

State of the art

De erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen

Recente ontwikkelingen deel I:
onderzoeksmethodologie, erfelijkheidsadvisering, bevindingen
bij eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid

door R. Vonk, B.J.M. van de Wetering en M.F. Niermeijer

Samenvatting

Erfelijkheidsonderzoek in de psychiatrie is het laatste decennium ook door ontwikkelingen in de moleculaire biologie opnieuw sterk in de belangstelling gekomen. Dit tweedelig overzicht geeft van een aantal frequent voorkomende psychiatrische aandoeningen de huidige inzichten over hun erfelijkheid. De waarde van het genetisch onderzoek voor de etiologische kennis van deze aandoeningen, de complexiteit en beperkingen van de onderzoeksmethoden, en de uitdagingen voor de toekomst komen aan de orde.

Het eerste deel belicht de 'klassieke' klinisch-genetische en statistische onderzoeksmethoden (tweeling- en adoptieonderzoek, familieonderzoek en segregatieanalyse) alsook het moleculair-genetische onderzoek (lokalisatie en identificatie van ziektegenen op de chromosomen en de analyse van het genproduct). De complexiteit van erfelijkheidsadvisering bij psychiatrische aandoeningen wordt onder de aandacht gebracht.

De genetische achtergronden van eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid worden in het eerste deel samengevat. Het tweede deel beschrijft de erfelijkheidsgegevens bij schizofrenie, stemmingsstoornissen en de ziekte van Alzheimer.

Inleiding

Genetisch onderzoek in de psychiatrie is het laatste decennium opgebloeid door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie en genetica. De waarde van erfelijkheidsonderzoek is velerlei. Uit genetisch-epidemiologisch onderzoek kan het familiale karakter van een aandoening blijken, hetgeen inzicht kan verschaffen in de etiologie. Vergelijking van symptomatologie bij familieleden biedt de mogelijkheid van nauwkeuriger afgrenzing van de verschijningsvorm (fenotype) en daarmee van een betere (sub)typering. Het gezamenlijk voorkomen van verschillende psychiatrische aandoeningen binnen één familie kan wijzen op eenzelfde genetische achtergrond, die op een verschillende wijze tot expressie komt, al of niet onder invloed van andere genen of omgevingsfactoren. Bevindingen in families waarin zowel schizofrenie als

schizoaffectieve en bipolaire stoornissen overerven, hebben zo geleid tot de veronderstelling van een genetisch verband tussen deze aandoeningen (Gershon & Nurnberger 1982; Crow 1986).

Wanneer de chromosomale lokalisatie van een aandoening bekend is, kan door onderzoek van familieleden worden vastgesteld wie dragers zijn en tot welke symptomen dat leidt. Dit maakt een nauwkeuriger diagnostische (sub)typering mogelijk. Over de ziekterisico's voor familieleden van patiënten kan nauwkeuriger worden geadviseerd. Tevens kunnen personen met een verhoogd risico longitudinaal worden gevolgd voor de bestudering van de interactie tussen aanleg en omgeving. Dat laatste zou eventueel kunnen leiden tot specifieke interventies om de prognose van een aandoening te verbeteren. Ten slotte kan door analyse van het afwijkend genproduct inzicht worden verkregen in de pathogenese.

Deze twee artikelen geven een overzicht van de methoden en resultaten van onderzoek bij een aantal psychiatrische aandoeningen. Het eerste deel belicht de klinisch-genetische en statistische onderzoeksmethoden en het moleculair-genetisch onderzoek aan de hand van eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid. De onderzoeksresultaten bij schizofrenie, stemmingsstoornissen en de ziekte van Alzheimer worden in deel twee beschreven.

Methoden van onderzoek

Incidentele bevindingen

Empirische waarnemingen van clinici vormden vaak de eerste aanwijzingen voor het familiale karakter van een aandoening. Het risico bleek verhoogd voor bloedverwanten van de probandus (de eerste patiënt van een familie die onder de aandacht van de onderzoeker komt) ten opzichte van de algemene bevolking. Zo ontstonden hypothesen over de erfelijkheid van de aandoening, die vervolgens getoetst werden in systematisch erfelijkheidsonderzoek.

Systematisch onderzoek

a. *Tweeling- en adoptieonderzoek* – Monozygote (MZ, eeneiige) tweelingen zijn in genetisch opzicht identiek en delen eenzelfde intra-uterien milieu ('shared environment'). Wanneer een van hen een erfelijke aandoening heeft, is de verwachting dat de andere deze ook zal hebben. Dizygote (DZ, twee-eiige) tweelingen zijn genetisch even verschillend als broers of zusters uit verschillende zwangerschappen, maar deelden hetzelfde prenatale milieu. De mate van overeenkomst wordt concordantie genoemd. De concordantie van een volledig erfelijke aandoening bij MZ tweelingen is 100%, bij DZ tweelingen (afhankelijk van de wijze van overerving en sekseverschil) tussen de 0 en 25%.

Een concordantie van < 100% bij monozygote tweelingen wijst op

een variabele expressie van het ziektegen of op de invloed van niet-genetische factoren.

Adoptieonderzoek bestudeert ziekterisico's voor mensen met een verhoogd genetisch risico die op jonge leeftijd ter adoptie zijn gegeven door (een) ouder(s) met een psychiatrische ziekte. Dat beperkt de invloed van opvoeding en milieu van de (psychiatrisch zieke) biologische ouder(s).

Tweeling- en adoptieonderzoek leveren weliswaar belangrijke aanwijzingen, maar geen sluitend bewijs voor de erfelijkheid van aandoeningen. Wel bieden beide methoden aanwijzingen over mogelijke niet-genetische invloeden op het ontstaan van de betrokken ziekten.

b. *Familieonderzoek* – Het opnemen van een familieanamnese ('family history method') bij een of enkele personen uit één familie is een veelgebruikte methode om het vóórkomen van een aandoening in een familie vast te stellen. Het is zelfs de enige methode als slechts een beperkt aantal familieleden beschikbaar zijn, zoals bij seniele dementie, waarbij de aandoening op hoge leeftijd debuteert en de levensverwachting bekort is. Deze onderzoeksbenadering blijkt echter tot een systematische onderschatting van aangedane familieleden te leiden.

De huidige standaard is het bij alle familieleden afnemen van een (semi-)gestructureerd diagnostisch interview ('direct interview method') door een psychiater of een getrainde interviewer. Aangetrouwde familieleden worden eveneens onderzocht op psychiatrische aandoeningen, om na te gaan of ook langs die weg (ziekte)genen geïntroduceerd worden in de familie (Douglas Thompson e.a. 1982; Andreasen e.a. 1986). Aan ieder familielid wordt bovendien informatie over alle andere familieleden gevraagd, waarmee men van meer kanten informatie over een persoon verkrijgt. Een panel van deskundigen beslist op basis van deze gegevens, waar mogelijk aangevuld met bijvoorbeeld medische en schoolgegevens, in consensus over een 'best-estimate' diagnose. Bij het ontbreken van een 'gouden diagnostische standaard' of een biologische marker voor een aandoening is dit de meest optimale diagnostische methode (Leckman e.a. 1982).

Segregatieanalyse

Met segregatieanalyse wordt via statistische methoden de meest waarschijnlijke vorm van overerving bepaald in de onderzochte families. Dat patroon kan dominant of recessief zijn en autosomaal of geslachtsgebonden. Bij de analyse worden aannames gedaan over de prevalentie van de aandoening, genfrequentie en frequentie van fenokopieën (personen met de ziekteverschijnselen, maar dan veroorzaakt door niet-erfelijke factoren).

Linkage of koppelingsonderzoek

Het koppelingsonderzoek probeert een 'statistisch significante' koppeling te vinden tussen een bepaalde DNA-sequentie met bekende chromosomale lokalisatie en het voorkomen van de aandoening in één of meerdere families tegelijk. Al twintig jaar heeft men op deze wijze succesvol de lokalisatie en later identificatie van ziektegenen tot stand gebracht, vooral van duidelijk mendeliaans (monogeen) overervende ziekten. Een aantal benaderingen zijn daarbij mogelijk. Wanneer een erfelijke (psychiatrische) ziekte steeds samen met een bepaald DNA-fragment of marker met een bekende chromosomale lokalisatie overerft (RFLP of restriction-fragment-length-polymorfisme), dan geeft de plaats van de marker de plaats van het ziektegen aan. Chromosomale afwijkingen geassocieerd met psychiatrische stoornissen kunnen zo fungeren als kandidaat-regio's bij koppelingsonderzoek. Translocaties in het X-chromosoom bij een klein aantal patiënten met de X-gebonden spierziekte van Duchenne wezen aldus de weg naar het dystrofinegen. Ook 'kandidaat-genen' kunnen als marker dienen. Dat zijn genen voor bepaalde enzymen of receptoren die bij het ziekteproces mogelijk een rol spelen. Bij een aantal psychiatrische ziekten kregen zo de dopaminereceptoren uitgebreide belangstelling. Is er geen specifieke informatie vooraf, dan is een 'random gene search' nodig, waarbij met (enkele honderden) polymorfe markers voor alle 23 chromosoomparen wordt gezocht naar een eerste chromosomale lokalisatie voor het ziektegen.

Associatieonderzoek

Associatieonderzoek probeert een verband te leggen tussen een kandidaat-regio of een kandidaat-gen op een der chromosomen en de aanwezigheid van de ziekte bij aangedane personen. Daarnaast wordt een controlegroep van niet-aangedane personen onderzocht, die zo nauwkeurig mogelijk overeenkomt wat betreft leeftijd, geslacht en etnische achtergrond. Immers, allelfrequenties kunnen per geslacht en etnische groep verschillen.

Erfelijkheidsadvisering

Kennis over de erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen geeft de mogelijkheid om patiënten en familieleden die vragen over erfelijkheid hebben, te informeren.

Bij erfelijkheidsvragen over psychiatrische aandoeningen wordt vaak een dubbel stigma gevoeld: het is én psychisch én erfelijk. Er bestaat een grote discrepantie tussen het aantal in de praktijk levende vragen bij patiënten en familieleden en de frequentie van echte beantwoording daarvan door terzake deskundigen. De vraagstelling is bovendien complex: de adviesvragenden willen vaak weten welk risico hun kind heeft

om een in de familie voorkomende ziekte ook te krijgen. Maar tegelijk kunnen risico's voor adviesvragers zelf, risico's van een zwangerschap en eventuele teratogene risico's door het gebruik van psychofarmaca ter sprake komen. In veel gevallen zullen op grond van empirische gegevens een redelijke risicoschatting en informatie over al die aspecten mogelijk zijn (Vonk & Niermeijer 1997).

Bij de ziekte van Huntington en het fragiele-X-syndroom zijn echter respectievelijk presymptomatische diagnostiek en nauwkeurig dragerschapsonderzoek mogelijk geworden, die nieuwe dimensies toevoegen aan het erfelijkheidsonderzoek en de complexiteit van de erfelijkheidsadvisering.

Ziekte van Huntington

Deze ernstige, autosomaal dominant erfelijke ziekte met choreoathetose en dementie begint bij de helft van de patiënten vóór het veertigste jaar. Presymptomatische diagnostiek op basis van genlokalisatie en koppelingsonderzoek werd mogelijk vanaf 1987. In Nederland werd deze door het Leidse Klinisch Genetisch Centrum uitgevoerd, onder psychologische evaluatie van risicodragers die zekerheid wilden. Belangrijke factoren bij de verwerking van de uitslag waren de ervaring met de ziekte, de verwachting van de test en de gezins- en familierelaties (Tibben 1993; Quaid & Wesson 1995).

Zo reageerden geïdentificeerde gendragers met een periode van neerslachtigheid en het vermijden van gesprekken of situaties die hen confronteerden met de ziekte. De meesten namen na verloop van tijd de draad van het leven weer op. Partners van gendragers waren geschokt door de verandering van het toekomstperspectief, maar durfden geen hulp te vragen. Niet-gendragers waren minder opgelucht dan verwacht. Velen hadden een 'overlevingsschuld'. Zij hadden moeite met genieten van het leven vanwege het leed van hun verwanten. Deze neerslachtigheid en moeite met het opbouwen van een nieuw levensperspectief (zonder M. Huntington-dreiging) konden ongeveer een jaar duren. Begeleiding was nodig, ook om begrip bij partner en omgeving te bereiken (Tibben 1993).

Sinds 1993 is directe mutatieanalyse van het betrokken ziektegen mogelijk. Mits bij een nabij familielid de diagnose met mutatieanalyse is bevestigd, is verdere medewerking van familieleden overbodig. Testen voor risicodragers met 50% en 25% kans op de ziekte is nu mogelijk. Dat laatste kan tot ethische en psychologische problemen leiden, als bijvoorbeeld zo een risicodragende ouder via een kind de eigen genetische status verneemt (Quaid & Wesson 1995).

Presymptomatische diagnostiek voor (neuro)psychiatrische ziekten zal ook in de toekomst hoge eisen stellen aan informatievoorziening en begeleiding, evenzeer ten aanzien van de psychosociale consequenties.

Fragiele-X-syndroom

Deze bij ongeveer 1:6000 mannen voorkomende geslachtsgebonden erfelijke vorm van ernstige zwakzinnigheid berust op een door trinucleotide-repeats (reeksen bestaande uit een vaste sequentie van drie basen, die een aantal malen wordt herhaald in het DNA) verlengd deel van het X-chromosoom. Deze aandoening wordt overgedragen door normale mannen en vrouwen met een premutatie (50-200 CGG repeats), terwijl zonen of dochters van een premutatiedraagster een volledige mutatie kunnen krijgen (> 200 eenheden). Dat gaat gepaard met ernstige zwakzinnigheid bij mannen en milde/matige retardatie bij 70% van de gendraagsters. Mutatieanalyse voor de verschillende vormen van het gen laat betrouwbaar dragerschapsonderzoek en prenatale diagnostiek (door middel van een vlokkentest in de elfde week) toe. Familieonderzoek onder verwanten van fragiele-X-patiënten is van het allergrootste belang. Technisch wordt het mogelijk op populatieniveau screening op dragerschap van (pre)mutaties aan jongvolwassen vrouwen aan te bieden, maar onzeker is of dat ook in Nederland zal gebeuren (De Vries e.a. 1992; Howard-Peebles 1993; Bunday & Norman 1993).

Eetstoornissen

Het verhoogde morbiditeitsrisico bij de zusters van patiënten met anorexia nervosa suggereerde een mogelijke genetische component (Rutherford e.a. 1993). Hogere prevalenties van anorexia nervosa bij eerste-gradsverwanten (1-10%) ten opzichte van de algehele bevolking (0,1%) werden herhaalde malen gevonden (Treasure & Holland 1991; Rutherford e.a. 1993). Patiënten uit 'anorexiafamilies' bleken een significant lager gewicht en een vroeger begin van de stoornis te hebben dan 'sporadische' patiënten (Treasure & Holland 1991).

Gegevens uit tweelingonderzoek ondersteunde de rol van genetische factoren: de concordantie onder monozygote tweelingen was 56% en bij dizygote tweelingen 5% (Holland e.a. 1988). Tweelingen zouden echter op zich al een groter risico hebben op een eetstoornis (Fichter & Noegel 1990). Het separatie-individuatieproces, dat bij tweelingen vaker gestoord verloopt, lijkt een mogelijke risicofactor. De inter-twin-identificatie, die sterker is bij monozygote dan bij dizygote tweelingen, kan apart van de genetische factoren invloed uitoefenen, hetgeen de complexiteit vergroot (Van Reekum e.a. 1992).

De hogere frequentie van anorexia bij vrouwen is niet verklaarbaar vanuit een geslachtsgebonden overervingspatroon. Gewichtsverlies (veroorzaakt door fysieke, psychologische of dieetfactoren) kan de genetische kwetsbaarheid blootleggen voor stoornissen in de gewichts/eetlustcontrole, waarbij hormonale factoren bij de vrouw mogelijk faciliterend werken op de expressie van de genetische kwetsbaarheid (Treasure & Holland 1991).

Slechts in één van de vier, methodologisch beperkte, familiestudies bij boulimie werd een verhoogde frequentie van boulimie (9,6%) en anorexia gevonden bij verwanten van patiënten (Kendler e.a. 1991). Tweelingonderzoek bij boulimie gaf tot nu geen eenduidige resultaten (Treasure & Holland 1991; Kendler e.a. 1991; Van Reekum e.a. 1992; Rutherford e.a. 1993). De genetische bijdrage in het ontstaan van boulimie lijkt geringer dan van anorexia. Mogelijke verbanden tussen beide eetstoornissen enerzijds en stemmings- en andere psychiatrische stoornissen anderzijds zijn in diverse familiestudies onderzocht zonder tot definitieve conclusies te leiden (Logue e.a. 1989; Van Reekum e.a. 1992).

Angststoornissen

Paniekstoornis

Bij onderzoek naar angststoornissen keek men vóór 1980 vooral naar het vóórkomen bij familieleden van agorafobie of 'angstneurose', zonder te letten op paniekaanvallen (Maier e.a. 1993). Nu etiologisch inzicht en classificatiesystemen veranderd zijn, wordt ook hier de vergelijking van oudere met modernere studies bemoeilijkt.

Bij eerstegraadsverwanten van een probandus met een paniekstoornis werd een verhoogde prevalentie gevonden (7,7-20,5%) in vergelijking met controles en met het populatierisico (1,2-2,4%), zoals uit acht recente studies bleek (Weissman 1993). In twee tweelingstudies met DSM-III-R-criteria vond men een hogere concordantie bij monozygote dan bij dizygote tweelingen (Skre e.a. 1993). Het overervingsmodel staat echter nog niet vast. Zowel autosomaal dominante overerving als een polygenetisch model met sekseverschillen en invloed van omgevingsfactoren lijkt mogelijk (Weissman 1993). Bij koppelingsonderzoek werden tot nu enkele kandidaat-loci uitgesloten, zoals de GABAA receptorgenen (Weissman 1993; Crowe e.a. 1997).

Een deel van de onzekerheden kan berusten op classificatieproblemen van de paniekstoornis. Agorafobie en 'gelimiteerde panieksymptomen' zouden tot eenzelfde fenotypisch spectrum kunnen horen, omdat ze vaker voorkomen bij verwanten van een probandus met een paniekstoornis (Weissman 1993; Maier e.a. 1993). Ook de sociale fobie vertoont een dergelijk verband, zowel als aparte als comorbide aandoening naast de paniekstoornis (Horwath e.a. 1995).

Diverse familie- en tweelingstudies suggereerden een onderscheid tussen de paniekstoornis en de gegeneraliseerde angststoornis (Weissman 1993; Goldstein e.a. 1994). Hoewel de associatie tussen paniekstoornis en depressie beschreven is in klinische en epidemiologische studies, liet een tweelingstudie geen relatie zien tussen beide stoornissen en spraken de resultaten van diverse familiestudies elkaar tegen (Weissman 1993).

Een klassiek voorbeeld van een onverklaarde associatie is die tussen paniekstoornis en mitralisklepprolaps, zoals bleek in een studie waarbij 38% van de patiënten met paniekstoornis een mitralisklepprolaps had. Mitralisklepprolaps met cardiovasculaire symptomen erft autosomaal dominant (met sekseafhankelijke penetrantie) over en zou verantwoordelijk kunnen zijn voor (een deel van) de familiale gevallen van paniekstoornis. De frequentie van paniekstoornissen bij de verwanten van probandi met of zonder mitralisklepprolaps was echter gelijk, en beide stoornissen bleken onafhankelijk van elkaar over te erven binnen deze families (Crowe 1985).

Gegeneraliseerde angststoornis (GAD)

Een gegeneraliseerde angststoornis (GAD) kwam volgens twee van de drie familiestudies vaker voor bij verwanten van een probandus (Kendler e.a. 1992a; Skre e.a. 1994). Tweelingstudies gaven echter alléén een groot concordantieverschil tussen MZ en DZ tweelingen aan voor probandi met een GAD en tevens een stemmingsstoornis. Men denkt nu dat bij GAD (individueelspecifieke) omgevingsfactoren en bij GAD plus stemmingsstoornis eerder erfelijke factoren een rol spelen (Kendler e.a. 1992a; Skre e.a. 1993).

Depressie en GAD komen vaker gezamenlijk voor, het onderlinge verband is echter niet altijd duidelijk. Familieleden van probandi met GAD hadden geen verhoogd risico op stemmingsstoornissen, terwijl verwanten van patiënten met een depressie wel een tweemaal verhoogde kans op GAD zouden hebben (Kendler e.a. 1992a). Tweelingonderzoek suggereerde dat bij vrouwen het ontstaan van GAD of een depressie beïnvloed wordt door dezelfde genetische factoren. Omgevingsfactoren zijn dan bepalend welk type stoornis een 'kwetsbare' vrouw ontwikkelt (Kendler 1996).

Fobieën

Eerstegraadsverwanten van probandi met een sociale fobie zonder een andere angststoornis hadden een grotere kans op een sociale fobie maar niet op een andere angststoornis (Fyer e.a. 1993; Goldstein e.a. 1994). Ook voor de enkelvoudige fobie bestond een verhoogd risico bij eerstegraadsverwanten, doch opnieuw niet voor andere angststoornissen, affectieve stoornissen en middelenmisbruik (Fyer e.a. 1990). Ook de verwanten van probandi met agorafobie hadden een verhoogde kans op dezelfde aandoening (Kendler e.a. 1992b). Er blijkt dus een zekere specificiteit van de familiale factoren bij deze verschillende subtypes van fobieën (Fyer e.a. 1995). Tweelingstudies leverden echter geen 'bewijs' voor een genetische basis van zowel de sociale als de enkelvoudige fobie. Mogelijk spelen bij beide aandoeningen vooral (familiaire) omgevingsfactoren een rol (Skre e.a. 1993).

Obsessief-compulsieve stoornis (OCD)

Het familiale voorkomen van de obsessief-compulsieve stoornis (OCD) is sinds het begin van de twintigste eeuw beschreven. De prevalentie bij eerstegraadsverwanten varieerde van 0,7-5% versus ongeveer 2% in de algemene populatie (Bellodi e.a. 1991). In een methodologisch goede studie vonden Pauls e.a. (1995) een risico van 10,3% voor OCD bij verwanten versus 1,9% bij controles.

Bij een jonge beginleeftijd van OCD (voor het veertiende jaar) zag men een hogere prevalentie bij de eerstegraadsverwanten. Dat wijst op een kwantitatief sterkere genetische bijdrage aan OCD in deze families (Bellodi e.a. 1991). Van de kinderen en adolescenten met OCD had 30% minimaal één eerstegraadsverwant met OCD (Lenane e.a. 1990). Ook was de concordantie voor de OCD bij monozygote tweelingen groter dan bij dizygote (Lenane e.a. 1990). Comorbiditeit van OCD met een stemmingsstoornis bestond bij 36% van de patiënten, waarbij de OCD soms vooraf, soms tegelijk met en soms na de stemmingsstoornis aanwezig was (Bellodi e.a. 1991).

Tics (chronische tics en het syndroom van Gilles de la Tourette) werden ook significant vaker gezien bij eerstegraadsverwanten van probandi met OCD (4,6%) in vergelijking met controles (1%). Sommige vormen van OCD en het syndroom van Gilles de la Tourette lijken etiologisch gerelateerd: verwanten van probandi met het Gilles de la Tourette-syndroom hadden een verhoogd risico op OCD (Pauls e.a. 1995). Anderen veronderstellen dat deze specifieke OCD-verschijnselen eerder een ticvariant zijn dan een apart OCD-symptomencomplex (Cath e.a. 1992).

Alcoholafhankelijkheid

Verwanten van probandi met alcoholisme hadden een verhoogd risico op alcoholisme in vergelijking met controles (Hodgkinson e.a. 1991; Ball & Murray 1994). Bij monozygote tweelingen werd meestal een hogere concordantie vermeld dan bij dizygote tweelingen (Ball & Murray 1994). Adoptiefkinderen van een biologische ouder met alcoholisme hadden een duidelijk verhoogd risico. Echter, ook alcoholproblemen in het adoptiegezin bleken voor mannelijke adoptiefkinderen het risico op alcoholisme te verhogen (Ball & Murray 1994; Kendler e.a. 1994).

Op basis van een Scandinavische adoptiestudie onderscheidde Cloninger twee typen alcoholisme. Type-I ('milieu-limited') is een milde vorm, bij volwassen mannen en vrouwen optredend, zonder familieanamnese van criminaliteit bij de ouders. Bij dat type is er een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Type-II ('male-limited') is een ernstiger, bij volwassen mannen optredende vorm, met criminaliteit bij de biologische vaders. De genetische bijdrage is veel groter dan

bij type-I. Bij een positieve familieanamnese zag men een eerder begin, een ernstiger vorm en vaker een antisociale persoonlijkheid, in vergelijking met patiënten zonder alcoholisme in de familie (Hodgkinson e.a. 1991; Ball & Murray 1994; Sigvardsson e.a. 1996).

Eventuele comorbiditeit tussen alcoholisme en depressie, zoals gesuggereerd in veel klinische en epidemiologische studies, is nog niet opgehelderd. Bij vrouwen werd comorbiditeit op basis van zowel genetische als omgevingsfactoren eenmaal beschreven. Alcoholisme en depressie zouden bovendien tot één 'fenotypisch spectrum' kunnen behoren (Kendler e.a. 1993).

Biologische gevoeligheidsmarkers voor identificatie van individuen met een verhoogd risico (zoals de kinderen van ouders met alcoholisme) zijn nog niet beschikbaar. Verschillende psychofysiologische maten (cognitieve testen, EEG en P300) en hormoonprofielen (ACTH, cortisol en prolactine na een alcoholgift) zijn getoetst (Hodgkinson e.a. 1991; Ball & Murray 1994).

De overervingswijze is duidelijk complex en niet eenvoudig mono-gene (Hodgkinson e.a. 1991; Ball & Murray 1994).

Diverse associatie- en kandidaat-genstudies zijn tot nu toe niet informatief gebleken. Koppeling met het MNS-bloedgroeplocus op chromosoom 4 is niet gerepliceerd (Hodgkinson e.a. 1991). Wel is een associatie aangetoond tussen MAO-A-allelen en alcoholisme bij Euro-Amerikanen en Chinezen (Hsu e.a. 1996). Mutaties en polymorfismen in de enzymen alcoholdehydrogenase (ADH) en aldehydedehydrogenase (ALDH), die betrokken zijn bij de omzetting van alcohol, kregen veel aandacht. Er zijn drie ADH-genen, waarbij de ADH2 en ADH3 polymorf zijn, dat wil zeggen meerdere allelen hebben. De ADH-genen zijn gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 4, vlak bij het MNS-locus. Het door ADH uit alcohol gevormde acetaldehyde wordt gemetaboliseerd door ALDH. Het ALDH2-gen is gelokaliseerd op chromosoom 12 en is verantwoordelijk voor het grootste deel van de acetaldehyde-oxydatie bij het Kaukasische ras.

Door verschillen in de allelfrequenties voor bepaalde mutaties in de genen van beide enzymen ziet men bij ongeveer de helft van de Chinezen en de Japanners een mutatie van het ALDH2-gen, waardoor het ALDH2 inactief is. Dat leidt bij alcoholgebruik tot een stapeling van acetaldehyde, zoals na het gebruik van de ALDH-remmer disulfiram. Deze ALDH2-variant geeft bij Chinezen en Japanners een schijnbare 'bescherming' tegen alcoholisme. Van de Japanners met alcoholisme had slechts 5% de inactieve vorm (Hodgkinson e.a. 1991; Ball & Murray 1994; Higuchi e.a. 1995).

Tot nu toe is geen bepaald polymorfisme of mutatie in ADH of ALDH duidelijk geassocieerd met of gekoppeld aan alcoholisme. Dat geldt ook voor afwijkingen in het dopamine D2-receptorgen. Een eventuele associatie met het A1-allel voor deze receptor bleek ook te

bestaan ten aanzien van polydruggebruik, zodat de associatie niet specifiek lijkt voor alcoholisme (Ball & Murray 1994).

Een eenduidige biologische marker of een kandidaat-gen voor alcoholisme is dus niet beschikbaar. Alcoholisme kan dus als een opzichzelfstaande aandoening, soms duidelijk erfelijk bepaald, voorkomen. Anderzijds kan het een onderdeel zijn van een spectrum van psychiatrische stoornissen. Omgevingsfactoren spelen in een aantal gevallen een duidelijke rol.

In contrast met alcoholisme bestaat er weinig onderzoek naar de erfelijkheid van verslavingsgedrag in algemene zin. Zo zijn er slechts enkele familiestudies en één adoptiestudie gedaan naar druggebruik (Rounsaville e.a. 1991).

Bespreking

In dit artikel kwamen aan de orde de verschillende genetische onderzoeksmethoden, de erfelijkheidsadvisering en de resultaten van het genetisch onderzoek bij eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid.

Het genetisch onderzoek bij deze stoornissen is grotendeels in de fase van het 'klassieke' klinisch-genetisch onderzoek (familie-, adoptie- en tweelingonderzoek), waarmee de rol van erfelijke factoren in de etiologie van deze aandoeningen duidelijk is aangetoond.

Het moleculair-genetisch onderzoek van deze aandoeningen is nog beperkt, omdat scherpe definities van het fenotype én mogelijke kandidaat-genen nog ontbreken.

Summary: Genetics of psychiatric disorders: Recent developments Part I: Research methodology, genetic counseling, findings of eating disorders, anxiety disorders and alcoholdependence

The last decade the development of the molecular biology has increased the interest in psychiatric-genetic research. This review describes in two parts the knowledge on the genetics of frequent psychiatric disorders. The contribution of genetic understanding of psychiatric disorders is emphasized, but also the complexity and the limitations of the methodology and the challenges for the future.

The first part summarizes the 'classical' clinical- and statistic genetic study methods (twin, adoption, family studies: segregation analysis). This is completed by molecular-genetic methods (localisation and identification of 'disease genes' by linkage analysis, gene identification and the analysis of the gene product). The evolving complexity of genetic counseling for psychiatric disorders is emphasized.

Specific psychiatric disorders summarized in this part are the eating disorders, anxiety disorders and alcoholdependence. The second part describes the results for schizophrenia, mood disorders and Alzheimer's disease.

Literatuur

- Andreasen, N.C., Rice, J., Endicott, J., e.a. (1986). The family history approach to diagnosis. How useful is it? *Archives of General Psychiatry*, 43, 421-429.
- Ball, D.M., & Murray, R.M. (1994). Genetics of alcohol misuse. *British Medical Bulletin*, 1, 18-35.
- Bellodi, L., Sciuto, G., Diaferia, G., e.a. (1991). Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Research*, 42, 111-120.
- Bundey, S., & Norman, E. (1993). Population screening for fragile-X syndrome. *The Lancet*, 341, 770.
- Cath, D.C., van de Wetering, B.J., van Woerkom, T.C., e.a. (1992). Mental play in Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 161, 542-545.
- Crow, T.J. (1986). The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *British Journal of Psychiatry*, 149, 419-429.
- Crowe, R.R. (1985). The genetics of panic disorder and agoraphobia. *Psychiatric Developments*, 2, 171-186.
- Crowe, R.R., Wang, Z., Noyes, R., e.a. (1997). Candidate gene study of eight GABAA receptor subunits in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1096-1100.
- Douglas Thompson, W., Orvaschel, H., Prusoff, B.A., e.a. (1982). An evaluation of the family history method for ascertaining psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 39, 53-58.
- Fichter, M.M., & Noegel, R. (1990). Concordance for bulimia nervosa in twins. *International Journal of Eating Disorders*, 9, 255-263.
- Fyer, A.J., Mannuzza, S., Gallops, M.S., e.a. (1990). Familial transmission of simple phobias and fears. *Archives of General Psychiatry*, 47, 252-256.
- Fyer, A.J., Mannuzza, S., Chapman, T.F., e.a. (1993). A direct interview family study of social phobia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 286-293.
- Fyer, A.J., Mannuzza, S., Chapman, T.F., e.a. (1995). Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 564-573.
- Gershon, E.S., & Nurnberger, J.I.I. (1982). Inheritance of major psychiatric disorders. *Trends in Neuro Sciences*, 5, 241-242.
- Goldstein, R.B., Weissman, M.M., Adams, Ph.B., e.a. (1994). Psychiatric disorders in relatives of probands with panic disorder and/or major depression. *Archives of General Psychiatry*, 51, 383-394.
- Higuchi, S., Matsushita, S., Murayama, M., e.a. (1995). Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1219-1221.
- Hodgkinson, S., Mullan, M., & Murray, R.M. (1991). The genetics of vulnerability to alcoholism. In P. McGuffin & R.M. Murray (red.), *The new genetics of mental illness*. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Holland, A.J., Scicotte, N., & Treasure, J. (1988). Anorexia nervosa: Evidence for a genetic basis. *Journal of Psychosomatic Research*, 32, 561-571.
- Horwath, E., Wolk, S.I., Goldstein, R.B., e.a. (1995). Is the comorbidity between social phobia and panic disorder due to familial cotransmission or other factors. *Archives of General Psychiatry*, 52, 574-582.
- Howard-Peebles, P.N., Maddalena, A., Black, S.H., e.a. (1993). Population screening for fragile-X syndrome. *The Lancet*, 341, 770.
- Hsu, Y.P., Loh, E.W., Chen, W.J., e.a. (1996). Association of monoamine oxidase A

- alleles with alcoholism among male Chinese in Taiwan. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1209-1211.
- Kasett, J.A., Gershon, E.S., Maxwell, M.E., e.a. (1989). Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1468-1471.
- Kendler, K.S., MacLean, C., Neale, M.C., e.a. (1991). The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1627-1637.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., e.a. (1992). Generalised anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Archives of General Psychiatry*, 49, 267-272.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., e.a. (1992). The genetic epidemiology of phobias in women. *Archives of General Psychiatry*, 49, 273-281.
- Kendler, K.S., Heath, A.C., Neale, M.C., e.a. (1993). Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 50, 690-698.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Heath, A.C., e.a. (1994). A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, 151, 707-715.
- Kendler, K.S. (1996). Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments – Revisited. *British Journal of Psychiatry*, 168, 68-75.
- Leckman, J.F., Sholomskas, D., Thompson, W.D. (1982). Best estimate of life-time psychiatric diagnosis. *Archives of General Psychiatry*, 39, 879-883.
- Lenane, M.C., Swedo, S.E., Leonard, H., e.a. (1990). Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Journal of American Academic Child Adolescent Psychiatry*, 29, 407-412.
- Logue, C.M., Crowe, R.R., & Bean, J.A. (1989). A family study of anorexia nervosa and bulimia. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 179-188.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., e.a. (1993). A controlled family study in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 27, 79-87.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., Goodman, W., e.a. (1995). A family study of obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 76-84.
- Quaid, K.A., & Wesson, M.K. (1995). Exploration of the effects of predictive testing for Huntington disease on intimate relationships. *American Journal of Medical Genetics*, 57, 46-51.
- Reekum, A.C. van, Dirx, J., & Nabarro, G. (1992). Anorexia nervosa en erfelijkheid. De betekenis van tweelingonderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 34, 352-364.
- Rounsaville, B.J., Kosten, T.R., Weissman, M.M., e.a. (1991). Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Archives of General Psychiatry*, 48, 33-42.
- Rutherford, J., McGuffin, P., & Murray, R.M. (1993). Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychological Medicine*, 23, 425-436.
- Sigvardsson, S., Bohman, M., & Cloninger, R. (1996). Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 53, 681-687.
- Skre, I., Onstad, S., Torgersen, S., e.a. (1993). A twin study of DSM-3-R anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 85-92.
- Skre, I., Onstad, S., Torgersen, S., e.a. (1994). A family study of anxiety disorders: Familial transmission and relationship to mood disorder and psychoactive substance use disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90, 366-374.
- Tibben, A. (1993). *What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease* (proefschrift). Erasmus Universiteit Rot-

terdam.

- Treasure, J.L., & Holland, A.J. (1991). Genes and the aetiology of eating disorders. In P. McGuffin & R.M. Murray (red.), *The new genetics of mental illness*. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Vonk, R., & Niermeijer, M.F. (1997). Bezoek aan een klinisch-genetisch centrum voor erfelijkheidsadvies bij psychiatrische stoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 630-634.
- Vries, L.B.A. de, Verkerk, J.M.H., Niermeijer, M.F., e.a. (1992). Het fragiele-X-syndroom: basaal defect, diagnostiek en erfelijkheidsadvies. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 136, 1247-1251.
- Weissman, M.M. (1993). Family genetic studies of panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 27, 69-78.

R. Vonk is psychiater, verbonden aan het Psychiatrisch Ziekenhuis Reinier van Arkel, Den Bosch, en destijds AGIO op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. B.J.M. van de Wetering is psychiater, hoofd polikliniek, verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. M.F. Niermeijer is klinisch-geneticus, verbonden aan de afdeling Klinische Genetica, Erasmus Universiteit, Rotterdam, en aan het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Correspondentieadres: drs. R.Vonk, Psychiatrisch Ziekenhuis Reinier van Arkel, Postbus 10150, 5260 GB Den Bosch.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-10-1997.