

GEBIOLOGEERD DOOR INDIVIDUELE VERSCHILLEN: EEN OVERZICHT VAN DE ONDERZOEKEN BIJ HET NEDERLANDS TWEELINGEN REGISTER (NTR)

uit: *Biologie en psychologie: naar vruchtbare kruisbestuivingen*

een uitgave van de Koninklijke Nederlandse Akademie van
Wetenschappen (2001) onder redactie van prof. dr. J. Joosse
ISBN: 90-6984-310-2



U aangeboden door:
Nederlands Tweelingen Register
Vrije Universiteit
Van der Boechorststraat 1
1081 BT Amsterdam
tel: 020-4448787
ntr@psy.vu.nl

©2001 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, via internet of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de rechthebbende, behoudens de uitzonderingen bij de wet gesteld.

Gebiologeerd door individuele verschillen

Het begrijpen van menselijk gedrag en menselijke eigenschappen, zoals die worden bestudeerd binnen de psychologie, vereist ten minste 2 perspectieven, namelijk:

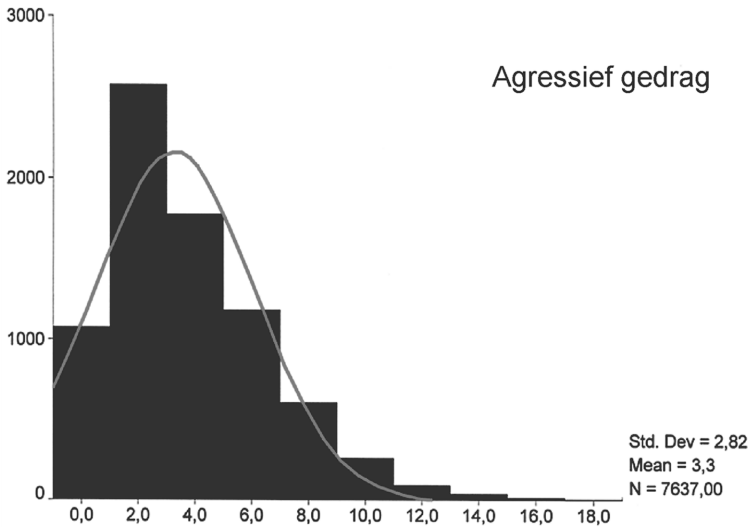
- een beschrijving van de algemene wetmatigheden in gedrag,
- en een verklaring voor de individuele verschillen in dat gedrag.

Een voorbeeld van een simpele, algemene wetmatigheid is, dat bij het klimmen der jaren de meeste geheugenfuncties achteruitgaan. Iedere ouder met jonge kinderen weet dat het onmogelijk is, de kinderen te verslaan bij een spelletje Memory. Tegelijkertijd zijn niet alle jonge kinderen even goed in het spelen van Memory. Hoe ontstaan dergelijke verschillen in geheugenfuncties?

Binnen de biologische psychologie wordt getracht een verband te vinden tussen enerzijds verschillen in geheugenfuncties, of verschillen in bijvoorbeeld perceptie, emotie en intelligentie en anderzijds fysiologische processen zoals hersenfunctie, zenuwgeleidingsnelheid of hormonale parameters.

Bij de afdeling Biologische Psychologie aan de Vrije Universiteit wordt naast deze klassieke benadering van de biologische psychologie ook getracht verschillen in gedrag te relateren aan verschillen in erfelijke aanleg.

Een voorbeeld van individuele verschillen in gedrag wordt gegeven in figuur 1: dit histogram is gebaseerd op beoordelingen van het gedrag van meer dan 7000 3-jarige tweelingen. Op de horizontale as staat het aantal agressieve gedragsproblemen aangegeven. Op de verticale as staat het aantal kinderen voor wie de moeder geen, 2, 4 of meer agressieve gedragsproblemen heeft gerapporteerd.



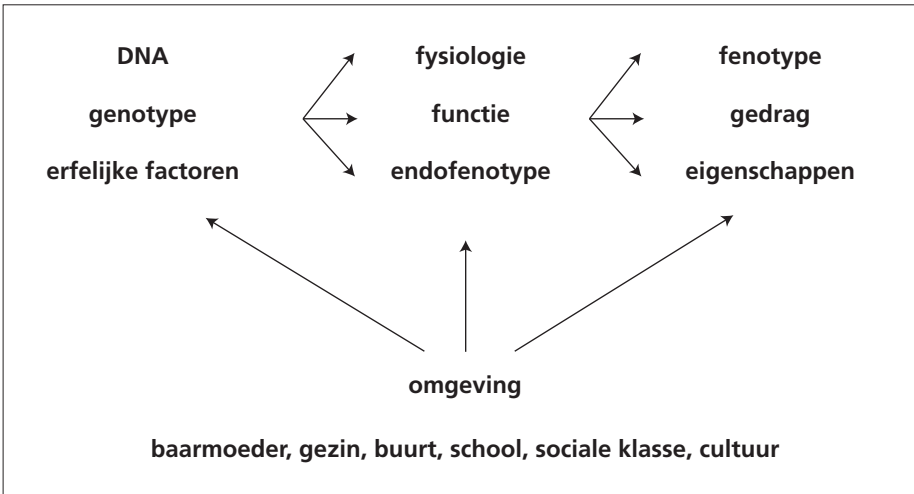
Figuur 1. Individuele verschillen in agressie.

Ontstaan dergelijke verschillen in agressief gedrag bij 3-jarigen door erfelijke aanleg of door omgevingsinvloeden?

Figuur 2 is een vereenvoudigde weergave van hoe erfelijke aanleg en omgevingsfactoren het gedrag kunnen beïnvloeden: het erfelijk materiaal codeert voor de aanmaak van eiwitten die biologische processen sturen. Er zijn geen genen voor gedrag, maar gedrag kan wel indirect worden beïnvloed door een of meerdere fysiologische mechanismen, die genetisch bepaald zijn. Onder omgeving worden alle niet-genetische invloeden verstaan: van prenatale factoren tot en met de cultuur waarin iemand opgroeit. Het uiteindelijke, waarneembare gedrag is een functie van de genetische en omgevingsfactoren.

Waaruit bestaan de verschillen in erfelijke aanleg die zich kunnen uiten in verschillen in gedrag? Chromosomen, die zich bevinden in de kern van bijna alle lichaamscellen, zijn de dragers van erfelijke informatie.

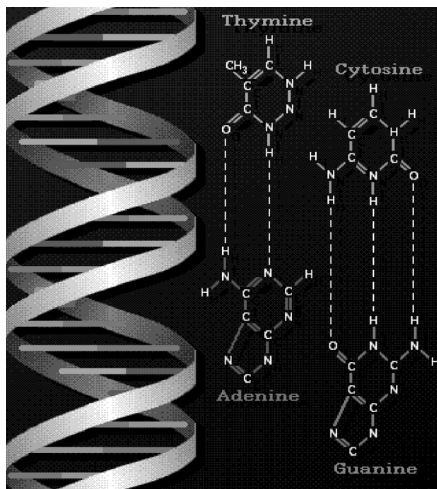
Chromosomen bestaan uit DNA (zie figuur 3). DNA is een aaneenschakeling van verschillende bouwstenen, die altijd 2 aan 2 voorkomen. Zo'n combinatie van 2 bouwstenen heet een basepaar. Het menselijk genoom bestaat uit 3000 miljoen van die baseparen. De erfelijke verschillen tussen u en een willekeurige voorbijganger is gemiddeld 1 op iedere 1000 baseparen. De erfelijke verschillen tussen uzelf en uw familieleden zijn veel kleiner, want u heeft een deel van uw genoom geërfd van één of meer gemeenschappelijke voorouders. Om de genetische verschillen tussen mensen onderling enigszins in perspectief te plaatsen geef ik u nog wat getallen: het genetisch verschil tussen mensen en chimpansees is ongeveer



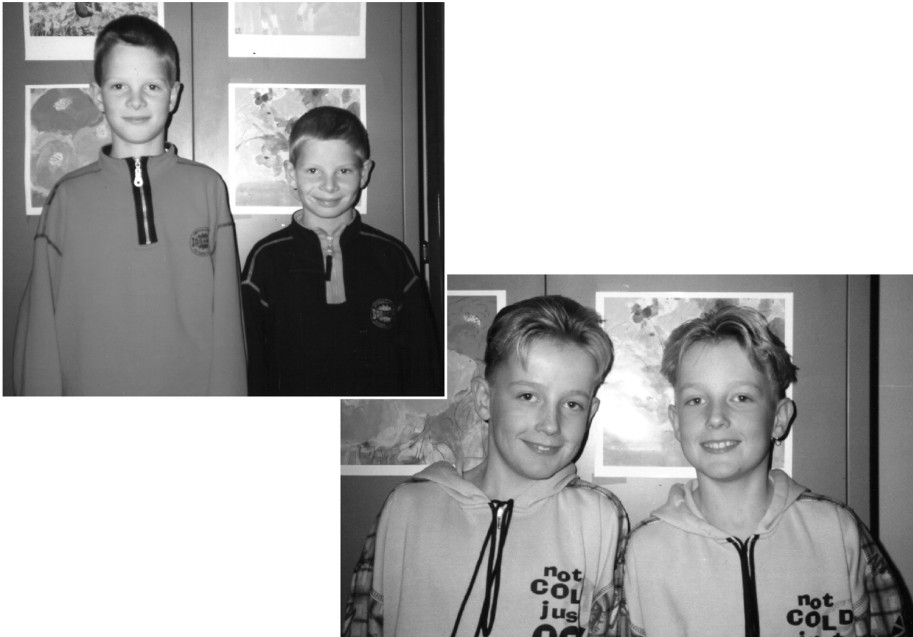
Figuur 2.

10 keer zo groot als tussen mensen onderling, namelijk gemiddeld 1 op iedere 100 baseparen, dus 1% van het erfelijk materiaal. Het verschil tussen mensen en muizen is ongeveer 15%.

Ongeveer een decennium geleden is besloten een poging te doen al het erfelijk materiaal van de mens in kaart te brengen. Dit Humane Genoom Project heeft een wetenschappelijke revolutie veroorzaakt binnen de biologie en biomedische wetenschappen, die ook langzaam doordringt binnen de psychiatrie, de psychologie en de sociale wetenschappen. Het is algemeen geaccepteerd dat verschillen in



Figuur 3. Structuur van een DNA-molecuul.



Figuur 4. Foto van een DZ- (links) en een MZ-tweeling.

erfelijke aanleg samenhangen met zichtbare verschillen in anatomische en lichamelijke kenmerken. Kunnen verschillen in erfelijke aanleg ook samenhangen met verschillen in normaal en afwijkend gedrag? Is er een reden waarom lichamelijke kenmerken wel en mentale eigenschappen niet beïnvloed zouden worden door erfelijke aanleg?

In dit overzicht wil ik u het een en ander vertellen over de invloed van genen op gedrag. Ik doe dat met een aantal voorbeelden uit ons eigen tweelingenonderzoek aan de Vrije Universiteit. Dit onderzoek concentreert zich op een drietal terreinen:

- onderzoek naar hersenstructuur, hersenfuncties en cognitie,
- onderzoek naar het ontstaan van gedragsproblemen, psychopathologie en verslaving,
- en ten derde onderzoek naar stress- en hart- en vaatziekten.

Centraal in dit onderzoek staat de vraag naar het ontstaan van individuele verschillen en naar het verband tussen individuele verschillen in gedragskenmerken en in fysiologische parameters.

In het humane onderzoek naar de oorzaak van individuele verschillen wordt veel gewerkt met tweelingen. Door het gedrag van een- en twee-eiige tweelingen met elkaar te vergelijken kan worden berekend in hoeverre variatie in dat gedrag samenhangt met verschillen in erfelijke aanleg. Eeneiige, of monozygote (MZ)

tweelingen zijn genetisch identiek (zie figuur 4). Ze ontstaan nadat een bevruchte eicel zich in een vroeg stadium (om nog steeds niet opgehelderde redenen) in twee, afzonderlijke, gelijke vruchten deelt die zich van elkaar losmaken. Dit leidt tot 2 (of in zeldzame gevallen meerdere) afzonderlijke individuen met hetzelfde genotype.

Twee-eiige, of dizygote (DZ) tweelingen ontstaan als twee of meerdere eicellen gelijktijdig worden bevrucht (door respectievelijk twee of meerdere verschillende zaadcellen). DZ-tweelingen zijn genetisch net zo verwant als ‘gewone’ broers en zusters en hebben gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal gemeen. De vergelijking van de overeenkomsten tussen MZ- en DZ-tweelingen geeft een eerste indicatie van het belang van genetische factoren. Als MZ-tweelingen meer op elkaar lijken dan DZ-tweelingen (als hun grotere overeenkomst in genotype leidt tot een grotere overeenkomst in fenotype) spelen genetische factoren een rol bij het ontstaan van dat fenotype. Merk op dat het onderzoeken van overeenkomsten van bijvoorbeeld ouders en kinderen, of broers en zusters, wel kan uitwijzen dat er voor een bepaalde eigenschap familiale overeenkomsten zijn, maar niet of deze samenhangen met het opgroeien in een gemeenschappelijke gezinsomgeving dan wel met genetische verwantschap.

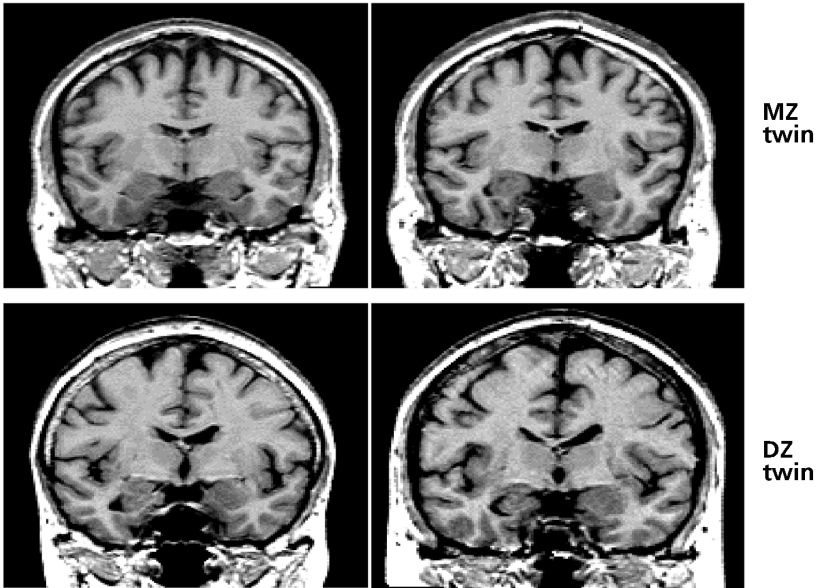
Om grootschalig gedragsgenetisch onderzoek te kunnen doen, is bij de afdeling Biologische Psychologie van de VU het Nederlands Tweelingen Register (NTR) opgericht. Er staan bij het register meer dan 28000 twee- en meerlingparen ingeschreven (tabel 1). Een groot deel is jonger dan 13 jaar en werd kort na de geboorte aangemeld door hun ouders. De namen en adressen van oudere tweelingen zijn grotendeels verkregen dankzij samenwerking met de burgerlijke stand.

Tabel 1. Op 1 mei 2000 telde het NTR 21 176 families met een jonge tweeling of meerling, die meestal kort na de geboorte zijn ingeschreven door de ouders. Daarnaast waren er 7236 families met een twee- of meerling ouder dan 14 jaar.

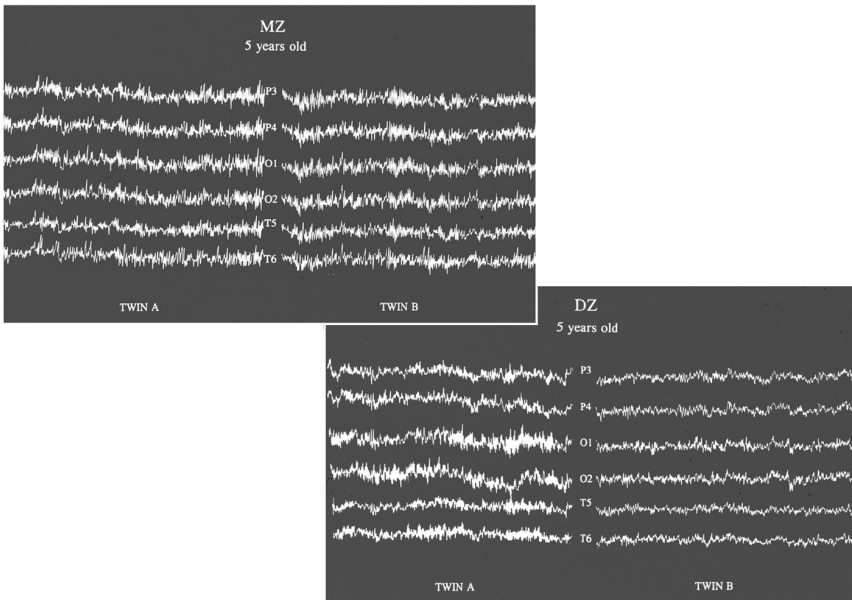
Naast de gezinnen met een tweeling komen er in het NTR ook families met meerdere tweelingen en meerlingen voor:

	Jonge tweelingen	Oudere tweelingen
families met één tweeling	20.644	7.153
families met 2 tweelingen	136	46
families met 3 tweelingen	1	1
families met een drieling	384	36
families met een twee- en een drieling	3	-
families met een vierling	6	-
families met een vijfling	2	-

Bovendien zijn 2527 broers en zusters van oudere tweelingen ingeschreven.



Figuur 5. Magnetic resonance imaging-hersenscan gemaakt bij de afdeling Biologische Psychiatrie van de Universiteit Utrecht. Het bovenste tweelingpaar is eeneiig (en heeft dus een identieke genetische aanleg), het onderste paar is twee-eiig.



Figuur 6. Electro-encefalogrammen (EEG) van eeneiig MZ- (bovenste) en twee-eiig DZ- (onderste registratie) tweelingen.

Uit dit register kunnen steekproeven worden getrokken van groepen tweelingfamilies die meedoen aan bijvoorbeeld neuropsychologisch onderzoek. Volwassen tweelingen en hun broers en zusters participeren op dit ogenblik in een project waarbinnen gekeken wordt naar de structuur van de hersenen, naar hersenfuncties, informatieverwerking en intelligentie. In figuur 5 ziet u een opname van de structuur van de hersenen van 2 leden van een eeneiig en van een twee-eiig paar.

In de structuur van de hersenen bij het bovenste paar, dat eeneiig is en dus een identieke genetische aanleg heeft, zijn grotere overeenkomsten te zien dan bij het onderste paar, dat twee-eiig is. Bij grote groepen tweelingen van verschillende leeftijden, waaronder ook dezelfde tweelingen die participeren in het MRI-onderzoek, wordt in het VU-laboratorium de hersenfunctie gemeten met behulp van registratie (aan de buitenkant van de schedel) van de elektrische activiteit van de hersenen. In figuur 6 is voor een paar 5-jarige een- en twee-eiige tweelingen de registratie weergegeven van de elektrische achtergrondactiviteit van de hersenen, zoals gemeten met een elektro-encefalogram (EEG). Duidelijk zijn de verschillen tussen individuen en de grote mate van gelijkheid binnen met name het MZ-tweelingpaar. Wanneer de gegevens van alle tweelingparen die meededen aan dit onderzoek simultaan worden geanalyseerd, blijkt dat, net als dat het geval was bij hersenstructuur, ook de variatie in elektrische hersenactiviteit grotendeels bepaald wordt door erfelijke factoren. Wordt deze sterke genetische bepaaldheid van hersenstructuur en functie, ook weerspiegeld in een sterke genetische bepaaldheid van cognitieve functies, zoals bijvoorbeeld gemeten met een intelligentietest? Uit het NTR-onderzoek blijkt, dat het antwoord op deze vraag sterk afhangt van de leeftijd. In figuur 7 is te zien hoe de erfelijkheid van IQ (gesymboliseerd door heridity-kwadraat, h^2) toeneemt bij het ouder worden.

Erfelijkheid wordt uitgedrukt in een getal tussen 0 en 100%. Een eigenschap die niet wordt beïnvloed door genetische aanleg heeft een erfelijkheid van 0; een eigenschap waarvan de variatie uitsluitend wordt bepaald door het genotype heeft een erfelijkheid van 100%. IQ is herhaald gemeten bij 5- tot 12-jarigen, bij 16- en 18-jarige tweelingen en bij volwassenen van gemiddeld 28 en 50 jaar. De erfelijkheid van het IQ neemt sterk toe bij het ouder worden. Op de kinderleeftijd speelt het ouderlijk milieu een belangrijke rol bij het verklaren van individuele verschil-

IQ	5 - 7 - 10 - 12 / 16 - 18 / 28 / 50	jaar
h^2	30 - 40 - 60 - 60 / 62 - 82 / 85 / 80	%

Figuur 7. Erfelijkheid van IQ (h^2) in relatie tot de leeftijd van de onderzochte persoon.

len in intelligentie, maar naarmate kinderen opgroeien wordt de eigen erfelijke aanleg steeds belangrijker, ten koste van de invloed van het ouderlijk milieu.

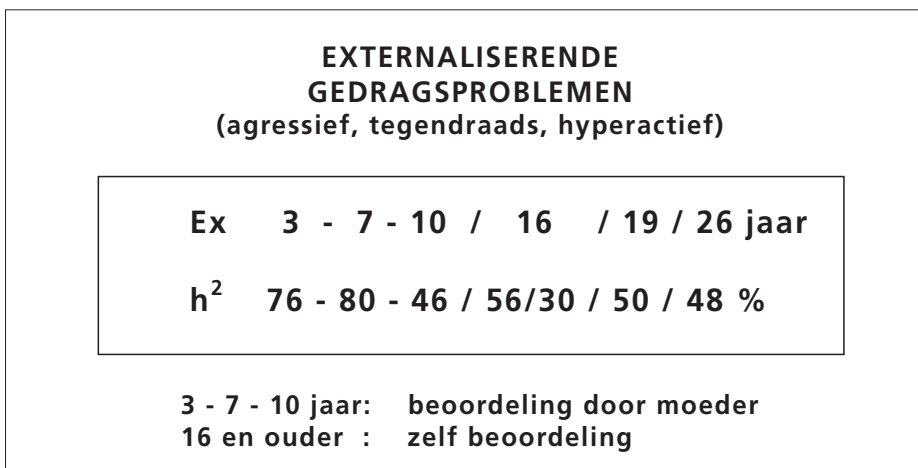
Intelligentie is een stabiele trek: Iemands huidig IQ is een goede voorspeller van zijn latere IQ. Het blijkt dat deze stabiliteit ontstaat omdat dezelfde genen het IQ blijven beïnvloeden als kinderen opgroeien. Uit longitudinaal onderzoek blijkt dat op verschillende leeftijden dezelfde genen tot expressie komen. De toename in h^2 ontstaat omdat de invloed van deze genen toeneemt.

Bij alle tweelingen die staan ingeschreven bij het Nederlands Tweelingen Register worden iedere 2 jaar gegevens verzameld. Bij jonge tweelingen wordt beide ouders, en sinds kort ook leerkrachten, gevraagd het gedrag van de kinderen te beoordelen met vragenlijsten.

De Child Behavior Checklist (CBCL), is een veelgebruikte vragenlijst om het voorkomen van emotionele en gedragsproblemen bij kinderen te inventariseren. Aan ouders van Nederlandse tweelingen wordt deze lijst voorgelegd als de kinderen 3, 7, 10 en 12 jaar oud zijn. Op deze manier ontstaat een groot, longitudinaal databestand met informatie over de ontwikkeling van meer dan 40000 Nederlandse kinderen.

Bij de adolescente en volwassen tweelingen worden eveneens om de 2 jaar gegevens verzameld over onder meer hun gezondheid, persoonlijkheid, angst en depressie, sportparticipatie en het gebruik van alcohol en nicotine. Aan dit onderzoek nemen naast de tweelingen zelf, ook hun broers en zusters en hun ouders deel. De eerste meting bij de volwassen tweelingen vond plaats in 1991, de vijfde meting in 2000.

Bij zowel de jonge als de oudere tweelingen wordt onderzoek gedaan naar het ontstaan van gedragsproblemen en psychopathologie. Daarbij wordt gekeken naar



Figuur 8. Erfelijkheid van externaliserende klachten als functie van leeftijd.

**INTERNALISERENDE
GEDRAGSPROBLEMEN**
(angstig, depressief, teruggetrokken)

In	3	-	7	-	10	/	16	/	19	/	26	jaar
h^2	70	-	60	-	33	/	54	/	46	/	60	%

3 - 7 - 10 jaar: beoordeling door moeder
16 en ouder : zelf beoordeling

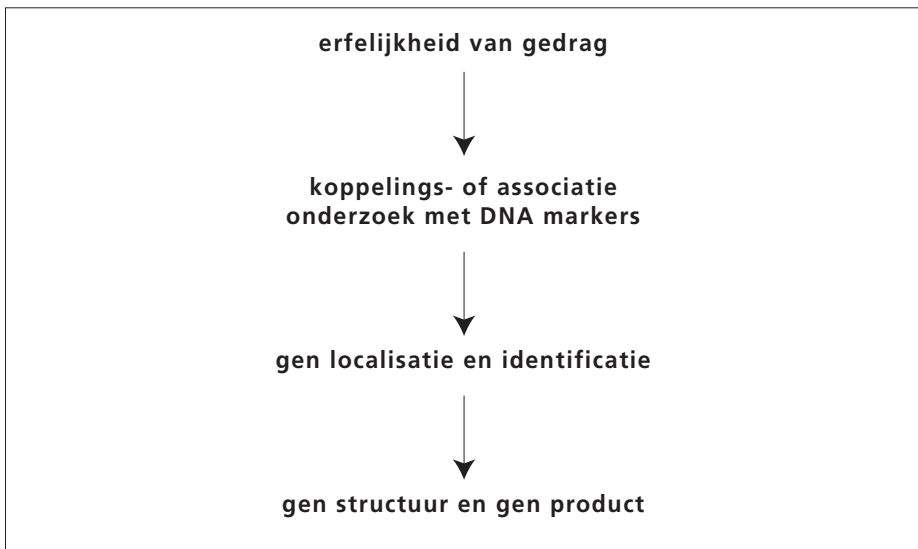
Figuur 9. Erfelijkheid van internaliserende klachten als functie van leeftijd.

Externaliserende problemen zoals agressie en hyperactiviteit en naar Internaliserende problemen zoals depressief en teruggetrokken gedrag. Enkele resultaten uit dit onderzoek staan in figuur 8 en 9 samengevat.

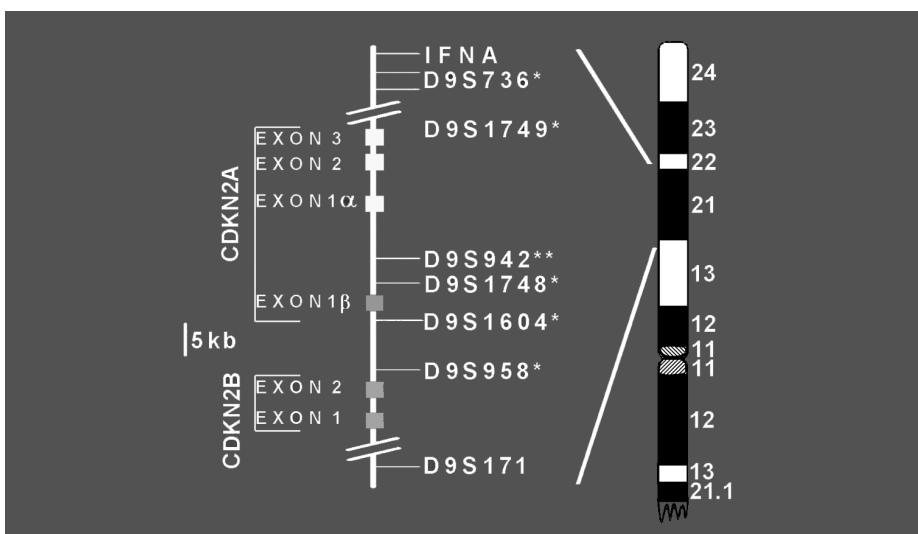
Het valt op dat voor beide soorten gedragsproblemen de erfelijkheid (weer gesymboliseerd door h^2) hoog is bij 3-jarigen. Daarna neemt de invloed van erfelijke aanleg af tot rond de 50% bij volwassenen. Op vrijwel iedere leeftijd blijft erfelijke aanleg dus de belangrijkste determinant van gedragsproblemen. Een ander belangrijk resultaat is dat de invloed van ouderlijk milieu en opvoeding vrijwel afwezig is bij 3-jarigen en in belang lijkt toe te nemen bij 7- en 10-jarigen.

De sterke mate van erfelijkheid voor Internaliserende klachten, was aanleiding om, in eerste instantie bij volwassenen, te beginnen met moleculair-genetisch onderzoek, waarin wordt gezocht naar de locatie van genen die angst en depressie beïnvloeden (zie figuur 10).

Om genen te vinden voor angst en depressie, wordt bij groepen verwanten, in dit onderzoek bij broers en zusters, een groot aantal DNA-merkers gemeten. Merkers zijn stukken DNA met een bekende volgorde van baseparen, waarvan precies bekend is op welk chromosoom ze liggen. Bovendien komen van merkers verschillende varianten voor. In figuur 11 staat een stuk van een chromosoom afgebeeld, met daarop aangeven welke bekende merkers daar gelokaliseerd zijn. Gespecialiseerde laboratoria kunnen deze, vaak betekenisloze merkers, meten bij grote groepen familieleden. In genetisch koppelingsonderzoek wordt binnen families de overerving van dergelijke merkers met de mate van depressie gevolgd. Als vaker dan op grond van toeval het geval zou zijn, binnen een familie een bepaalde DNA-merkervariant overerft met depressieve klachten, ligt de merker waarschijnlijk dicht in de buurt van een depressie-gen. Omdat de bijdragen van afzonderlijke



Figuur 10. Onderzoekslijn voor de opsporing van de genetische basis van erfelijk gedrag.



Figuur 11. 'Landkaart' van DNA-markers op chromosoom 9.

Dit soort kaarten wordt gebruikt bij het toepassen van markers in koppelingsonderzoek, waarin wordt gezocht naar gebieden in het DNA waar genen liggen die invloed hebben op een bepaalde ziekte of eigenschap. Helemaal rechts staat een stuk van het chromosoom afgebeeld, met daarnaast de namen van de markers die op dat deel van het chromosoom liggen. Binnen het 'gemerkte' gebied liggen 2 genen. Gen CDKN2A is een gen dat een rol speelt bij het ontstaan van melanoom. Exonen zijn coderende stukken van het gen. Tussen de exonen in bevinden zich ook markers.

A Simple Genetic Basis for a Complex Psychological Trait in Laboratory Mice

Jonathan Flint,* Robin Corley, John C. DeFries, David W. Fulker,
Jeffrey A. Gray, Stacey Miller, Allan C. Collins

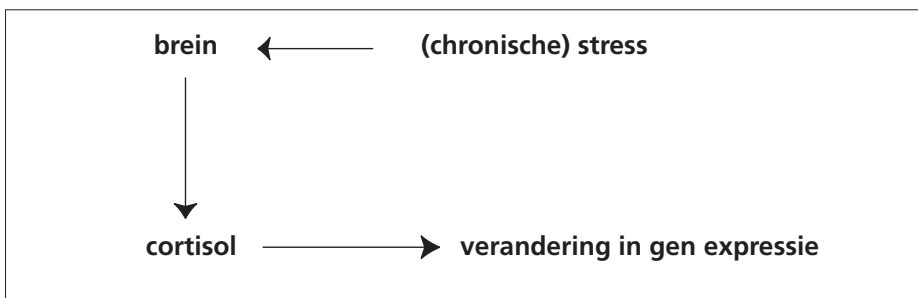
Psychological traits are commonly inferred from covariation in sets of behavioral measures that otherwise appear to have little in common. Emotionality in mice is such a trait, defined here by covariation in activity and defecation in a novel environment and emergence into the open arms of an elevated plus maze. Behavioral and quantitative trait analyses were conducted on four measures obtained from 879 mice from an F_2 intercross. Three loci, on murine chromosomes 1, 12, and 15, were mapped that influence emotionality. This trait, inferred from studies of strain, sex, and individual differences in rodents, may be related to human susceptibility to anxiety or neuroticism.

Figuur 12. Titel van het baanbrekende artikel van Flint en medewerkers in Science (1995).

genen aan complexe eigenschappen zoals angst en depressie waarschijnlijk klein is, zijn specifieke onderzoeksstrategieën nodig om deze genen op te sporen.

Een eerste strategie is om te zoeken naar genen in diermodellen. Een paar jaar geleden verscheen in Science een baanbrekende publicatie (figuur 12) van een onderzoek bij muizen naar emotionaliteit. Dit is een trek die goed valt te vergelijken met angstigheid bij de mens. De onderzoekers rapporteerden de locaties op 3 verschillende chromosomen, van merkers die gekoppeld zijn aan emotionaliteit. Dit resultaat is inmiddels een aantal keren gerepliceerd en het is mogelijk om deze bevinding te gebruiken in onderzoek bij de mens, vanwege de reeds eerdergenoemde geringe genetische verschillen tussen muizen en mensen. Ook is goed bekend waar overeenkomstige chromosomale gebieden liggen bij muis en mens.

Twee andere onderzoeksstrategieën die de kansen op het vinden van genen voor complexe eigenschappen doen toenemen, zijn het gebruik van multivariate en/of longitudinale data en het optimaal selecteren van families voor deelname aan onderzoek. In ons project zijn uit een bestand van bijna 3500 tweelingfamilies 400 families geselecteerd waarbij DNA is verzameld. Van ongeveer 2000 mensen moeten daarin 400 merkers worden gemeten, dat wil zeggen totaal 800000 metingen. Het interpreteren van grote hoeveelheden DNA-merker-data en het koppelen van deze gegevens aan de overervingpatronen van het fenotype binnen families, stelt hoge eisen aan bio-informatici en statistici. Zonder krachtige computers, en statistische software die de data interpreteert kan voor complexe eigenschappen geen enkel gen worden gevonden. Op het gebied van de wiskundig-statistische modellen voor de interpretatie van genotype-fenotype-data is nog veel werk te doen. Nederland kan daar met een sterke psychonomische traditie binnen de psychologie veel aan bijdragen.

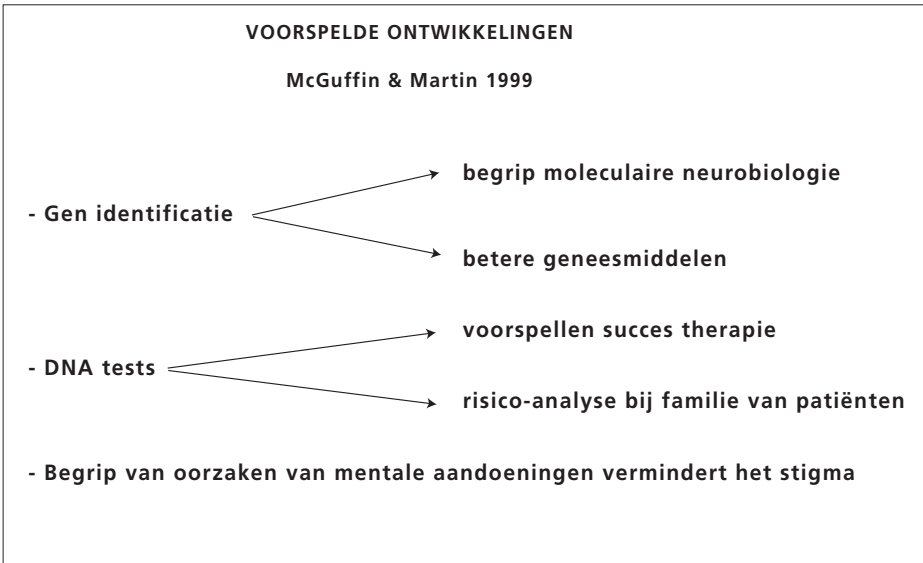


Figuur 13. De rol van het hormoon cortisol bij stress.

De expressie van genen staat net zozeer onder controle van ons gedrag en ons brein, als ons brein en gedrag worden beïnvloed door het genoom. Neem als voorbeeld de wijze waarop hormonen genexpressie kunnen veranderen. Een van die hormonen is cortisol (figuur 13). Cortisol wordt onder meer verhoogd aangemaakt na blootstelling aan langdurige stress. Cortisol kan binden aan receptoren in de cel die zich op hun beurt kunnen binden aan responselementen van bepaalde genen, waardoor de expressie van die genen kan veranderen. Dit mechanisme illustreert hoe stress verandering in genexpressie kan bewerkstelligen. Nu zijn er ook verschillen tussen personen in de reacties op stress: niet iedereen reageert met een even heftige cortisol-reactie op een stressor. In een tweetal projecten onderzoeken wij op dit moment in hoeverre deze individuele verschillen in cortisol-reactiviteit zelf ook weer genetisch bepaald zijn (zie ook de bijdrage van Koolhaas in deze bundel).

Figuur 2 waarop de pijlen lopen van gen naar gedrag is dus incompleet. Het is niet zo dat het brein via hormonen het gedrag stuurt, of dat via hormoonreceptoren het genoom wordt bestuurd, of dat het primaat bij de genen ligt die zorgen voor de aanmaak van hormonen. Er is sprake van een aantal interacterende systemen en niet van één controlecentrum. Het zou dus ook dwaas zijn te spreken van genetisch of biologisch determinisme. Een lichamelijke reactie kan een psychologische oorzaak hebben en een psychologische aandoening een genetische oorzaak.

Het vinden van een genetische component bij bepaalde stoornissen of psychiatrische aandoeningen kan wel belangrijke aanwijzingen opleveren voor verder onderzoek naar fysiologische mechanismen. Het identificeren van menselijke genen zal daarnaast nieuwe mogelijkheden bieden voor ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, voor medicijnen en therapie op maat, voor diagnostiek en toepassingen binnen epidemiologisch en psychologisch onderzoek (figuur 14). Daarnaast is gebleken dat kennis over de genetische oorzaken van mentale en gees-



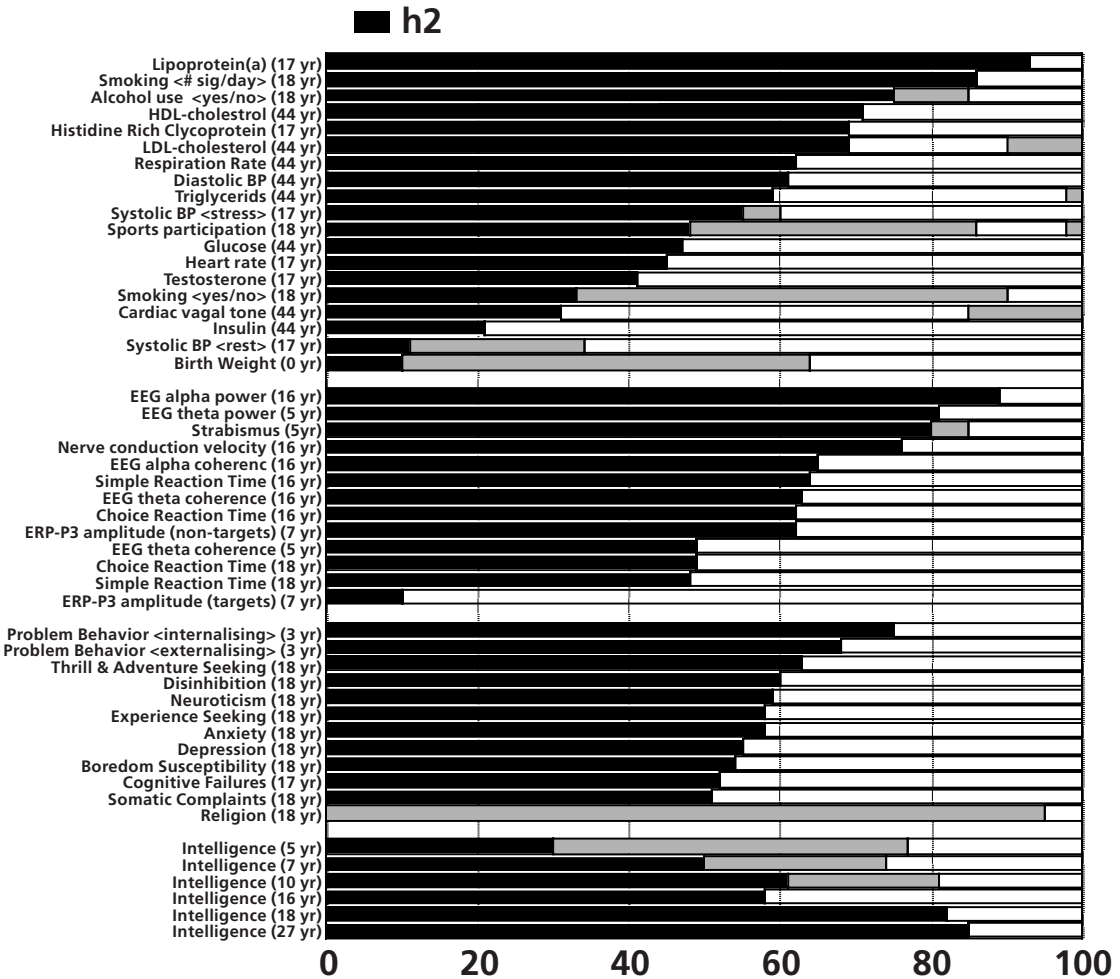
Figuur 14. Door McGuffin en Martin (1999) verwachte ontwikkelingen op grond van de resultaten van het onderzoek naar genen die gedrag beïnvloeden.

telijke problemen heilzaam kan zijn voor de betrokkenen. Het volgende citaat van Ridley (1999) is een schoolvoorbeeld van wetenschappelijk jargon:

“Paradoxically, depathologising
people’s fundamental inclinations
and giving group members permission
to be the way they are seemed to constitute the best
insurance that their self-esteem and interpersonal
effectiveness would improve”

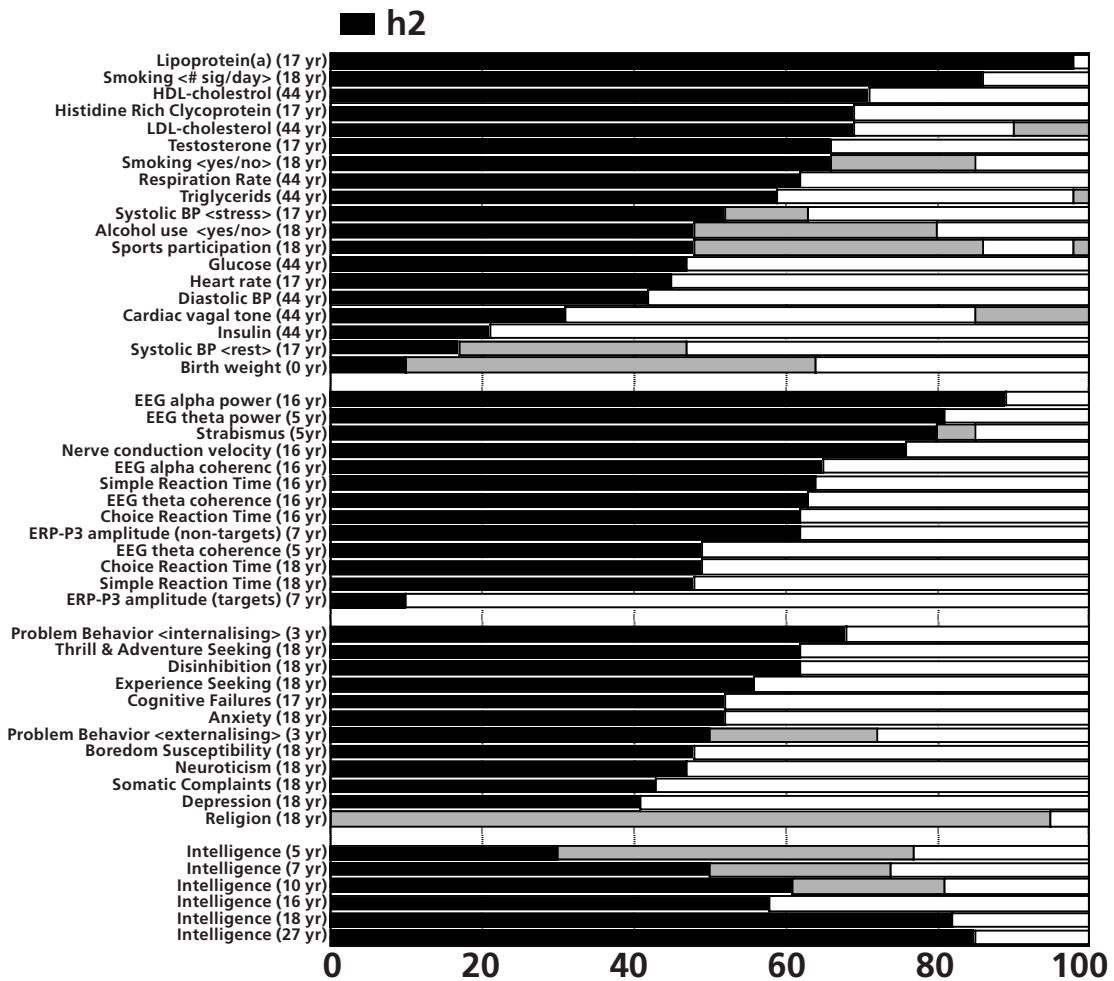
Maar wat er staat is simpel: als je mensen vertelt dat hun extreme verlegenheid een genetische oorzaak kan hebben, lijden ze daar minder onder en functioneren ze beter.

In figuur 15 en 16 wordt een samenvatting gegeven van de belangrijkste resultaten van gedragsgenetisch onderzoek aan de VU bij vrouwelijke en mannelijke tweelingen van verschillende leeftijden. De figuren zijn geordend in 4 brede klassen van eigenschappen: het bovenste blok kan breed worden omschreven als variabelen die samenhangen met risico op cardiovasculaire aandoeningen. Het tweede blok representeert eigenschappen op het gebied van cognitie- en informatieverwerking, het derde blok persoonlijkheid en psychopathologie en het laatste blok de resultaten van klassiek intelligentieonderzoek. Het eerste wat opvalt aan de



Figuur 15. Overzicht van de belangrijkste resultaten van gedragsgenetisch onderzoek bij vrouwelijke tweelingen uitgevoerd aan de Vrije Universiteit. In zwart het percentage erfelijk bepaalde aanleg (h2).

resultaten is dat de mate waarin gedrag wordt beïnvloed door genetische aanleg voor vrijwel alle eigenschappen hetzelfde is voor mannen als voor vrouwen. Ten tweede valt op dat binnen ieder blok de mate waarin eigenschappen genetisch bepaald zijn, sterk kan verschillen. Een van de meest erfelijk bepaalde eigenschappen is het bloedplasma-niveau van lipoproteïnen(a). Meer dan 90% van de verschillen in Lp(a) niveaus (een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten) worden bepaald door erfelijke aanleg. Maar het aantal sigaretten dat iemand rookt blijkt bijna een net zo grote erfelijke component te hebben! (dit geldt overigens



Figuur 16. Overzicht van de belangrijkste resultaten van gedragsgenetisch onderzoek bij mannelijke tweelingen uitgevoerd aan de Vrije Universiteit. In zwart het percentage erfelijk bepaalde aanleg (h2).

niet voor de beslissing om al of niet te gaan roken: hierbij spelen genetische factoren maar een zeer bescheiden rol). Voor veel persoonlijkheidseigenschappen wordt ongeveer de helft van de variatie bepaald door genetische factoren. Voorts valt op dat de mate waarin eigenschappen worden beïnvloed door gezinsfactoren (zoals opvoeding en ouderlijk milieu) in het algemeen zeer gering is. Variatie in IQ bij jonge kinderen laat een grotere invloed van gezinsfactoren zien dan van erfelijke aanleg, maar bij volwassenen is deze invloed verdwenen. We hebben slechts één eigenschap gevonden waarbij erfelijke factoren geen rol lijken te spelen en dat is

‘gelovigheid’. Verschillende aspecten van religiositeit (al dan niet geloven, actieve deelname aan kerkelijke activiteiten) laten bij 18-jarigen geen genetische component zien, maar wel een sterke invloed van het ouderlijk milieu.

Na ruim 10 jaar gedragsgenetisch onderzoek in Nederland is het duidelijk, dat erfelijke aanleg een belangrijke oorzaak is van verschillen in gedrag en waarschijnlijk de belangrijkste determinant van stabiliteit in gedrag. Dit type onderzoek is een zaak van lange adem: idealiter begint het in de wieg (of zelfs prenataal) en gaat het door tot zowel de onderzoeker als de proefpersonen met pensioen zijn. In de praktijk betekent dit, dat longitudinaal onderzoek alleen kan floreren als promovendi kunnen voortbouwen op het werk van hun voorgangers en op de schouders kunnen staan van degenen die deze projecten zijn begonnen.

Het onderzoek in de gedragsgenetica waarvan ik heb geprobeerd een beeld te schetsen, is uniek binnen Nederland. Internationaal gezien is het grootschalige, longitudinale aspect van dit onderzoek bijzonder. Het onderzoek in de gedragsgenetica overstijgt de contouren van de psychologie en is per definitie interdisciplinair. Genetici, biologen, statistici en psychologen moeten samenwerken om de gegevens over gedrag en DNA-merkers te verzamelen en te analyseren. Hopelijk komen er op korte termijn in Nederland voor onderzoekers uit verschillende disciplines faciliteiten om op grote schaal DNA-merkers en kandidaat-genen te meten en te kijken naar genexpressie patronen. Dit type onderzoek vereist de beschikbaarheid van grote aantallen familieleden, waarvoor betrouwbare fenotypische gegevens beschikbaar zijn, zodat optimale selectie voor het vinden van genen mogelijk is. Met het Nederlands Tweelingen Register hebben wij hiertoe een belangrijke stap gezet.

Literatuur

- Flint, J., et al. 1955. A Simple Genetic Basis for a Complex Psychological Trait in Laboratory Mice, *Science* 269, 1432-1435.
- McGuffin, P & N. Martin. 1999. *Behaviour and Genes*, British Medical Journal 319, 37-40.
- Ridley, M. *Genome*. 1999. *The Autobiography of a Species in 23 Chapters*. London: Fourth Estate Ltd.

Publicaties NTR research (Nederlands Tweelingen Onderzoek)

- Baal, G.C.M. van, E.J.C. de Geus & D.I. Boomsma. 1996. Genetic Architecture of EEG Power Spectra in Early Life, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 98, 502-514.
- Baal, G.C.M. van, E.J.C. de Geus & D.I. Boomsma. 1998. Longitudinal Study of Genetic Influences on ERP-P3 during Childhood, *Developmental Neuropsychology* 14, 19-45.

- Beijsterveldt C.E.M. van, et al. 1996. Heritability of Human Brain Functioning as Assessed by Electroencephalography (EEG), *American Journal of Human Genetics* 58, 562-573.
- Boomsma, D.I., et al. 1996. Genetic Analysis of Sex and Generation Difference in Plasma Lipid, Lipoprotein and Apolipoprotein Levels in Adolescent Twins and Their Parents, *Genetic Epidemiology* 13, 49-60.
- Boomsma, D.I. & G.C.M. van Baal. 1998. Genetic Influences on Childhood IQ in 5- and 7-year Old Dutch Twins, *Developmental Neuropsychology* 14, 115-126.
- Boomsma, D.I., et al. 1998. Heritability of Blood Pressure Increases During Mental Stress, *Twin research* 1, 15-24.
- Boomsma, D.I., et al. 2000. Netherlands Twin Family Study of Anxious Depression (NETSAD), *Twin Research*.
- Boomsma, D.I., et al. 1999. Religious Upbringing Reduces the Influence of Genetic Factors on Disinhibition: Evidence for Interaction Between Genotype and Environment, *Twin Research* 2, 115-125.
- Boomsma, D.I. 1998. Twin Registers in Europe; an Overview, *Twin Research* 1, 34-51, 1998.
- Harris, J.A., D.I. Boomsma & P.A. Vernon. 1998. The Heritability of Testosterone: A Study of Dutch Adolescent Twins and Their Parents, *Behavior Genetics* 28, 165-171.
- Koopmans, J.R. & D.I. Boomsma. 1996. Familial Resemblances in Alcohol Use: Genetic or Cultural Transmission?, *Journal of Studies on Alcohol* 57, 19-28.
- Koopmans, J.R., et al. 1999. The Genetics of Smoking Initiation and Quantity Smoked in Dutch Adolescent and Young Adult Twins, *Behavior Genetics* 29, 383-393.
- Koopmans, J.R., et al. 1999. Influence of Religion on Alcohol Initiation: Evidence for Genotype X Environment Interaction, *Behavior Genetics* 29, 445-453.
- Oord, E.J.C.G. van den, F.C. Verhulst & D.I. Boomsma. 1996. A Genetic Study of Maternal and Paternal Ratings of Problem Behaviors in Three-Year-Old Twins, *Journal of Abnormal Psychology* 105, 349-356.
- Oord, E.J.C.G. van den, D.I. Boomsma & F.C. Verhulst. 2000. A Study of Genetic and Environmental Effects on the Co-Occurrence of Problem Behaviors in Three-Year-Old Twins, *Journal of Abnormal Psychology* 109, 360-372.
- Posthuma, D., et al. 2000. Multivariate Genetic Analysis of Brain Structure in an Extended Twin Design, *Behavior Genetics*.
- Rijsdijk, F.V. & D.I. Boomsma. 1997. Genetic Mediation of the Correlation Between Nerve Conduction Velocity and IQ, *Behavior Genetics* 27, 87-98.
- Snieder, H., L.J.P. van Doornen & D.I. Boomsma. 1997. Age-Dependency of Gene Expression for Plasma Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins, *American Journal of Human Genetics* 60, 638-650.

- Snieder, H., et al. 1999. A bivariate Genetic Analysis of Fasting Insulin and Glucose, *Genetic Epidemiology* 16, 426-446.
- Valk, J.C. van der, et al. 1998. Quantitative Genetic Aanalysis of Internalizing and Externalizing Problems in a Large Sample of 3-Year-Old-Twins, *Twin Research* 1, 25-33.