

Genetica en de ontwikkeling van kinderen

Meike Bartels en Dorret Boomsma

Genetische invloeden en omgevingsinvloeden

Cognitieve vaardigheden, emotionele en gedragsproblemen laten al bij jonge kinderen grote individuele verschillen – of variatie – zien, en deze verschillen vertonen tijdens de kindertijd een sterke mate van continuïteit. De oorzaken van variatie in emotionele en gedragsproblemen liggen zowel aan genetische verschillen als aan niet-genetische verschillen tussen kinderen en ook bij de continuïteit van emotionele en gedragsproblemen spelen beide factoren een rol. Deze genetische en omgevingsinvloeden kunnen echter een verschillend effect hebben op emotionele en gedragsproblemen over de leeftijd. Vaak zorgt genetische aanleg voor stabiliteit, terwijl invloed uit de omgeving juist zorgt voor verandering. Dit hoofdstuk bespreekt de verschillende onderzoeksdesigns om inzicht te krijgen in de mate van erfelijkheid en de kracht van invloeden uit de omgeving. Tevens worden de verschillende mechanismen voor samenspel van genen en omgeving, zoals gen-omgevingcorrelatie en gen-omgevinginteractie beschreven. De onderzoeksmethoden worden geïllustreerd aan de hand van resultaten van het grootschalige longitudinale onderzoek naar de ontwikkeling van gedrag en gedrags- en emotionele problemen van het Nederlands Tweelingen Register. Het hoofdstuk wordt afgesloten met implicaties van resultaten van gedragsgenetisch onderzoek voor de klinische praktijk, gevolgd door een korte blik op de toekomst.

3.1 Inleiding – 79

3.2 Oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling: erfelijkheid en omgeving – 80

3.2.1 Gen-omgevingcorrelatie – 82

3.2.2 Gen-omgevinginteractie – 83

3.2.3 Effecten van specifieke genen en pleiotropie – 83

3.2.4 Familieonderzoek – 84

3.3 Ontwikkeling en prognose: tweelingonderzoek naar stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen bij kinderen – 88

3.3.1 Eerder onderzoek naar oorzaken van stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen – 88

3.3.2 Het longitudinale onderzoek van het Nederlands Tweelingen Register – 88

3.4 Implicaties voor de klinische praktijk – 91

3.4.1 De beoordeling van gedragsproblemen door de ouders – 92

3.4.2 Klinische groepen versus de algemene populatie – 93

3.5 Conclusie en toekomstperspectief – 93

3.5.1 Beperking en interpretatie van gedragsgenetisch onderzoek – 93

3.5.2 Toekomstige ontwikkelingen – 94

Literatuur – 95

3.1 Inleiding

Al heel lang houden onderzoekers in onder meer de biologie, geneeskunde, psychiatrie en sociale wetenschappen zich bezig met de vraag of de variatie in humaan gedrag en andere eigenschappen een genetische variatie tussen mensen reflecteert. Tegenwoordig wordt op basis van empirisch onderzoek de bijdrage van genen aan de variatie in gedrag in brede kring erkend en begint de belangstelling zich te verplaatsen naar het belang van culturele overerving, epigenetica, complexe interacties tussen de genetische aanleg en omgevingsinvloeden en correlaties tussen genetische factoren en omgeving.

Iedereen (met uitzondering van eeneiige tweelingen) erft een unieke combinatie van genen van zijn ouders. Deze genen bevatten informatie voor onder andere groei en de ontwikkeling van het zenuwstelsel en zo ontstaat een individu met unieke uiterlijke kenmerken, eigenschappen en vaardigheden. Gedrag wordt van moment tot moment bepaald door die eigenschappen en vaardigheden, in combinatie met invloeden uit de omgeving, ervaringen en de specifieke situatie waarin iemand zich bevindt. Genen en omgevingsinvloeden spelen een rol, die direct of meer indirect kan zijn en waarvan de balans zal verschillen per (gedrags)kenmerk en dus per kenmerk moet worden onderzocht.

Cognitieve vaardigheden, emotionele en gedragsproblemen laten al bij jonge kinderen grote individuele verschillen of variatie zien en deze verschillen vertonen tijdens de kindertijd een sterke mate van continuïteit. Ongeveer de helft van de kinderen die op jonge leeftijd emotionele en gedragsproblemen hebben, vertonen 5 jaar later ook nog problemen (Costello e.a., 2003; Kan e.a., 2013; Hofstra, Van der Ende & Verhulst, 2000; Rietveld, Hudziak, Bartels, Van Beijsterveldt & Boomsma, 2004). De oorzaken van variatie in emotionele en gedragsproblemen liggen zowel in genetische verschillen als in niet-genetische verschillen tussen kinderen en ook bij de continuïteit van emotionele en gedragsproblemen spelen beide factoren een rol. Deze genetische en omgevingsinvloeden kunnen echter een verschillend effect hebben op emotionele en gedragsproblemen over de leeftijd. Vaak zorgt genetische aanleg voor stabiliteit, terwijl invloed uit de omgeving juist zorgt voor verandering.

Onderzoeksdesigns die het mogelijk maken om het belang van genetische en omgevingsinvloeden te ontrafelen, zijn onder meer het adoptiedesign, waarin kinderen worden vergeleken met hun biologische en hun niet-biologische verwanten, en het klassieke tweelingdesign, dat kijkt naar de overeenkomsten tussen één- en twee-eiige tweelingen. Wanneer bij gedragsgenetisch onderzoek gebruik wordt gemaakt van longitudinale gegevens kan naast inzicht in de oorzaken van individuele verschillen ook inzicht worden verkregen in oorzaken van continuïteit, in causale mechanismen en de *age of onset* van bijvoorbeeld psychiatrische aandoeningen. Voor schizofrenie blijkt bijvoorbeeld dat, alhoewel het begin van psychoses meestal plaatsvindt tijdens de late adolescentie, er al op eerdere leeftijden indicatoren van genetische kwetsbaarheid zijn, zoals sociale problemen en cognitieve achterstanden. Het zou kunnen zijn dat er al op jonge leeftijd sprake is van een (genetische) gevoeligheid, die pas op latere leeftijd zichtbaar is, al dan niet geïnduceerd door invloed vanuit de omgeving (zoals bij schizofrenie het gebruik van cannabis) (Van Os, Rutten & Poulton, 2008; Rutter, 2006; Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray, Harrington e.a., 2005). Gedragsgenetisch onderzoek biedt de mogelijkheid om de erfelijkheid te schatten in bijvoorbeeld tweelingonderzoek, genen te identificeren in bijvoorbeeld genomwijde associatiestudies, of om inzicht te krijgen in het samenspel tussen genen en omgeving (zoals gen-omgevinginteractie, gen-omgevingcorrelatie en epigenetica) (Van Dongen, Slagboom, Draisma, Martin & Boomsma, 2012).

3.2 Oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling: erfelijkheid en omgeving

Verschillen in erfelijke aanleg worden veroorzaakt doordat sommige genen voorkomen in meerdere varianten (polymorfismen of allelen genoemd) en mensen dragers zijn van verschillende varianten. Iedereen erft (opnieuw met uitzondering van eeneiige tweelingen) een unieke combinatie van polymorfe genen van zijn ouders. Een gen is de eenheid van erfelijkheid. De bouwstof van een gen is DNA (= deoxyribonucleic acid; zie ► box 3.1). Het DNA bevat de informatie die nodig is voor de synthese van eiwitten die een groot aantal functies vervullen. Structurele genen coderen voor de aanmaak van bijvoorbeeld hormonen, neurotransmitters en enzymen. Naast informatie over de synthese van eiwitten bevat het DNA ook informatie waarmee wordt bepaald dat een eiwit wordt aangemaakt in de juiste lichaamscel, op het juiste moment en in de juiste hoeveelheid. Een tekort of een teveel aan een bepaald eiwit kan ernstige gevolgen hebben. Alleen genen met meerdere allelen (polymorfe genen) kunnen bijdragen aan genetische variatie. Genetische variatie heeft tot gevolg dat het ene individu meer of minder aanmaakt van een bepaald eiwit, of dat de structuur van het eiwit anders is.

Box 3.1 DNA

DNA slaat informatie op dankzij zijn specifieke moleculaire structuur, een structuur die in 1953 werd opgehelderd door Watson en Crick (1953). Zij ontdekten dat een DNA-molecuul bestaat uit twee strengen in de vorm van een dubbele helix. Elke streng is opgebouwd uit fosfaten en groepen van deoxyribose-suikers aan de buitenkant. De twee strengen worden aan de binnenkant bij elkaar gehouden door basenparen. Er zijn vier basen: adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C). Een opeenvolging van drie van deze basen (codon) bevat de code voor een bepaald aminozuur. De volgorde AGT staat bijvoorbeeld voor het aminozuur serine, en TTC voor het aminozuur lysine. Aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten. De basen A, T, G en C zijn de letters van het DNA, de aminozuren de woorden en de eiwitten de zinnen. De meeste genen bevatten informatie voor de aanmaak van een eiwit. Het gen zelf maakt echter geen eiwitten aan. Pas wanneer de informatie van een gen wordt afgelezen en vertaald, wordt er daadwerkelijk een eiwit gemaakt. Het aflezen van een gen gebeurt tijdens een proces dat transcriptie heet. Hierbij wordt de basenvolgorde van een gen gekopieerd naar een ribonucleïdezuur (RNA). Vervolgens wordt de basenvolgorde van het RNA vertaald naar een volgorde van aminozuren die samen een eiwit vormen. Dit proces noemt men translatie (Strachan & Read, 2009). Deze expressie van RNA kan met *arrays of sequencing* gemeten worden in bloed of ander weefsel.

Het moment waarop het proces van transcriptie van een gen in gang wordt gezet, wordt ook geregeld door genen, evenals de frequentie waarmee een gen wordt afgelezen. De functie van een gen is dus de regulatie van andere genen en de aanmaak van eiwitten. Eiwitten hebben vervolgens invloed op de structuur en het functioneren van een cel – een cellulair proces. Het functioneren van de cellen komt tot uiting op het niveau van een organisme. En het functioneren van meerdere organismen komt ten slotte tot uiting op populatieniveau.

Wanneer alle organismen binnen een populatie precies dezelfde basenvolgorde in het DNA zouden hebben, zou er geen genetische variatie zijn. Dit is bij natuurlijke populaties niet het geval. De oorzaak van de variatie in bijna alle eigenschappen ligt in de variatie tussen mensen op DNA-niveau (erfelijke aanleg) en in de omgeving. Bij een inteelt populatie, bijvoorbeeld voor experimenteel onderzoek gefokte dieren, waarbij geen sprake is

van variatie op DNA-niveau, wordt alle variatie in de populatie verklaard door verschillen in omgevingsfactoren voor de individuen binnen die populatie (Freund e.a., 2013).

Voor bijna alle complexe aandoeningen en ziekten, en voor bijna alle humane eigenschappen, geldt dat ze beïnvloed worden door meerdere genen. Als de invloed van meerdere genen sommeert, is er sprake van additief genetische invloeden. Als er interacties tussen verschillen genen zijn, kan er sprake van dominantie (interacties tussen allelen binnen hetzelfde gen) of epistase (interacties tussen allelen van verschillende genen). Deze verschillende vormen van genetische invloeden resulteren in predicties voor de overeenkomst tussen familieleden.

Veranderingen in DNA-sequentie ontstaat door mutatie. Een mutatie kan bijvoorbeeld resulteren in de verandering van één base (een *punt-mutatie*) maar ook in de verdwijning (*deletion*) of toevoeging (*insertion*) van één of meerdere basen. Niet alle mutaties zullen een merkbare invloed hebben. Dit komt omdat het aantal mogelijke drieletterwoorden dat resulteert uit de vier letters A, C, G en T (64) het aantal aminozuren overschrijdt (20). Verschillende codons kunnen daarom voor hetzelfde aminozuur coderen. Wanneer een mutatie optreedt tijdens de deling van lichaamscellen zal dit alleen voor het individu gevolgen hebben, maar als een mutatie optreedt tijdens de aanmaak van geslachtscellen (gameten), heeft deze mogelijk invloed op de nakomelingen. Een voorbeeld hiervan is de bevinding dat kinderen van oudere vaders een verhoogd risico hebben op aandoeningen zoals autisme en schizofrenie. De oorzaak van dit verhoogde risico wordt toegewezen aan de toename van 'de novo'-mutaties (een mutatie in het DNA van de geslachtscellen) met toename van de leeftijd van de vader (Goriely, McGrath, Hultman, Wilkie & Malaspina, 2013). Het lot van een mutatie wordt bepaald door selectieprocessen en door toeval (*genetic drift*). Om meer inzicht te krijgen in variatie in de DNA-sequentie (bijvoorbeeld de frequentie van bepaalde de novo-mutaties) binnen de Nederlandse populatie is het project Het Genoom van Nederland (GoNL) gelanceerd. GoNL is een sequencingproject in een groep van 250 gezinnen bestaande uit twee ouders en een kind uit alle Nederlandse provincies (Boomsma, Wijmenga, Slagboom, Swertz, Karssen e.a., 2013). Dit wil zeggen dat van 750 Nederlandse mensen hun volledige DNA-sequentie in kaart is gebracht. Hierdoor wordt het mogelijk om overeenkomsten en verschillen binnen de Nederlandse populatie in kaart te brengen. Die informatie kan vervolgens als referentie dienen voor het opsporen van genetische varianten die een rol spelen bij aandoeningen en ziekten.

Het doorgeven van DNA van generatie op generatie verloopt volgens een geordend proces. Onze genen liggen gerangschikt op 23 paren chromosomen. Van ieder chromosoom zijn er altijd twee exemplaren aanwezig (met uitzondering van het X- en Y-chromosoom bij mannen), het ene exemplaar komt van de moeder en het andere van de vader. Tijdens de aanmaak van gameten bij de ouders wordt van ieder paar 1 chromosoom doorgegeven, zodat na de versmelting van gameten het aantal chromosomen in de volgende generatie constant is. Fouten in dit proces (bijvoorbeeld een exemplaar te veel van chromosoom 21, wat leidt tot trisomie 21 ofwel het syndroom van Down) leiden meestal tot aandoeningen die gepaard gaan met ernstige mentale retardatie. Tijdens de aanmaak van gameten komen alle 46 chromosomen in 23 paren naast elkaar te liggen. Vervolgens gaan de twee chromosomen van hetzelfde paar uit elkaar zodat elke gameet 23 chromosomen bevat. Bij splitsing van chromosomen kunnen er soms stukken van het ene chromosoom op het andere chromosoom van het paar terecht komen. Er is dus sprake van een vorm van herordening van het erfelijk materiaal van de grootouders.

Er zijn bijna geen menselijke eigenschappen waarvan de variatie helemaal kan worden toegeschreven aan genetische oorzaken. Niet-genetische of omgevingsfactoren spelen bijna altijd een rol. Binnen de psychiatrie en psychologie wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen

invloeden uit de omgeving die gedeeld worden door kinderen die opgroeien in eenzelfde gezin en invloeden uit de omgeving die uniek zijn voor een individu. Gedeelde omgevingsinvloeden doen kinderen binnen een gezin meer op elkaar lijken, dan op kinderen die in een ander gezin opgroeien. Hierbij kan gedacht worden aan de opvoedingsstijl van de ouders, de eet- en slaapgewoonten binnen een gezin, de sociaaleconomische klasse, de buurt, en een scala van andere invloeden die moeilijk exact te identificeren blijken te zijn. Unieke omgevingsinvloeden worden gedefinieerd als invloeden die kinderen (en volwassenen) van elkaar doen verschillen, ook al groeien ze op in hetzelfde gezin. Ook hier kan gedacht worden aan een scala van factoren, die soms met toeval samenhangen en soms meer systematisch zijn. Het ene kind binnen een gezin kan net iets meer liefde van de ouders ervaren, het kan meer dan een ander kind bepaalde reacties van de ouders uitlokken, het kan de oudste zijn en te maken hebben met jongere broers en zusjes of kan juist de jongste zijn. De interactie van kinderen met vriendjes of vriendinnetjes kan heel verschillend zijn voor kinderen uit eenzelfde gezin en ook de wijze waarop andere volwassenen dan de ouders het kind behandelen kan een ervaring zijn die niet wordt gedeeld met broers en zussen.

Hoewel in het verleden gedacht werd dat het mysterie van individuele verschillen in gedrag aan de kant van de genetica lag, is het inmiddels duidelijk dat invloeden vanuit de omgeving minstens zo moeilijk in kaart te brengen zijn. Een interessant voorbeeld om de complexiteit van omgevingsinvloeden aan te geven, zijn de effecten van de opvoedingsstijl van de ouders (de ouder-kindrelatie). Kan dit als omgevingsinvloed beschouwd worden? Uit onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat verschillen in angstig gedrag bij kinderen deels verklaard kan worden door opvoeding. Er lijkt met name evidentie te zijn voor een relatie tussen *over-control* van de ouders en angst bij kinderen (Rapee, 1997; Wood, McLeod, Sigman, Hwang & Chu, 2003). Welke factoren spelen echter een rol in het *over-control*-gedrag van ouders? Hangt dit gedrag van de ouders samen met hun persoonlijkheid? Kan het dan zo zijn een deel van de individuele verschillen in opvoedingsstijl bepaald wordt door erfelijke factoren bij de ouders? Geven ouders deze genen door aan hun kinderen en zijn dit wellicht dezelfde genen die een rol spelen bij (angstig) gedrag in kinderen? Kortom, de genetische predispositie van de ouders zal een rol spelen bij hun manier van opvoeden. Daarnaast zal een ouder niet ieder kind op dezelfde wijze opvoeden. Het gedrag van het kind (gedeeltelijk bepaald door het genotype van het kind, wat hij voor 50% deelt met zijn ouder) kan ervoor zorgen dat het kind een bepaalde reactie uitlokt bij de ouder (Klarh & Burt, 2013). Deze complexe mechanismen worden samengevat als gen-omgevingcorrelatie en gen-omgevinginteractie.

3.2.1 Gen-omgevingcorrelatie

Van een correlatie tussen erfelijke aanleg en omgevingsinvloeden spreekt men wanneer de omgeving waarin iemand zich bevindt een functie is van zijn genotype. Er worden drie verschillende vormen van gen-omgevingcorrelaties onderscheiden (Plomin, DeFries & Loehlin, 1977; Scarr & McCartney, 1983). Passieve gen-omgevingcorrelatie treedt op als ouders zowel hun genen als hun omgeving doorgeven aan hun kinderen (Reiss, Neiderhiser, Hetherington & Plomin, 2000). Bijvoorbeeld: ouders geven het gen voor atletische aanleg door en nemen, als ze zelf sportief zijn, hun kinderen mee naar de sportclub. Actieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer een individu een omgeving creëert of zoekt die aansluit bij zijn genotype. Een kind met een erfelijke aanleg voor verlegenheid zal minder snel geneigd zijn een situatie op te zoeken waarin veel contact met andere kinderen is vereist. Reactieve of evocatieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer het genetisch beïnvloede gedrag van een kind bepaalde

reacties uit zijn omgeving oproept. In het geval van de ouder-kindrelatie zou deze vorm van correlatie optreden wanneer negatief gedrag van het kind een negatieve reactie van de ouder oproept. Deze negatieve reactie van de ouders zou vervolgens meer negatief gedrag bij het kind kunnen bewerkstelligen, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat (O'Connor, Deater-Deckard, Fulker, Rutter & Plomin, 1998).

3.2.2 Gen-omgevinginteractie

Hoewel erfelijke aanleg en omgevingsvariatie twee aparte bronnen van populatievariatie zijn, kan er ook sprake zijn van wisselwerking tussen beide bronnen. Van een *interactie* tussen erfelijke aanleg en omgevingsinvloeden is sprake wanneer alleen individuen met een bepaald genotype gevoelig zijn voor de invloeden uit de omgeving. Interactie tussen erfelijke aanleg en omgevingsfactoren wordt bijvoorbeeld gezien als een onderliggend mechanisme voor het ontstaan van depressie, de zogenoemde stress-diathesehypothese. Kinderen die eenzelfde ernstige levensgebeurtenis of stressvolle gebeurtenis meemaken kunnen sterk verschillende reacties vertonen, bijvoorbeeld wat betreft het aantal depressieve klachten. Pas wanneer een kind een erfelijke aanleg heeft voor depressie wordt het meemaken van negatieve gebeurtenissen een risicofactor voor het ontstaan van depressiviteit (Wankerl, Wüst & Otte, 2010). Een tweede model is het bio-ecologische model. Hierin wordt gesteld dat in een risico-omgeving, bijvoorbeeld met meer emotionele problemen, juist een lagere erfelijkheid van dit gedrag gevonden wordt. Recent is er ook meer aandacht gekomen voor effecten van positieve omgevingsinvloeden. In het *differential susceptibility framework* wordt gesteld dat sommige kinderen niet alleen gevoeliger zijn voor negatieve invloeden vanuit de omgeving, maar ook voor positieve omgevingsinvloeden (Belsky & Pluess, 2009).

3.2.3 Effecten van specifieke genen en pleiotropie

Wanneer is gevonden dat erfelijke aanleg een rol speelt in de populatievariatie in een eigenschap, dan kan worden gezocht naar specifieke genen die hiervoor verantwoordelijk zijn. Eén gen kan meer dan één eigenschap beïnvloeden. Wanneer één gen meerdere kenmerken beïnvloedt, spreekt men van pleiotropie. Recent is gekeken naar de genetische relatie tussen vijf psychiatrische aandoeningen (schizofrenie, bipolaire stoornis, depressie, autisme en ADHD). Uit dit grootschalige onderzoek bleek dat een overlap in genetische varianten hoog was voor schizofrenie en bipolaire stoornis. Dit wil zeggen dat de genetische varianten die een rol spelen bij het risico op schizofrenie ook een bijdrage leveren aan de gevoeligheid voor een bipolaire stoornis (Cross-disorder group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). Bij complexe eigenschappen beïnvloeden meerdere genen deze eigenschap. Bij de meeste complexe eigenschappen heeft elk gen apart een klein effect. In dit geval is er sprake van een polygene eigenschap. Schizofrenie en bipolaire stoornis zijn voorbeelden van een polygene aandoeningen, waarbij bovendien een aantal genen de vatbaarheid voor beide aandoeningen verhoogt. Een grootschalige zoektocht naar genetische varianten die een rol spelen bij het risico op schizofrenie heeft een groot aantal (nieuwe) genetische varianten opgeleverd (Ripke e.a., 2013). De genetische pleiotropie die werd gevonden voor schizofrenie en bipolaire stoornissen werd niet gezien bij aandoeningen die al vroeg op de kinderleeftijd tot uitdrukking komen, zoals ADHD en autisme.

3.2.4 Familieonderzoek

Het schatten van de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren op variatie gebeurt via verschillende onderzoeksdesigns. Voor het onderzoek naar de invloed van genen en omgevingsinvloeden op gedrag is het niet noodzakelijk om DNA te verzamelen of specifieke omgevingsfactoren te meten. Om vast te stellen hoe groot de genetische en omgevingsinvloeden op een eigenschap of aandoening zijn, kan onderzoek worden gedaan bij genetisch verwante personen. Het clusteren van individuele verschillen binnen families is een eerste aanwijzing dat een eigenschap familiaal bepaald is. In onderzoek naar autisme wordt bijvoorbeeld gevonden dat familieleden van kinderen met autisme, meer sociale problemen, taalproblemen en problemen in de communicatie hebben. Tevens hebben zij een voorkeur voor routinematig gedrag en problemen met veranderingen (Bolton, Macdonald, Pickles, Rios, Goode, Crowson, Bailey & Rutter, 1994; Bailey, Palferman, Heavey & Le Couteur, 1998). Dit zegt echter nog niet of de overeenkomsten tussen familieleden voor autisme of gedrag in het algemeen worden beïnvloed door overeenkomsten in genetische factoren. Mensen uit hetzelfde gezin delen immers zowel de gezinsomgeving als een deel van hun genetisch materiaal. Om deze twee effecten apart te bestuderen zijn verschillende onderzoeksdesigns ontwikkeld waarin ten minste twee groepen mensen van verschillende genetische verwantschap met elkaar worden vergeleken. Zo is met tweelingonderzoek naar de oorzaken van autisme aangetoond dat genen een grote rol spelen (Rutter, 2000).

Adoptieonderzoek

Een methode om wel het onderscheid te kunnen maken tussen genetische invloeden en gedeelde omgevingsinvloeden is adoptieonderzoek. Daarin worden eigenschappen van adoptiekinderen vergeleken met dezelfde eigenschappen bij hun biologische ouders of hun biologische broertjes en zusjes die niet in hetzelfde adoptiegezin zijn opgegroeid. De mate waarin het kind lijkt op de biologische verwanten is een directe schatting van het belang van genetische factoren. Tevens kan een directe schatting voor de invloed van gedeelde omgeving gegeven worden door het vergelijken van de adoptiekinderen met hun adoptieouders of met hun adoptiebroertjes en -zusjes. In het ideale adoptiemodel worden adoptiekinderen zowel vergeleken met biologische ouders en broers en zusjes als met hun adoptieouders en -broers en -zusjes. Om een nog completer beeld van de genetische en omgevingsinvloeden te verkrijgen en ter controle voor de directe schattingen voor genetische en gedeelde omgevingsinvloeden verdient het de voorkeur om in adoptiestudies ook families op te nemen waarbij de biologische kinderen bij hun biologische ouders wonen.

Het adoptiemodel kent een aantal nadelen. Ten eerste is het niet altijd mogelijk informatie van zowel de biologische ouders als de adoptieouders te verzamelen. Daarnaast kunnen de geografische afstand en de geografische verschillen (zoals culturele verschillen) tussen biologische ouders en adoptieouders een bias in de gegevensverzameling veroorzaken. Culturele verschillen (denk hierbij aan taal- of scholingsverschillen) kunnen er bijvoorbeeld voor zorgen dat het niet mogelijk is om dezelfde test af te nemen bij adoptiekinderen en hun biologische ouders. Ten slotte zijn er vragen over representativiteit van zowel de adoptie- als de biologische ouders (bijvoorbeeld als gevolg van selectieve plaatsing, waarbij kinderen bijvoorbeeld vaker in gezinnen worden geplaatst waar al opvoedingservaring is).

Box 3.2 Adoptiestudies

Een beroemde adoptiestudie die het denken over schizofrenie drastisch heeft veranderd, stamt uit 1966. De hoofdonderzoeker (Heston) interviewde 47 volwassenen die als kind geadopteerd waren omdat hun moeder schizofreen was. Hij vergeleek het voorkomen van schizofrenie in deze groep adoptiekinderen met het percentage schizofrenie in een groep van geadopteerde volwassenen waarvan de moeder niet schizofreen was. Van de 47 personen uit de eerste groep bleken er 8 opgenomen te zijn of te zijn geweest voor schizofrenie tegenover 0 personen uit de controlegroep. Op dit moment wordt op verschillende plekken ter wereld grootschalig adoptieonderzoek uitgevoerd (bijvoorbeeld The Early Growth and Development study, The Colorado Adoption Project en The Minnesota Adoption Study) dat laat zien dat zowel depressieve gevoelens van de biologische moeder, als depressieve gevoelens van de adoptiemoeder een risicofactor zijn voor de ontwikkeling van externaliserende en antisociale gedragsproblemen bij kinderen (Kerr, Leve, Harold, Natsuaki, Neiderhiser, Shaw & Reiss 2013). Zowel genen als gedeelde omgeving zijn dus van belang bij de ontwikkeling van deze gedragsproblemen.

Tweelingonderzoek

Tweelingen worden geboren in alle lagen van de bevolking. Vanaf het eind van de jaren van de vorige eeuw is het aantal tweelingen continu gestegen en in het begin van de 21^e eeuw bereikte dit een historisch hoogtepunt van meer dan 18 tweelinggeboorten per 1000 bevallingen. Recente cijfers van het CBS laten in de afgelopen jaren echter weer een daling zien. In de periode 2005-2011 nam het aantal tweelinggeboorten af van 18,6 naar 15,9 per 1000 bevallingen. Het aantal twee-eiige tweelingen daalt al sinds het jaar 2000, terwijl het aantal eeneiige tweelinggeboorten nagenoeg constant blijft. De dalende trend in het aantal twee-eiige tweelinggeboorten in Nederland komt waarschijnlijk door de geleidelijke wijziging van het IVF-beleid, waarbij meestal nog maar één embryo wordt geplaatst. Aangezien meerlinggeboorten gepaard gaan met een relatief groot aantal risicofactoren bij de zwangerschap en bevalling, wordt deze daling in het algemeen gezien als een positieve ontwikkeling (Glasner, Van Beijsterveldt, Willemsen & Boomsma, 2013).

Bij het klassieke tweelingonderzoek worden de overeenkomst tussen leden van eeneiige, monozygote (MZ) tweelingen vergeleken met de overeenkomst tussen leden van twee-eiige, dizygote (DZ) tweelingen. MZ-tweelingen ontstaan als een bevruchte eicel zich in tweeën splitst. MZ-tweelingen zijn genetisch identiek en dus ook altijd van hetzelfde geslacht. DZ-tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broertjes of zusjes, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. Een grotere overeenkomst tussen leden van MZ- dan DZ-tweelingen – vaak uitgedrukt in een correlatiecijfer – voor een bepaalde eigenschap is een eerste indicatie dat individuele verschillen in deze eigenschap mede worden bepaald door erfelijke aanleg (*heritability*). Bij additiviteit van genetische invloeden spreekt men van A. Als allelen interacteren spreekt men van genetische dominantie, D (zie ook ► box 3.1). Naast deze genetisch invloeden kunnen, zoals gezegd, ook invloeden uit de omgeving een rol spelen. De invloeden uit de omgeving kunnen worden onderscheiden in omgevingsinvloeden die gedeeld worden door kinderen uit een zelfde gezin (*common environment*, C) en omgevingsinvloeden die uniek zijn voor het individu (*unique environment*, E). De mate waarin MZ-tweelingen en DZ-tweelingen op elkaar lijken geeft informatie over het relatieve belang van A, D, C en E.

■ **Tabel 3.1** Conclusies op grond van tweelingcorrelaties.

	Correlaties	Invloed	Conclusie
1.	$r_{MZ} = r_{DZ} = 0$	E	Als tweelingen niet op elkaar lijken, speelt noch erfelijkheid noch gedeelde omgeving een rol.
2.	$r_{MZ} = r_{DZ} > 0$	E C	Als MZ-en DZ-tweelingen evenveel op elkaar lijken, speelt gedeelde omgeving een rol.
3.	$r_{MZ} = 2 * r_{DZ}$	E A	Als de gelijkenis tussen MZ-tweelingen ongeveer twee keer zo groot is als tussen DZ-tweelingen, dan speelt genetica een rol.
4.	$r_{MZ} < 2 * r_{DZ}$	E A C	Als de MZ-gelijkenis minder dan twee keer zo groot is, duidt dat op genetische factoren én gedeelde omgevingsinvloeden.
5.	$r_{MZ} \gg r_{DZ}$	E A D	Als de MZ-correlatie veel groter is dan de DZ-correlatie, dan is dit een indicatie dat de effecten van genen niet simpelweg optellen (A) maar dat ze interacteren (D).

*: vermenigvuldigen; rMZ en rDZ zijn de correlaties van een-eiige en twee-eiige tweelingen

MZ-tweelingen die in hetzelfde gezin opgroeien zijn genetisch identiek en delen dezelfde gezinsomgeving. De overeenkomst van MZ-tweelingen is dus een functie van $A + D + C$; de invloed van erfelijke aanleg plus de invloed van de gezinsomgeving. De mate waarin MZ-tweelingen niet op elkaar lijken wordt verklaard door invloeden die zij niet delen; de unieke omgevingsinvloeden (E). Voor DZ-tweelingen die samen opgroeien geldt ook dat zij de gezinsomgeving delen. Zij hebben echter maar ten dele dezelfde genen geërfd. De overeenkomst in DZ-tweelingen is dus een functie van $\frac{1}{2} A + \frac{1}{4} D + C$. Op grond van het patroon van MZ- en DZ-correlaties zijn algemene conclusies mogelijk, zoals samengevat in ■ tabel 3.1 (Boomsma & Verhulst, 1995).

Extensies van het klassieke tweelingmodel

Bij deze tabel is nog een kanttekening nodig: in onderzoek met MZ- en DZ-tweelingen moet de onderzoeker (op grond van het patroon van correlaties) beslissen of een ADE-model of ACE-model het beste past bij de data, omdat in een design met twee groepen niet zowel de invloed van D als van C geschat kan worden. Daarom worden steeds vaker variaties op het klassieke tweelingdesign gebruikt om inzicht te krijgen in meer complexe modellen van genetische en culturele overerving (Boomsma, Busjahn & Peltonen, 2002). Daarnaast worden univariate methoden gegeneraliseerd naar multivariate benaderingen, waarbij meerdere variabelen tegelijkertijd worden geanalyseerd. Deze benadering kan worden gebruikt om bijvoorbeeld oorzaken van comorbiditeit te onderzoeken of de etiologie van stabiliteit van gedrag over de tijd (zie ook ► paragraaf 3.3 van dit hoofdstuk). Zo blijkt bijvoorbeeld dat de associatie tussen agressie en normafwijkend gedrag voornamelijk verklaard wordt door pleiotrope genetische invloeden. Dat wil zeggen dat genen die een rol spelen bij agressief gedrag ook een rol spelen bij normafwijkend gedrag (Bartels, Hudziak, Van den Oord, Van Beijsterveldt, Rietveld & Boomsma, 2003).

Een voorbeeld van een extensie van het klassieke tweelingdesign is het tweeling-sibling-design. Hierbij wordt, naast informatie over tweelingen, ook informatie verzameld over oudere of jongere broertjes/zusjes (*siblings*) van de tweeling; dat kan zorgen voor meer inzicht in de effecten van gedeelde omgevingsfactoren. Deze broertjes/zusjes groeien immers op in hetzelfde

gezin. Ook kan inzicht verkregen worden in leeftijdsspecifieke effecten, omdat broertjes/zusjes per definitie ouder of jonger dan de tweelingen zijn. Een voorbeeld hiervan is een onderzoek naar de oorzaak van verschillen in spijbelen. Een groot tweeling-sibblingonderzoek van het Nederlands Tweelingen Register laat zien dat 25% van de verschillen in spijbelgedrag verklaard wordt door genetische verschillen. Er werd echter ook een tweelingspecifieke invloed gevonden die ongeveer 25% van de variatie verklaart. De onderzoekers suggereren dat dit effect waarschijnlijk voortkomt uit het feit dat tweelingen vaker bij elkaar in de klas zitten (dan niet-tweelingbroers en -zussen) en dus vaker samen kunnen spijbelen (Van der Aa, Rebollo-Mesa, Willemsen, Boomsma & Bartels, 2009).

Ook biedt deze extensie van het klassieke tweelingmodel de mogelijkheid om te onderzoeken of er verschillen tussen eenlingen en tweelingen zijn. Dit is relevant voor de vraag hoe representatief tweelingonderzoek is. Tweelingen worden bijvoorbeeld vaker te vroeg geboren en hebben een lager geboortegewicht. Deze achterstand blijkt echter op 5-jarige leeftijd te zijn ingehaald (Estourgie-van Burk, Bartels, Van Beijsterveldt, Delemarre-van de Waal & Boomsma, 2006) en geen langdurige nadelige effecten te hebben op bijvoorbeeld IQ (Posthuma, De Geus, Bleichrodt & Boomsma, 2000; Boomsma, Van Beijsterveldt, Rietveld, Bartels & Van Baal, 2001).

Een tweede extensie van het klassieke tweelingmodel is het kinderen-van-tweelingendesign. Hierbij worden gegevens verzameld van ouders die zelf tweeling zijn en hun kinderen. Als een eenig tweelingpaar beiden kinderen krijgen, zijn hun kinderen genetisch gezien halfbroers en -zusjes, terwijl ze sociaal gezien neefjes en nichtjes zijn. De genetische verwantschap in combinatie met het opgroeien in verschillende gezinssituaties biedt een attractief design om de correlatie tussen genen en omgeving te onderzoeken (Jacob, Waterman, Heath, True, Bucholz, Haber, Scherrer & Fu, 2003). Dit design wordt onder andere gebruikt om te onderzoeken of externaliserend probleemgedrag in kinderen van ouders met een alcoholprobleem het gevolg is van genetische transmissie van genen die een rol spelen bij externaliserend gedrag of een gevolg van opgroeien in een zogenoemde 'hoog risico'-omgeving. Voor ADHD blijkt dat, naast de negatieve omgevingsinvloeden, het waarschijnlijk pleiotrope genen zijn die zorgen voor het alcoholprobleem van de moeder en de gedragsproblemen bij haar kinderen (Knopik, Heath, Jacob, Slutske, Bucholz, Madden, Waldron & Martin, 2006).

Een derde extensie is het *parent-offspring-design* waarbij gegevens van ouders van tweelingen mee worden genomen in het onderzoek. Een dergelijk design biedt de mogelijkheid om genetische overerving te scheiden van culturele transmissie, om zowel D als C te schatten en om onderzoek te doen naar *assortative mating*. Assortative mating wil zeggen dat partners elkaar 'uitzoeken' op grond van bepaalde eigenschappen, zoals IQ of lichaamslengte (non-random partnerkeuze). Als die eigenschappen erfelijk zijn, is de genetische verwantschap tussen kinderen en ouders (en ook tussen broers en zusjes) groter dan bij random partnerkeuze. Bij gebruik van een parent-offspring-model wordt een beter beeld verkregen van de invloeden van genen en omgeving die ouders kunnen meegeven aan hun kinderen. Zo liet bijvoorbeeld de analyse van rookgedrag van ouders en van hun tweelingkinderen (Boomsma, Koopmans, Van Doornen & Orlebeke, 1994) zien dat rokende ouders vaker dan niet-rokende ouders kinderen hebben die ook roken. Deze observatie werd echter helemaal verklaard door de genetische verwantschap tussen ouders en kinderen en niet door mechanismen van culturele transmissie of imitatiegedrag. Voor alcoholgebruik (Koopmans & Boomsma, 1995) werd eenzelfde resultaat gevonden voor oudere kinderen (> 17 jaar). Bij jongere kinderen speelde de gezinsomgeving wel een belangrijke rol bij de verklaring van verschillen in drinkgedrag.

Het MZ-discordante design

Een unieke en waardevolle groep wordt gevormd door de eeneiige tweelingen die verschillende mate symptomen van psychopathologie laten zien (discordant zijn), zoals tweelingparen waarvan het ene kind ADHD heeft en het andere kind niet. Deze methode vormt een alternatief voor de traditionele case-controlstudies. Omdat beide leden van een eeneiig tweelingpaar genetisch identiek zijn, worden de resultaten niet overschaduwed door genetische verschillen tussen een 'case' en 'controle', en ook niet door effecten van leeftijd of sekse. Deze methode kan toegepast worden als men geïnteresseerd is in monogenetische (Mendeliaanse) aandoeningen, zoals het fragiele-X-syndroom (Zwijenburg, Meijers-Heijboer & Boomsma, 2010), maar ook om meer inzicht te krijgen in de oorzaken van individuele verschillen in complexe aandoeningen zoals ADHD. Dit onderzoek laat bijvoorbeeld zien dat kinderen met ADHD een lager geboortegewicht hadden en een tragere motorische ontwikkeling vertoonden dan hun eeneiige tweelingbroer/zus die geen ADHD had (Lehn, Derks, Hudziak, Heutink, Van Beijsterveldt & Boomsma, 2007).

3.3 Ontwikkeling en prognose: tweelingonderzoek naar stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen bij kinderen

3.3.1 Eerder onderzoek naar oorzaken van stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen

Amerikaans onderzoek (Van den Oord & Rowe, 1997) met broers/zussen, halfbroers/-zussen en neven en nichten heeft laten zien dat stabiliteit en continuïteit in gedragsproblemen veroorzaakt wordt door genetische factoren én omgevingsinvloeden die kinderen binnen een gezin meer op elkaar doen lijken. Een longitudinaal onderzoek met leerkrachtbeoordelingen van gedrag van kinderen op de leeftijden 7, 8, 9, 10, 11 en 12 laat zien dat stabiliteit in externaliserend gedrag veroorzaakt wordt door een stabiele onderliggende genetische factor. Veranderingen in gedrag hingen juist samen met omgevingsfactoren. Eenzelfde beeld werd gevonden voor internaliserende gedragsproblemen (Haberstick, Schmitz, Young & Hewitt, 2005). Hoewel deze onderzoeken bij verschillende populaties, uit verschillende landen en op verschillende leeftijden hebben plaatsgevonden, komen genetische invloeden op stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen bij ieder onderzoek naar voren. Het tijdsinterval tussen de opeenvolgende metingen is in alle onderzoeken echter vrij klein (ongeveer 1 à 2 jaar) waardoor de vraag blijft bestaan of dit beeld consistent is over de gehele kindertijd. Om meer inzicht te krijgen over een langere periode, van 3 tot 12 jaar, vindt op de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam een grootschalig onderzoek naar de ontwikkeling van gedrag en gedragsproblemen plaats.

3.3.2 Het longitudinale onderzoek van het Nederlands Tweelingen Register

Met de hulp van ouders van tweelingen die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register (zie ► box 3.3) is van een grote groep tweelingen de ontwikkeling in kaart gebracht. Op de leeftijden 3, 7, 10 en 12 jaar hebben de ouders de Child Behavior Checklist (CBCL; Achenbach, 1991, 1992) ingevuld. Informatie over emotionele en gedragsproblemen is beschikbaar van meer dan 20.000 kinderen op leeftijd 3 en 7, van 6000 kinderen op leeftijd 10 en van

3000 kinderen op leeftijd 12. Deze informatie schept de mogelijkheid om de ontwikkeling van gedragsproblemen in kaart te brengen.

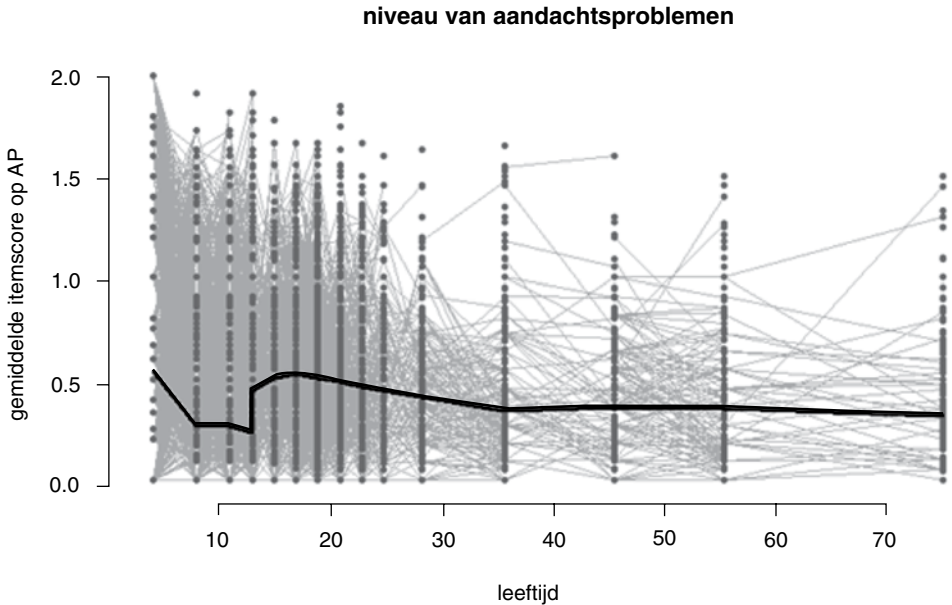
Box 3.3 Het Nederlands Tweelingen Register

Het Nederlands Tweelingen Register (NTR) werd in 1987 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam opgericht ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Het doel van het NTR is het onderzoeken van de bijdrage van erfelijke aanleg aan persoonlijkheid, groei, ontwikkeling, ziekte en risicofactoren voor ziekte. Het is niet zo dat tweelingen anders zijn dan eenlingen, maar met hulp van tweelingen kan worden nagegaan in welke mate verschillen tussen personen toegeschreven moeten worden aan erfelijke factoren en aan omgevingsfactoren. In het register staat een groot aantal gezinnen met jonge twee- en meerlingen ingeschreven. Via babyfelicitediensten, de Vereniging van Meerlingen en andere instellingen worden oudere meerlingen uitgenodigd om zich op te geven bij het NTR. Bij registratie wordt gevraagd of ze het goed vinden op een later tijdstip benaderd te worden met een verzoek mee te werken aan onderzoek. De jonge tweelingen worden gevolgd vanaf hun geboorte in hun ontwikkeling. Oudere meerlingen werken mee aan ander onderzoek van het NTR, dat zich richt op de gezondheid en leefgewoonten van jongeren en volwassenen. Voor meer informatie zie: ► www.tweelingenregister.org.

Er is gekeken naar de stabiliteit van individuele verschillen over de leeftijd door correlaties te berekenen tussen herhaalde metingen bij dezelfde groep kinderen. Voor internaliserende gedragsproblemen zijn deze correlaties: $r_{(3-7)} = .37$; $r_{(3-10)} = .33$; $r_{(3-12)} = .30$. De correlaties voor externaliserende gedragsproblemen zijn: $r_{(3-7)} = .55$; $r_{(3-10)} = .49$; $r_{(3-12)} = .48$, waarbij de getallen tussen haakjes de leeftijdsintervallen weergeven. In deze reeks van correlaties is duidelijk dat de stabiliteit afneemt naarmate het tijdsinterval groter wordt. De stabiliteit in de emotionele en gedragsproblemen wordt voornamelijk verklaard door genetische invloeden. Stabiliteit in internaliserende problemen bij jongens wordt voor 65% door genetische (A), 26% door gedeelde omgevingsinvloeden (C) en 9% door unieke omgevingsinvloeden (E) verklaard. Bij meisjes wordt 47% van de stabiliteit in internaliserende problemen verklaard door genetische factoren, en respectievelijk 43% en 10% door C en E. Echter, hoewel stabiliteit in internaliserend gedrag voor een groot deel door genetische factoren bepaald wordt, spelen genen niet op iedere leeftijd en voor beide seksen een even belangrijke rol. De erfelijkheid van internaliserende problemen neemt af over de leeftijd, terwijl de invloed van gedeelde omgevingsfactoren toeneemt. De invloeden van unieke omgevingsinvloeden is ongeveer gelijk op iedere leeftijd.

Ook voor externaliserende gedragsproblemen zijn genetische invloeden de belangrijkste verklarende factor voor stabiliteit bij jongens (73%), terwijl 19% wordt verklaard door gedeelde omgevingsinvloeden en slechts 5% van de stabiliteit wordt verklaard door omgevingsfactoren uniek voor ieder individu. Voor stabiliteit in externaliserende gedragsproblemen bij meisjes spelen zowel genetische factoren als gedeelde omgevingsinvloeden een rol van betekenis. Deze factoren verklaren respectievelijk 62% en 31% van de stabiliteit over de leeftijd. De resterende 7% wordt verklaard door unieke omgeving. De erfelijkheid van externaliserend gedrag blijft voor jongens vrij stabiel over de tijd. Voor meisjes wordt een sterkere schommeling in erfelijkheid gevonden.

De data-verzameling van het NTR is een continu proces, waarbij op verschillende leeftijden gebruikgemaakt wordt van een verzameling vragenlijsten die op verschillende leeftijden gebruikt kunnen worden om gedrags- en emotionele problemen in kaart te brengen. In een recent project van het NTR (Kan, Dolan, Nivard, Middeldorp, Van Beijsterveldt, Willemsen

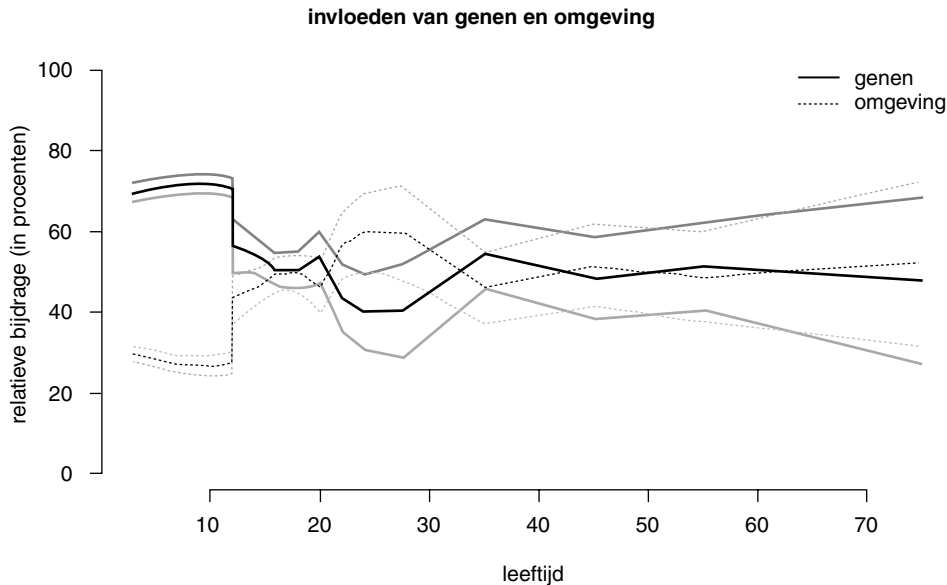


■ **Figuur 3.1** Het niveau van aandachtsproblemen over de leeftijd van 3 tot 90 jaar.

& Boomsma, 2013) is bijvoorbeeld gebruikgemaakt van de Aandachtsproblemen (AP) Schaal van ASEBA (► www.ASEBA.org). Deze schaal kan op verschillende leeftijden worden gebruikt met leeftijdsspecifieke vragen, die meer gericht zijn op overactief gedrag op jonge leeftijd en meer op aandachtsproblemen op latere leeftijd. De onderzoeksgroep bestond uit meer dan 44.000 tweelingen tussen de 3 en 90 jaar. Meer dan 25.000 deelnemers hadden over de afgelopen jaren meerdere keren meegedaan aan vragenlijstonderzoek. In dit grote onderzoek werd een afname van attentieproblemen over de leeftijd gerapporteerd (zie ■ figuur 3.1). De grijze stippen en lijnen zijn de scores van individuen. Het gemiddelde van alle participanten wordt weergegeven met de zwarte lijn.

De erfelijkheid van AP neemt af naarmate men ouder wordt, van ongeveer 75% in de vroege kindertijd tot 40% tijdens de adolescentie en 45% tijdens de volwassenheid. Dit is terug te zien in ■ figuur 3.2 aan de zwarte lijn. De grijze lijn om de zwarte lijn is het 95% betrouwbaarheidsinterval. Belangrijk bij deze bevinding is, dat de afname in erfelijkheid vooral komt door een toename in omgevingsvariatie. De gestandaardiseerde invloed vanuit de omgeving is in ■ figuur 3.2 weergegeven met de stippellijn (de grijze stippellijntjes geven het 95% betrouwbaarheidsinterval weer). Op volwassen leeftijd neemt de invloed genetische factoren dus af. Deze verandering komt waarschijnlijk ten dele door verandering in studiedesign. Tijdens de kindertijd worden aandachtsproblemen beoordeeld door een van de ouders (beide tweelingen van een paar worden dus door dezelfde persoon beoordeeld), terwijl tijdens de adolescentie en tijdens de volwassenheid gebruik wordt gemaakt van zelfbeoordelingen. Hierdoor is er sprake van een toename in beoordelaarspecifieke variantie en dus een afname van de relatieve bijdrage van genetische variantie, wat resulteert in een lagere schatting van de erfelijkheid.

Het ontwikkelingspatroon van genetische invloeden op problemen tijdens de kindertijd wordt het best beschreven met een *transmissiemodel*: er is transmissie van genetische invloeden die op een bepaalde leeftijd tot expressie komen naar de volgende leeftijd. Naast dit transmissieproces komen er op iedere leeftijd nieuwe genen tot expressie. Het onderliggende patroon



■ **Figuur 3.2** De erfelijkheid van aandachtsproblemen van 3 tot 90 jaar.

van gedeelde omgevingsinvloeden is een *common factor model*: er is één onderliggende gedeelde omgevingsfactor die zorgt voor stabiliteit van internaliserende en externaliserende gedragsproblemen. Unieke omgevingsfactoren zijn leeftijdspecifiek. Uit dit onderzoek komt dus naar voren dat genetische factoren en factoren uit de omgeving hun invloed op verschillende wijze uitoefenen en dus ook een verschillend effect hebben op de stabiliteit en verandering van gedragsproblemen. Het transmissiemodel voor genetische invloeden geeft aan dat genen bijdragen aan stabiliteit (door de transmissie van de ene leeftijd naar de volgende), maar ook aan verandering (door het tot expressie komen van nieuwe genen). Gedeelde omgevingsfactoren daarentegen zijn vooral belangrijk voor stabiliteit van gedragsproblemen, wat weerspiegeld wordt in het common factor model. De unieke omgevingsfactoren vertonen slechts leeftijds-specifieke invloeden, dus dragen alleen bij aan verandering over de tijd.

3.4 Implicaties voor de klinische praktijk

Bevindingen uit genetisch onderzoek geven inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan individuele verschillen in emotionele en gedragsproblemen. Soortgelijke bevindingen zijn ook gedaan voor cognitieve ontwikkeling of lichamelijke groei. De bevinding uit gedragsgenetisch onderzoek en uit het onderzoek naar kinderpsychiatrische aandoeningen kunnen belangrijke inzichten verschaffen aan patiënten, degenen die betrokken zijn bij patiënten, en behandelaars in de klinische praktijk.

Een van de belangrijkste bevindingen voor patiënten en hun ouders is het inzicht dat het genoom een grote rol speelt bij het ontstaan van emotionele en gedragsproblemen en (kinder-)psychiatrische aandoeningen. Een kind met autisme of ADHD is niet de 'schuld' van de ouders (of van de 'ijskastmoeder') en meerdere kinderen met gedragsproblemen in één gezin betekent niet extra bewijs dat de ouders het fout hebben gedaan in de opvoeding.

De genetische invloeden oefenen veelal hun werking uit volgens het transmissiemodel: er zijn genetische factoren die een grote invloed hebben op stabiliteit van emotionele, cognitieve en gedragsproblemen, maar tot aan de vroege volwassenheid komen er ook nieuwe genen tot expressie. Deze expressie van nieuwe genen kunnen belangrijke veranderingen in gedrag tot gevolg hebben, zoals het geval is bij meisjes bij het ontstaan van depressieve klachten tijdens de pubertijd. Multivariate gedragsgenetische analyses maken het mogelijk om kinderen met ogenschijnlijk verschillende problemen in te delen in groepen op grond van eenzelfde genetische etiologie. Een groot tweelingonderzoek uit Zweden naar autisme en andere neuropsychiatrische aandoeningen bij kinderen, zoals ADHD en tics, liet zien dat eenzelfde genetische etiologie meerdere aandoeningen beïnvloedde, wat betekent dat de behandelaar bij broers en zusjes van patiënten niet alleen bedacht moet zijn op een verhoogde kans op de primaire klacht (bijvoorbeeld autisme) maar ook op ADHD of tics (Lichtenstein, Carlström, Råstam, Gillberg & Anckarsäter, 2010).

Een relatief hoge erfelijkheid van gedragsproblemen suggereert ook dat het raadzaam kan zijn om ouders en andere gezinsleden bij behandeling en interventies te betrekken, om meerdere redenen. Ouders met kinderen met gedragsproblemen zoals ADHD hebben mogelijk vroeger en/of nu ook te kampen gehad met attentieproblemen. Deze aanleg zou een rol kunnen spelen in de opvoedingsstijl en de interacties met hun kinderen. Bovendien is de kans aanwezig dat de ouders zelf nog steeds symptomen van psychopathologie (angst, ADHD, depressie) vertonen en kan hulp aan hen een oplossing zijn voor problemen bij kinderen. Een dergelijke *family based*-aanpak van problemen wordt op steeds grotere schaal ingevoerd binnen de jeugdhulpverlening op verschillende plaatsen in bijvoorbeeld de Verenigde Staten.

3.4.1 De beoordeling van gedragsproblemen door de ouders

Een betrouwbare methode voor het verzamelen van informatie over het gedrag van kinderen is het gebruik van gestandaardiseerde vragenlijsten, waarmee ouders het gedrag van hun kind kunnen beoordelen. Bij het NTR-onderzoek is de overeenstemming (correlatie) tussen moeders en vaders over het probleemgedrag ongeveer ,60 op elke leeftijd van hun kinderen (3, 7, 10 en 12 jaar). Deze overeenstemming is echter niet perfect (zie ook de discussie hierover bij Achenbach, McConaughy & Howell, 1987). Uit onderzoek van het NTR blijkt dat verschillen tussen beoordelingen door moeders en vaders niet alleen het resultaat zijn van onbetrouwbaarheid of van *rater bias*, zoals het overschatten of onderschatten van bepaald gedrag; het hantieren van verschillende normatieve standaarden; en/of het gebruik van een bepaalde stijl van antwoorden, maar dat iedere ouder, vanuit een eigen perspectief, informatie over het gedrag van zijn/haar kind verschaft (Bartels, Boomsma, Rietveld, Van Beijsterveldt, Hudziak & Van den Oord, 2004). Deze specifieke beoordeling van moeders en vaders blijkt geen continuïteit over de tijd te vertonen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat wanneer men wil kijken naar probleemgedrag op een specifieke leeftijd, het zinnig is om meerdere beoordelaars te vragen, aangezien iedere beoordelaar extra informatie over het gedrag van het kind oplevert.

Een belangrijke bevinding is dat ongeveer 20% van de stabiliteit die geobserveerd wordt voor gedragsproblemen het gevolg is van *rater bias*, dat wil zeggen dat een deel van de stabiliteit wordt veroorzaakt door karakteristieken van de beoordelaar in plaats van stabiliteit in gedrag van het kind. Deze bevinding geldt niet alleen voor onderzoek van het NTR maar voor alle onderzoek dat plaatsvindt op grond van gegevens van externe beoordelaars. Men moet zich dus realiseren dat, wanneer men over de tijd steeds gebruikmaakt van dezelfde beoordelaar

(bijvoorbeeld de moeder), de werkelijke stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen in kinderen lager ligt dan de stabiliteit die uit onderzoek naar voren komt. Indien op ieder meetmoment gebruikt wordt gemaakt van verschillende beoordelaars (bijvoorbeeld de moeder op leeftijd 3, de leerkracht op leeftijd 7 en de vader op leeftijd 10) zal de geobserveerde stabiliteit juist lager zijn de werkelijke stabiliteit in het gedrag van het kind. Deze bevinding benadrukt het belang van het gebruik van meerdere beoordelaars in het onderzoek naar de oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling van gedragsproblemen.

3.4.2 Klinische groepen versus de algemene populatie

Uit eerder onderzoek naar emotionele en gedragsproblemen blijkt dat de resultaten die gevonden worden met behulp van tweelingen gegeneraliseerd kunnen worden naar de niet-tweeling(eenling)-populatie van Nederland (Van den Oord, Koot, Boomsma, Verhulst & Orlebeke, 1995). De vraag rijst echter of de gevonden resultaten over de oorzaken van stabiliteit van gedragsproblemen ook gelden voor de klinische populatie. Op grond van tot nu toe gevonden resultaten kan gesteld worden dat de resultaten ook relevant zijn voor klinische groepen. In de eerste plaats bestaan er significante correlaties tussen de Child Behaviour Checklist-syndromen (CBCL) en DSM-IV-diagnoses (Costello, Edelbrock, & Costello, 1985; Edelbrock & Costello, 1988; Ferdinand, Stijnen, Verhulst, & Van der Reijden, 1999; Derks e.a., 2006). Dit suggereert dat resultaten van onderzoek naar gedragsproblemen gebaseerd op de CBCL relevant zijn. Ten tweede is aangetoond dat groepen uit de algemene populatie en groepen uit de klinische populatie verschillen in de mate van gedragsproblemen die ze vertonen, maar niet in het soort gedragsproblemen die ze vertonen (Eaves e.a., 1993; Hudziak e.a., 1998; Neuman e.a., 1999). Tevens is aangetoond dat gedragsproblemen eerder een extreme vorm van normale gedragingen zijn dan een geheel nieuw spectrum aan gedragingen (Van den Oord, Pickles, & Waldman, 2002). Kinderen met gedragsproblemen vertonen dus in principe geen ander gedrag dan normale kinderen, maar zij vertonen alleen veel meer van dit gedrag.

3.5 Conclusie en toekomstperspectief

3.5.1 Beperking en interpretatie van gedragsgenetisch onderzoek

Alhoewel gedragsgenetisch onderzoek een grote bijdrage heeft geleverd aan de kennis over individuele verschillen in bijvoorbeeld gedrag van kinderen, zijn er beperkingen die in ogenschouw genomen moeten worden bij het interpreteren van de resultaten van tweelingonderzoek. De mate van erfelijkheid en omgevingsinvloeden die op grond van tweelingonderzoek worden gevonden, zijn schattingen. De resultaten gelden voor de onderzoeksgroep en hoeven niet per definitie te gelden in andere populaties (zie bijvoorbeeld Rutter, 2006). Echter, op grond van gedragsgenetisch onderzoek staat vast dat genetische invloeden van belang zijn bij de ontwikkeling van gedrag van kinderen, alhoewel er minder duidelijkheid bestaat over de hoeveelheid verklaarde variatie (Rutter, 2006). In het verleden lag de nadruk van gedragsgenetisch onderzoek vooral op het schatten van de erfelijkheid van probleemgedrag. Echter, in de afgelopen jaren is de aandacht voor de invloed vanuit de omgeving gegroeid en is er meer aandacht gekomen voor onderzoek naar beschermende factoren en welbevinden (Bartels, Cacioppo, Van Beijsterveldt & Boomsma, 2013).

3.5.2 Toekomstige ontwikkelingen

Nu voor emotionele en gedragsproblemen tijdens de kindertijd in kaart is gebracht wat de oorzaken van individuele verschillen en stabiliteit en verandering zijn, kan de volgende stap gezet worden. Omdat genen een relatief belangrijke rol spelen, zal in de nabije toekomst meer onderzoek verricht worden naar de identificatie van specifieke genen en de rol die ze spelen in samenspel met omgevingsfactoren. Deze zoektocht vindt plaats in zeer grote samenwerkingsverbanden waarin gegevens van meerdere onderzoeksgroepen samen worden genomen (bij volwassenen bijvoorbeeld het Social Science Genetic Association Consortium (► www.SSGAC.org) en het Psychiatric Genomics Consortium (► <https://pgc.unc.edu/>). Voor onderzoek bij kinderen zijn er onder meer The EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE; ► <http://research.lunenfeld.ca/eagle/>) en het Early Growth Genetics (EGG; ► <http://egg-consortium.org/>) Consortium. Met de gegevens van al deze groepen wordt met meta-analysebenaderingen over het gehele genoom gezocht naar genetische varianten die samenhangen met een aandoening (Genoom Wijde Associatie (GWA) Analyse). GWA is een statistische techniek om het genetische risico vast te stellen door te testen of een variant van een gen gecorreleerd is met een bepaalde uitkomst. Een grote groep markers (Single Nucleotide Polymorfismen, SNPs) verspreid over het hele genoom wordt in één keer onderzocht voor associatie met het fenotype.

Naast deze zoektocht naar genen zullen de onderzoeken naar de ontwikkeling van gedragsproblemen zich specifiek gaan richten op omgevingsfactoren die een rol spelen. Hierbij wordt bijvoorbeeld gekeken naar eenenige tweelingen, waarvan de één wel gedragsproblemen vertoont en de andere niet, de zogenoemde MZ-discordante tweelingen. Door alle verzamelde gegevens uit de kindertijd van deze jongeren te vergelijken kan in kaart gebracht worden welke unieke omgevingsfactoren een rol spelen, omdat deze personen genetisch immers identiek zijn.

Tevens zal meer nadruk komen op het onderzoek naar het samenspel van genen en omgeving. Er worden nieuwe methoden ontwikkeld om de eerder beschreven mechanismen van gen-omgevinginteractie en -correlatie te bestuderen waarbij ook gebruikgemaakt kan worden van genoomwijde genetische informatie. Ook is er op dit moment veel aandacht voor epigenetisch onderzoek. Binnen de epigenetica bestudeert men de veranderingen in genexpressie, onder andere door invloed van de omgeving, waarbij onder meer wordt gekeken naar DNA-methylatie. Hierbij blijft de DNA-sequentie onveranderd, maar speelt de omgeving een rol door veranderingen in DNA-methylatie teweeg te brengen, wat resulteert in het wel of niet aflezen (of in meerdere of mindere mate aflezen) van de genetische informatie uit de DNA-sequentie. Binnen het epigenetisch onderzoek is ook een belangrijke rol weggelegd voor eenenige tweelingen. In een onderzoek naar autismespectrumstoornis (ASS) is bijvoorbeeld gekeken naar genoomwijde DNA-methylatie in discordante eenenige tweelingparen. Hierbij werden over het genoom diverse verschillen gevonden. Het grootste verschil in DNA-methylatie werd gevonden op chromosoom 1. De promotor van het NFYC-gen op dit deel van het genoom was meer gemethyleerd in de tweeling met autismegerelateerde symptomen in vergelijking met zijn of haar onaangedane tweelingbroer/-zus, wat wil zeggen dat dit deel van het genoom minder goed kan worden afgelezen in de tweeling met de aandoening (Wong, Meaburn, Ronald, Price, Jeffries, Schalkwyk, Plomin & Mill, 2013).

Met de huidige snelheid in de ontwikkeling van methodologie en kennis over genetica en het samenspel met de omgeving zullen steeds meer aanknopingspunten worden gevonden voor het ontwikkelen van innovatieve preventie- en interventiemethoden voor gedrags- en emotionele problemen.

Literatuur

- Achenbach, T. M., McConaughy, S. H. & Howell, C. T. (1987). Child/adolescent behavioral and emotional problems: Implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychological Bulletin*, 101, 213–232.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Achenbach, T.M. (1992). *Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Bailey, A., Palferman, S., Heavey, L. & Le Couteur, A. (1998). Autism: the phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 28, 369–392.
- Bartels, M., Cacioppo, J.J., van Beijsterveldt, C.E.M. & Boomsma, D.I. (2013). Exploring the Association Between Well-Being and Psychopathology in Adolescents. *Behavior Genetics*, 43(3), 177–190.
- Bartels, M., Boomsma, D.I., Rietveld, M.J.H., van Beijsterveldt, C.E.M., Hudziak, J.J. & van den Oord, E.J.C.G. (2004). Disentangling Genetic, Environmental, and Rater Effects on Internalizing and Externalizing Problem Behavior in 10-year-old Twins. *Twin Research*, 7(2), 162–175.
- Bartels, M., Hudziak, J.J., Van den Oord, E.J.C.G., Van Beijsterveldt, C.E.M., Rietveld, M.J.H. & Boomsma, D.I. (2003). Co-occurrence of Aggressive Behavior and Rule-Breaking Behavior at Age 12: Multi-Rater Analyses. *Behavior Genetics*, 33(5), 607–621.
- Belsky, J. & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885–908.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A. & Rutter, M. (1994). A Case - Control Family History Study of Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 35, 877–900.
- Boomsma D., Busjahn A. & Peltonen L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 3(11), 872–882.
- Boomsma D.I., van Beijsterveldt C.E.M., Rietveld M.J., Bartels M. & van Baal G.C (2001). Genetics mediate relation of birth weight to childhood IQ. *BMJ*, 323(7326), 1426–1427.
- Boomsma D.I., Koopmans J.R., Van Doornen L.J. & Orlebeke J.F. (1994). Genetic and social influences on starting to smoke: a study of Dutch adolescent twins and their parents. *Addiction*, 89(2), 19–26.
- Boomsma, D.I. & Verhulst, F.C. (1995). Genetisch onderzoek naar psychopathologie bij jonge tweelingen. In: Hoogduin, C.A.L., Schnabel, P., Vandereyken, W., van der Velden, K., Verhulst, F.C. (Eds). *Jaarboek voor psychiatrie en psychotherapie*, vol. 5, pp. 91–102. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem.
- Boomsma, D. I., Wijmenga, C., Slagboom, P.E., Swertz, M.A., Karssen, L.C., Abdellaoui, A., Ye, K., Guryev, V., Vermaat, M., van Dijk, F., Francioli, L.C., Hottenga, J.J., Laros, J.F.J., Li, Q., Li, Y., Cao, H., Chen, R., Du, Y., Li, N., Cao, S., van Setten, J., Menelaou, A., Pulit, S.L., Hehir-Kwa, J.Y., Beekman, M., Elbers, C.C., Byelas, H., de Craen, A.J.M., Deelen, P., Dijkstra, M., den Dunnen, J.T., de Knijff, P., Houwing-Duistermaat, J., Koval, V., Estrada, K., Hofman, A., Kanterakis, A., van Enckevort, D., Mai, H., Kattenberg, M., van Leeuwen, E.M., Nee-rincx, P.B.T., Oostra, B., Rivadeneira, F., Suchiman, E.H.D., Uitterlinden, A.G., Willemsen, G., Wolfenbuttel, B.H., Wang, J., de Bakker, P.I.W., van Ommen, G.J. & van Duijn, C.M. (2013). The Genome of the Netherlands: design, and project goals. *European Journal of Human Genetics*, 22(2), 221–227.
- Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., Taylor A., Arseneault L., Williams B., Braithwaite A., Poulton R. & Craig I.W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry* 15, 57(10), 1117–1127.
- Costello E.J., Mustillo S., Erkanli A., Keeler G. & Angold A (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60, 837–844.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, S. Hong Lee, S. Ripke, B.M. Neale, S.V. Faraone, S.M. Purcell, D.I. Boomsma, E.J.C de Geus, J.J. Hottenga, C.M. Middeldorp, G.W. Montgomery, M.C. Neale, B.W.J.H. Penninx, D. Posthuma, G. Willemsen, N. Craddock, P.F. Sullivan, J.W. Smoller, K.S. Kendler, N.R. Wray and others (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–994.
- Derks E.M., Hudziak J.J., Dolan C.V., Ferdinand R.F. & Boomsma D.I. (2006) The relations between DISC-IV DSM diagnoses of ADHD and multi-informant CBCL-AP syndrome scores. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 116–122.
- Eaves, L. J., Silberg, J. L., Hewitt, J. K., Rutter, M., Meyer, J. M., Neale, M. C., & Pickles, A. (1993). Analyzing twin resemblance in multisymptom data: Genetic application of a latent class model for symptoms of conduct disorder in juvenile boys. *Behavioral Genetics*, 23, 5–19.

- Estourgie-Van Burk, G.F., Bartels, M., van Beijsterveldt, C.E.M., Deleamarre-van de Waal, H.A. & Boomsma, D.I. (2006). Body size in five-year-old twins: heritability and comparison to singleton standards. *Twin Research and Human Genetics*, 9(5), 646–655.
- Freund J., Brandmaier A.M., Lewejohann L., Kirste I., Kritzler M., Krüger A., Sachser N., Lindenberger U. & Kempermann G. (2013). Emergence of Individuality in Genetically Identical Mice. *Science* 340(6133), 756–759.
- Glasner, T.J., van Beijsterveldt, C.E.M., Willemsen, G. & Boomsma, D.I. (2013). Meerling geboorten in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157(A5962), 1–5.
- Goriely A., McGrath J.J., Hultman C.M., Wilkie A.O. & Malaspina D. (2013). “Selfish spermatogonial selection”: a novel mechanism for the association between advanced paternal age and neurodevelopmental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(6), 599–608.
- Haberstick B.C., Schmitz S., Young S.E. & Hewitt J.K. (2005). Contributions of genes and environments to stability and change in externalizing and internalizing problems during elementary and middle school. *Behavioral Genetics*, 35(4), 381–396.
- Hofstra, M.B., Van der Ende, J., & Verhulst, F.C. (2000). Continuity and Change of Psychopathology From Childhood into Adulthood: A 14-Year Follow-Up Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 850–858.
- Jacob, T., Waterman, B., Heath, A. C., True, W., Bucholz, K. K., Haber, R., Scherrer, J. & Fu, Q. (2003). Genetic and environmental effects on offspring alcoholism: new insights using an off-spring-of-twins design. *Archives of General Psychiatry* 60, 1265–1272.
- Kan, K-J., Dolan, C.V., Nivard, M.G., Middeldorp, C.M., van Beijsterveldt, C.E.M., Willemsen, G., & Boomsma, D.I. (2013). Genetic and Environmental Stability in Attention Problems Across the Lifespan: Evidence From the Netherlands Twin Register. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(1), 12–25.
- Kerr, D., Leve, L. D., Harold, G. T., Natsuaki, M., Neiderhiser, J., Shaw, D. S., & Reiss, D. (2013). Influences of biological and adoptive mothers' depression and antisocial behavior on adoptees' early behavior trajectories. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41, 723–734.
- Klahr A.M. & Burt S.A. (2013). Elucidating the Etiology of Individual Differences in Parenting: A Meta-Analysis of Behavioral Genetic Research. *Psychological Bulletin*, 140, 544–586.
- Koopmans J.R. & Boomsma D.I. (1996). Familial resemblances in alcohol use: genetic or cultural transmission? *Journal of Stud Alcohol*. 57(1), 19–28.
- Knopik V.S., Heath A.C., Jacob T., Slutske W.S., Bucholz K.K., Madden P.A., Waldron M. & Martin N.G. (2006). Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychological Medicine* 31, 1–11.
- Lehn M.S., Derks E.M., Hudziak J.J., Heutink P., van Beijsterveldt C.E.M. & Boomsma D.I. (2007). Attention problems and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in discordant and concordant monozygotic twins: Evidence of environmental mediators. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(1), 83–91.
- Lichtenstein P., Carlström E., Råstam M., Gillberg C. & Anckarsäter H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *The American Journal of Psychiatry*. 167(11), 1357–1363.
- O'Connor T.G., Deater-Deckard K., Fulker D., Rutter M. & Plomin R. (1998). Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting. *Developmental Psychology*, 34, 970–981
- Plomin R., DeFries J.C. & Loehlin J.C. (1977). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin*, 84, 309–322.
- Posthuma D., De Geus E.J., Bleichrodt N., Boomsma D.I. (2000). Twin-singleton differences in intelligence? *Twin Research*, 3(2), 83–87.
- Rapee, R. M. (1997). Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 17(1), 47–67.
- Reiss D., Neiderhiser J.M., Hetherington E. & Plomin R. (2000) *The relationship code: Deciphering genetic and social influences on adolescent development*. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Rietveld M.J.H., Hudziak J.J., Bartels M., van Beijsterveldt C.E.M. & Boomsma D.I. (2004) Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(3), 577–588.
- Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K., Moran J.L. & Kähler A.K. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia *Nature Genetics* 45(10), 1150–1159.
- Rutter, M. (2000). Genetic studies of autism: From the 1970 s into the millennium. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 3–14.

- Rutter, M. (2006). *Genes and behavior: nature–nurture interplay explained*. Blackwell Publishing, Malden.
- Scarr S. & McCartney K. (1983). How people make their own environments: a theory of genotype greater than environment effects. *Child Development* 54, 424–435.
- Strachan, T. & Read, A.P. (1999). *Human Molecular Genetics*. BIOS Scientific Publishers Limited. UK.
- Van der Aa, N., Rebollo-Mesa, I., N.I., Willemsen, G., Boomsma, D.I. & Bartels, M. (2009). Frequency of truancy at high school: evidence for genetic and twin specific shared environmental influences. *Journal of Adolescent Health*, 45(6), 579–586.
- Van Dongen J., Slagboom P.E., Draisma H.H.M., Martin N.G. & Boomsma D.I. (2012). The continuing value of twin studies in the omics era. *Nature Reviews Genetics*, 13(9), 640–653.
- Van den Oord, E.J.C.G., Koot, H.M., Boomsma, D.I., Verhulst, F.C. & Orlebeke, J.F. (1995). A twin-singleton comparison of problem behaviour in 2–3-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(3), 449–458.
- Van den Oord E.J.C.G. & Rowe D.C. (1997). Continuity and change in children's social maladjustment: a developmental behavior genetic study. *Developmental Psychology*, 33, 319–332.
- Van den Oord E.J.C.G., Pickles, A. & Waldman, I.D. (2003). Normal variation and abnormality: an empirical study of the liability distributions underlying depression and delinquency. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 190–192.
- Van Os J., Rutten B.P. & Poulton R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1066–1082.
- Wankerl M., Wüst S. & Otte C. (2010). Current developments and controversies: does the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) modulate the association between stress and depression? *Current Opinion Psychiatry*, 23(6), 582–587.
- Watson J.D., Crick F.H. (1953). Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737–738.
- Wong C.C., Meaburn E.L., Ronald A., Price T.S., Jeffries A.R., Schalkwyk L.C., Plomin R. & Mill J. (2013). Methylopic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular Psychiatry*. 23, 1–9.
- Wood, J., McLeod, B. D., Sigman, M., Hwang, W. -C., & Chu, B. C. (2003). Parenting and childhood anxiety: Theory, empirical findings, and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 134–151.
- Zwijnenburg P.J., Meijers-Heijboer H. & Boomsma D.I. (2010) Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(6), 1134–1149.

Aanbevolen literatuur: Voor meer informatie over Gedragsgenetica:

- Plomin, R., DeFries, J.C., Knopik, V.S., and Neiderhiser, J.M. (2013). *Behavioral Genetics (6e druk)*. Worth Publishers and W.H. Freeman and Company, New York; ISBN-13: 978-1-4292-4215-8.
- Carey, G. (2003). *Human Genetics for the Social Sciences*. SAGE Publications. ISBN: 0-7619-2345-4 Zie ook: ► <http://psych.colorado.edu/~carey/hgss/>.
- Boomsma, D.I. (2008). *Tweelingonderzoek. Wat meerlingen vertellen over de mens*. VU Uitgeverij. ISBN: 978-90-8659-080-3

Voor meer informatie over moleculaire genetica:

- Strachan and Read (2011). *Human Molecular Genetics. 4th edition*. Garland Sciences ISBN: 978-0-815-34149-9