeder van haar pup leidt tot onderactivering van bepaalde limbico-corticale circuits, die onder andere van belang zijn voor emotionele regulatie van het jonge dier (Braun 2006). Interessant is tevens dat deze effecten omkeerbaar zijn: het geluid van de moederrat doet de hersenactiviteit in deze zelfde circuits weer toenemen. Van belang is te weten te komen tot wanneer deze effecten te verwachten zijn en hoe de vertaalslag naar de humane situatie gemaakt kan worden.

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.

Aanpassing van het psychopathologiemodel dat vooral uitgaat van genetische factoren lijkt onontkoombaar. Wallace (2006) laat al zien dat de hoge uitkomsten voor genetische determinatie van veelvoorkomende ziekten geflatteerd zijn door verkeerde aannamen (Layzer 1974), waaronder de afwezigheid van gen-omgevingsinteracties. Ook Rutter (2005) constateert dat in de (hoge) percentages voor genetische lading voor onder andere autisme, schizofrenie en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) de gen-omgevingsinteractie verdisconteert is (Rutter, M. (2005). *Why the different forms of gene-environment interplay matter.* <http://www.jbcc.harvard.edu/events/forum/RutterPresentation—files/frame.htm>).

Veel meer dan nu het geval is, zullen we dus opnieuw moeten kijken naar de rol van de omge-

vingsfactoren. Tevens moeten we opnieuw een plaats inruimen voor de gecontroleerde manipulatie van die omgeving. De rol van opvoeding en de invloed van de vroege (materiële en immateriële) omgeving raakt, zoals wij in dit artikel hebben laten zien, weer in de wetenschappelijke belangstelling.

Hoe veelbelovend ook de weg van manipulatie van genen op papier lijkt, voorkómen van een pathologische ontwikkelingsgang is vooralsnog makkelijker te bereiken via beïnvloeding van de omgeving. Psychotherapie, opgevat als structurele toepassing van een psychosociale interventie, heeft naast curatieve, ons inziens ook sterk preventieve aspecten: ze kan ertoe bijdragen dat voorkómen wordt dat bepaalde omgevingsfactoren hun werking kunnen doen gelden op de volgende generatie, via het tot expressie brengen van bepaalde genen (Fonagy e.a. 1993). Vooral dit preventieve aspect van psychotherapie dient veel meer aandacht te krijgen.

Ons vak zal er de komende decennia alleen maar interessanter op worden, mits we het integratieve aspect van de psychiatrie niet uit het oog verliezen.

LITERATUUR

- Braun, K., & Bogerts, B. (2001). Erfahrungsgesteuerte Neuronale Plasticität; Bedeutung für Pathogenese und Therapie psychischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 1, 3-10.
- Braun, K., (2006). Schriftelijke mededeling. Magdeburg.
- Brown, A.S., van Os, J., Driessens, C., e.a., (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 190-195.
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M.J. (2003). Variations in maternal care alter GABA(A) receptor subunit expression in brain regions associated with fear. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1950-1959.
- Caldji, C., Francis, D., Sharma, S., e.a. (2000). The effects of early rearing environment on the development of GABA_A and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 22, 219-229.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., e.a. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., e.a. (2003). Influence of life stress on

- depression: moderation by a polymorphism in the 5-Htt gene. *Science*, 301, 386-389.
- Deater-Deckard, K., Ivy, L., & Smith, J. (2006). Resilience in gene-environment transactions. In S. Goldstein & R. Brooks (Red.), *Handbook of resilience in children*. New York: Springer.
- Foley, D.L., Eaves, L.J., Wormley, B., e.a. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 738-744.
- Fonagy, P., Steele, M., Moran, G.S., e.a. (1993). Measuring the ghost in the nursery: an empirical study of the relationship between parents mental representation of childhood experiences and their infant's security of attachment. *Journal of the American Psychoanalytical Association*, 41, 957-989.
- Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., e.a. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings National Academy of Sciences USA* 102, 10604-10609.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., e.a. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286, 1155-1159.
- Gallese, V. (2003) The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 358, 517-528.
- Gottlieb, G. (2002). Developmental-behavioral initiation of evolutionary change. *Psychological Review*, 109, 211-218.
- Gottlieb, G. (1997). *Synthesizing nature and nurture*. Mahwah: Erlbaum.
- Haldane, J.B.S. (1946). The interaction of nature and nurture. *Annals of Eugenetics*, 13, 197-205.
- Hamer, D. (2002). Rethinking behavior genetics. *Science*, 298, 71-72.
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., e.a. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3, 529-535.
- Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.
- Kaufman, J., Bao-Zhu, Y., Douglas-Palumberi, H., e.a. (2004). Social support and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 17316-17321.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A. e.a. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- Kloet, E.R. de. (2006). *Persoonlijke mededeling. Symposium Stress regulation and Vulnerability in Health and Psychopathology*, Januari 2006, Leiden.
- Kuehn, B.M. (2006). Fundamental Genetic Findings net Nobel. *JAMA*, 296, 2189-2190.
- Layzer, D. (1974). Heritability analyses of IQ scores: science or numerology. *Science*, 29, 183(131):1259-1266.
- McEwen, B.S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Mental Retardation and Development Disability Research Review*, 9, 149-154.
- Meaney, M.J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review Neuroscience*, 24, 1161-1192.
- Meaney, M.J. (2004). The nature of nurture: maternal affects and chromatin remodeling. In J.T. Cacioppo, & G.G. Berntson. *Essays in Social Neuroscience*, Cambridge MA: MIT Press.
- Moffitt, T.E. (2005). Genetic and environmental influences on anti-social behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Advances in Genetics*, 55, 41-104.
- Plomin, R. (1994). *Genetics and experience: The interplay between nature and nurture*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Plomin, R., & Rutter, M. (1998). Child development, molecular genetics and what to do with genes once they are found. *Child Development*, 69, 1223-1242.
- Sibug, R.M., Oitzl, M.S., Workel, J.O., e.a. (2001). Maternal deprivation increases 5-HT(1A) receptor expression in the CA1 and CA3 areas of senescent Brown Norway rats. *Brain Research*, 912, 95-8.
- Sapolsky, R.M. (2004). Mothering style and methylation. *Nature Neuroscience*, 7, 791-792. <http://www.nyas.org/ebrief/miniEB.asp?ebriefID=442>
- Siegel, D.J. (1999). *The developing mind*. New York: Guilford.
- Schmeets, M.G.J., & van Reekum, A.C. (2000). De psychotherapie en haar toekomst binnen de psychiatrie: een poging tot integratie van nieuwe inzichten. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 459-467.
- Schore, A.N. (2003). *Affectdysregulation and the disorders of the self*. New York: Norton.
- Stern, D.N. (1985). *The interpersonal world of the infant: a view from psychoanalysis and developmental psychology*. New York.: Basic Books.
- Strachan, T., & Read, A.P. (1999). *Human Molecular Genetics 2*. New York: Wiley.
- Wallace, H.M. (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.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., e.a. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847-854.
- Winnicott, D.W. (1965). *The maturational processes and the facilitating environment*. Madison, CO: International University Press.

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.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-12-2007.

SUMMARY

Gene environment interaction: mechanism of action of early relationships? – A.C. van Reekum, M.G.J. Schmeets –

The results of studies on the interaction of genes with the environment seem to take the ‘nature nurture’ discussion to higher ground. Genes and the environment influence each other via complex processes. Psychopathology apparently develops as a result of a person’s genetic make-up which can influence behaviour only in the context of specific environmental factors. Or, you can turn the argument around: environmental factors only lead to psychopathology if someone has a specific genetic make-up. Genes and the environment are therefore dependent on each other and interact on a daily basis. People, just like plants and animals, are finely tuned so that adaptation can occur. The quality of early relationships plays a decisive role in this tuning. In the light of recent progress in the neurosciences, particularly in the field of biological models of early development, there is a need for conceptual adaptation in psychiatry.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)12, 771-780]

KEY WORDS epigenesis, gene-environment interaction, quality of early care