

N

NEDERLANDSE SAMENVATTING

IN DE GEDRAGSGENETICA is relatief weinig onderzoek gedaan naar borderline persoonlijkheidsstoornis (BPS). Dit is opvallend omdat BPS duidelijk familiair is en een zware belasting vormt voor de persoon zelf, diens familieleden en de samenleving. BPS wordt gekenmerkt door sterke wisselingen in emoties, gedachten en gedrag. Mensen met BPS zijn impulsief, reageren extreem en hebben moeite met het onderhouden van relaties. Onderzoek naar het ontstaan van BPS richt zich vaak op sociale en omgevingsdeterminanten, zoals traumatische ervaringen, maar deze studies hebben niet geleid tot een duidelijk beeld over de etiologie. Dit proefschrift is een bijdrage aan het onderzoek naar het ontstaan van BPS vanuit een genetisch perspectief.

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens van tweelingfamilies die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register. Elke 2 à 3 jaar ontvangen adolescenten en volwassen tweelingen en hun familieleden per post een vragenlijst over gezondheid, leefgewoonten en persoonlijkheid. De gegevens die in dit proefschrift zijn geanalyseerd maken deel uit van de zevende vragenlijst die in 2004 en 2005 is verstuurd. In 2004 is de vragenlijst voor het eerst ook verstuurd naar Nederlandstalige Belgische tweelingen en hun ouders die ingeschreven staan bij het Oost Vlaams Meerlingen Register. Daarnaast zijn in de hoofdstukken 5, 7 en 9 ook gegevens van Australische tweelingen en hun familieleden die betrokken zijn bij het Australische Tweelingen Register geanalyseerd. In het totaal hebben meer dan 15000 tweelingen en familieleden uit deze drie landen een vragenlijst ingevuld. De aanwezigheid van BPS kenmerken is bepaald met de door ons ontwikkelde vertaling van de Engelstalige Personality Assessment Inventory-Borderline features (PAI-BOR) schaal, een zelfbeoordelingvragenlijst waarmee borderline kenmerken op een continue schaal in kaart gebracht kunnen worden. De PAI-BOR bestaat uit 24 items die zijn ingedeeld in vier domeinen (zes items per domein). Elk domein weerspiegelt één van de hoofdkenmerken van borderline persoonlijkheid: affectieve instabiliteit, identiteitsproblemen, negatieve relaties en zelfbeschadiging. In *hoofdstuk één* van dit proefschrift worden de kenmerken van BPS besproken en wordt uiteengezet welke onderzoeken al werden uitgevoerd naar de genetische invloeden op BPS. *Hoofdstuk twee* beschrijft studies naar de betrouwbaarheid en validiteit van de PAI-BOR vragenlijst en geeft een overzicht van de gegevensverzameling voor dit proefschrift.

Bij een studie over persoonlijkheidseigenschappen in de normale populatie moet men rekening houden met een mogelijke invloed van non-respons op de resultaten. Wanneer personen met veel borderline kenmerken bijvoorbeeld minder geneigd zijn om een vragenlijst in te vullen kan dit de validiteit van de studie ondermijnen. In *hoofdstuk drie* is vastgesteld dat de PAI-BOR scores van mensen uit families waarvan weinig familieleden meededen aan het onderzoek enigszins hoger zijn dan de PAI-BOR scores van mensen uit families waarvan veel familieleden meededen aan het onderzoek. Het verschil was echter klein en zal waarschijnlijk een geringe invloed op de resultaten hebben gehad. Voor de validiteit van het onderzoek is het naast de afwezigheid van non-

response bias belangrijk dat de PAI-BOR vragenlijst meetinvariant is, dat wil zeggen dat de vragenlijst hetzelfde werkt in verschillende groepen. Uit *hoofdstuk vier* blijkt dat de PAI-BOR vragenlijst wat betreft sekse en leeftijd meetinvariant is. Dat wil zeggen dat, gegeven een zekere mate van borderline kenmerken, mannen en vrouwen van verschillende leeftijden dezelfde kans hebben om een bepaald antwoord op een bepaald item te geven. De scores van mannen en vrouwen en van mensen van verschillende leeftijden kunnen dus betrouwbaar vergeleken worden.

In *hoofdstuk vijf* wordt onderzocht in hoeverre individuele verschillen in borderline kenmerken worden beïnvloed door genetische en omgevingsfactoren. Met behulp van gegevens van 5496 tweelingen uit Nederland, België en Australië is vastgesteld dat 42% van de individuele verschillen in borderline persoonlijkheid verklaard wordt door genetische invloeden. Naast genetische factoren blijken omgevingsinvloeden die uniek zijn per individu bepalend te zijn voor de mate waarin mensen borderline kenmerken hebben. De erfelijkheidsschatting is gelijk in de drie landen en voor mannen en vrouwen en er zijn geen specifieke genen die borderline kenmerken alleen beïnvloeden in mannen of vrouwen. Door het tweelingmodel uit te breiden met informatie van broers, zussen en ouders van tweelingen kon in *hoofdstuk zes* worden vastgesteld dat de invloed van verschillende genen die borderline kenmerken beïnvloeden niet allemaal bij elkaar optellen maar dat er deels sprake is van interacties tussen verschillende allelen van een gen (dominantie). Ook werd gevonden dat de gelijkens tussen ouders en kinderen volledig verklaard kan worden doordat ouders hun genen doorgeven aan hun kinderen, er is geen directe invloed van de borderline kenmerken van ouders op de omgeving waarin hun kinderen opgroeien. Met andere woorden, er is geen invloed van culturele transmissie, alle overeenkomsten tussen ouders en hun nageslacht wordt verklaard door genetische transmissie. In *hoofdstuk zeven* zijn de vier subschalen van de PAI-BOR onderzocht. Het model dat de data van de vier subschalen het beste weergaf was het 'common pathway model'. Dit model houdt in dat de samenhang tussen de vier schalen bepaald wordt door één latente factor die in dit geval het BPS construct representeert; genetische en omgevingsinvloeden beïnvloeden de vier schalen van de PAI-BOR daarmee via hetzelfde mechanisme. De erfelijkheidsschattingen voor affectieve instabiliteit, identiteitsproblemen, negatieve relaties en zelfbeschadiging variëren van 26% voor zelfbeschadiging tot 35% voor negatieve relaties.

BPS kenmerken worden dus in belangrijke mate beïnvloed door erfelijke factoren. In *hoofdstuk acht* is voor het eerst door middel van koppelingsonderzoek ('linkage') vastgesteld dat op een regio van chromosoom 9 mogelijk genen liggen die BPS kenmerken beïnvloeden. Een gen in dit gebied is het *protein tyrosine phosphatase receptor type delta* (PTPRD) gen welke ook van invloed lijkt te zijn op ADHD en nicotine verslaving. Aangezien zowel ADHD en nicotine verslaving vaak samen voorkomen met BPS zou dit

gen biologische processen in gang kunnen zetten die het risico op zowel BPS als ADHD en nicotine verslaving vergroten.

Er is in de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor persoonlijkheidsstoornissen in relatie tot normale persoonlijkheid. De vraag of persoonlijkheidsstoornissen gezien kunnen worden als extremen van normale persoonlijkheid stond hierin centraal. De NEO persoonlijkheidsvragenlijst is ontwikkeld om normale persoonlijkheid te beschrijven en geeft aan in hoeverre iemand de persoonlijkheidseigenschappen neuroticisme, extravertie, openheid voor ervaringen, altruïsme, en consciëntieusheid bezit. In *hoofdstuk negen* wordt de fenotypische en genetische relatie tussen deze persoonlijkheidseigenschappen en BPS kenmerken onderzocht. BPS kenmerken konden het beste voorspeld worden door een hoge score op neuroticisme en een lage score op altruïsme. Dit is in overeenstemming met eerdere studies naar deze relatie in BPS patiënten. De genetische relatie is echter niet eerder onderzocht. Wij vonden dat de genen die BPS beïnvloeden in zijn geheel overlappen met de genen die normale persoonlijkheidseigenschappen beïnvloeden. Dit is een belangrijke bevinding die ons dichterbij de biologische mechanismen achter variatie in BPS kenmerken kan brengen. Omgevingsinvloeden op variatie in BPS kenmerken zijn wel in belangrijke mate specifiek voor BPS. Wij stellen dat deze omgevingsinvloeden mogelijk het verschil bepalen tussen extreme vormen van normale persoonlijkheidskenmerken en BPS.

Stressvolle gebeurtenissen worden gezien als belangrijke omgevingsfactoren die van invloed zouden kunnen zijn op de ontwikkeling van BPS. Een hoog percentage mensen met BPS geeft aan ooit traumatische gebeurtenissen meegemaakt te hebben. Hoewel het niet bewezen is dat traumatische gebeurtenissen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van BPS zijn mensen met BPS vaker dan mensen zonder BPS of mensen met andere persoonlijkheidsstoornissen slachtoffer geweest van een seksueel of geweldsmisdrijf. In *hoofdstuk tien* wordt de relatie tussen BPS kenmerken en het meemaken van een scheiding/verbreken van een relatie, verkeersongeval, gewelds- of seksueel misdrijf, diefstal en ontslag onderzocht vanuit een genetisch perspectief met als doel het samenspel tussen genen en omgeving in kaart te brengen. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen met een genetische gevoeligheid om BPS te ontwikkelen op basis van die genetische gevoeligheid ook een groter risico lopen om een scheiding of het verbreken van een relatie, een geweldsmisdrijf of ontslag mee te maken. De kans op het meemaken van een verkeersongeval, seksueel misdrijf of diefstal wordt niet groter door een genetische gevoeligheid voor BPS. Daarnaast is er soms ook sprake van een oorzakelijk verband en bestaan er interacties tussen genetische invloeden op BPS en het meemaken van stressvolle gebeurtenissen. Bij mensen die een seksueel misdrijf hebben meegemaakt is de invloed van genen minder belangrijk bij het verklaren van individuele verschillen in BPS kenmerken dan bij mensen die geen seksueel misdrijf hebben meegemaakt. Dit geldt ook voor mensen

die een scheiding of een geweldsmisdrijf hebben meegemaakt doordat een groter deel van de variatie verklaard wordt door omgevingsinvloeden.

Uit het onderzoek beschreven in dit proefschrift blijkt dat zowel genetische als omgevingsinvloeden van invloed zijn op het ontstaan van BPS, zoals geldt voor de meeste psychiatrische stoornissen. De beschreven resultaten kunnen belangrijke implicaties hebben voor de behandeling van BPS en voor verder onderzoek naar het ontstaan van BPS. Dit proefschrift draagt in de eerste plaats bij aan de kennis over het ontstaan van BPS. Voor patiënten en familieleden van patiënten kan inzicht in de stoornis het gevoel van controle over de ziekte vergroten wat bij kan dragen aan een hogere kwaliteit van leven. Een specifiek patroon van normale persoonlijkheidskenmerken, namelijk veel neuroticisme kenmerken en weinig altruïsme kenmerken, vergroot het risico op BPS. Het identificeren van deze patronen kan een bijdrage leveren aan de preventie van BPS. Mensen met dit persoonlijkheidsprofiel zouden bijvoorbeeld interventieprogramma's kunnen volgen die gericht zijn op het leren reguleren van emoties. Daarnaast is het bij deze mensen belangrijk dat stressvolle gebeurtenissen vermeden worden om zo de kans op het ontwikkelen van BPS te verkleinen. Het vermijden van stressvolle gebeurtenissen zou ook een belangrijk thema kunnen zijn in behandelingsprogramma's voor BPS aangezien mensen met BPS meer risico lopen op het meemaken van bepaalde stressvolle gebeurtenissen en het aantal BPS kenmerken vergroot na het meemaken van een stressvolle gebeurtenis.

Dit proefschrift laat zien dat genetische invloeden een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van BPS en dat genen in een regio op chromosoom 9 hier mogelijk verantwoordelijk voor zijn. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen welke specifiek genen biologische processen in gang zetten die de kans op het ontwikkelen van BPS verhogen. In de nabije toekomst zullen wij een genoom brede associatie studie uitvoeren waarmee we deze specifieke genen hopen te identificeren. Zoals in dit proefschrift aangetoond spelen ook omgevingsfactoren, zoals negatieve levensgebeurtenissen, een rol in de etiologie van BPS. Vervolgonderzoek zal zich ook moeten richten op het verder in kaart brengen van de verschillende omgevingsinvloeden en de interactie met genetische aanleg. Hierbij is ook aandacht nodig voor positieve gebeurtenissen die mogelijk de kans op BPS verkleinen en zo dus een beschermende factor zijn. Men zou hierbij kunnen denken aan de invloed van een groot sociaal netwerk of de positieve invloed van familie. Op dit moment wordt voor de achtste keer een vragenlijst verstuurd naar tweelingen en hun familieleden die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register waarbij opnieuw gevraagd wordt naar BPS kenmerken en levensgebeurtenissen. Dit maakt het mogelijk om in de toekomst de invloed van levensgebeurtenissen op het ontwikkelen van BPS longitudinaal te onderzoeken. Deze toekomstige studies zullen een aanvulling zijn op de onderzoeksbevindingen beschreven in dit proefschrift en mogelijk leiden tot

een model voor de ontwikkeling van BPS waarin biologische en omgevingsinvloeden geïntegreerd zijn.