

Waarom de appel vaak niet ver van de boom valt

De invloed van genen en omgeving op de ontwikkeling van een kind

Eveline L. de Zeeuw, Catharina E.M. van Beijsterveldt en Dorret I. Boomsma

Nederlands Tweelingen Register
Afdeling Biologische Psychologie
Vrije Universiteit Amsterdam
Van der Boechorststraat 1
1081 BT Amsterdam
e-mail: el.de.zeeuw@vu.nl
telefoon: 020-5982724

Nature en nurture

Erfelijke aanleg, omgeving en ervaringen dragen allemaal bij aan de verschillen tussen kinderen in lichamelijke, cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling. Het is bijna nooit óf de genetische aanleg óf de omgeving die bepaalt hoe kinderen zich ontwikkelen, maar een complex samenspel tussen ‘nature’ (genen) én ‘nurture’ (omgeving). Voor sommige eigenschappen is genetica de belangrijkste factor om verschillen tussen kinderen te verklaren (lichaamslengte) terwijl bij andere eigenschappen (IQ bij jonge kinderen) omgeving de belangrijkste verklaring is. Er zijn maar weinig eigenschappen waarbij genetische aanleg geen enkele rol speelt. De invloed van de genetische aanleg (genotype) kan echter verschillen van kind tot kind en per ontwikkelingsgebied. Deze invloed is onder andere afhankelijk van de leeftijd van het kind, het geslacht, de omgeving en de familieomstandigheden waarin hij of zij opgroeit. Als de expressie van genetische aanleg bijvoorbeeld afhankelijk is van de leeftijd van het kind dan wordt dit genotype-leeftijd interactie genoemd (gen-omgevingsinteractie).

De omgeving waarin kinderen zich bevinden heeft mede invloed op hun ontwikkeling en bepaalt soms ook in hoeverre genetische aanleg de ontwikkeling kan beïnvloeden. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen invloeden uit de omgeving die gedeeld worden door kinderen die in hetzelfde gezin opgroeien en invloeden uit de omgeving die uniek zijn voor een kind. Bij gedeelde omgeving moet worden gedacht aan alle invloeden die kinderen uit een gezin op meer op elkaar doen lijken dan op kinderen die opgroeien in verschillende gezinnen. Mogelijkheden hiervoor zijn opvoeding, buurt, eet- en slaapgewoonten van een gezin. Unieke omgevingsinvloeden zijn gedefinieerd als invloeden die kinderen van elkaar doen verschillen ook al groeien ze op in hetzelfde gezin. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan eigen ervaringen, vriendjes en vriendinnetjes, maar ook aan een ingrijpende gebeurtenis, zoals ziekte of een ongeluk, wat het ene kind is overkomen en niet het andere. Ook meetfouten vallen hieronder.

Het is niet mogelijk om de omgeving of het genotype van kinderen te veranderen om te zien wat dit betekent voor hun ontwikkeling. Om meer te weten te komen over de invloed van omgeving wordt daarom vaak gekeken of karakteristieken uit de omgeving samengaan met eigenschappen van het kind. Bijvoorbeeld, als blijkt dat kinderen met ouders die hen veel prijzen minder gedragsproblemen hebben, wordt er geconcludeerd dat deze positieve opvoedingsstijl verantwoordelijk is voor het goede gedrag van het kind. Dit verband zegt echter niets over oorzaak en gevolg en ook de invloed van genen wordt hier buiten beschouwing gelaten. Het is mogelijk dat het genotype van het kind de positieve reacties van

de omgeving 'uitlokt'. Misschien krijgen kinderen die niet de genetische aanleg hebben voor gedragsproblemen wel meer positieve aandacht van hun ouders. Als we willen vaststellen welke omgevingsfactoren van belang zijn voor de ontwikkeling van kinderen en hoe groot de invloed is van deze factoren dan is dit dus altijd lastig omdat genen een deel van de samenhang kunnen verklaren.

Adopties en tweelingen

Om na te gaan welke invloed genen en omgeving kunnen hebben op de ontwikkeling van kinderen kan naar adoptiegezinnen gekeken worden. Een geadopteerd kind groeit het op in een andere omgeving dan zijn of haar biologische ouders. De overeenkomsten tussen de biologische ouders en het kind zijn in dat geval alleen toe te schrijven aan hun gedeelde genen. Wanneer er overeenkomsten zijn tussen de adoptieouders en het kind zal dit juist de invloed zijn geweest van de omgeving (zolang er geen sprake is van selectieve plaatsing). Adopties zijn echter relatief zeldzaam en adoptiegezinnen zijn wellicht niet representatief voor de algemene bevolking. Daarom is uiteindelijk het tweelingonderzoek één van de meest gebruikte methoden geworden om onderzoek te doen naar de invloed van genen en omgeving op verschillen in gedrag en andere eigenschappen. Tweelingen worden geboren in alle lagen van de bevolking en zijn vaak ook iets vaker dan gemiddeld bereid om mee te doen aan onderzoek¹.

Het tweelingonderzoek gaat terug naar Sir Francis Galton, die al ongeveer 125 jaar geleden doorhad dat tweelingen hem konden helpen bij het vinden van een verklaring voor de verschillen tussen mensen in intelligentie. Later kwamen anderen er achter dat dit mogelijk is door het feit dat er twee soorten tweelingen bestaan. Eeneiige of monozygote (MZ) tweelingen worden geboren als een eicel van de moeder zich, om nog steeds onbekende redenen, binnen een paar dagen na de bevruchting in tweeën splitst. Als gevolg van deze splitsing zijn eeneiige tweelingen genetisch (vrijwel) identiek en zijn daarom ook altijd van hetzelfde geslacht. Twee-eiige of dizygote (DZ) tweelingen ontstaan wanneer, na een dubbele ovulatie, beide eicellen bevrucht worden. Deze tweelingen zijn genetisch gezien net zo verwant als gewone broers en zussen en hebben gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk. Maar wat hen anders maakt dan gewone broers en zussen is dat ze onder dezelfde omstandigheden geboren zijn.

Genen hebben een invloed op een eigenschap wanneer eeneiige tweelingen meer op elkaar lijken dan twee-eiige tweelingen. Twee-eiige tweelingen zijn namelijk een perfecte

groep om de eeneiige tweelingen mee te vergelijken. Ze deelden net als eeneiige tweelingen prenatale omstandigheden, hebben dezelfde leeftijd, en groeien op in dezelfde omgeving met dezelfde ouders en in hetzelfde sociaal economische milieu. Over het algemeen geldt dat, hoe groter het verschil tussen de overeenkomsten tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen, hoe groter de invloed van genen. Wanneer eeneiige tweelingen net zoveel op elkaar lijken als twee-eiige tweelingen dan heeft vooral de gedeelde omgeving invloed.

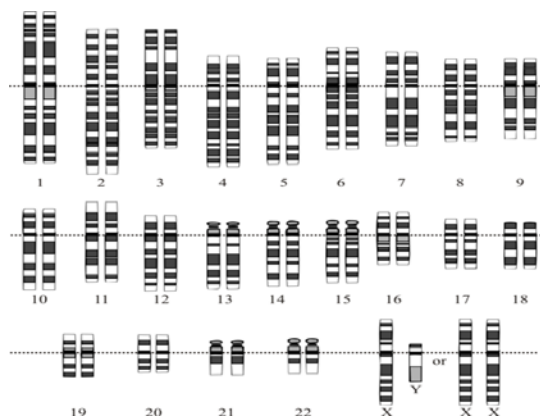
Met tweelingonderzoek kan worden geschat wat de erfelijkheid van een eigenschap is. Dit betekent dat bepaald kan worden hoeveel genen relatief gezien bijdragen aan de verschillen tussen kinderen in een bepaalde populatie en tijd en hoeveel invloed de omgeving heeft. Het verschil in lengte tussen het ene en het andere kind komt voor een groot deel doordat het ene kind genen heeft die hem lang maken en verder doordat hij is opgegroeid in een omgeving waarin die genen tot expressie konden komen. Dit maakt dat de erfelijkheid van een eigenschap als lengte kan verschillen tussen bevolkingsgroepen of generaties. Als er weinig variatie is in omgeving, zoals op dit moment het geval is in Nederland voor omgevingsfactoren die lichaamslengte beïnvloeden, dan heeft omgeving bijna geen invloed op verschillen in lengte en bepalen de genen hoe lang kinderen zijn. Hetzelfde geldt ook voor bijvoorbeeld schoolprestaties. Tweelingonderzoek liet zien dat het politieke besluit om de mogelijkheden tot het volgen van onderwijs gelijk te trekken tot gevolg had dat genen meer invloed kregen op opleidingsniveau. Iedereen kreeg namelijk dezelfde kansen waardoor alle genen optimaal tot expressie konden komen².

Er zijn een aantal andere toepassingen van het tweelingonderzoek, waarmee specifieke vragen beantwoord kunnen worden. Een voorbeeld hiervan is het vergelijken van eeneiige tweelingparen die genetisch identiek zijn en waarvan één van de kinderen blootgesteld is aan een bepaalde risicofactor en het andere kind niet (discordante tweelingen). Wanneer de vraag bijvoorbeeld is of narcose een negatieve invloed heeft op de cognitieve ontwikkeling kan gekeken worden of het ene kind van het tweelingpaar dat onder narcose is geweest minder goed presteert op school dan het kind zonder. Door de vergelijking te maken in eeneiige tweelingen kunnen verschillen niet verklaard worden door genetische verschillen of door gedeelde omgevingsfactoren. Wanneer blijkt dat het kind met narcose slechter presteert op school dan het kind zonder narcose dan is een oorzakelijke verklaring waarschijnlijk. De prestaties op school blijken niet te verschillen tussen het kind van het tweelingpaar dat onder narcose is geweest en het andere kind dat niet onder narcose is geweest. Beide kinderen doen het echter slechter op school dan tweelingen waarvan geen van beide kinderen onder narcose

is geweest. Een onderliggende reden (zoals medische problemen) van de narcose is waarschijnlijk ook de oorzaak van de slechtere schoolprestaties en niet de narcose³.

Het zoeken naar genen

De bijdrage van genen aan verschillen tussen kinderen en jongeren in intelligentie en veel vormen van psychopathologie staat inmiddels vast. De volgende vraag is of het mogelijk is deze genen te identificeren. Als de aanwezigheid van één variant van een gen tot gevolg heeft dat een kind een afwijking ontwikkelt, wordt vaak gesproken van monogenetische overerving. Deze aandoeningen ontstaan relatief vaak door spontane veranderingen in het DNA (mutaties). Dit is bijvoorbeeld het geval bij sommige vormen van verstandelijke beperkingen. Bij de overerving van bijna alle complexe eigenschappen, zoals intelligentie en psychopathologie, zijn er echter veel meer genen in het spel. Genetische aanleg wordt gevormd door vele genen waarvan de meeste genen ieder afzonderlijk een (zeer) kleine invloed hebben. De optelsom van alle genetische en omgevingsinvloeden leidt tot een bepaalde uitkomst voor een eigenschap of stoornis (fenotype).



Een cel in het menselijk lichaam bevat 22 paar chromosomen plus een paar geslachtschromosomen XY (jongens) of XX (meisjes).

Chromosomen, bestaande uit DNA, zijn de dragers van de erfelijke informatie (zie figuur). De ene helft van onze chromosomen erven we van onze moeder en de andere helft van onze vader. In totaal liggen op deze chromosomen ongeveer 22.000 genen. De volgorde van de basenparen in het DNA bevat de code die nodig is om de ribosomen in de cel eiwitten te laten maken. Lang werd gedacht dat een gen zorgde voor de aanmaak van slechts één eiwit. De laatste tijd is duidelijk geworden dat veel genen op verschillende manieren afgelezen kunnen worden waardoor ze voor meerdere soorten eiwitten kunnen coderen. Een belangrijk deel van alle genen maakt eiwitten waarmee andere genen aan en uit gezet kunnen worden. Genen reguleren dus allerlei functies en de verschillen in DNA volgorde tussen twee willekeurige individuen bepalen mede de verschillen in een fenotype. De verschillen op DNA

niveau zijn kleiner tussen familieleden dan tussen ongerelateerde mensen, aangezien zij een deel van hun DNA hebben geërfd van hun gemeenschappelijke voorouders. Van deze verwantschappen tussen familieleden, tweelingen, ouders en kinderen of verdere familieleden maakt de genetische epidemiologie gebruik.

Voor het opsporen van de genen die invloed hebben op bepaalde stoornissen en aandoeningen of op verschillen in de normale ontwikkeling kan gebruik worden gemaakt van koppelingsonderzoek en genetische associatiestudies. Bij koppelingsonderzoek wordt de overerving van een verschillen in volgorde in het DNA binnen families vergeleken met verschillen in de aanwezigheid van een kenmerk (bijv. een ziekte of gedragsproblemen). Er wordt gekeken of broers en zussen met dezelfde informatie in hun DNA meer op elkaar lijken dan broers en zussen die verschillende DNA varianten hebben gekregen van hun ouders. Associatieonderzoek kan worden gedaan binnen families of binnen grote groepen ongerelateerde deelnemers. Hierbij wordt gekeken of in de bevolking veel voorkomende varianten van een locatie op het DNA vaker te vinden zijn bij patiënten dan bij gezonde mensen of bij mensen die hoog versus laag scoren op een bepaald fenotype. Zowel koppelings- als associatieonderzoek kan over de gehele DNA volgorde (genoombreed) worden uitgevoerd. Bij genetisch associatieonderzoek worden honderdduizenden tot miljoenen varianten getest, wat betekent dat gewerkt moet worden met zeer strenge afspraken met betrekking tot significantie van de associatie.

Samenspel genen en omgeving

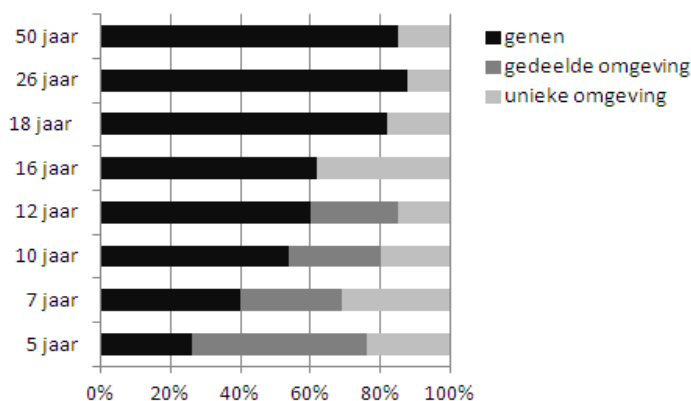
De invloed van genen is, in meer of mindere mate, afhankelijk van de omgeving waarin ze tot expressie moeten komen. Omgekeerd kan ook de invloed van de omgeving afhankelijk zijn van het genotype van het kind. Als een slim kind onderwijs wordt onthouden dan kan het genotype voor intelligentie niet optimaal tot expressie komen of omgekeerd, als een minder sportief kind door zijn ouders naar voetbal wordt gestuurd zal het nooit een Johan Crujff worden. Daarnaast kunnen genen ook de omgeving beïnvloeden waarin kinderen zich bevinden of waartoe ze zich aangetrokken voelen. Ouders geven bijvoorbeeld naast een deel van hun genen ook hun omgeving door aan hun kinderen (passieve gen-omgevingscorrelatie). Een kind met hoogopgeleide ouders erft hun genen en groeit waarschijnlijk op in een omgeving met een grotere verscheidenheid aan kranten en boeken. Een derde mogelijkheid is dat een correlatie tussen genotype en omgeving ontstaat door de manier waarop anderen reageren op een kind met een bepaalde erfelijke aanleg (reactieve gen-omgevingscorrelatie).

Een kind dat van nature leergierig is en veel vragen stelt wordt door de leerkracht waarschijnlijk gestimuleerd met extra werk. Ten slotte kan het zijn dat een kind een bepaalde omgeving zelf uitkiest op basis van zijn of haar persoonlijke voorkeur (actieve gen-omgevingscorrelatie). Een kind dat van lezen houdt zal op zoek gaan naar boeken terwijl een kind dat verlegen is niet snel een grote rol in de schoolmusical zal kiezen⁵.

Cognitie

Intelligentie

Genen kunnen intelligentie bijvoorbeeld beïnvloeden doordat bepaalde varianten van genen er voor zorgen dat een kind makkelijker nieuwe informatie kan onthouden of zich concentreren. Omgevingsfactoren die de ontwikkeling van de intelligentie van een kind kunnen bevorderen zijn onder andere de mate waarin een kind toegang heeft tot kennis of het belang dat een gezin belang gehecht aan leren. Intelligentie wordt vaak gemeten met gestandaardiseerde tests waarbij een intelligentie quotiënt (IQ) wordt berekend. Opvallend is dat de overeenkomst tussen de resultaten op een IQ test van volwassen eeneiige tweelingen nagenoeg gelijk is aan de overeenkomst in resultaten wanneer dezelfde personen de test meerdere keren maken. Over het algemeen lopen schattingen voor de erfelijkheid van IQ uiteen van 40 procent bij kleuters, tot 60 procent bij kinderen op de basisschool en tot wel 80 procent bij volwassenen (zie figuur 1)⁶. Dit geldt zowel voor performale als verbale intelligentie. In tegenstelling tot bij volwassenen wordt intelligentie op jonge leeftijd dus nog in belangrijke mate verklaard door gezinsomgeving, de zogenaamde gedeelde omgeving.



Figuur 1. *De bijdrage van genen en omgeving aan de verschillen in IQ gemeten bij Nederlandse tweelingen van verschillende leeftijden.*

De afname en de rol van de gedeelde omgeving kan samenhangen met een grotere zelfstandigheid van kinderen als ze naar school gaan en het feit dat ouder wordende kinderen steeds minder tijd thuis doorbrengen. Voor de toename van de rol van de genen zijn verschillende elkaar wellicht aanvullende verklaringen. Nieuwe genen kunnen belangrijk

worden en tot expressie komen tijdens de ontwikkeling. Een andere mogelijkheid is dat een klein verschil in gedrag veroorzaakt door genen op jonge leeftijd kan zorgen voor grote effecten op latere leeftijd. Deze verklaring lijkt met name bij IQ de belangrijkste te zijn. Doordat kinderen op basis van hun genetische aanleg steeds op zoek blijven naar de omgeving die het beste bij hen past, worden de genetische verschillen als het ware uitvergroot.

In de afgelopen jaren is geprobeerd om te achterhalen welke genen van belang zijn voor intelligentie. Vastgesteld is dat er zeer veel verschillende genen zijn die allemaal een kleine bijdrage leveren waardoor het niet eenvoudig is om te bepalen welke genen een rol spelen. Tot nu toe is het niet gelukt om zonder twijfel een gen te vinden met invloed op de intelligentie van gezonde mensen. Eén van de meest overtuigende bevindingen is dat het CHRM2-gen samengaat met verschillen in intelligentie. De functie van dit gen in het menselijk brein is echter nog niet bekend. Er zijn al wel ongeveer 300 genen gevonden die geassocieerd zijn met een verstandelijke beperking⁷.

Verstandelijke beperkingen

Genen en omgeving hebben niet alleen een invloed op de normale cognitieve ontwikkeling, maar zijn in veel gevallen ook de oorzaak van een verstoorde cognitieve ontwikkeling. Kenmerkend voor kinderen met een verstandelijke beperking is een laag IQ (70 of minder). Ze hebben een vertraagde en minder goede ontwikkeling van verstandelijke vermogens en meer moeite met het dagelijks functioneren in vergelijking met leeftijdsgenootjes. Een derde van alle kinderen met een verstandelijke beperking heeft te maken met medische problemen. Er werd lange tijd van uit gegaan dat een verstandelijke beperking een gevolg was van die medische problemen. Het lijkt er echter op dat er genetische factoren zijn die de oorzaak zijn van zowel medische problemen als een verstandelijke handicap. Uit familieonderzoek blijkt dat broers en zussen van kinderen met een lichte verstandelijke beperking (IQ tussen de 50 tot 70) vaak een lager IQ hebben dan gemiddeld terwijl broers en zussen van kinderen met een ernstig verstandelijke beperking (IQ onder de 50) vaak een normaal IQ hebben. Een kind heeft een kans van 20 procent op een licht verstandelijke beperking wanneer één van de ouders een licht verstandelijk beperking heeft en een kans van bijna 50 procent wanneer beide ouders een licht verstandelijke beperking hebben. Een licht verstandelijke beperking is dus deels erfelijk terwijl een ernstige verstandelijke beperking vaak het gevolg is van een trauma, zoals problemen bij de geboorte

of een hersenbeschadiging, of van een niet erfelijke fout in de genen, zoals een mutatie in het DNA of afwijkingen in de chromosomen (bv. syndroom van Down) ⁸.

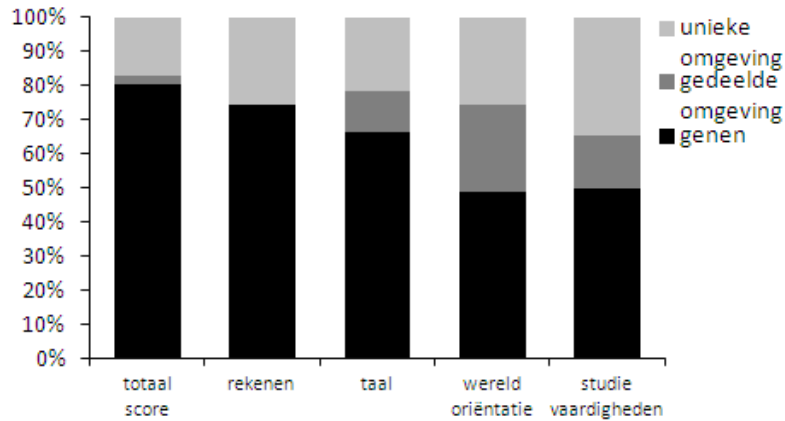
Schoolprestaties

Een groot deel van de verschillen in intelligentie tijdens de basisschooltijd wordt beïnvloed door verschillen in de omgeving. Over de invloed van genen en omgeving bij schoolprestaties is echter minder bekend. Bij onderzoek naar schoolprestaties wordt vaak gekeken naar de invloed van de leerkracht, de kwaliteit van de school, vrienden van een kind of de buurt waar het in opgroeit. Van schoolprestaties wordt namelijk gedacht dat motivatie een belangrijke invloed heeft en dat deze vooral bepaald wordt door de omgeving van een kind.

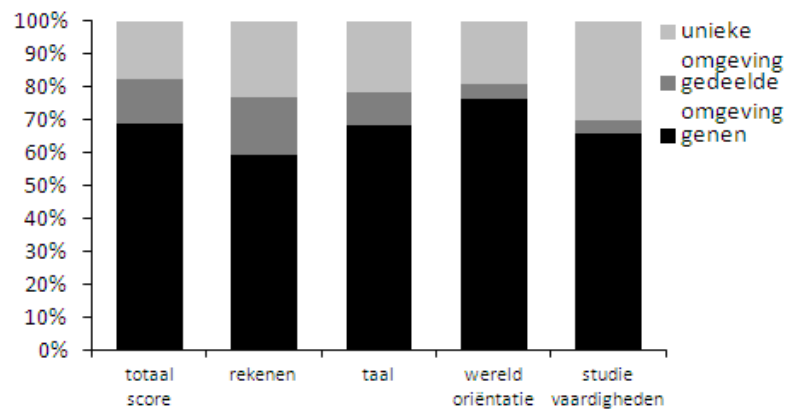
Wanneer gekeken wordt naar de belangrijkste basisschoolvakken op verschillende leeftijden van de basisschool blijkt dat de erfelijkheden voor alle leeftijden en vakken nagenoeg gelijk zijn. Voor lezen, taal en rekenen verklaren genen op de leeftijden 7, 9 en 10 jaar rond de 60 procent en draagt de gedeelde omgeving ongeveer 20 procent bij aan verschillen tussen de schoolprestaties van kinderen. De invloed van de gedeelde omgeving is relatief klein als je bedenkt dat kinderen opgroeien in hetzelfde gezin, vaak naar dezelfde school gaan en op de basisschool meestal ook bij elkaar in de klas zitten. In tegenstelling tot intelligentie is de invloed van genen en omgeving op schoolprestaties vrij constant gedurende de basisschooltijd. Op elke leeftijd blijken dezelfde genen te bepalen hoe goed een kind presteert op de verschillende schoolvakken⁹. Wanneer een kind goede cijfers haalt voor het ene vak dan is de kans groot dat het kind het ook goed doet op een ander vak. De overeenkomst tussen de genen die een invloed hebben op taal en lezen is groter dan tussen taal en rekenen of tussen lezen en rekenen. Een belangrijke vraag is of intelligentie de onderliggende genetische factor is die de prestaties op verschillende schoolvakken bepaalt. Het blijkt dat ongeveer een derde van de genetische verschillen tussen kinderen in schoolprestaties overeenkomt met verschillen in IQ. Dit betekent dat er een overlap is in genen, die intelligentie en schoolprestaties bepalen, maar ook dat andere genen betrokken zijn bij de verschillen in schoolprestatie en IQ¹⁰.

De erfelijkheid van de totaal score van deze toets blijkt hoog te zijn. In het onderzoek van het Nederlands tweelingen Register verklaarden genetische factoren voor jongens 80 procent van de verschillen in CITO score. Voor meisjes was de erfelijkheid iets kleiner (70 procent) en speelde gedeelde omgeving een kleine rol (zie figuur 2). We vonden ook op de verschillende onderdelen verschillen tussen jongens en meisjes. Voor jongens hebben genen

de meeste invloed op de onderdelen rekenen en taal en iets minder op wereldoriëntatie en studievoordigheden. Voor deze laatste twee onderdelen is er meer invloed van gedeelde omgevingsfactoren. Voor meisjes is de invloed van genen en gedeelde omgeving min of meer gelijk voor alle onderdelen.



Figuur 2. Het aandeel van genen en de omgeving in het verklaren van de verschillen in schoolprestaties van jongens (linksboven) en meisjes (rechtsonder).



Leerproblemen

Leerproblemen zijn beperkingen in de cognitieve vaardigheden die noodzakelijk zijn voor het behalen van goede resultaten op school. Van alle kinderen met een gediagnosticeerd leerprobleem heeft ongeveer 80 procent dyslexie of woordblindheid. Ongeveer 10 procent van alle basisschoolleerlingen heeft de diagnose dyslexie gekregen. Deze kinderen hebben een leesstoornis en kunnen problemen hebben met het herkennen van woorden of met het verbinden van een bepaalde letter met de juiste klank. Kinderen met dyslexie lezen langzaam en hebben vaak moeite om te begrijpen wat ze lezen. In slechts enkele gevallen kan een oorzaak van dit leerprobleem worden vastgesteld, zoals een verstandelijke beperking, hersenbeschadiging of zintuiglijke problemen. Lezen is een centrale vaardigheid die voor alle vakken op de basisschool belangrijk is. Het tweelingonderzoek heeft zich daarom vooral gericht op de erfelijkheid van de stoornis in deze vaardigheid. Over het algemeen spelen genen met meer dan 60 procent een belangrijke rol en is gevonden dat de gedeelde omgeving

ongeveer 20 procent van de verschillen verklaard¹¹. Familieleden van kinderen met dyslexie doen het slechter op een leestest dan familieleden van kinderen zonder dyslexie. In een grote groep 12-jarige Nederlandse tweelingen gaven de ouders van meer dan 11 procent van de tweelingen aan dat de leerkracht of een andere deskundige ooit de diagnose dyslexie had gesteld. Jongens blijken vaker problemen te hebben met lezen (ruim 14 procent) dan meisjes (ruim 8 procent). De kans dat beide kinderen van een tweelingpaar leesproblemen hebben bleek veel groter voor eeneiige dan twee-eiige tweelingen. De kans dat als een kind van een tweeling problemen heeft met lezen dit ook het geval is bij het andere kind is bij eeneiige tweelingen 63 procent en bij twee-eiige tweelingen 18 procent.

Dyslexie is één van de eerste stoornissen waar genetisch onderzoek naar genen succesvol is geweest. Onderzoek suggereert dat onder andere de genen DYXC1, KIAA0319, ROBO1 en DCDC2 invloed hebben op dyslexie. Deze genen spelen vaak al tijdens de vroege ontwikkeling van een kind een belangrijke rol in de hersenen. Ze zijn verantwoordelijk voor het naar de juiste plek sturen van de hersencellen. De mogelijke invloed van deze genen wordt ondersteund door de aanwezigheid van abnormaliteiten in de hersenen van mensen met dyslexie¹².

Dyscalculie, een rekenstoornis, komt met ongeveer 5 tot 8 procent van de basisschoolleerlingen met een diagnose, minder vaak voor en er is dan ook minder bekend over de erfelijkheid van deze stoornis. Kinderen met dyscalculie hebben problemen met het leren en toepassen van kennis over getallen. De enkele tweelingonderzoeken die gedaan zijn naar dyscalculie laten zien dat deze stoornis waarschijnlijk iets minder erfelijk is dan dyslexie. Veel van de genen die een invloed hebben op dyslexie hebben ook invloed op dyscalculie¹³. Ouders van meer dan 21 procent van een grote groep Nederlandse tweelingen van 12 jaar hebben aangegeven dat hun kind ooit problemen heeft gehad met rekenen. Lang niet al deze kinderen voldoen echter aan de diagnose dyscalculie. Meisjes blijken vaker problemen te hebben met rekenen (ruim 25 procent) dan jongens (bijna 20 procent). Dat genen een rol spelen in de individuele verschillen in rekenproblemen blijkt uit de veel grotere overeenkomst tussen eeneiige tweelingen in vergelijking tot tussen twee-eiige tweelingen. De kans dat als een kind van een tweeling problemen heeft met rekenen dit ook het geval is bij het andere kind is bij eeneiige tweelingen 71 procent en bij twee-eiige tweelingen 23 procent.

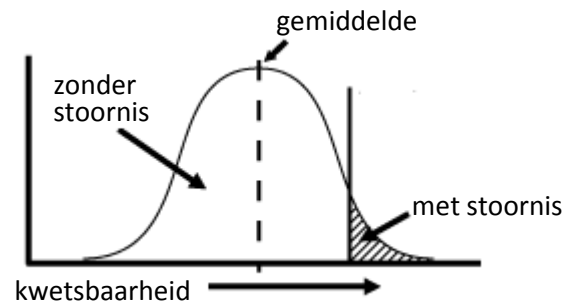
Psychopathologie, gedrags- en emotionele problemen

Het opvallende van sommige vormen van psychopathologie is dat een kind bijvoorbeeld een angststoornis kan hebben terwijl het lijkt alsof er geen bijzondere gebeurtenissen zijn voorgevallen die de aanwezigheid deze problemen kunnen verklaren. In zo'n geval kan een genetische kwetsbaarheid een rol spelen. Hoe de genetische aanleg van een kind uiteindelijk leidt tot de ontwikkeling van een stoornis is nog grotendeels onbekend. We erven een aanleg tot een bepaalde stoornis en de omgeving kan op allerlei manieren deze aanleg beïnvloeden. Niet iedereen reageert hetzelfde op plezierige ervaringen of stressvolle gebeurtenissen. Kinderen met een bepaalde genetische aanleg voor een verstoorde ontwikkeling zijn vaak gevoeliger voor slechte omstandigheden, zoals verwaarlozing of een scheiding, terwijl kinderen zonder deze aanleg beter bestand zijn tegen zulke trauma's. Negatieve omgevingsfactoren kunnen dus een grotere invloed hebben wanneer er sprake is van een genetisch risico. Een onderzoek bij vijfjarige tweelingen vond dat kinderen die te maken hadden met lichamelijke mishandeling meer gedragsproblemen vertoonden dan kinderen die niet mishandeld waren. Maar niet alle kinderen met lichamelijke mishandeling hadden evenveel problemen. Bij kinderen met het een laag genetische risico steeg de kans op gedragsproblemen slechts een klein beetje terwijl bij de kinderen met een hoog genetisch risicoprofiel de kans op gedragsproblemen substantieel groter werd.

Normaal verdeelde eigenschappen in de bevolking nemen toe van weinig tot veel symptomen en van normaal tot abnormaal gedrag (zie figuur 3). Als de onderliggende kwetsbaarheid voor een aandoening niet kan worden waargenomen in termen van aantal symptomen dan wordt de kwetsbaarheid gezien als een latente eigenschap, die een functie is van genetische en niet-genetische factoren. Het lijkt erop dat psychopathologie een extreme variant is van zo'n verdeling in de populatie, het deel van de bevolking, dat scoort boven een bepaalde drempel, wordt gezien als aangedaan (dit deel wordt gegeven door de prevalentie van de aandoening). Aangezien meerdere factoren een kleine bijdrage leveren aan de ontwikkeling van een stoornis is de kwetsbaarheid voor een stoornis voor iedereen anders. In de meeste gevallen is er een groot aantal genen en omgevingsfactoren dat een risico vormt voor de ontwikkeling van een stoornis. Hoe meer risicofactoren hoe groter de kans dat de drempel wordt overschreden en het kind een stoornis ontwikkelt. Bij een kleinere kwetsbaarheid zal een kind bijvoorbeeld ook drukker zijn zonder dat hierbij de diagnose ADHD gesteld zal worden¹⁴. Wanneer gekeken werd naar de symptomen van ADHD in broertjes en zusjes van kinderen met een ADHD diagnose bleek dat ze meer hyperactiviteit en

aandachtsproblemen lieten zien dan broertjes en zusjes van kinderen zonder een ADHD diagnose. Broertjes en zusjes van kinderen met een ADHD diagnose lopen een relatief risico van 5 procent om ook ADHD te ontwikkelen¹⁵. Twee veel voorkomende stoornissen, autisme en ADHD, waarvan de symptomen ook in mindere mate in de normale bevolking voorkomen, blijken te behoren tot de meest erfelijke stoornissen.

Figuur 3. *Verdeling van kwetsbaarheid voor een stoornis in de bevolking. Een kind is aangedaan als een bepaalde drempelwaarde overschrijdt met zijn/haar score op de onderliggende schaal van kwetsbaarheid.*



Autisme

Autisme wordt gekenmerkt door afwijkingen op meerdere verschillende terreinen, te weten sociale interactie, taal en communicatieproblemen en een beperking in interesses en activiteiten te herkennen aan zich vaak herhalend gedrag. Daarnaast gaat autisme vaak samen met een verstandelijke beperking. Vroeger werd gedacht dat autisme veroorzaakt werd door de omgeving van het kind, met name door de ijskast moeder, moeders die niet genoeg liefde en aandacht gaven zouden de schuld zijn van het feit dat een kind moeilijk contact kon maken met andere kinderen. Het vermoeden bestond ook dat autisme het gevolg was van een hersenbeschadiging ontstaan door een trauma. Er werd dus altijd aangenomen dat iets uit de omgeving en niet een genetische aanleg de oorzaak was van autisme. Dit kwam doordat er weinig autistische kinderen waren waarvan de ouders ook autistisch waren (volwassenen met autisme hebben een kleinere kans om te trouwen en kinderen te krijgen) en de kans dat een kind met autisme een broertje of zusje met autisme had slechts 5 procent was.. Door tweelingonderzoek in Engeland veranderde de kijk op autisme¹⁶. Het bleek namelijk dat bij eeneiige tweelingenparen vaak beide kinderen autisme hadden terwijl dit bij twee-eiige tweelingen niet het geval was. Daarnaast hadden broers en zussen van een autistisch kind ook vaker communicatieproblemen en moeilijkheden met sociale situaties. De erfelijkheid van autisme is waarschijnlijk groter dan 80 procent en daarmee is het een van de meest erfelijke ontwikkelingsstoornissen¹⁷. Dat in sommige eeneiige tweelingen niet allebei de kinderen autisme hebben suggereert dat de omgeving ook een invloed heeft. Aangezien autisme al op

jonge leeftijd voorkomt zijn prenatale en perinatale factoren, zoals geboortegewicht, waarschijnlijk belangrijke omgevingsinvloeden.

Uit onderzoek blijkt dat ook bij autisme vele genen (400-1000) belangrijk zijn. Er zijn echter nog geen overtuigende aanwijzingen gevonden voor specifieke genen die een rol spelen. Daarentegen ontstaat autisme in vergelijking met andere aandoeningen vaker door spontane veranderingen in het DNA (mutaties). De novo mutaties komen bij elk kind gemiddeld ongeveer 100 keer voor en bevinden zich meestal op een stuk DNA dat niet codeert voor een gen. Het blijkt dat kinderen met autisme juist meer novo mutaties hebben in gebieden die coderen voor genen¹⁸. Naast deze kleine mutaties komen bij kinderen met autisme ook vaker grotere stukken op het chromosoom voor die een andere code hebben dan bij kinderen zonder deze stoornis (structurele varianten). Deze structurele varianten worden bij ongeveer 5-10 procent van de kinderen met autisme gevonden¹⁹.

ADHD

ADHD is een stoornis die op jonge leeftijd ontstaat en zich uit in aandachtstekort, hyperactiviteit en impulsiviteit. Deze eigenschappen komen bij bijna alle peuters voor. Wanneer ze ook op latere leeftijd en in extreme mate voorkomen wordt er echter over de stoornis ADHD gesproken. ADHD lijkt ongeveer drie keer zo veel voor te komen bij jongens als bij meisjes, hoewel diagnostische problemen hierbij een rol kunnen spelen, en vanaf een jaar of 7 zijn de symptomen redelijk stabiel. Kinderen die geen hyperactiviteit of aandachtsproblemen laten zien na deze leeftijd hebben slechts een kleine kans om op een latere leeftijd ADHD te ontwikkelen. Ongeveer een derde van alle kinderen met ADHD voldoet ook nog aan de diagnose wanneer ze volwassen zijn. Uit grootschalig onderzoek, mede in Nederland, komt naar voren dat de verschillen in ADHD voor ruim 70 procent worden bepaald door de genen en dat gedeelte (gezins)omgeving geen invloed heeft op de verschillen in ADHD symptomen. Wanneer gekeken wordt naar de aanwezigheid van ADHD symptomen op meerdere leeftijden blijkt dat genen verantwoordelijk zijn voor het stabiel blijven van deze symptomen²⁰. Er zijn geen verschillen tussen jongens en meisjes in welke genen een rol spelen en de mate waarin deze genen een invloed hebben op ADHD. Zowel de problemen met aandacht als die met hyperactiviteit zijn in sterke mate erfelijk en worden voor het overgrote deel beïnvloed door dezelfde genetische factoren.

Voor ADHD werd in het begin van de zoektocht naar genen vooral gekeken naar genen die een invloed hebben op het dopamine systeem. Dopamine is een neurotransmitter waar zenuwbanen in de hersenen gevoelig voor zijn. De reden dat naar deze genen werd

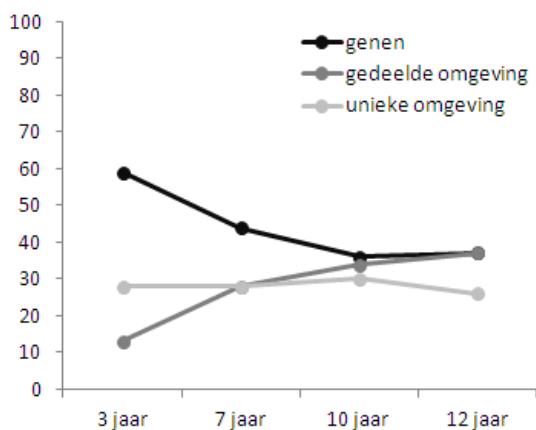
gekeken is dat veel kinderen met ADHD profijt hebben van psychostimulantia, zoals Ritalin, die ervoor zorgen dat minder dopamine wordt opgenomen. Er werd gevonden dat de dopamine genen, DAT1, DRD4 en DRD5 een invloed leken te hebben op ADHD. Door te kleine groepen heeft het associatieonderzoek echter nog niet kunnen bevestigen dat deze genen daadwerkelijk betrokken zijn bij de ontwikkeling van ADHD. Aangezien ADHD een zeer erfelijke stoornis is suggereert dit dat de invloed van alle varianten in de genen slechts zeer klein is. Recent is gevonden dat een bepaald soort structurele varianten, verschillen in het aantal kopieën van een stukje DNA code (CNVs), mogelijk ook invloed hebben op ADHD. De verwachting is dat genen waarin deze CNVs gevonden worden een rol spelen bij de ontwikkeling van ADHD²¹.

Internaliserende en externaliserende gedragsproblemen

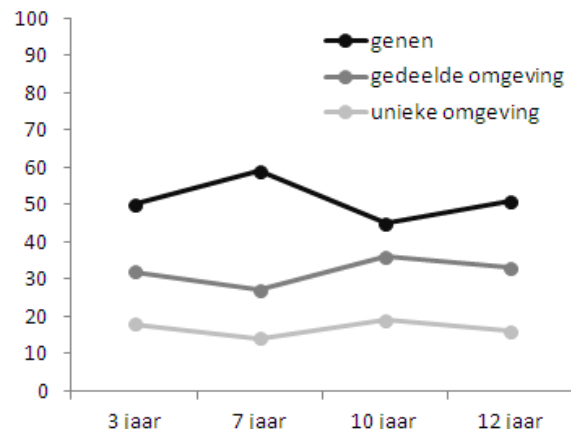
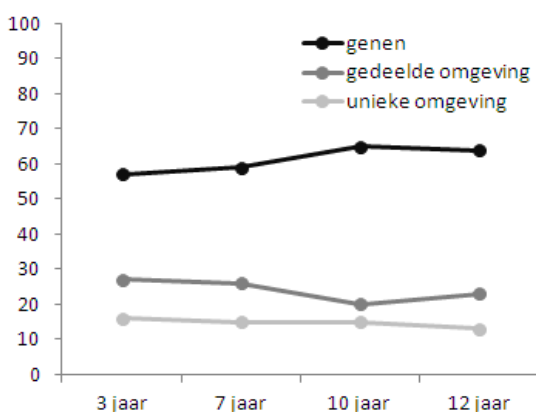
Genetisch onderzoek suggereert dat voor een aantal vaak samen voorkomende stoornissen een onderscheid gemaakt kan worden tussen twee algemene categorieën, internaliseren en externaliseren. Onder internaliseren vallen depressie, algemene angst- en paniekstoornissen, obsessief compulsieve stoornissen en fobieën (problemen die vooral naar binnen zijn gericht). Onder externaliseren vallen agressie, oppositioneel gedrag en op latere leeftijd verslavingen en antisociaal gedrag (problemen die vooral te maken hebben met conflict met anderen). Internaliserende problemen en externaliserende problemen in kinderen kunnen worden vastgesteld met gestandaardiseerde gedragsvragenlijsten, zoals de Child Behavior Checklist (CBCL) voor ouders en een aangepaste versie van deze vragenlijst voor leerkrachten (TRF)²². De vragenlijst laat ouders en leerkrachten aangeven of bepaald gedrag in de afgelopen tijd bij het kind is waargenomen. Internaliserende problemen worden gemeten met vragen die te maken hebben met angstig/depressief, teruggetrokken gedrag en lichamelijke klachten zonder medische oorzaak en externaliserende problemen met vragen over gedrag dat zich uit als opstandig, agressief of normafwijkend.

Internaliserende en externaliserende gedragsproblemen vertonen tijdens de kindertijd een sterke mate van continuïteit. Ongeveer de helft van de kinderen die op zeer jonge leeftijd volgens deze vragenlijsten problemen hebben, vertoont 5 jaar later nog steeds soortgelijke problemen²³. Een belangrijke vraag is waarom blijft het ene kind gedragsproblemen vertonen terwijl ze bij een ander kind in de loop van de tijd verdwijnen. Zijn het de omgevingsfactoren die hier een rol in spelen of juist de genen. Genen kunnen op meerdere manieren een effect hebben op de stabiliteit en verandering van een eigenschap. Genen kunnen van invloed zijn op de vroege ontwikkeling van de hersenen van kinderen en effecten van genen kunnen

gedurende het hele leven werkzaam blijven. Genetische effecten kunnen versterkt worden door de invloed van omgevingsfactoren. Door de ontwikkeling of door veranderingen in de omgeving kunnen andere genen tot expressie komen. Verder kunnen veranderingen ontstaan door invloeden uit de omgeving die door broers en zussen als verschillend worden ervaren. Deze ervaringen kunnen deel uitmaken van het dagelijkse leven, zoals school en vriendjes, of veroorzaakt worden door grote gebeurtenissen, zoals een scheiding van de ouders van een kind. Ook de ervaringen van ieder kind buiten het gezin kunnen veranderingen te weeg brengen.



Figuur 4. Het aandeel van de genen en de omgeving in het verklaren van de verschillen in internaliserende (linksboven) en externaliserende problemen voor jongens (linksonder) en meisjes (rechtsonder) op verschillende leeftijden.



De erfelijkheid van internaliserende problemen neemt af en de invloed van de omgeving neemt toe tussen de kleutertijd en 10-jarige leeftijd (zie figuur 4). Een verklaring voor het grote verschil in de invloed van de genen tussen leeftijd 3 en 7 zou de overgang naar school kunnen zijn. Kinderen moeten leren om stil te zitten in de klas en naar de leerkracht te luisteren. De erfelijkheid van externaliserende problemen was verschillend voor jongens en meisjes. Voor jongens wordt de genetische aanleg iets belangrijker tijdens hun ontwikkeling terwijl voor meisjes de invloed van de genen min of meer gelijk blijft tijdens de ontwikkeling.

Stabiliteit van internaliserende en externaliserende problemen over de jaren heen kan worden verklaard door dezelfde genen die op een eerdere leeftijd ook al invloed hadden op deze problemen en nog steeds zorgen voor problemen. Erfelijke aanleg is dus een belangrijke voorspeller voor het feit dat een kind dat aan het begin van de basisschool problemen heeft deze ook nog heeft als hij of zij de basisschool weer verlaat. Ook onderliggende gedeelde omgevingsfactoren hebben een behoorlijke invloed op deze stabiliteit. Het lijkt erop dat niet problemen in de gezinsomgeving op zich maar het voortduren van deze problemen ervoor zorgen dat gedragsproblemen bij kinderen blijven bestaan. Hierbij kan worden gedacht aan kenmerken van een gezin die eigenlijk niet veranderen, zoals sociaal economische status en opleidingsniveau van de ouders. Daarentegen is de unieke omgeving van een kind verantwoordelijk voor slechts een klein deel van de stabiliteit. Terwijl veranderingen in internaliserende en externaliserende problemen juist vooral worden veroorzaakt door de unieke ervaringen van het kind. Een kind dat te maken krijgt met een ziekte of een trauma gaat vaker probleemgedrag vertonen dan een kind dat niet te maken krijgt met dit soort situaties. Het blijkt echter dat deze gebeurtenissen vaak slechts een kleine invloed hebben op de aanwezigheid van gedragsproblemen op latere leeftijd. Zowel nieuwe tot expressie komende genen als leeftijd specifieke omgevingsfactoren hebben ook een klein effect op de veranderingen in gedragsproblemen. Een voorbeeld van een leeftijd specifieke omgevingsfactor op de basisschoollleeftijd zou de jaarlijkse verandering van leerkracht kunnen zijn. Het zijn dus de genen en gedeelde omgevingsfactoren die ook al op jonge leeftijd aanwezig zijn die ervoor zorgen dat een kind aan het eind van de basisschool nog steeds wel of geen gedragsproblemen vertoont terwijl de ervaringen buiten de thuissituatie van een kind de oorzaak zijn van het afnemen of toenemen van gedragsproblemen²⁴.

Tot slot

Tweelingonderzoek heeft vast kunnen stellen dat genetische verschillen invloed hebben op de lichamelijke (o.a. lengte), cognitieve (o.a. intelligentie, verstandelijke beperkingen, schoolprestaties, leerproblemen) en sociaal-emotionele ontwikkeling (o.a. autisme, ADHD, internaliseren en externaliseren). In het verleden lag de nadruk vooral op het in kaart brengen van de erfelijkheid van probleemgedrag. De afgelopen jaren is echter de aandacht voor de invloed van de verschillende risicofactoren uit de omgeving toegenomen en is er ook meer onderzoek naar beschermende factoren. Daarnaast wordt er gekeken naar het vaak samen voorkomen van twee stoornissen wat comorbiditeit wordt genoemd. Zo hebben

kinderen met autisme ook vaak een ADHD diagnose en kunnen ze depressieve symptomen laten zien. Met genetisch onderzoek kan vastgesteld worden of genen die een invloed hebben op de ene stoornis ook een oorzaak zijn van de andere stoornis. Zowel genetische aanleg als de omgeving speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van kinderen. Kinderen gaan vaak zelf op zoek naar manieren om hun aangeboren aanleg te ontwikkelen. Het complexe samenspel tussen genetische aanleg en omgeving is uiteindelijk bepalend voor de ontwikkeling van een kind.

Referenties

1. Martin, N., Boomsma, D., & Machin, G. (1997). A twin-pronged attack on complex traits. *Nature Genetics*, *17*, p. 387-392.
2. Heath, A.C., Berg, K., Eaves, L.J. et al. (1985). Education policy and the heritability of educational attainment. *Nature*, *314* (6013), p. 734-736.
3. Bartels, M., Althoff, R.R., & Boomsma, D.I. (2009). Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Research and Human Genetics*, *12* (3), p. 246-253.
4. Visscher, P.M., Brown, M.A., McCarthy, M.I. et al. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, *90*, p. 7-24.
5. Plomin, R., DeFries, J.C., & Loehlin, J.C. (1977). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin* *84*, 309-322.
6. Boomsma, D.I., Vink, J.M., van Beijsterveldt et al. (2002). Netherlands Twin Register : A focus on longitudinal research. *Twin Research*, *5* (5), p. 401-406.
7. Davies, G., Tenesa, A., Payton, A. et al. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Molecular Psychiatry*, *16*, p. 996-1005.
8. Nichols, P.L. (1984). Familial mental retardation. *Behavior Genetics*, *14*, p. 161-170.
9. Kovas, Y., Haworth, C.M.A., Dale, P.S. et al. (2007). The genetic and environmental origins of learning abilities and disabilities in the early school years. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *72*, p. 1-144.
10. Bartels, M., Rietveld, J.H., van Baal, G.C.M. et al. (2002). Heritability of educational achievement in 12-year-olds and the overlap with cognitive ability. *Twin Research*, *5* (6), p.544-553.
11. Plomin, R., & Kovas, Y. (2005). Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*, *131*, p.592-617.
12. Scerri, T.S., & Schulte-Körne, G. (2010). Genetics of developmental dyslexia. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *19*, p.179-197.
13. Markowitz, E.M., Willemsen, G., Trumbetta, S.L. et al. (2005). The etiology of mathematical and reading (dis)ability covariation in a sample of Dutch twins.
14. DeFries, J.C., & Fulker, D.W. (1985). Multiple regression analysis of twin data: Etiology of deviant scores versus individual differences. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologicae*, *37*, p. 205-216.
15. Steinhausen, H.C., Züllli-Weilenmann, N., Brandeis, D. et al. (2012). The behavioural profile of children with attention-deficit/hyperactivity disorder and of their siblings. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *21* (3), p.157-164.
16. Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I. et al. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, *25*, p. 63-77.
17. Freitag, C.M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Molecular Psychiatry*, *12*, p. 2-22.
18. Sanders, S.J., Murtha, M.T., Gupta, A.R. et al. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, *485*, p. 237-241.
19. Sullivan, P.F., Daly, M.J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews*, *13*, p. 537-551.
20. Rietveld, M.J.H., Hudziak, J.J., Bartels, M. et al. (2004). Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45* (3), p. 577-588.
21. Neale, B.M., Medland, S.E., Ripke, S. et al. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49* (9), p. 884-897.
22. Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4 - 18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry.
23. van der Valk, J.C., van den Oord, E.J.C.G., Verhulst, F.C. et al. (2003). Genetic and environmental contributions to stability and change in children's internalizing and externalizing problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42* (10), p. 1212-1220.
24. Bartels, M., Hudziak, J.J., van den Oord, E.J.C.G. et al. (2004). Genetic and environmental mechanisms underlying stability and change in problem behaviors at ages 3, 7, 10 and 12. *Developmental Psychology*, *40* (5), p. 852-867.