

Van generatie op generatie



# **Van generatie op generatie**

*Gelijkenis tussen ouders en kinderen*

*Onder redactie van*

*Aart C. Liefbroer*

*Pearl A. Dykstra*

AMSTERDAM UNIVERSITY PRESS

*Van generatie op generatie: gelijkens tussen ouders en kinderen* is de boekaflevering bij jaargang 82 (2007) van het sociaal-wetenschappelijk tijdschrift *Mens & Maatschappij*.

Omslagontwerp: Jos Hendrix, Groningen  
Omslagafbeelding: © Stijn Rademaker / Hollandse Hoogte  
Vormgeving binnenwerk: PROgrafici, Goes

ISBN 978 90 5356 469 1  
NUR 741

© Aart C. Liefbroer, Pearl A. Dykstra / Amsterdam University Press, 2007

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j<sup>o</sup> het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

# Inhoudsopgave

<i>Aart C. Liefbroer en Pearl A. Dykstra</i>	7
Gelijkenis binnen families en intergenerationele overdracht	
<i>Anne van Putten, Pearl A. Dykstra en Joop J. Schippers</i>	15
Zo moeder, zo dochter? Intergenerationele effecten van werkende moeders	
<i>Ineke Nagel</i>	39
Cultuurparticipatie tussen 14 en 24 jaar. Intergenerationele overdracht versus culturele mobiliteit	
<i>Mieke Cardol, Liset van Dijk, Peter P. Groenewegen, Peter Spreeuwenberg en Dinny H. de Bakker</i>	65
Van huis uit. Intergenerationele overdracht in huisartsenbezoek in 1987 en 2001	
<i>Gonneke Willemsen en Dorret I. Boomsma</i>	83
De intergenerationele overdracht van eenzaamheid. Een gedragsgenetische benadering	
<i>Jannes de Vries, Matthijs Kalmijn en Aart C. Liefbroer</i>	101
Intergenerationele overdracht van familienormen? Onderzoek via gegevens over broers en zussen	
Over de auteurs	128



# De intergenerationale overdracht van eenzaamheid

## Een gedragsgenetische benadering

*Gonneke Willemsen en Dorret I. Boomsma*

### Inleiding

De mens is een sociale soort, met sociale behoeften waarvan de vervulling van belang is voor een goede ontwikkeling in de kindertijd en voor het welzijn van zowel kinderen als volwassenen (Baumeister & Leary, 1995; Heinrich & Gullone, 2006). Als deze sociale behoeften niet worden vervuld, ontstaat eenzaamheid. Eenzaamheid wordt gekenmerkt door de afwezigheid van relationele en collectieve verbanden en een complex van gevoelens, waaronder sociale isolatie (Duck, Pond & Leatham, 1994; Ernst & Cacioppo, 1999). Eenzaamheid wordt op verschillende manieren gedefinieerd, maar een veelgebruikte definitie is die van Perlman & Peplau (1981), waarin eenzaamheid wordt omschreven als een ongewild verschil tussen de relaties die men heeft en die men zou willen hebben. Eenzaamheid is gerelateerd aan ziekte, vroegtijdig overlijden en negatieve gevoelens zoals angst en depressie (Cacioppo, Hughes, Waite, Hawkley, & Thisted, 2006; Cacioppo, Hawkley, Crawford, Ernst, Burleson, Kowalewski, e.a., 2002; Hagerty & Williams, 1999; Hawkley & Cacioppo, 2003; House, Landis & Umberson, 1988).

Eenzaamheid is een veel voorkomend fenomeen. Cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek geven aan dat in de leeftijdsgroep van 15 jaar en ouder 2% rapporteert niemand te hebben met wie goed te praten valt en 12% geeft aan zich van andere mensen geïsoleerd te voelen. In de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder zijn die aantallen respectievelijk 4% en 13%, waarbij één op de twintig 65-plussers zich uitgesproken geïsoleerd voelt (Centraal Bureau voor de Statistiek, 2004). Andere cijfers worden ook genoemd, zo valt op de website van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu ([www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)) te lezen dat ongeveer een kwart van de Nederlanders zich in 1999 wel eens eenzaam of verlaten voelde volgens het Periodiek Onderzoek Leefsituatie (POLS). Hierbij waren de prevalenties hoger onder vrouwen dan onder mannen en onder jongvolwassenen en bejaarden hoger dan onder personen van middelbare leeftijd. Longitudinaal onderzoek door Tjihuis, De Jong-Gierveld, Feskens, en Kromhout (1999) onder

mannen vond geen effecten van geboortecohort of tijdsperiode, maar toonde aan dat de rapportage van eenzaamheid inderdaad toeneemt met de leeftijd.

Hoewel eenzaamheid gerelateerd is aan het aantal sociale contacten dat iemand heeft, verklaart die associatie slechts een deel van de variatie. Er zijn mensen die zich ondanks een groot sociaal netwerk eenzaam voelen, terwijl anderen met weinig sociale contacten zich niet eenzaam voelen (Duck, Pond & Leatham, 1994). Welke factoren bepalen de variatie in gevoelens van eenzaamheid? In dit artikel wordt deze vraag benaderd vanuit de theorie van de kwantitatieve genetica, die de basis vormt voor de gedragsgenetica. Hierbij wordt de variatie op populatieniveau in gevoelens van eenzaamheid onderzocht als functie van genetische en niet-genetische factoren.

We gaan eerst na of er sprake is van overdracht van eenzaamheid van ouders op kinderen, en vervolgens onderzoeken we in welke mate genetische verwantschap gelijkenis in eenzaamheid kan verklaren. Onderzoek naar de oorzaken van populatievariatie en naar de oorzaken van overeenkomsten tussen gezins- en familieleden vormen twee kanten van dezelfde medaille. Als oorzaken voor individuele verschillen samenhangen met genetische verschillen tussen mensen, is een directe implicatie dat gezins- en familieleden die biologisch verwant zijn, meer op elkaar lijken dan personen die geen biologische verwanten zijn (zelfs als ze zouden opgroeien in dezelfde omgeving).

### **Gedragsgenetica en tweelingenonderzoek**

Binnen de gedragsgenetica wordt de genetische basis van verschillen in gedrag bestudeerd. Ouders geven de helft van hun genetisch materiaal door aan hun kinderen (genetische transmissie). Overeenkomsten in gedrag tussen ouders en kinderen zijn echter niet voldoende om te concluderen dat gedrag wordt beïnvloedt door genetisch materiaal. De meeste kinderen groeien namelijk op in een omgeving die door de ouders wordt gecreëerd. Er kan dan ook sprake zijn van culturele transmissie, imitatiegedrag, sociale interacties of andere omgevingsfactoren en processen die gezinsleden op elkaar doen lijken, en deze processen leiden tot een familiale overeenkomst die geen genetische oorzaak heeft. Door genetische en culturele transmissie zullen zowel ouders en kinderen als broers en zussen die opgroeien in hetzelfde gezin, meer op elkaar lijken dan op personen uit andere gezinnen. Biologische verwanten, met uitzondering van een-eiige tweelingen, delen een bepaalde hoeveelheid van hun genetisch materiaal (ouders en kinderen 50%, broers en zussen gemiddeld 50% en grootouders en kleinkinderen 25%). Er zijn dus ook genetische verschillen tussen verwanten, net als verschillen in blootstelling aan omgevingsfactoren, die ertoe kunnen leiden dat gezinsleden van elkaar verschillen.

Het is mogelijk om te kwantificeren in welke mate variatie in gedrag beïnvloed wordt door genetische aanleg, gezinsomgeving en unieke omgevingsfactoren. Het is hiervoor niet nodig de genetische variatie, of de omgevingsfactoren



direct te meten. Op basis van Mendeliaanse overerving is namelijk bekend wat de genetische covariantiestructuur tussen verwanten is. Op grond daarvan kan worden voorspeld wat de covariantiestructuur tussen familieleden is voor gedragsvariabelen. Als een waarneembare variabele, in de genetica ook wel fenotype genoemd, wordt beïnvloed door genetische factoren, zullen de overeenkomsten tussen bijvoorbeeld eerstegraads verwanten groter zijn dan tussen tweedegraads verwanten.

Veel gedragsgenetisch onderzoek maakt gebruik van een specifieke groep, namelijk tweelingen. Een eeneiig (monozygoot (MZ)) tweelingpaar ontstaat nadat een bevruchte eicel zich deelt, waarna twee (in zeldzame gevallen meerdere) individuen ontstaan. Op het niveau van DNA-sequentie zijn de twee leden van een MZ paar dus identiek. Twee-eiige (dizygote (DZ)) tweelingen ontstaan als er sprake is van een dubbele ovulatie en er twee eicellen vrijkomen, die beide worden bevrucht. De twee leden van een DZ paar delen net zoveel genen als andere broers en zussen, namelijk gemiddeld 50%. Omdat MZ- en DZ-tweelingparen blootgesteld worden aan dezelfde prenatale en postnatale omgeving, vormen DZ paren de ideale controlegroep om de overeenkomst tussen MZ-tweelingparen tegen af te zetten.

Een goed voorbeeld om te illustreren hoe tweelingdata informatie over erfelijkheid verschaffen wordt gevormd door lengte. Lichaamslengte is eenvoudig en betrouwbaar te verkrijgen via vragenlijstgegevens. In ons onderzoek naar lengte in Nederlandse tweelingen was de correlatie tussen MZ-tweelingen rond de 0,9. Verschillen tussen MZ-tweelingen zijn, op enkele uitzonderingen na (Hall, 1990), toe te schrijven aan unieke omgevingsinvloeden, waaronder niet alleen die omgevingsfactoren waarin de tweelingen verschillen maar ook de meetfout. Ongeveer 10% van de variatie in lengte wordt dus verklaard door unieke omgevingsfactoren. Voor DZ-paren ligt de correlatie voor lengte rond de 0,5. De mate waarin twee leden van een DZ-paar van elkaar verschillen kan worden toegeschreven aan unieke omgevingsfactoren en aan genetische factoren. Een eerste schatting van de erfelijkheid wordt verkregen door het verschil tussen de correlaties voor MZ- en DZ-tweelingen te verdubbelen ( $2 \times (0,9 - 0,5) = 0,8$ ). De individuele verschillen in lengte onder Nederlanders, die tot de langste mensen ter wereld behoren, worden dus grotendeels verklaard door verschillen in genetische factoren (Silventoinen, Sarmalisto, Perola, Boomsma, Cornes, Davis, e.a., 2003).

Deze eerste schatting van de erfelijkheid ( $h^2$ ) van een eigenschap wordt dus verkregen als:  $h^2 = 2 (r_{MZ} - r_{DZ})$ . De MZ- en DZ-correlaties zijn een functie van  $h^2$  en van de mate waarin de gelijkenis tot stand komt omdat kinderen opgroeien in eenzelfde omgeving ( $c^2$ ). Voor MZ- en DZ-tweelingen kan de correlatie tussen de twee leden van een paar worden uitgedrukt als:  $r_{MZ} = h^2 + c^2$  en  $r_{DZ} = \frac{1}{2} h^2 + c^2$ . Door het verschil tussen beide correlaties te verdubbelen, wordt een schatting verkregen van de mate waarin variatie wordt verklaard door genetische factoren. De invloed van unieke omgevingsinvloeden ( $e^2$ ), kan worden geschat door

$1 - r_{MZ}$ . De bijdrage van  $c^2$  wordt geschat door  $2^*r_{DZ} - r_{MZ}$ . Er wordt bij dit model aangenomen dat de genetische invloeden additief zijn. Als het fenotype wordt beïnvloed door meerdere genen, ieder met een klein effect, dan sommeren de effecten van die genen in hun invloed op het fenotype (additief effect ( $a^2$ )). Het effect van genen kan ook non-additief zijn (genetische interactie of dominantie ( $d^2$ )). In dat geval is de verwachting voor de correlatie tussen MZ-tweelingen:  $r_{MZ} = a^2 + d^2$  en voor DZ-tweelingen:  $r_{DZ} = \frac{1}{2} a^2 + \frac{1}{4} d^2$ . Als er sprake is van non-additieve genetische invloeden is de DZ-correlatie dus relatief laag ten opzichte van de MZ-correlatie. Binnen een studieopzet met alleen tweelingen kan of een model met A (additieve genetische invloeden) en D (dominantie) of een model met A en C (gedeelde omgeving, *common environment*) worden geëvalueerd, maar niet gelijktijdig met C en D (Plomin, DeFries, McClearn, & McCuffin, 2001).

Ook de overeenkomsten tussen ouders en kinderen kunnen worden uitgedrukt als functie van genen en omgeving. Als de overeenkomst uitsluitend is gebaseerd op genetische transmissie is de verwachting voor de ouder-kind correlatie:  $r_{OK} = \frac{1}{2} a^2$ , omdat bij de overeenkomst tussen ouders en kinderen genetische dominantie geen rol speelt. Als een deel van de overeenkomst wordt verklaard door de gedeelde omgeving C is de verwachting:  $r_{OK} = \frac{1}{2} a^2 + c^2$ .

*Maximum likelihood* -schattingen van parameters zoals  $a^2$  en  $c^2$  kunnen worden verkregen met bekende programma's voor de analyse van covariantiestructuren zoals LISREL (Jöreskog & Sörbom, 1989; zie ook Boomsma & Molenaar, 1986) of Mx (Neale, Boker, Xie & Maes, 2003). Met *structural equation modeling* (SEM) wordt het fenotype (P) als een functie van latente factoren beschreven:  $P = aA + cC + eE$  (waar A = additieve genetische factoren, C = gedeelde omgevingsfactoren en E = unieke omgevingsfactoren). Als de latente factoren gestandaardiseerd zijn, kan de variatie in P worden geschreven als:  $\text{Var}(P) = a^2 + c^2 + e^2$  (merk op dat in deze vergelijking  $a^2$ ,  $c^2$  en  $e^2$  sommeren tot de totale variatie van P, en dus niet zelf zijn gestandaardiseerd zoals in de expressies voor correlaties hierboven).

Gebruik van SEM heeft als voordeel dat het mogelijk is alternatieve theoretische modellen te toetsen tegen de geobserveerde data, bijvoorbeeld een AE-model ten opzichte van een ACE-model, of een CE-model ten opzichte van ACE. Daarnaast kunnen structurele modellen voor univariate data relatief eenvoudig gegeneraliseerd worden naar meer complexe situaties. Tweeling- en familieonderzoek kan namelijk meer informatie verschaffen over individuele verschillen in gedrag dan alleen een schatting geven van de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren (Boomsma, Busjahn, & Peltonen, 2002). Zo kan worden getoetst of de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren verschilt voor mannen en vrouwen, of binnen leeftijdscohorten. Daarnaast is het mogelijk om met behulp van multivariate modellen te kijken naar oorzaken van associatie en comorbiditeit tussen variabelen.

## Genetisch onderzoek naar eenzaamheid

Het Nederlands Tweelingen Register (NTR) verzamelt longitudinale data bij tweelingen en hun gezinsleden. Het NTR kent twee cohorten (Boomsma, De Geus, Vink, Stubbe, Distel, Hottenga, e.a., 2006; Boomsma, Vink, Van Beijsterveldt, De Geus, Beem, Mulder, e.a., 2002). Het grootste cohort bestaat uit kinderen die bij de geboorte zijn ingeschreven en waarvan de ouders regelmatig rapporteren over hun ontwikkeling. De huidige bijdrage richt zich echter op het oudere cohort, dat bestaat uit adolescente en volwassen tweelingen en hun familieleden die deelnemen aan een longitudinale studie naar gezondheid, leefgewoonten en persoonlijkheid. Deze studie ging in 1991 van start. Deelnemers krijgen elke twee tot drie jaar een vragenlijst toegestuurd. Lijsten zijn verstuurd in 1991, 1993, 1995, 1997, 2000, 2002, en 2004. Ook de ouders van de tweelingen hebben deze lijsten ontvangen, behalve in 1997 en 2000. Vanaf 1995 zijn ook de broers en zussen van tweelingen om deelname gevraagd en vanaf 2000 zijn ook de partners van tweelingen benaderd. In alle vragenlijsten wordt uitgebreide informatie verzameld over demografische kenmerken, lichamelijke en mentale gezondheidstoestand, leefgewoonten zoals sport, roken en alcoholgebruik, en persoonlijkheidsfactoren zoals sensatiebehoefte. Tweelingen worden geboren in alle lagen van de samenleving en, hoewel de allochtone bevolking helaas ondervertegenwoordigd is, vormt het NTR een goede afspiegeling van de autochtone Nederlandse bevolking. Twee studies hebben onderzocht of er mogelijk sprake is van een response bias door de scores van personen uit families waarvan ieder aangeschreven familielid deelnam (complete families) te vergelijken met de scores van personen uit families waarvan slechts een deel van de aangeschreven familieleden een lijst invulden (incomplete families) (Distel, Ligthart, Willemsen, Nyholt, Trull, & Boomsma, 2007; Vink, Willemsen, Stubbe, Middeldorp, Ligthart, Baas, e.a., 2004). Onder gezinsleden uit incomplete families werd een wat ongunstiger gezondheidsprofiel geconstateerd, met bijvoorbeeld meer angst en depressie en meer roken en alcoholgebruik, dan onder de gezinsleden uit complete families. De effectgroottes waren echter zeer klein, wat bij beide studies tot de conclusie leidde dat de data verzameld bij het NTR nauwelijks aan bias onderhevig zijn.

In de vragenlijsten van 1991, 1995, 1997, 2000 en 2002 was de Nederlandse versie van de *Young Adult Self-Report* (YASR, Achenbach, 1990) opgenomen, waarin twee stellingen staan die betrekking hebben op eenzaamheid. Deze stellingen waren 'ik voel me eenzaam' en 'ik heb het gevoel dat niemand van me houdt'. Hierbij waren de antwoordcategorieën 0 'nooit', 1 'soms' en 2 'vaak'. In 1991 werden de stellingen echter niet aangeboden aan de ouders en in 1995 werden de stellingen alleen aan de tweelingen aangeboden. Tabel 1 geeft de aantallen tweelingen, ouders, broers/zussen en partners die deze stellingen over eenzaamheid kregen aangeboden.

Op ieder tijdstip waarvoor data beschikbaar waren, werd de somscores van de twee stellingen bepaald (waardes van 0 t/m 4). Deze longitudinale, categorische data werden geanalyseerd in PRELIS (Jöreskog & Sörbom, 1989) om de betrouw-

Tabel 1 Het aantal deelnemers aan het longitudinale NTR onderzoek dat een lijst invulde waarin naar eenzaamheid werd gevraagd

	1991	1995	1997	2000	2002	Totaal <sup>a</sup>
Meerlingen	3356	3373	3220	4596	4451	8532
Broers/zusters	-	-	1513	1470	1448	2447
Vaders	-	-	-	-	1232	1232
Moeders	-	-	-	-	1485	1485
Partners	-	-	-	706	1485	1869

<sup>a</sup> Totaal aantal personen dat minstens één maal een lijst met stellingen over eenzaamheid terugstuurde.

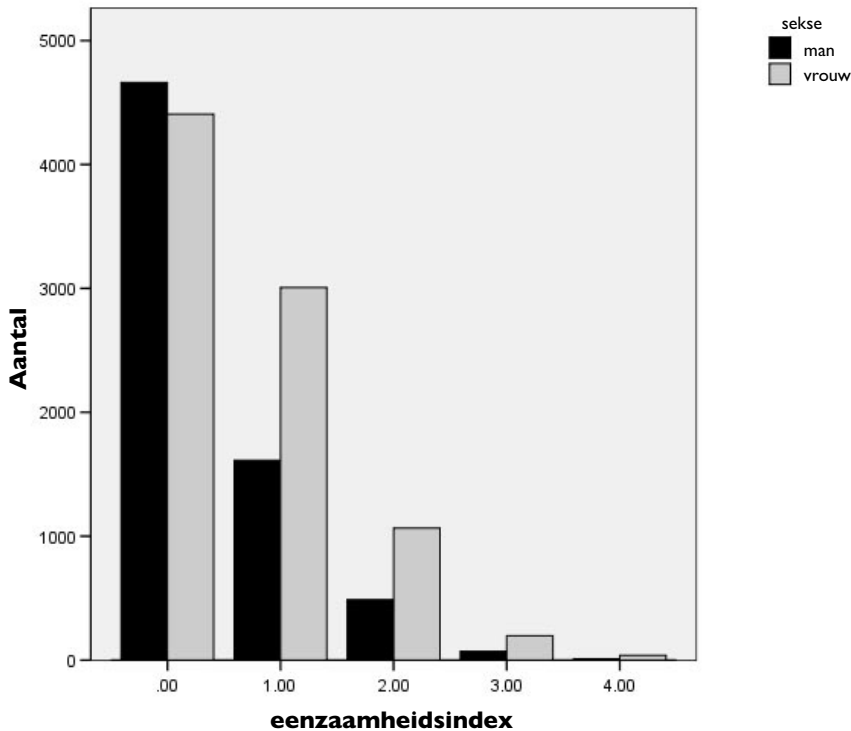
baarheid over de tijd te bekijken. Wegens de scheve verdeling van de eenzaamheidscores werden polychorische correlaties berekend, welke in het vervolg kortweg worden aangeduid als correlaties. De correlaties over de tijd varieerden van 0,27 tot 0,66, met een gemiddelde van 0,46 (Boomsma, Willemsen, Dolan, Hawkey, & Cacioppo, 2005). Correlaties werden lager naarmate het tijdsinterval tussen de vragenlijsten toenam. Ook werd onderzocht of leeftijd en geboortejaar gerelateerd waren aan eenzaamheid. Dit bleek niet het geval te zijn, de correlaties waren niet significant verschillend van nul.

### Genetische analyses van de eenzaamheidsindex

Om te kijken of onze twee stellingen over eenzaamheid daadwerkelijk een maat voor eenzaamheid waren, werd aan 29 jongvolwassenen gevraagd om deze stellingen te beantwoorden tegelijk met een gevalideerde eenzaamheidsschaal (Hughes, Waite, Hawkey, & Cacioppo, 2004). De correlatie tussen de somscore van de twee NTR- eenzaamheidsstellingen en de eenzaamheidsscore van de gevalideerde schaal was hoog ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,0001$ ). Hoewel eenzaamheid meerdere componenten kent, op verschillende wijzen gemeten kan worden, een multidimensionele bepaling van eenzaamheid de voorkeur verdient (Heinrich & Gullone, 2006), en het zeker mogelijk is dat de relatie tussen onze eenzaamheidsindex en een dergelijke bepaling minder sterk zal zijn, suggereert de hoge overeenkomst tussen onze scores en score op de Hughes' eenzaamheidsschaal dat de twee NTR-stellingen een component van eenzaamheid vertegenwoordigen.

Voor de genetische analyses werd daarom gewerkt met een index van eenzaamheid, die werd berekend als de gemiddelde somscore van de twee stellingen over alle tijdstippen waarop data werden verkregen. Figuur 1 laat de verdeling van deze eenzaamheidsindex zien, apart voor mannen en vrouwen. Wegens de scheve verdeling van de somscores en gezien het lage aantal personen voor scores van 3 en hoger, werd de somscore omgezet naar een eenzaamheidsindex met 4 niveaus (0 t/m 3) met op het hoogste niveau de personen met een score hoger van 3 en hoger.

Figuur 1 Verdeling van antwoorden op de eenzaamheidsindex onder Nederlandse volwassenen



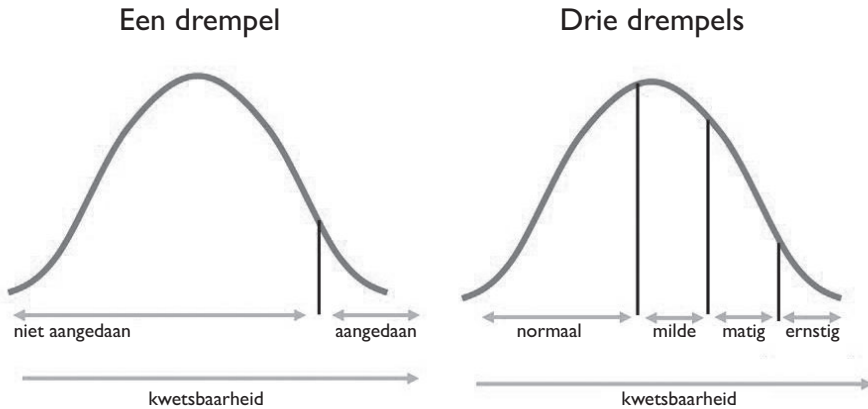
*Overeenkomsten in eenzaamheid tussen ouders en hun kinderen*

Voor 4251 kinderen (3091 tweelingen en 1161 broers en zussen) uit 1611 families was ook een eenzaamheidsindex beschikbaar voor hun ouders (in 1029 families voor zowel vader als moeder, in 409 families alleen voor moeder en in 173 families alleen voor vader). Correlaties berekend voor 1395 vader-zoonparen, 1810 vader-dochterparen, 1647 moeder-zoonparen en 2175 moeder-dochterparen waren allen significant en tussen de 0,10 en 0,12. De correlatie tussen ouders en kinderen kan hetzij hun genetische verwantschap reflecteren dan wel het feit dat er sprake is van culturele transmissie. Deze geobserveerde correlaties tussen ouders en kinderen kunnen echter ook een onderschatting geven van het belang van erfelijkheid. Het verschil in levensomstandigheden, differentiële expressie van het genotype als functie van leeftijd en andere cohorteffecten verhullen mogelijk de ware relatie tussen eenzaamheidsscores van ouders en kinderen.

Om een schatting te verkrijgen van de erfelijkheid waarbij generatieverschillen geen invloed hebben, en om een onderscheid te kunnen maken tussen de effecten van genetische verwantschap en culturele transmissie maken we gebruik van data van andere verwanten, zoals MZ- en DZ-tweelingen.

Figuur 2 Drempel model voor categorische data. De verdeling van 'kwetsbaarheid' wordt niet geobserveerd; de drempels die een functie zijn van de prevalentie van de verschillende klassen, verdelen de populatie in een aantal klassen

## Drempel model



### *De erfelijkheid van eenzaamheid op basis van tweelingdata*

Een eenzaamheidsindex was beschikbaar voor 7594 leden van complete tweelingenparen, dat wil zeggen dat data beschikbaar waren voor beide leden van het paar. Dit betrof 1210 eeneiige mannelijke (MZM), 866 twee-eiige mannelijke (DZM), 2348 eeneiige vrouwelijke (MZF), en 1322 twee-eiige vrouwelijke (DZF) tweelingen en 1848 twee-eiige tweelingen van ongelijke sekse (DOS). Daarnaast waren er data voor 793 leden van een incompleet tweelingpaar (dat wil zeggen dat één lid van een paar had meegedaan). Voor 145 personen was het niet mogelijk om een eenzaamheidsindex te bepalen wegens onvolledig of onduidelijk invullen van de twee eenzaamheidsstellingen.

Het programma Mx werd gebruikt om tweelingcorrelaties te schatten en vervolgens om te toetsen welk model (ACE, AE, CE, E) de beste beschrijving geeft van de overeenkomsten tussen MZ en DZ tweelingen. Omdat de eenzaamheidsindex een categorische variabele is, werd gewerkt met drempelmodellen. Hierbij is de assumptie dat er een continue verdeling, ook wel kwetsbaarheid genoemd, ten grondslag ligt aan een score. Een of meerdere drempels verdelen de continue verdeling in discrete klassen. Als de score van een persoon op de onderliggende verdeling een bepaalde drempel overschrijdt, komt de persoon in de volgende categorie, de persoon gaat dan bijvoorbeeld van 'niet-aangedaan' naar 'aange-

daan' (Falconer, 1989, Lynch & Walsh, 1998). De onderliggende verdeling wordt niet geobserveerd, en kan worden geschaald met een gemiddelde van 0 en een standaardafwijking van 1. Bij de eenzaamheidsindex is er sprake van vier categorieën en dus worden drie drempelwaardes geschat (zie figuur 2). De schatting van de drempelwaardes reflecteert de prevalenties van de klassen. De correlaties die de overeenkomsten tussen familieleden aangeven, zijn de correlaties voor de onderliggende verdeling van kwetsbaarheid.

Binnen de tweelingdata is gekeken of de drempelwaardes verschilden als functie van sekse of zygositeit. De drempels waren, zoals verwacht, lager voor vrouwen dan voor mannen; dit reflecteert het feit dat meer vrouwen dan mannen een hoog eenzaamheidsniveau hadden. Er was geen verschil in drempelwaarde tussen de verschillende zygositeitsgroepen, met andere worden de prevalenties zijn gelijk voor eeneiige en twee-eiige tweelingen.

Om te bepalen of bij de modellering wordt uitgegaan van een ACE- of een ADE-model werden de tweelingcorrelaties bepaald. De correlaties waren 0,42 voor MZM-, 0,23 voor DZM-, 0,50 voor MZF-, 0,25 voor DZF- en 0,22 voor DOS-tweelingen. De correlaties voor de MZM- en MZF-tweelingen konden aan elkaar gelijk gesteld worden. Datzelfde gold voor de DZM-, DZF- en DOS-correlaties. De ML-schatting voor de correlatie in MZ-tweelingen was 0,48 en voor de DZ-tweelingen 0,24. De tweemaal zo hoge correlatie in MZ-paren dan DZ-paren duidt er op dat er erfelijke invloeden zijn. Omdat de MZ-correlatie niet groter is dan twee keer de DZ-correlatie, is er geen reden om aan te nemen dat er sprake is van dominantie en werd in de verdere analyse uitgegaan van een ACE-model.

Ten opzichte van een ACE-model beschreef een AE-model de data net zo goed; het verschil in chikwadraat was nul ( $\Delta\text{Chi}^2 = 0$ ) bij een verschil van 1 vrijheidsgraad ( $\Delta\text{df} = 1$ ). Modellen met alleen CE of E waren echter significant slechter dan het ACE-model ( $\Delta\text{Chi}^2 = 42,53$ ,  $\Delta\text{df} = 1$ ;  $\Delta\text{Chi}^2 = 310,91$ ,  $\Delta\text{df} = 2$ , achtereenvolgens). Er was dus geen invloed van gedeelde omgevingsfactoren en de variantie in eenzaamheid wordt verklaard door additieve genetische factoren en unieke omgevingsfactoren. De schatting van de erfelijkheid was 48% (betrouwbaarheidsinterval 44% - 53%).

### *Eenzaamheid onder partners*

De gegevens van het NTR bevatten twee additionele interessante datasets, namelijk data van vaders en moeders van tweelingen en data van tweelingen en hun eigen partners. Dit biedt de mogelijkheid om na te gaan of partners, binnen een huwelijkse of vaste relatie, op elkaar lijken in hun gevoelens van eenzaamheid en of de gelijkenis verandert als functie van de duur van de relatie. De gelijkenis van partners binnen een huwelijkse relatie wordt door vele factoren bepaald (Reynolds, Baker, & Pedersen, 2000). Als partners meer op elkaar gaan lijken naarmate ze langer bij elkaar zijn, geeft dat waarschijnlijk weer dat er sprake is van sociale interacties, hoewel ook de mogelijkheid bestaat dat met name de

partners die veel op elkaar lijken, degenen zijn die bij elkaar blijven. Als partnercorrelaties niet samenhangen met de duur van de relatie, spelen andere factoren een rol en kan het zijn dat het genotype dat eenzaamheid beïnvloedt een rol speelt bij partnerkeuze. Tweelingonderzoek gaat uit van een partnerkeuze die niet gerelateerd is aan het genotype van de partners. In het geval dat partners elkaar niet onafhankelijk van genotype uitkiezen, zullen de DZ-tweelingen meer dan gemiddeld genetisch op elkaar lijken (de ouders lijken vaker op elkaar in genetisch materiaal en geven dus vaker dezelfde genen door aan hun kinderen), waardoor de assumptie dat de genetische correlatie voor DZ-tweelingen gemiddeld 0,5 is niet meer geldig is. Dit zou leiden tot een overschatting van de DZ-correlatie en vergroot de kans dat ten onrechte wordt gevonden dat gedeelde omgeving een invloed uitoefent op een eigenschap (Heath, 1987).

De correlatie tussen de eenzaamheidscores van de vaders en moeders van tweelingen was 0,20 ( $N = 1037$ ). Hun gemiddelde relatieduur was 32,2 jaar ( $SD = 5,4$  jaar). De correlatie voor tweelingen en hun partners was iets lager, namelijk 0,15. Als binnen de groep van tweelingen en hun partners wordt gekeken naar echtparen die minder dan 5 jaar bij elkaar zijn ( $N = 627$ ), is de correlatie lager dan in paren die langer dan 5 jaar bij elkaar zijn ( $N = 1118$ ), namelijk 0,10 versus 0,17. Het lijkt er op dat partners die langer bij elkaar zijn, iets meer op elkaar lijken, hoewel de verschillen in correlaties klein zijn en niet significant.

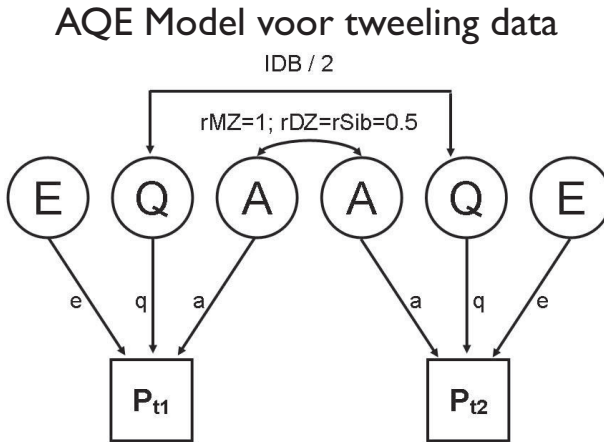
#### *Genen voor eenzaamheid?*

De bijdrage van erfelijke factoren aan de variatie in eenzaamheid geeft aan dat ergens in het menselijke genoom er een of meerdere genen zijn, die variatie in eenzaamheid beïnvloeden. Een volgende stap is het lokaliseren van deze genen: op welk chromosoom ligt een gen dat eenzaamheid beïnvloedt? Er zijn meerdere designs mogelijk in de speurtocht naar de genen die een rol spelen bij individuele verschillen in gedrag (Vink & Boomsma, 2002). De methode die veelal gebruikt wordt om de locatie van een gen op te sporen wanneer data van meerdere familieleden beschikbaar is, is koppelingsonderzoek (*linkage*). Hierbij wordt gekeken of familieleden die wat betreft hun mate van eenzaamheid veel op elkaar lijken ook op bepaalde plekken op het genoom meer DNA-varianten met elkaar delen. De eerste koppelingsstudie voor eenzaamheid (Boomsma, Cacioppo, Slagboom, & Posthuma, 2006) werd uitgevoerd op de eenzaamheidsdata van het NTR. Bij een aantal NTR-deelnemers zijn DNA-monsters verzameld (Heijmans, Beekman, Putter, Lakenberg, Van der Wijk, Whitfield, e.a., & Slagboom, 2005; Boomsma, Beem, Van den Berg, Dolan, Koopmans, Vink, e.a., 2000). De deelnemers die hiervoor waren gevraagd deden ooit mee aan een onderzoek naar het hart- en vaatstelsel, omdat er binnen de familie iemand was die rookte of omdat er binnen de familie meerdere personen waren die hoog of laag scoorden op depressie. Omdat iedereen binnen de familie werd aangeschreven, ongeacht fenotype status, en het DNA werd verkregen voor zeer uiteenlopende studies representeert de uiteindelijke groep deelnemers met DNA-informatie een steekproef die niet



geselecteerd is voor een specifiek fenotype. Het DNA werd bij sommige deelnemers verkregen uit bloed, bij anderen werd DNA verkregen door middel van een uitstrijkje van het wangslimvlies. Vervolgens werden in dit DNA een aantal specifieke varianten in kaart gebracht, de zogenaamde DNA-merkers. Dit zijn variabele DNA-sequenties die verspreid liggen over het hele genoom, en waarvan de locatie precies bekend is. De locatie van genen die complexe eigenschappen beïnvloeden wordt vaak aangeduid met de term QTL (*quantitative trait locus*). De verwachting bij koppelingsonderzoek is, dat wanneer er een voldoende groot aantal DNA merkers wordt gemeten, er altijd een aantal merkers zijn die in de buurt van een relevante QTL liggen. Als familieleden die veel op elkaar lijken in fenotype, ook op bepaalde locaties meer op elkaar lijken in de gemeten DNA-varianten, dan liggen op die plekken van het genoom waarschijnlijk QTL's die betrokken zijn bij eenzaamheid.

Chromosomen komen voor in paren en DNA-merkers worden dus in tweevoud gemeten. Broers en zussen kunnen van hun ouders 0, 1 of 2 identieke merkers erven. Als de paren die twee identieke merkers op een bepaalde positie erven, in eenzaamheid meer op elkaar lijken dan de paren die geen merkers hetzelfde hebben, ligt de merker waarschijnlijk in de buurt van een QTL. Binnen SEM is het mogelijk de informatie van gemeten DNA-merkers op te nemen in het model (zie figuur 3) en te toetsen voor de significante aanwezigheid van een QTL op een bepaalde locatie van het genoom. De variatie in fenotype ( $P$ ) van tweeling 1 en van tweeling 2 is een functie van (1) een latente omgevingsfactor ( $E$ ) die niet gecorreleerd is binnen paren, van (2) ongemeten additieve genetische factoren ( $A$ ), die 1 of 0.5 zijn gecorreleerd (binnen MZ en DZ tweelingparen, respectievelijk), en van (3) een *quantitative trait locus* (QTL). De correlatie tussen QTL-factoren is 1 voor MZ- tweelingen. Voor DZ-tweelingen hangt de correlatie af van de gemeten DNA-merkers rond de QTL. De merkers kunnen identiek overgeërfd zijn van zowel vader als moeder (Identity by Descent (IBD) status = 2), of van één van de ouders (IBD = 1), maar het is ook mogelijk dat ouders aan ieder kind een andere merker-variant doorgeven (IBD = 0). De significantie van bijdrage van de  $A$ -,  $Q$ - en  $E$ -factoren kan worden getoetst in een model waarin hun factorladingen op nul worden gezet. Binnen SEM kan dit met likelihood-ratiotests, waar het verschil in  $\chi^2$  tussen een AQE-model en een AE-model de toetsgrootte is voor de significantie van de QTL. Traditioneel wordt in koppelingsonderzoek vaak gewerkt met een andere toetsingsgrootte, namelijk een LOD-score. LOD staat voor *logarithm of the odds* en is voor toetsen met 1 vrijheidsgraad te berekenen als  $\chi^2 / 4,6$  (Sham, 1998).



DNA-merkerinformatie en eenzaamheidsdata waren beschikbaar voor 682 broer/zusparen. Op deze data is de koppelinganalyse uitgevoerd. Dit leverde één positie op, gebied 12q33.3-24.3 op chromosoom 12, waarbij de LOD-score (1,38) dicht in de buurt kwam van de empirische waarde voor suggestieve koppeling (1,58). Deze resultaten suggereren dat eenzaamheid geassocieerd is met variaties in één of meerdere genen, die op chromosoom 12 liggen.

### Discussie

Onze resultaten tonen aan dat eenzaamheid via genetische transmissie van ouders op kinderen wordt doorgegeven. Analyse van de data van tweelingen liet zien, dat een genetische component ten grondslag ligt aan de familiale overeenkomsten in eenzaamheid en dat er geen invloed is van gedeelde omgevingsfactoren. De erfelijkheid voor variatie in eenzaamheid was 48%. Aanvullende analyses, waarbij de erfelijkheid werd onderzocht in een jonger en een ouder cohort, lieten geen verschillen zien tussen de twee cohorten.

Deze resultaten voor erfelijkheid komen overeen met de resultaten van een eerdere studie bij kinderen. McGuire en Clifford (2000) concludeerden op basis van Amerikaanse data van adoptiekinderen, tweelingen en broers en zussen dat eenzaamheid onder kinderen voor 48% tot 55% wordt bepaald door genetische factoren. Bartels, Cacioppo, Hudziak en Boomsma (geaccepteerd) analyseerden met longitudinale genetische modellen de eenzaamheidsgegevens van jonge NTR-tweelingen, die op leeftijd 7, 10 en 12 jaar werden beoordeeld door hun moeder. De erfelijkheid was 58% voor 7-jarigen en 56% voor 10-jarigen maar nam af naar 26% voor 12-jarigen. In deze zeer grote steekproef werd een bijdrage gevonden van gezinsomgeving. Op 7- en 10- jarige leeftijd was de bijdrage van gezinsomgeving klein (6% en 8%), maar deze steeg naar 35% bij 12-jarigen. Het lijkt dus

zo te zijn dat in Nederland gedeelde omgevingsfactoren een rol spelen in het verklaren van gevoelens van eenzaamheid bij kinderen, hoewel de grootte van die bijdrage sterk leeftijdsafhankelijk is.

Bij volwassenen worden de overeenkomsten tussen familieleden uitsluitend verklaard door genetische verwantschap en is er geen bijdrage van gemeenschappelijke omgevingsfactoren. Deze bevinding lijkt consistent met de resultaten van de analyses van de data van partners. Er was geen verband tussen de mate waarin partners op elkaar lijken in hun gevoelens van eenzaamheid en de tijd dat ze bij elkaar waren.

Ons onderzoek suggereert verder dat er één of meerdere genen liggen op chromosoom 12, die de erfelijkheid voor eenzaamheid verklaren. Dit roept de vraag op wat de functie van dergelijke genen zou kunnen zijn. Dit is de eerste studie die rapporteerde over koppeling voor eenzaamheid, maar dit gebied op chromosoom 12 is wel eerder geïmpliceerd in studies naar psychiatrische aandoeningen zoals bipolaire stoornissen (Ewald, Flint, Kruse, & Mors, 2002; Glaser, Kirov, Bray, Green, O'Donovan, Craddock, e.a., 2005a; Glaser, Kirov, Green, Craddock, & Owen, 2005b; Green, Elvidge, Jacobsen, Glaser, Jones, O'Donovan, e.a., 2005; Shink, Harvey, Tremblay, Gagne, Belleau, Raymond, e.a., 2005a; Shink, Morissette, Sherrington, & Barden 2005b). Een mechanisme dat de erfelijkheid voor eenzaamheid zou kunnen verklaren, is dat dezelfde genen die de kwetsbaarheid voor psychiatrische stoornissen beïnvloeden, mogelijk ook gevoelens van eenzaamheid beïnvloeden. Waarschijnlijk wordt eenzaamheid, net als vele gedragsfactoren, door variaties in meerdere genen veroorzaakt. Het lokaliseren en identificeren van deze genen is een moeilijke taak (Stenger, Xu, Haynes, Hauser, Pericak-Vance, Goldschmidt-Clermont, e.a. 2005), die waarschijnlijk in een volgende stap gegevens van grotere steekproeven vereist.

Een genetische basis voor eenzaamheid past in de lijn van de theorieën van Cacioppo (bijvoorbeeld Cacioppo, Hawkley, Ernst, Burleson, Bernston, Nouriani, e.a., 2006) die beargumenteert dat er een evolutionaire basis is voor eenzaamheid. Gevoeligheid voor eenzaamheid bevordert waarschijnlijk altruïsme, en dit is een mechanisme waarlangs genen die deze gevoeligheid beïnvloeden kunnen blijven voortbestaan in de populatie.

Wij hebben in ons onderzoek aangetoond dat unieke omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen in de individuele verschillen in eenzaamheid, maar niet specifiek onderzocht welke factoren dit zijn. In Nederland zijn de determinanten van eenzaamheid vooral onderzocht bij ouderen (bijvoorbeeld Dykstra, Van Tilburg & De Jong Gierveld, 2005; Fokkema & Van Tilburg, geaccepteerd; Stevens & Westerhof, 2006a, b). Eenzaamheid komt meer voor onder ouderen, vooral boven de 65 jaar (Centraal Bureau voor de Statistiek, 2004) maar ook in deze categorie bestaan er grote individuele verschillen in eenzaamheid. Dykstra en collega's (2005) lieten zien dat, hoewel ouderen over het algemeen eenzamer worden naarmate de leeftijd vordert, dit niet geldt voor alle ouderen. Ze identificeerden factoren die een invloed, positief of negatief, uitoefenden op eenzaamheid onder ouderen, zoals verlies van een partner en verandering van sociaal net-

werk. De in deze bijdrage gevonden erfelijkheid voor eenzaamheid suggereert dat genetische aanleg een rol kan spelen in de wijze waarop ouderen reageren op dergelijke veranderingen in hun leven. Zo is het mogelijk dat het verlies van een partner tot grotere eenzaamheid leidt bij personen met een erfelijke aanleg voor eenzaamheid dan bij personen zonder deze aanleg. Omgekeerd kan het zijn dat het vergroten van sociale interacties wel leidt tot een vermindering van eenzaamheid onder personen die genetisch niet of minder zwaar belast zijn, dan onder personen die een sterke genetische aanleg hebben voor eenzaamheid.

Samenvattend kan worden gezegd dat intergenerationele overdracht en familiale overeenkomsten in eenzaamheid bij volwassenen samenhangen met een genetische aanleg en niet met gedeelde omgevingsfactoren. Bij kinderen zijn gedeelde omgevingsfactoren mogelijk wel van belang.

### Literatuur

- Achenbach, T.M. (1990). *The Young Adult Self Report*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Bartels, M., Cacioppo J.T., Hudziak, J.J., Boomsma, D.I. (geaccepteerd). Genetic and environmental contributions to stability in loneliness throughout childhood. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*.
- Baumeister, R., & Leary, M.R. (1995). The need to belong: Desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin*, 117, 497-529.
- Boomsma, D.I., Beem, A.L, Berg, M. van den, Dolan, C.V., Koopmans, J.R., Vink, J.M., Geus, E.J. de, & Slagboom, P.E. (2000). Netherlands twin family study of anxious depression (NETSAD). *Twin Research*, 3, 323-34.
- Boomsma, D, Busjahn, A, Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Review Genetics*, 3, 872-82.
- Boomsma, D.I, Cacioppo, J.T, Slagboom, P.E., & Posthuma, D. (2006). Genetic linkage and association analysis for loneliness in Dutch twin and sibling pairs points to a region on chromosome 12q23-24. *Behavior Genetics*, 36, 137-46.
- Boomsma, D.I., Geus, E.J. de, Vink, J.M., Stubbe, J.H., Distel, M.A., Hottenga, J.J., Posthuma, D., Beijsterveldt, T.C. van, Hudziak, J.J., Bartels, M., & Willemsen, G. (2006). Netherlands Twin Register: From twins to twin families. *Twin Research & Human Genetics*, 9, 849-57.
- Boomsma, D.I., Molenaar, P.C.M. (1986). Using LISREL to analyze genetic and environmental covariance structure. *Behavior Genetics*, 16, 237-250.
- Boomsma, D.I., Vink, J.M., Beijsterveldt, T.C. van, Geus, E.J. de, Beem, A.L., Mulder, E.J., Derks, E.M., Riese, H., Willemsen, G.A., Bartels, M., Berg, M. van den, Kupper, N.H., Polderman, T.J., Posthuma, D., Rietveld, M.J., Stubbe, J.H., Knol, L.I., Stroet, T., & Baal, G.C. van (2002). Netherlands Twin Register: a focus on longitudinal research. *Twin Research*, 5, 401-6.
- Boomsma, D.I., Willemsen, G., Dolan, C.V., Hawkey, L.C., & Cacioppo, J.T. (2005).

- Genetic and environmental contributions to loneliness in adults: The Netherlands twin register study. *Behavior Genetics*, 35, 745-52.
- Cacioppo, J.T., Hughes, M.E., Waite, L.J., Hawkley, L.C., Thisted, R.A. (2006). Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology of Aging*, 21, 140-51.
- Cacioppo, J.T., Hawkley, L.C., Crawford, L.E., Ernst, J.M., Burleson, M.H., Kowalewski, R.B., Malarkey, W.B., Van Cauter, E., & Berntson, G.G. (2002). Loneliness and health: potential mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 64, 407-17.
- Cacioppo, J.T., Hawkley, L.C., Ernst, J.M., Burleson, M.H., Berntson, G.G., Nouriani, B., & Spiegel, D. (2006). Loneliness with a nomological net: An evolutionary perspective. *Journal of Research in Personality*, 40, 1054-1085.
- Centraal Bureau voor de Statistiek (2004). *De Nederlandse samenleving 2004: Sociale trends*. Voorburg: CBS.
- Distel, M.A., Ligthart, L., Willemsen, G., Nyholt, D.R., Trull, T.J., Boomsma, D.I. (2007). Personality, health and lifestyle in a questionnaire family study: A comparison between highly cooperative and less cooperative families. *Twin Research and Human Genetics*, 10, 348-353.
- Dykstra, P.A., Tilburg, T.G. van, & Jong Gierveld, J. de (2005). Changes in older adult loneliness: Results from a seven-year longitudinal study. *Research on Aging*, 27, 725-747.
- Duck, S., Pond, K., & Leatham, G. (1994). Loneliness and the evaluation of relational events. *Journal of Social and Personal Relations*, 11, 253-276
- Ernst, J.M., & Cacioppo, J.T. (1999). Lonely hearts: Psychological perspectives on loneliness. *Applied & Preventive Psychology*, 8, 1-22.
- Ewald, H., Flint, T., Kruse, T.A., & Mors, O. (2002). A genome-wide scan shows significant linkage between bipolar disorder and chromosome 12q24.3 and suggestive linkage to chromosomes 1p22-21, 4p16, 6q14-22, 10q26 and 16p13.3. *Molecular Psychiatry*, 7, 734-44.
- Falconer, D.S. (1989). *Introduction to quantitative genetics*. London; Longman.
- Fokkema, T., & Tilburg, T.G. van. (geaccepteerd). Zin en onzin van eenzaamheidsinterventies bij ouderen. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*.
- Glaser, B., Kirov, G., Bray, N.J., Green, E., O'Donovan, M.C., Craddock, N., & Owen, M.J. (2005a). Identification of a potential bipolar risk haplotype in the gene encoding the winged-helix transcription factor RFX4. *Molecular Psychiatry*, 10, 920-7.
- Glaser, B., Kirov, G., Green, E., Craddock, N., & Owen, M.J. (2005b). Linkage disequilibrium mapping of bipolar affective disorder at 12q23-q24 provides evidence for association at CUX2 and FLJ32356. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 5, 132, 38-45.
- Green, E., Elvidge, G., Jacobsen, N., Glaser, B., Jones, I., O'Donovan, M.C., Kirov, G., Owen, M.J., & Craddock, N. (2005). Localization of bipolar susceptibility locus by molecular genetic analysis of the chromosome 12q23-q24 region in two pedigrees with bipolar disorder and Darier's disease. *American Journal of Psychiatry*, 162, 35-42.

- Hagerty, B.M., & Williams, R.A. (1999). The effects of sense of belonging, social support, conflict, and loneliness on depression. *Nursing Research*, 48, 215-9.
- Hall, J.G. (2003). Twinning. *Lancet*, 362, 735-43.
- Hawkey, L.C., & Cacioppo, J.T. (2003). Loneliness and pathways to disease. *Brain Behavior & Immunity*, 17, 98-105.
- Heath, A.C. (1987). The analysis of marital interaction in cross-sectional twin data. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 36, 41-49.
- Heijmans, B.T., Beekman, M., Putter, H., Lakenberg, N., Wijk, H.J. van der, Whitfield, J.B., Posthuma, D., Pedersen, N.L., Martin, N.G., Boomsma, D.I., & Slagboom, P.E. (2005). Meta-analysis of four new genome scans for lipid parameters and analysis of positional candidates in positive linkage regions. *European Journal of Human Genetics*, 13, 1143-53.
- Heinrich, L.M., & Gullone, E. (2006). The clinical significance of loneliness: a literature review. *Clinical Psychology Review*, 26, 695-718.
- House, J.S., Landis, K.R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241, 540-545.
- Hughes, M.E., Waite, L.J., Hawkey, L.C., & Cacioppo, J.T. (2004). A short scale for measuring loneliness in large surveys: Results from two population-based studies. *Research on Aging*, 26, 655-672.
- Jöreskog, K.G., Sörbom, D. (1989). *LISREL 7: A Guide to the Program and Applications*, second ed. Chicago: Scientific Software International.
- Lynch, M., & Walsh, B. (1998). *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sunderland, MA.: Sinauer Associates.
- McGuire, S., & Clifford, J. (2000). Genetic and environmental contributions to loneliness in children. *Psychological Science*, 11, 487-491.
- Neale, M.C., Boker, S.M., Xie, G., & Maes, H.H. (2003). *Mx: Statistical Modeling*. VCU Box 900126, Richmond VA 23298: Department of Psychiatry. 6<sup>th</sup> edition.
- Perlman, D., & Peplau, L.A. (1981). Toward a social psychology of loneliness. In R. Gilmour & S. Duck (Eds.), *Personal relationships in disorder* (pages 31-56). London: Academic Press.
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., & McGuffin, P. (2001). *Behavior Genetics*, 4<sup>th</sup> edition. New York: Worth Publishers and W.H. Freeman and Company.
- Reynolds, C.A., Baker, L.A., & Pedersen, N.L. (2000). Multivariate models of mixed assortment: phenotypic assortment and social homogamy for education and fluid ability. *Behavior Genetics*, 30, 455-476.
- Sham, P. (1998). *Statistics in human genetics*. Arnold Publishers, London
- Shink, E., Harvey, M., Tremblay, M., Gagne, B., Belleau, P., Raymond, C., Labbe, M., Dube, M.P., Lafreniere, R.G., & Barden, N. (2005a). Analysis of microsatellite markers and single nucleotide polymorphisms in candidate genes for susceptibility to bipolar affective disorder in the chromosome 12Q24.31 region. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 135, 50-8.
- Shink, E., Morissette, J., Sherrington, R., & Barden, N. (2005b). A genome-wide scan points to a susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 12. *Molecular Psychiatry*, 10, 545-52.

- Silventoinen, K., Sammalisto, S., Perola, M., Boomsma, D.I., Cornes, B.K., Davis, C., Dunkel, L., De Lange, M., Harris, J.R., Hjelmborg, J.V., Luciano, M., Martin, N.G., Mortensen, J., Nistico, L., Pedersen, N.L., Skytthe, A., Spector, T.D., Stazi, M.A., Willemsen, G., & Kaprio, J. (2003). Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Research*, *6*, 399-408.
- Stenger, J.E., Xu, H., Haynes, C., Hauser, E.R., Pericak-Vance, M., Goldschmidt-Clermont, P.J., & Vance, J.M. (2005). Statistical Viewer: a tool to upload and integrate linkage and association data as plots displayed within the Ensemble genome browser. *BMC Bioinformatics*, *6*, 95.
- Stevens, N., & Westerhof, G.J. (2006a). Partners and others: social provisions and loneliness among married Dutch men and women in the second half of life. *Journal of Social and Personal Relationships*, *23*, 921-941.
- Stevens, N. & Westerhof, G.J. (2006b). Marriage, social integration, and loneliness in the second half of life: a comparison of Dutch and German men and women. *Research on Aging*, *28*, 713-729.
- Tijhuis, M.A., Jong-Gierveld, J. de, Feskens, E.J., Kromhout, D. (1999). Changes in and factors related to loneliness in older men. The Zutphen Elderly Study. *Age and Ageing*, *28*, 491-5.
- Vink, J.M., & Boomsma, D.I. (2002). Gene finding strategies. *Biological Psychology*, *61*, 53-71.
- Vink, J.M., Willemsen, G., Stubbe, J.H., Middeldorp, C.M., Ligthart, R.S.L., Baas, K.D., Dirkzwager, H.J.C., Geus, E.C.J. de, Boomsma, D.I. (2004). Estimating non-response bias in family studies: Application to mental health and lifestyle. *European Journal of Epidemiology*, *19*, 623-630.

