

- <sup>7</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2000.
- <sup>8</sup> Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active trials in the evaluation of new treatments. Part 1. Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000;133:455-63.
- <sup>9</sup> Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? *Ann Intern Med* 2000;133:474-5.
- <sup>10</sup> Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-9.
- <sup>11</sup> Blackwelder WC. 'Proving the null hypothesis' in clinical trials. *Control Clin Trials* 1982;3:345-53.
- <sup>12</sup> Durrleman S, Simon R. Planning and monitoring of equivalence studies. *Biometrics* 1990;46:329-36.
- <sup>13</sup> Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary disease Exacerbations (SCCOPE): rationale and design of an equivalence trial. Veterans Administration Cooperative Trials SCCOPE Study Group. *Control Clin Trials* 1998;19:404-7.
- <sup>14</sup> Weiser M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch Komplementärmed* 1999;6:142-8.
- <sup>15</sup> Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001;285:1206-9.
- <sup>16</sup> Ebbutt AF, Frith L. Practical issues in equivalence trials. *Stat Med* 1998;17:1691-701.
- <sup>17</sup> McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med* 2001;111:553-8.
- <sup>18</sup> Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
- <sup>19</sup> Tarnow-Mordi WO, Healy MJR. Distinguishing between 'no evidence of effect' and 'evidence of no effect' in randomised controlled trials and other comparisons. *Arch Dis Child* 1999;80:210-1.

Aanvaard op 8 mei 2003

## De erfelijkheid van obsessieve-compulsieve stoornissen

D.A.J.P.DENYS EN D.C.CATH

Een dwangstoornis of obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een chronische psychiatrische stoornis die wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies). Obsessies zijn terugkerende, aanhoudende en hinderlijke gedachten of beelden die angst of onrust veroorzaken. De meest voorkomende obsessies zijn de angst om besmet te raken, om verantwoordelijk te zijn voor een vreselijke gebeurtenis, om 'iets' niet goed te doen, om zich niet te gedragen op een sociaal aangepaste wijze, en verder de behoefte aan symmetrie of perfectionisme en buitensporige twijfel. Compulsies zijn zowel fysieke als mentale handelingen met een ritueel karakter die stereotiep worden uitgevoerd om de angst en het ongemak door de obsessie veroorzaakt te verminderen. Veelvuldig schoonmaken of wassen, het controleren van deuren en sloten, het ordenen en verzamelen, en het tellen en herhalen zijn de frequentste compulsies.

Oorspronkelijk werd de dwangstoornis als relatief zeldzaam beschouwd. In 1950 werd de prevalentie in de algemene bevolking op 0,05% geschat, terwijl recentere gegevens (1988) een voorkomen aangeven van 2-3%.<sup>1</sup> Dit betekent dat ongeveer 1 op de 50 Nederlanders aan een dwangstoornis zou lijden, en dat de ziekte – na fobieën, afhankelijkheid van middelen en depressie – de vierde plaats in de prevalentie van psychiatrische ziektebeelden bekleedt. Dwangklachten komen bij vrouwen meer voor dan bij mannen (3:2), maar ontstaan bij mannen vaak eerder dan bij vrouwen.

### SAMENVATTING

- De obsessieve-compulsieve stoornis is een chronische psychiatrische aandoening, gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies).
- Een belangrijke beperking van genetisch onderzoek naar de dwangstoornis is dat de ziekte moeilijk precies is af te bakenen. Het aantal goede studies is gering en de onderzochte populaties zijn klein.
- Uit familie- en tweelingstudies komen aanwijzingen voor een genetische component voor het ontstaan van de obsessieve-compulsieve stoornis.
- Uit segregatieanalyses komt een mendeliaans dominant model van overerving naar voren. Hierbij spelen naast één gen met groot effect ook genen met kleinere effecten een rol.

De dwangstoornis kan men onderscheiden in 2 typen: 'vroeg beginnend', dat wil zeggen vóór het 18e jaar, of 'laat beginnend'.<sup>2</sup> Hoewel het beloop van de dwangstoornis sterk kan variëren in ernst, kent de ziekte een chronisch verloop. Wanneer obsessies en compulsies er eenmaal zijn, is de kans groot dat ze, indien onbehandeld, levenslang aanwezig zullen blijven. De kwaliteit van het leven van patiënten met dwangklachten is slechter dan van patiënten met diabetes, en vergelijkbaar met die van patiënten met een depressie in engere zin.<sup>3</sup>

De invloed van genetische factoren in de ontwikkeling van de dwangstoornis is al terug te vinden bij de eerste beschrijvingen van de ziekte.<sup>4</sup> In dit artikel bieden wij een overzicht van de literatuur over de erfelijkheid van de dwangstoornis. De literatuur werd geselecteerd aan de hand van een *Medline*-zoektocht met als zoektermen: 'obsessive-compulsive disorder', 'genetics', 'family study', 'association', 'segregation' en 'linkage'. Wij stelden ons algemene vragen in logische opeenvolging, die steeds in het psychiatrisch-genetisch onderzoek terugkomen: (a)

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afd. Psychiatrie, Postbus 85,500, 3508 GA Utrecht.

Dr.D.A.J.P.Denys, psychiater.

VU Medisch Centrum, GGZ Buitenamstel en Vakgroep Psychiatrie, Amsterdam.

Mw.dr.D.C.Cath, psychiater.

Correspondentieadres: dr.D.A.J.P.Denys (d.a.j.p.denys@azu.nl).

In welke mate is de stoornis familiaal? Wanneer een aandoening bij familieleden van de patiënt niet méér voorkomt dan bij een controlegroep, is het onwaarschijnlijk dat ze een genetische basis heeft. (b) Als de dwangstoornis familiaal is, is dit dan het gevolg van een genetische oorzaak, van omgevingsfactoren, of van de combinatie? (c) Indien er evidentie is voor een genetische basis, hoe wordt de aandoening dan overgeërfd? (d) Welke genen kunnen worden gelokaliseerd? (e) Zijn er specifieke genen die men in verband kan brengen met dwangstoornissen?

#### FAMILIESTUDIES

Met familiestudies kan men de familiale belasting van de dwangstoornis onderzoeken door de prevalentie van dwangklachten bij de biologische verwanten van een patiënt te vergelijken met die bij de algemene bevolking of een controlegroep. Oudere studies vinden een prevalentie van dwangstoornis bij familieleden die varieert tussen de 0,5 en 20%. Deze studies hanteren de familiegeschiedenismethode om de prevalentie bij familieleden na te gaan, waarbij de patiënt mededeelt welke eerste-gradsfamilieleden eventueel zijn aangedaan. Omdat de patiënt niet altijd op de hoogte is van al de klachten van de familieleden, kan deze methode tot een onderschatting leiden. Recentere studies maken gebruik van de familiestudiemethode, waarbij de familieleden persoonlijk worden geïnterviewd en beoordeeld aan de hand van expliciete diagnostische criteria.<sup>4</sup> Bovendien maakt men gebruik van een controlegroep en een onderzoeker die blind is voor de status van de geïnterviewde persoon. Deze recentere studies melden gemiddeld een prevalentie van 5-12%.<sup>5, 6</sup>

De informatie uit deze studies mag dan wel betrouwbaarder zijn dan die van de oudere, de definitie van OCS blijft een belangrijk probleem in familiestudies. De prevalentie van OCS schommelt sterk naargelang men zich beperkt tot de dwangstoornis gedefinieerd volgens strikte DSM-IV-criteria, of ook subklinische dwangklachten (klachten minder dan één uur per dag of klachten waarvan de patiënt weinig hinder ondervindt) meeneemt. Dit geldt overigens ook voor alle andere, genetische analyses. In een studie uit 1992 werd geen verschil gevonden in prevalentie van OCS tussen familieleden van dwangpatiënten en controlepersonen, gemeten volgens de strikte diagnostische criteria van de dwangstoornis, maar wel een hogere prevalentie van subklinische dwangklachten bij de ouders van OCS-patiënten (16%) dan bij ouders van controlepersonen (3%).<sup>7</sup> Opmerkelijk is dat in een andere studie, uit 1995, op een sterker familiaal voorkomen wordt gewezen bij patiënten bij wie de ziekte vóór het 18e jaar begon dan bij degenen bij wie de ziekte op latere leeftijd ontstond.<sup>6</sup> Een aantal familiestudies vond een sterke relatie tussen de ontwikkeling van dwangstoornis, chronische motorische tics, en het syndroom van Gilles de la Tourette.<sup>4</sup> Aangenomen wordt dat dwangklachten met tics en dwangklachten zonder tics etiologisch verschillende subtypen van de stoornis vertegenwoordigen.<sup>8</sup> Uit de onderliggende studie blijkt dat familieleden van OCS-patiënten zonder

tics een verhoogde prevalentie van dwangklachten hebben, maar niet van tics, terwijl bij de familieleden van de OCS-patiënten met tics zowel meer dwangklachten als tics voorkomen.<sup>8</sup>

Samenvattend wijzen familiestudies ondanks de verschillende methodologische beperkingen op een familiaal vóórkomen van OCS.

#### TWEELINGSTUDIES

Een hogere familiale prevalentie is wel een noodzakelijke, maar geen voldoende voorwaarde om te kunnen spreken van genetische transmissie. Met de familie worden immers niet alleen genen overgedragen, maar ook omgevingsfactoren, zoals culturele normen en waarden, die het menselijk gedrag evengoed gestalte geven. De relatieve bijdrage van de omgeving of van het genotype kan worden achterhaald met tweeling- of adoptiestudies. Met een tweelingstudie vergelijkt men door de ziekte aangedane eeneiige of monozygote tweelingen (beiden aangedaan: concordant) met twee-eiige of dizygote tweelingen. Is de concordantie voor monozygote tweelingen hoger dan voor dizygote, dan geldt dit als een argument voor de erfelijkheid van de stoornis. Als eenen twee-eiige tweelingen evenveel zijn aangedaan, spelen voornamelijk gemeenschappelijke omgevingsfactoren een rol. Zijn twee-eiige tweelingen meer aangedaan dan eeneiige, dan spelen individuspecifieke omgevingsfactoren een cruciale rol.

In twee oudere tweelingstudies werd een concordantie van 80-87% gevonden voor monozygote en van 20-47% voor dizygote tweelingen.<sup>9, 10</sup> In een recente studie bij 527 vrouwelijke tweelingparen (circa 36 jaar oud) bleek 26% van de obsessies en 33% van de compulsies door erfelijkheid te verklaren.<sup>11</sup> In een observationeel onderzoek naar de relatieve bijdrage van genetische factoren en omgevingsfactoren bij monozygote en dizygote 7-jarige tweelingen (4246 tweelingparen), werd 56% van de variatie door erfelijke factoren verklaard (prof. dr. Boomsma, schriftelijke mededeling; 2003). Het is opmerkelijk dat in beide onderzoeken naast de erfelijke factoren gemeenschappelijke omgevingsfactoren, zoals gezin van herkomst, geen bijdrage lijken te leveren aan de variatie, maar dat het resterende percentage aan variatie geheel door individuspecifieke omgevingsfactoren werd verklaard.

Concluderend wijzen de resultaten van tweelingstudies op een belangrijke erfelijke component van de dwangstoornis, hoewel het nog onduidelijk is of dit geldt voor de erfelijkheid van specifieke dwangklachten of van een breder angstspectrum. Tot op heden zijn er bij patiënten met een dwangstoornis geen adoptiestudies uitgevoerd die dit kunnen bevestigen.

#### SEGREGATIESTUDIES

Segregatiestudies onderzoeken de wijze van overerving door verschillende mendeliaanse modellen (autosomaal dominant of recessief, of additief) en omgevingsmodellen te toetsen in families met OCS-patiënten. Er zijn vier grote segregatiestudies uitgevoerd in geval van OCS.<sup>12-15</sup> Overwegend wordt een autosomaal dominante wijze

van overerving teruggevonden, waarbij naast een gen met een groot effect ook verschillende genen met een klein effect een rol lijken te spelen.<sup>15</sup> Omdat OCS een heterogene groep van klachten vertegenwoordigt, is een segregatieanalyse uitgevoerd waarbij rekening werd gehouden met specifieke symptoomdimensies.<sup>13</sup> Daarbij werden vier belangrijke klachtenpatronen onderscheiden: (a) agressieve en seksuele obsessies; (b) smetvrees en wassen; (c) symmetrie en ordenen; en (d) verzamelen.<sup>16</sup> Agressieve en seksuele obsessies, en symmetrie en ordenen gingen gepaard met een verhoogd risico op een dwangstoornis bij de eerstegraadsverwanten. Bovendien weerspiegelden de symptoomdimensies elk een specifiek overervingspatroon: agressieve en seksuele obsessies, en symmetrie en ordenen vertoonden een autosomaal dominante vorm van overerving, terwijl de overige dimensies het best werden verklaard door een autosomaal recessieve vorm.<sup>13</sup>

#### KOPPELINGSSTUDIES

Met een koppelingstudie gaat men na of een bepaalde marker waarvan de positie op het genoom bekend is, meer dan toevallig samen met de ziekte wordt overgedragen tijdens het doorgeven van erfelijk materiaal naar het nageslacht. Wanneer een marker statistisch significant samenvalt met de ziekte, kan men een grove schatting maken van de locatie van een eventueel ziektegen. Tot dusver zijn er aanwijzingen dat de korte arm van chromosoom 9 betrokken zou kunnen zijn bij OCS.<sup>17-18</sup> Deze bevinding is echter nog niet in een onafhankelijke populatie bevestigd. Omdat tics fenomenologisch verwant zijn met bepaalde vormen van dwangklachten, worden ook koppelingstudies uitgevoerd bij patiënten met zowel een dwangstoornis als het syndroom van Gilles de la Tourette. Bij deze patiënten werden onlangs een regio op de lange arm van chromosoom 4 en een op de lange arm van chromosoom 11 geïdentificeerd.<sup>19-20</sup> Omdat zich in deze regio's nog een groot aantal onbekende genen bevindt, is de precieze betekenis van deze bevindingen onduidelijk.

#### ASSOCIATIESTUDIES

Waar een koppelingstudie de overerving bestudeert in families, wordt een associatiestudie uitgevoerd in populaties. Wanneer kleine afwijkingen in bepaalde genen meer voorkomen bij patiënten met de aandoening dan bij controlepersonen, kan dit gen met de ziekte worden geassocieerd.

Omdat serotonine(5HT)-heropnameremmers effectief zijn in de behandeling van een dwangstoornis, ligt een zoektocht naar genen betrokken bij het 5HT-systeem voor de hand.<sup>21</sup> In een aantal studies zijn genen onderzocht die coderen voor de 5-HT-transporter, de 5-HT-1D-, de 5-HT-2A- of de 5-HT-2C-receptor. Hoewel associaties werden gevonden met de 5-HT-transporter, de 5-HT-2A- en de 5-HT-1D-receptor, kon alleen de betrokkenheid worden gerepliceerd van het gen voor de 5-HT-transporter en de 5-HT-1D-receptor.<sup>22-23</sup>

Naast het 5-HT-systeem is er ook interesse voor dopamine (DA) omwille van het gunstige effect van anti-

psychotica in combinatie met serotonineheropnameremmers bij therapieresistente patiënten. Er werd geen associatie gevonden met het gen voor de DA-transporter, de DA<sub>2</sub>- en de DA<sub>3</sub>-receptor, maar wel met het DA<sub>4</sub>-receptorgen, dat ook in verband wordt gebracht met uitdagingen zoekend gedrag ('novelty seeking behavior').<sup>24-25</sup>

Ook monoamineoxidase(MAO)-A en catechol-O-methyltransferase (COMT), enzymen die betrokken zijn bij onder meer de afbraak van serotonine en dopamine, werden onderzocht. Hoewel in enkele studies een associatie werd gevonden met het gen dat codeert voor COMT, kon deze bevinding in een kleine studie niet worden gerepliceerd.<sup>26-28</sup>

Tenslotte werd in een studie een associatie gevonden van de dwangstoornis met het myeline-oligodendrocyteglycoproteïnegen.<sup>2</sup> Dit gen is mogelijk van betekenis, omdat het betrokken is bij auto-immuunaandoeningen, waaronder een subtype van de dwangstoornis dat voornamelijk bij kinderen werd beschreven, de 'pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections' (PANDAS).

Ondanks enkele positieve bevindingen is het onwaarschijnlijk dat een van de gevonden kandidaatgenen afzonderlijk een beslissende rol speelt in het ontstaan van de dwangstoornis. De resultaten van de associatiestudies zijn inconsistent, en de betrokken genen hebben slechts een kleine invloed.<sup>21</sup> Bovendien berust de veronderstelling dat de onderzochte genen geassocieerd zijn met de dwangstoornis hoofdzakelijk op het succesvolle effect van medicijnen. De farmacogenetica, waarbij onderzocht wordt in hoeverre een gunstige respons op een geneesmiddel mede bepaald wordt door een genetisch defect in het neurotransmittersysteem, zou dus zinvoller zijn. De enige farmacogenetische studie bij de dwangstoornis waarbij de relatie werd onderzocht tussen de respons op clomipramine en fluoxetine, en een afwijking in het gen voor de 5-HT-transporter heeft echter niets opgeleverd.<sup>29</sup>

#### CONCLUSIE

Hoewel de onderliggende genetische mechanismen nog onopgehelderd zijn, kan men op grond van de bovenstaande onderzoeken aannemen dat de ontwikkeling van de dwangstoornis, tenminste voor een deel, erfelijk wordt bepaald. Een belangrijke beperking van het genetisch onderzoek in de dwangstoornis is dat de ziekte moeilijk precies is af te bakenen. Het aantal goede studies is gering en de onderzochte populaties zijn klein.

Om eventuele betrokken loci of genen te achterhalen, zijn grote groepen van patiënten en families vereist. Een eerste aanzet tot het aanleggen van een uitgebreide databank is het recente initiatief tot de oprichting van een International OCD Genetics Consortium, waarbij de gegevens van honderden patiënten met OCS uit verschillende landen worden samengevoegd. Wij hopen dat met dit internationale samenwerkingsverband, waaraan de vakgroepen Psychiatrie van het VU Medisch Centrum te Amsterdam en van het Universitair Medisch Centrum te Utrecht deelnemen, een beslissende stap is gezet in het

verder ontrafelen van de genetische predispositie tot het ontstaan van dwangklachten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

ABSTRACT

*The inheritance of obsessive-compulsive disorders*

– Obsessive-compulsive disorder is a chronic psychiatric disorder characterised by obsessions and/or compulsions.

– Genetic research into obsessive-compulsive disorder is significantly limited by the difficulty in clearly defining the disease. There are only a few good studies and the populations investigated are small.

– Family and twin studies have provided evidence for a genetic component in obsessive-compulsive disorders.

– Segregation analyses suggest Mendelian inheritance of a dominant allele. In addition to one gene with a major effect, genes with smaller effects also play a role.

---

LITERATUUR

- 1 Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-9.
- 2 Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:743-58.
- 3 Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:783-8.
- 4 Pauls DL, Alsobrook JP. The inheritance of obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;8:481-96.
- 5 Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu 3rd OJ, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-63.
- 6 Pauls DL, Alsobrook 2nd JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
- 7 Black DW, Noyes jr R, Goldstein RB, Blum NA. Family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-8.
- 8 Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:759-66.
- 9 Inouye E. Similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1965;121:1171-5.
- 10 Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders. In: Klein D, Rabkin J, editors. *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press; 1981.
- 11 Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet* 2000;96:791-6.
- 12 Nicolini H, Hanna G, Baxter LR, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Urs Medic* 1991;1:25-8.
- 13 Alsobrook 2nd JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999;88:669-75.

- 14 Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:38-43.
- 15 Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu 3rd OJ, Liang KY, et al. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet* 2000;67:1611-6.
- 16 Thiel A, Ohlmeier M, Jacoby GE, Schussler G. Compulsive symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1995;45:8-15.
- 17 Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Gonen D, Hanna GL, Leventhal BL, Cook jr EH. Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2001;6:160-7.
- 18 Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002;114:541-52.
- 19 Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Caspos MR. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:896-904.
- 20 Merette C, Brassard A, Potvin A, Bouvier H, Rousseau F, Emond C, et al. Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000;67:1008-13.
- 21 Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry* 2002;63:30-3.
- 22 Bengel D, Greenberg B, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heil SA, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:463-6.
- 23 Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, et al. 5HT1Dbeta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 2002;7:805-9.
- 24 Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 1997;231:1-4.
- 25 Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, et al. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2003;116:55-9.
- 26 Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-5.
- 27 Alsobrook 2nd JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet* 2002;114:116-20.
- 28 Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, du Toit PL, Kradenburg J van, Moolman-Smook JC, et al. Association between a catechol-O-methyltransferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord* 2001;65:61-5.
- 29 Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-6.

Aanvaard op 12 juni 2003