

De ontwikkeling van de hersenen in genetisch perspectief

Elektrofysiologische indices van hersenfunctioneren bij tweelingen van vijf en zeven jaar

Caroline van Baal

Neuropraxis 2 (1998), 66-71

Interindividuele verschillen in gedrag worden voor een deel verklaard door de invloed van erfelijke factoren. Deze genetisch gemedieerde verschillen in gedrag zouden veroorzaakt kunnen worden door genetische verschillen in hersenfunctioneren. De bestudering van hersenfunctioneren als een intermediair tussen genen en gedrag kan daarom waardevolle informatie opleveren over het mechanisme van genetische beïnvloeding van gedrag.

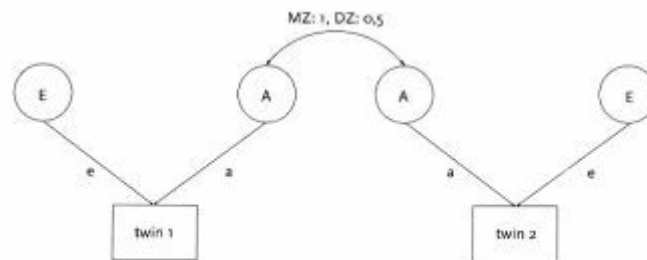
Om de relatieve invloeden van genetische en omgevingsfactoren op interindividuele verschillen in hersenfunctioneren van jonge kinderen te bepalen, ondergingen 209 jonge tweelingparen op zowel vijf als zevenjarige leeftijd een uitgebreid elektrofysiologisch onderzoek aan de Vrije Universiteit te Amsterdam (van Baal, 1997). Bij deze tweelingen werden elektro-encefalografische parameters gemeten die worden beschouwd als indices voor rijping van de hersenen en als mogelijke correlaten van gedrag en cognitie. Twee vragen stonden centraal in dit onderzoek:

- Wat is de relatieve bijdrage van erfelijke invloeden en omgevingsinvloeden op interindividuele verschillen in de elektrofysiologische parameters van hersenfunctioneren bij jonge kinderen?
- Hoe veranderen deze invloeden in dat deel van de kindertijd dat bekendstaat als een periode van versnelde ontwikkeling?

Het tweelingdesign

Als eerste werden de relatieve invloeden van genetische en omgevingsfactoren op hersenfunctioneren vastgesteld op vijfjarige leeftijd. Een dergelijk onderzoek kan alleen gedaan worden met genetisch gerelateerde proefpersonen. Tweelingen zijn hiervoor zeer geschikt. Gegevens over eeneiige (MZ) en twee-eiige (DZ) tweelingen kunnen gebruikt worden voor het vaststellen van zowel erfelijke als (gezins)omgevingsinvloeden op interindividuele verschillen in een eigenschap. De verschillen in een bepaalde eigenschap binnen MZ-tweelingparen worden vergeleken met de verschillen binnen DZ-tweelingparen. MZ-tweelingen zijn 100% genetisch identiek, terwijl DZ-tweelingen gemiddeld slechts 50% genetisch verwant zijn, net als gewone broers en zussen. Verschillen tussen de twee kinderen van een MZ-tweeling kunnen dus alleen verklaard worden door verschillen in unieke omgevingsfactoren, terwijl verschillen tussen de kinderen van een DZ-tweeling veroorzaakt kunnen worden door de unieke omgeving, maar ook door verschillende genen. Voor beide paren geldt dat overeenkomsten binnen een tweelingpaar veroorzaakt kunnen worden door gemeenschappelijke erfelijke factoren, maar ook door systematische effecten van een

gedeelde (gezins)omgeving. Deze onderlinge relaties zijn in het huidige onderzoek gebruikt voor het opstellen van structurele modellen waarmee de verzamelde data op een zo adequaat mogelijke manier beschreven konden worden. Op deze manier vormen die relaties de basis voor het bepalen van de relatieve invloed van genetische en omgevingsinvloeden op interindividuele verschillen in een gemeten eigenschap. Figuur 1 laat een paddiagram zien van een dergelijk ‘tweelingmodel’. Het relatieve belang van de genetische invloed wordt vaak uitgedrukt in de erfelijkheid van een eigenschap (h^2), ofwel de proportie genetische variantie van de totale variantie (Plomin et al., 1997).



Figuur 1 Paddiagram van het tweelingmodel. Rechthoeken vertegenwoordigen de gemeten fenotypes in beide leden van een tweeling (twin 1 en twin 2). Cirkels vertegenwoordigen latente factoren die van invloed zijn op de geobserveerde fenotypes. E staat voor unieke omgevingsfactoren, die voor beide leden van een tweeling verschillend zijn. A staat voor additieve genetische factoren. Eeneiige tweelingen (MZ) hebben precies dezelfde genen. Daarom is de correlatie tussen de additieve genetische factoren gelijk aan 1 voor eeneiige tweelingen. Twee-eiige tweelingen (DZ) hebben gemiddeld 50% dezelfde genen. Daarom is de correlatie tussen de additieve genetische factoren gelijk aan 0.5 voor twee-eiige tweelingen. De factorladingen A en E geven het relatieve belang van de beide factoren weer.

Zo kan met de tweelingmethode op kwantitatieve wijze worden beschreven wat de relatieve invloed is van *nature* en *nurture* op indices van hersenontwikkeling bij kinderen. Een algemene conclusie uit ons onderzoek is, dat zowel de bijdragen van omgeving als van erfelijke factoren van belang zijn voor de interindividuele verschillen in alle elektro-encefalografische indices van hersenfunctioneren. Echter, de invloed van de genetische factoren bleek voor de meeste indices veel groter dan de invloed van de omgeving. In deze studie werd een aantal elektrofysiologische indices bepaald: EEG-power tijdens rust op veertien elektrodelocaties (links en rechts, prefrontaal, frontaal, temporaal-frontaal, centraal pariëtaal, occipitaal en posterior-temporaal), de P300 *Event Related Potential* (ERP) tijdens een *oddball*-taak op zes elektrodelocaties (links, midden en rechts, pariëtaal en centraal) en EEG-coherentie tijdens rust voor veertien elektrodecombinaties (links en rechts, van prefrontaal naar meer posterior elektrodes, en van occipitaal naar meer anterior elektrodes). Deze zullen hieronder besproken worden.

Erfelijkheid van EEG-power

Ten eerste werd een hoge tot zeer hoge erfelijkheid gevonden voor de absolute en relatieve *power* van zes verschillende frequentiebanden in het EEG-spectrum (van Baal et al., 1996). Absolute EEG-power van een frequentieband (delta, theta, alfa 1, alfa 2, beta 1 en beta 2) geeft aan hoeveel variantie in het EEG-signaal toe te schrijven is aan cyclische variaties met frequenties die in die band vallen. Relatieve EEG-power drukt uit wat het relatieve belang is van die frequentieband ten opzichte van de andere frequentiebanden. Het is bekend dat het

EEG sterk verandert met de leeftijd, van een signaal met vooral veel langzame golven bij jonge kinderen, naar een signaal met wat snellere golven bij volwassenen (Matoušek en Petersén, 1973). De dominante EEG-frequentie ligt rond 10 Hz bij volwassenen, terwijl dit bij kinderen rond 7 Hz ligt. EEG-power wordt daarom vaak gebruikt als maat voor hersenrijping (maturatie).

Op zowel vijf- als zevenjarige leeftijd bleken absolute en relatieve EEG-parameters zeer sterk erfelijk te zijn: gemiddeld over zes banden (delta, theta, alfa 1, alfa 2, beta 1 en beta 2) en over veertien elektrodeposities (prefrontaal, frontaal, temporaal-frontaal, centraal, pariëtaal occipitaal en posterior-temporaal, in linker en rechter hemisfeer) was de erfelijkheid 70%. EEG-power (absoluut en relatief) behoort daarmee tot de meest erfelijke karakteristieken gevonden bij kinderen. Dit betekent dat op deze leeftijd, wanneer de hersenen volop in ontwikkeling zijn, interindividuele verschillen in deze maturatiemaat grotendeels veroorzaakt worden door erfelijke aanleg.

Erfelijkheid van P300-amplitude en P300-latentie

Interindividuele verschillen in amplitude en latentie van de P300 bleken te worden beïnvloed door zowel genetische als unieke omgevingsfactoren (van Baal et al., 1998a). ERP's zijn elektrofysiologische hersenreacties op een bepaalde gebeurtenis, zoals het zien van een plaatje of het horen van een toon. De P300-golf treedt op bij de evaluatie van de relevantie van een stimulus (Donchin et al., 1986), zoals in de in dit onderzoek gebruikte visuele *oddball*-taak. In deze taak worden frequente, *non target*-stimuli (plaatjes van honden) afgewisseld met meer zeldzame, *target*-stimuli (plaatjes van katten) die door de proefpersonen moeten worden geteld. Bij volwassenen en adolescenten werd gevonden dat P300-amplitude bij een visuele *oddball*-taak beïnvloed wordt door genetische en omgevingsfactoren. P300-latentie leek niet door genetische factoren te worden beïnvloed (O'Connor et al., 1991; van Beijsterveldt, 1996). Katsanis en collega's toonden echter aan dat de moeilijkheidsgraad van de taak een rol speelt bij de erfelijkheid van P300-latentie: bij de makkelijke taak in hun onderzoek was de genetische invloed afwezig, maar bij de moeilijke taak werden interindividuele verschillen in P300-latentie beïnvloed door erfelijke en omgevingsfactoren (Katsanis et al., 1997). Bij kinderen was dit alles minder eenvoudig te onderzoeken. Het bleek dat de scoring van de P300 bij vijfjarige kinderen, en in mindere mate ook bij zevenjarige kinderen, niet eenvoudig was. Dit resulteerde in een vrij hoge meetfout. Omdat meetfouten van de P300 de schatting van erfelijke en omgevingsinvloeden ongunstig beïnvloeden (de variantie als gevolg van de meetfout wordt namelijk geheel als unieke omgevingsvariantie gezien, zodat de erfelijkheid omlaag gaat), werd in een multivariaat genetisch model een onderscheid gemaakt tussen het betrouwbare en het onbetrouwbare deel van de variantie, en werd het betrouwbare deel vervolgens opgedeeld in een genetisch en omgevingsgedeelte. Gebruikmakend van dit model werd gevonden dat de erfelijkheid van P300-amplitudes op *target*-stimuli zeer laag was, terwijl de erfelijkheid van P300-amplitudes op *non target*-stimuli juist redelijk hoog was. Dit kan er op wijzen dat responsen op zeldzame gebeurtenissen (selectieve attentie) meer door de omgeving beïnvloed worden dan responsen op frequente gebeurtenissen. De erfelijke effecten op *target*-P300-amplitudes werden echter wel veroorzaakt door dezelfde genetische factoren als de erfelijke effecten op *non target*-P300-amplitudes. Omdat P300-amplitude vaak is gebruikt als indicator van klinische afwijkingen, zoals autisme of alcoholisme, impliceert dit dat een genetische *marker* voor dit gedrag makkelijker kan worden gevonden met P300-amplitudes in reactie op *non target*-stimuli dan op *target*-stimuli. De erfelijkheid van latentie van de P300, een maat die samenhangt met individuele verschillen in snelheid van informatieverwerking, was matig tot redelijk hoog (gemiddeld 34% voor vijfjarigen en 70%

voor zevenjarigen). Dit gold zowel voor *targets* als voor *non targets*, die door dezelfde genetische factoren werden beïnvloed.

Erfelijkheid van EEG-coherentie

Vervolgens werd de genetische architectuur van EEG-coherentie bestudeerd. Coherentie is de overeenkomst tussen twee EEG-signalen op verschillende elektrodeposities. Het wordt gebruikt als index van functionele verbindingen tussen verschillende regio's van de hersenen, bijvoorbeeld tussen de frontale gebieden onderling (Fp1-F3) of tussen de frontale gebieden en de visuele schors (Fp1-O1) (Thatcher, 1994). Uit de resultaten bleek een onderscheid in de invloed van genetische factoren op lange en korte afstanden: voor EEG-coherenties tussen elektrodes die relatief dicht bij elkaar lagen was de erfelijkheid lager dan voor de coherenties tussen elektrodes die verder van elkaar lagen (van Baal et al., 1998b). De gemiddelde erfelijkheid van coherentie op beide leeftijden op de kortste afstand (7 cm) was 46%, terwijl dat op de langste afstand (28 cm) 69% was. Ook werd een verschil in type genetische invloed gevonden tussen lange- en korte-afstandcoherenties, hoewel dit alleen afdoende getoetst is voor vijfjarigen.

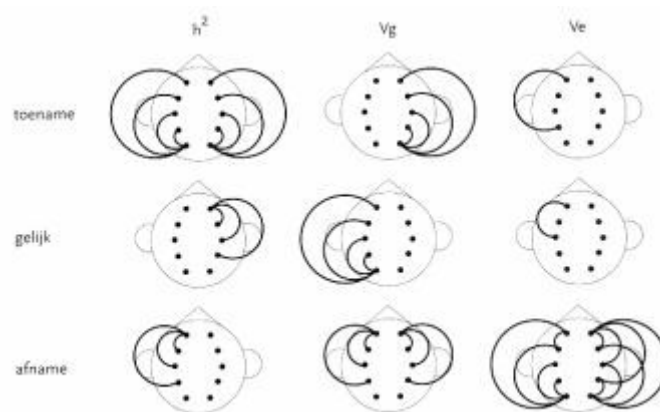
De interindividuele verschillen in coherentie op korte afstand werden alleen door additieve genetische factoren beïnvloed, terwijl interindividuele verschillen in coherentie over langere afstand ook door dominante genetische factoren werden beïnvloed (dominante genetische factoren zijn factoren die interactie-effecten tussen genen aangeven). De verschillen in erfelijkheid van lange- en korte-afstandcoherentie kunnen worden opgevat als een bevestiging voor het twee-compartimentenmodel van Thatcher (Thatcher et al., 1986), waarin coherentie wordt verklaard uit de interactie tussen lokale neuronale netwerken en axonale verbindingen uit verder weg gelegen gebieden. Als de elektrodes relatief dicht bij elkaar liggen, wordt de coherentie tussen twee gebieden door beide compartimenten bepaald. Als ze verder weg liggen, leveren alleen de lange cortico-corticale verbindingen een bijdrage aan de coherentie (Kaiser & Gruzelier, 1996).

Het bovenstaande geeft duidelijk aan dat erfelijkheid een belangrijke rol speelt voor verschillen in hersenfunctioneren. Echter, de hoofdvraag van dit onderzoek was of er in de periode van vijf tot zeven jaar belangrijke veranderingen zouden optreden in de genetische architectuur. In deze periode gaan de kinderen naar de basisschool, wat de invloed van zowel gezamenlijke als unieke omgevingsfactoren kan veranderen. Tevens valt deze periode samen met een sterke rijping van de grijze en witte hersenstof. Voorts is bekend dat in deze periode belangrijke kwalitatieve veranderingen in cognitie optreden en dat de genetische architectuur van intelligentie verandert. De kwalitatieve veranderingen in cognitie zijn beschreven door Piaget (Piaget, 1966). Rond het zesde levensjaar maken kinderen een cognitieve groeispurt, waarin ze bijvoorbeeld gaan begrijpen dat het volume van water niet verandert als het van een hoog smal glas in een lang breed glas wordt overgegoten (volume-conservatie). In dezelfde periode blijkt de erfelijkheid van intelligentie toe te gaan nemen en treden nieuwe genetische invloeden op intelligentie aan het licht (Cardon et al., 1992). De leeftijd van vijf tot zeven jaar lijkt dus optimaal om veranderingen in de determinanten van interindividuele verschillen in hersenfunctioneren te onderzoeken. Twee vragen stonden daarbij centraal. Ten eerste, hoe veranderen de relatieve bijdragen van genetische (h^2) en omgevingsinvloeden van leeftijd vijf jaar naar leeftijd zeven jaar? Ten tweede, zijn er nieuwe genetische factoren die geen invloed hadden op interindividuele verschillen in EEG-parameters van vijfjarigen, maar die wel invloed hebben op interindividuele verschillen in EEG-parameters van diezelfde kinderen op zevenjarige leeftijd?

Gemiddeld een jaar en zeven maanden na de eerste meting werd het EEG van 192 van de 209 tweelingparen een tweede keer gemeten. De erfelijkheid van P300–amplitude bleek niet te veranderen tussen het vijfde en zevende levensjaar. Ook waren er geen aanwijzingen voor het optreden van nieuwe genetische invloeden op de P300–amplitude op zevenjarige leeftijd. Wel leek de erfelijkheid van de P300–latentie toe te nemen van vijf naar zeven jaar. Mogelijk hing deze toename samen met het optreden van nieuwe genetische invloeden op zevenjarige leeftijd, hoewel die slechts voor twee van de zes bestudeerde elektrodeposities (Cz, P3) significant waren. Het grootste gedeelte van de genetische factoren die op zevenjarige leeftijd van invloed waren op de P300–latentie, werden reeds op vijfjarige leeftijd gevonden. Al met al werd er dus geen sterke aanwijzing gevonden voor kwalitatieve veranderingen in de P300–generatoren in deze leeftijdsperiode. Als laatste werden de veranderingen in de erfelijkheid van coherentie van vijf naar zeven jaar getoetst. Bovendien werd gekeken of de totale genetische en de totale omgevingsvariantie in de tijd veranderden (van Baal et al., ingediend). Dit leverde een verrassend patroon op, dat is samengevat in tabel 1 en te zien is in figuur 2.

Tabel 1 Samenvatting van de veranderingen in heritabiliteits (h^2), genetische varianties (V_g) en omgevingsvarianties (V_e) van leeftijd vijf jaar naar leeftijd zeven jaar. Het plusteken geeft een toename met de leeftijd weer, het minteken geeft een afname met de leeftijd weer, en het gelijkteken geeft weer dat er geen significant verschil is tussen heritabiliteits, genetische variantie of omgevingsvariantie op leeftijd vijf jaar en leeftijd zeven jaar.

	h^2		V_g		V_e	
	L	R	L	R	L	R
Fp–F	–	=	–	–	–	–
Fp–C	–	=	–	–	=	–
Fp–P	–	=	–	–	+	–
Fp–O	+	+	=	+	–	–
F–O	+	+	=	+	–	–
C–O	+	+	=	+	–	–
P–O	+	+	=	+	–	–



Figuur 2 Visuele weergave van de leeftijdsafhankelijke veranderingen in h^2 , V_g en V_e van EEG–coherentie.

De veranderingen in erfelijkheid en varianties in de coherenties tussen prefrontale elektrodes en elektrodes meer naar het achterhoofd waren anders dan die in de coherenties tussen de occipitale elektrodes en elektrodes meer naar het voorhoofd. Afhankelijk van de richting waarin de coherentie werd gemeten, was er ook een verschil tussen de linker en rechter hersenhelft. Erfelijkheid nam in beide hersenhelften toe met de leeftijd voor coherenties van

achter naar voor op het hoofd. Erfelijkheid nam in de linker hersenhelft af van voor naar achter op het hoofd, maar bleef hetzelfde in de rechter hersenhelft. Dit patroon sluit aan bij het idee dat de linker en rechter hersenhelft verschillend rijpen en dat de connecties van frontaalschors naar pariëtale en centrale regio's later rijpen dan de connecties van de occipitale schors naar pariëtale, centrale en frontale regio's. Individuele verschillen in deze rijping kunnen een weerspiegeling zijn van verschillen in processen als myelinisatie en ontstaan en afbraak van synapsen. De duidelijke genetische invloed op die verschillen is niet verwonderlijk omdat deze processen worden gereguleerd door eiwitten waarvan de regulatie zelf weer afhankelijk is van het genotype van het individu.

Net als bij de P300, bleken de genetische invloeden op de coherentie in de leeftijd van vijf tot zeven jaar grotendeels stabiel. Nieuwe genetische factoren op de leeftijd van zeven jaar werden gevonden voor tien van de veertien elektrodecombinaties. Echter, deze nieuwe genetische factoren verklaarden slechts een klein deel van de genetische variantie in coherentie: de genetische invloeden op de leeftijd van vijf jaar waren nog steeds verantwoordelijk voor het grootste gedeelte van de genetische variantie op de leeftijd van zeven jaar. Dit wijst erop dat er in de leeftijd van vijf tot zeven jaar geen overheersende kwalitatieve veranderingen in verbindingen tussen de hersengebieden optreden.

Deze studie suggereert verschillende mogelijkheden voor vervolgonderzoek. Allereerst blijkt duidelijk dat EEG-indices goed gebruikt kunnen worden om zogenaamde QTL's (*Quantitative Trait Loci*) te vinden, die een invloed uitoefenen op inter-individuele verschillen in hersenfunctioneren. Dit *linkage*-onderzoek is de eerste stap op weg naar de identificatie van individuele genen en hun effect op eiwitten die een rol spelen bij neurofysiologische processen. *Linkage* wordt beter mogelijk naarmate de bestudeerde eigenschap meer erfelijk is. De besproken EEG-indices voldoen aan die voorwaarde, met uitzondering van P300-*target*-amplitude. Bovendien neemt het statistische onderscheidingsvermogen voor *linkage* toe als een multivariaat design gebruikt kan worden (Boomsma, 1996). Bij EEG-indices is dit goed mogelijk omdat het EEG op verschillende elektrodelocaties verzameld wordt. Ten tweede kan in vervolgonderzoek worden gekeken naar de relatie tussen veranderingen in EEG-parameters en cognitieve vaardigheden. Bij de tweelingen in dit project zijn bijvoorbeeld ook een intelligentietest (Boomsma en Van Baal, in druk) en een test voor volumeconservatie afgenomen. Het is mogelijk de gebruikte genetische modellen uit te breiden om de aard van de relaties tussen EEG-parameters en cognitieve vaardigheden vast te stellen. Wanneer zo'n relatie overwegend erfelijk blijkt te zijn, kunnen de chromosomale regio's waarin QTL's voor elektrofysiologische maten werden gevonden zelfs als uitgangspunt worden genomen om genen te lokaliseren voor cognitie.

Literatuur

1. Baal, G. van (1997). *A genetic perspective on the developing brain: electrophysiological indices of neural functioning in five to seven year old twins* [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit.
2. Baal, G. van, De Geus, E., & Boomsma, D. (1996). Genetic architecture of EEG power spectra in early life. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98, 6, 1–13.
3. Baal, G. van, De Geus, E., & Boomsma, D. (1998a). Longitudinal study of genetic influences on ERP-P3 during childhood. *Developmental Neuropsychology*, 14, 19–45.
4. Baal, G. van, De Geus, E., & Boomsma, D. (1998b). Genetic influences on EEG coherence in 5-year-old twins. *Behavior Genetics*, 28, 9–19.

5. Baal, G. van, De Geus, E., & Boomsma, D. (ingediend). Genetic stability of EEG coherence in young children.
6. Beijsterveldt, C. van (1996). *The genetics of electrophysiological indices of brain activity* [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam.
7. Boomsma, D. (1996). Using multivariate genetic modeling to detect pleiotropic quantitative trait loci. *Behavior Genetics*, 26, 2, 161–166.
8. Boomsma, D., & Van Baal, G. (1998). Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7-year old Dutch twins. *Developmental Neuropsychology*, 14, 115–126.
9. Cardon, L., Fulker, D., DeFries, J., & Plomin, R. (1992). Continuity and change in general cognitive ability from 1 to 7 years of age. *Developmental Psychology*, 28, 1, 64–73.
10. Donchin, E., Karis, D., Bashore, T., Coles, M., & Gratton, G. (1986). Cognitive Psychophysiology and Human Information Processing. In: M. Coles, E. Donchin & W. Porges (Eds.), *Psychophysiology, Systems, Processes, and Applications* (pp. 244–267). Amsterdam, Oxford: Elsevier.
11. Kaiser, J., & Gruzelier, J. (1996). Timing of puberty and EEG coherence during photic stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 21, 135–149.
12. Katsanis, J., Iacono, W., McGue, M., & Carlson, S. (1997). P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*, 34, 47–58.
13. Matoušek, M., & Petersén, I. (1973). Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: P. Kellaway & I. Petersén (Eds.), *Automation of Clinical Electroencephalography* (pp. 75–102).
14. O'Connor, S., Morzorati, S., Christian, J., & Li, T. (1994). Heritable features of the auditory oddball event-related potential: Peaks, latencies, morphology and topography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92, 115–125.
15. Piaget, J. (1966). *The psychology of intelligence*. Totowa, NJ: Littlefield, Adams.
16. Plomin, R., DeFries, J. McClearn, G., & Rutter, M. (1997). *Behavioral Genetics: A Primer*. New York: Freeman.
17. Thatcher, R., Krause, P., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: A two-compartmental model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64, 123–143.
18. Thatcher, R. (1994). Cyclic cortical reorganization, origins of human cognitive development. In: G. Dawson & K. Fischer (Eds.), *Human behavior and the developing brain* (pp. 232–266). New York: Guilford Press.