

# Inhoud

Inleiding – 7

*Stephan Claes en Jim van Os*

## **DEEL 1 BASISBEGRIPPEN**

Hoofdstuk 1

Basisbegrippen genetica – 11

*Maarten H.D. Larmuseau en Jean-Jacques Cassiman*

Hoofdstuk 2

Genetische epidemiologie – 21

*Nele Jacobs, Marieke Wichers en Frühling Rijsdijk*

Hoofdstuk 3

Moleculaire genetica en methodologie – 35

*Cornelia van Duijn*

Hoofdstuk 4

Gen-omgevingsinteractie – 43

*Jim van Os en Ruud van Winkel*

Hoofdstuk 5

Epigenetica en psychiatrie – 69

*Bart P.F. Rutten en Stephan Claes*

## **DEEL 2 GENETICA EN ONTWIKKELING**

Hoofdstuk 6

Genetische achtergrond van verstandelijke beperking – 83

*Annick Vogels en Thomy de Ravel*

Hoofdstuk 7

Autismespectrumstoornissen en ADHD – 95

*Jean Steyaert*

Hoofdstuk 8

Persoonlijkheid en persoonlijkheidsstoornissen – 105

*Marijn A. Distel, Marleen H.M. de Moor en Tinca J.C. Polderman*

### **DEEL 3 GENETICA EN PSYCHIATRISCHE ZIEKTEBEELDEN BIJ VOLWASSENEN**

#### Hoofdstuk 9

Stemmingsstoornissen – 123

*Stephan Claes*

#### Hoofdstuk 10

Psychotische stoornissen – 135

*Ruud van Winkel en Jim van Os*

#### Hoofdstuk 11

Middelenafhankelijkheid – 147

*Arnt F.A. Schellekens*

#### Hoofdstuk 12

Alzheimer en andere vormen van dementie – 165

*Bart Dermaut en Bart De Strooper*

### **DEEL 4 GENETISCHE INFORMATIE IN DE KLINIEK**

#### Hoofdstuk 13

Farmacogenetica – 181

*Richard Bruggeman en Hans Mulder*

#### Hoofdstuk 14

Genetische counseling – 195

*Hilde Peeters en Koen Devriendt*

#### Hoofdstuk 15

Ethiek en psychiatrie in het genoomtijdperk – 207

*Kris Dierickx*

Personalia – 217

Register – 219

# Inleiding

De pioniers van ons vakgebied, zoals Emil Kraepelin, wisten al dat genetische factoren een belangrijke rol spelen in psychiatrische aandoeningen. Observaties van families met een hoge prevalentie van psychiatrische ziektebeelden lieten op dat vlak weinig ruimte voor twijfel. Deze klinische indruk werd in de twintigste eeuw verder versterkt en onderbouwd met adoptie- en tweelingstudies. De doorbraak van het genetisch onderzoek vanaf de jaren '80 van de vorige eeuw luidde dan ook een nieuw en beloftevol tijdperk in voor het psychiatrisch onderzoek. Het identificeren van de causale genetische factoren zou evident zeer belangrijke gevolgen hebben voor ons begrip van de oorzaken van psychiatrische aandoeningen. Het laat toe om rechtstreeks zicht te krijgen op de neuronale systemen die primair betrokken zijn bij het ontstaan van deze ziektebeelden, en dus ook om behandelingen te ontwikkelen die rechtstreeks daarop inwerken. En het zou ook mogelijk maken om met enige betrouwbaarheid predictief genetisch onderzoek te verrichten, te voorspellen wie een bijzondere aanleg heeft voor een bepaalde aandoening. Eind vorige eeuw werd verwacht dat de genetische achtergrond van veelvoorkomende ziektebeelden zoals schizofrenie en manisch-depressieve ziekte vlot ontrafeld zou worden, net zoals dat in die periode gebeurde voor bijvoorbeeld de ziekte van Huntington. Deze wat naïeve veronderstelling bleek niet gerechtvaardigd. Een groot probleem bleek de niet-replicatie van vele beloftevolle onderzoeksresultaten. Door schade en schande kwam men er achter dat psychiatrische aandoeningen complexe ziektebeelden zijn, veroorzaakt door de interactie van een resem genetische factoren en een aantal omgevingsomstandigheden. Verder werd duidelijk dat psychiatrische ziektebeelden, zoals beschreven in de officiële criteria, constructen zijn die niet zomaar terug te voeren zijn tot onderliggende dysfunctionele neurobiologische systemen. Dit alles maakte het onderzoeksveld boeiender, maar ook complexer.

Om deze complexiteit de baas te kunnen, worden de gebruikte technieken steeds geavanceerder. Ook de schaal waarop ze worden toegepast, wordt alsmaar groter. Daar waar men tien jaar geleden nog studies publiceerde waarbij een handvol genetische polymorfismen werd bestudeerd bij pakweg honderd proefpersonen, verschijnen er nu megastudies waarbij miljoenen genetische variaties worden getest bij duizenden patiënten. De complexiteit van de gebruikte methodes en van de statistische verwerking is evenredig toegenomen. Ook de soorten genetische variaties die bestudeerd worden zijn uitgebreid: het gaat niet alleen meer over puntmutaties, maar ook bijvoorbeeld deleties en inserties van stukken DNA. Het geheel van deze studies levert interessante nieuwe aanwijzingen op, zoals de rol van ionenkanalen bij de bipolaire stoornis.

Dat psychiatrische aandoeningen ontstaan door een interactie van genetische aanleg en levensgebeurtenissen, zal de clinicus niet verbazen. Ook op dat terrein wordt vooruitgang geboekt. Een voorbeeld daarvan is de interactie tussen cannabisgebruik en genetische aanleg bij het ontstaan van psychose. Een ander voorbeeld van de interactie tussen omgeving en biologie, vinden we in de epigenetica, een heel nieuw onderzoeksterrein, waarbij men onderzoekt hoe levensomstandigheden leiden tot chemische wijzigingen rond de DNA-molecule, die de expressie van genen beïnvloeden.

Het zijn dus boeiende tijden voor de onderzoeker in de psychiatrische genetica. Anderzijds brengt de toenemende complexiteit mee dat de niet-ingewijde collega clinicus dreigt af te haken. Vaak is er wel belangstelling voor het onderzoeksgebied, maar mist men de basiskennis om de betreffende literatuur te kunnen interpreteren. De cursus genetica die men tijdens de opleiding volgde, voldoet vaak niet meer om wat nu verschijnt te kunnen ontcijferen. Veel collega's stellen ons dan ook de vraag: 'Hebt u geen goede basistekst voor de clinicus-psychiater, psycholoog of arts, die ons kan helpen om te begrijpen waar het onderzoek nu staat'. Precies om aan deze vraag te voldoen, werd dit boek geschreven. De auteurs zijn allen expert in hun vakgebied, maar kregen de uitdrukkelijke vraag om hun teksten te schrijven zodat ze te volgen zijn voor de geïnteresseerde niet-geneticus, en nauw aansluiten bij de psychiatrische kliniek. We denken dat ze daarin geslaagd zijn.

Deel 1 bevat een aantal genetische basisbegrippen, die nodig zijn om te begrijpen wat in de meer klinische delen uiteengezet wordt. Deel 2 gaat in op de rol van genetische factoren in aandoeningen van de hersenontwikkeling, zoals verstandelijke beperking, autisme, ADHD en persoonlijkheidsstoornissen. In deel 3 hebben we het over de stand van zaken wat betreft het genetisch onderzoek bij de meeste frequent voorkomende psychiatrische ziektebeelden: stemmingsstoornissen, psychotische stoornissen, middelenafhankelijkheid en dementie. Deel 4 tot slot betreft de toepassing van genetische informatie in de kliniek en ook de ethische aspecten daarvan.

Vanzelfsprekend is de psychiatrische genetica een snel evoluerend vakgebied, en zullen er op het moment dat u dit boek doorneemt al nieuwe studies verschenen zijn die een nieuw licht werpen op bepaalde aspecten. We hopen dat dit boek u de basis kan bieden om deze studies zelf ter hand te nemen, en u net als ons te laten begeistere door dit fascinerende onderzoeks-terrein.

*Stephan Claes en Jim van Os*