

Meike Bartels en Dorret Boomsma

### 4.1 Inleiding

Al heel lang houden onderzoekers in onder meer de biologie, geneeskunde, psychiatrie en sociale wetenschappen zich bezig met de vraag of de variatie in gedrag en andere eigenschappen genetische variatie tussen individuen reflecteert.

Tegenwoordig wordt op basis van empirisch onderzoek de bijdrage van genen aan de variatie in gedrag in brede kring erkend en begint de belangstelling zich te verplaatsen naar het belang van culturele overerving, epigenetica, complexe interacties tussen de genetische aanleg en omgevingsinvloeden en correlaties tussen genetische factoren en omgeving. Ieder individu (met uitzondering van eenige tweelingen) erft een unieke combinatie van genen. Deze bevatten informatie voor onder andere de ontwikkeling van het zenuwstelsel, die plaatsheeft in continue samenspraak met talloze omgevingsinvloeden en ervaringen. Uiteindelijk ontstaat een individu met unieke eigenschappen en vaardigheden (bijv. cognitieve vaardigheden). Het gedrag van dit individu wordt van moment tot moment bepaald door die ervaringen, eigenschappen en vaardigheden, in combinatie met de specifieke situatie waarin het individu zich bevindt. Zowel genen als omgevingsinvloeden spelen daarbij dus een rol. In welke mate deze factoren verschillen tussen mensen bepalen zal per eigenschap anders zijn en moet dus per eigenschap worden onderzocht.

Emotionele en gedragsproblemen vertonen tijdens de kindertijd een sterke mate van continuïteit. Ongeveer de helft van de kinderen die op zeer jonge leeftijd problemen hebben, vertonen vijf jaar later nog steeds soortgelijke problemen (Caspi, Moffitt, Newman & Silva, 1996; Hofstra, Van der Ende & Verhulst, 2000; Rietveld, Hudziak, Bartels, Van Beijsterveldt & Boomsma, 2004). In het meeste onderzoek naar de stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen zijn de oorzaken van individuele verschillen in stabiliteit onderbelicht gebleven. Het is aannemelijk dat zowel genen als factoren uit de omgeving een rol spelen. Deze genetische en omgevingsinvloeden kunnen echter een verschillend effect hebben op emotionele en gedragspro-

blemen over de tijd. Wellicht zorgt genetische aanleg voor stabiliteit in gedrag, terwijl invloed uit de omgeving juist zorgt voor verandering.

Onderzoek bij genetisch niet-verwante personen biedt niet de mogelijkheid om deze mengeling van processen te ontrafelen. Onderzoeksdesigns die wel de juiste karakteristieken voor de ontrafeling van genetische en omgevingsinvloeden op stabiliteit en verandering van emotionele en gedragsproblemen bezitten, zijn onder meer het adoptiedesign waarin kinderen worden vergeleken met hun biologische en hun niet-biologische verwanten en het klassieke tweelingdesign dat kijkt naar de vergelijking tussen een- en tweeiige tweelingen. Wanneer bij gedragsgenetisch onderzoek gebruik wordt gemaakt van longitudinale gegevens, kan naast inzicht in de individuele verschillen in stabiliteit ook inzicht worden verkregen in bijvoorbeeld causale mechanismen en de 'age-of-onset' van bijvoorbeeld psychiatrische aandoeningen. Voor schizofrenie blijkt bijvoorbeeld dat, alhoewel het begin van psychoses meestal plaatsvindt tijdens de late adolescentie, er al op eerdere leeftijden indicatoren als sociale problemen en disruptief gedrag aanwezig zijn. Het zou kunnen zijn dat er dus al op jonge leeftijd sprake is van een (genetische) gevoeligheid die pas op latere leeftijd tot uitdrukking komt, al dan niet geïnduceerd door invloed vanuit de omgeving (zoals het recent gesuggereerde gebruik van cannabis) (Rutter, 2006; Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray, Harrington, e.a., 2005). Gedragsgenetisch onderzoek biedt veel mogelijkheden zoals zal worden beschreven in het vervolg van dit hoofdstuk.

#### **4.2 Oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling: verschillen in erfelijke aanleg en omgeving**

Versillen in erfelijke aanleg worden veroorzaakt doordat sommige genen voorkomen in meerdere varianten (polymorfismen of allelen). Daarnaast erven alle individuen (weer met uitzondering van eeneiige tweelingen) een unieke combinatie van polymorfe genen van hun ouders. Een gen is de eenheid van erfelijkheid. De bouwstof van een gen is desoxyribonucleic acid (DNA; zie box 4.1). Het DNA bevat de informatie die nodig is voor de synthese van eiwitten die een groot aantal functies vervullen. Ze coderen voor de aanmaak van bijvoorbeeld hormonen, neurotransmitters en enzymen. Naast informatie over de synthese van eiwitten bevat het DNA ook informatie waarmee wordt bepaald dat een eiwit wordt aangemaakt in de juiste lichaamscel, op het juiste moment en in de juiste hoeveelheid. Een tekort of teveel aan een bepaald eiwit kan ernstige gevolgen hebben voor een individu. Genetische variatie heeft tot gevolg dat het ene individu meer of minder aanmaakt van een bepaald eiwit, of dat de structuur van het eiwit anders is.

### Box 4.1 DNA

Het DNA is in staat om informatie op te slaan dankzij zijn specifieke moleculaire structuur. Deze structuur werd opgehelderd door Watson en Crick (1953a, 1953b). Zij ontdekten dat een DNA-molecuul bestaat uit twee strengen in de vorm van een dubbele helix. Elke streng is opgebouwd uit fosfaten en groepen van desoxyribose-suikers aan de buitenkant. De twee strengen worden aan de binnenkant bij elkaar gehouden door basenparen. Er zijn vier basen: adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C). Een opeenvolging van drie van deze basen (codon) bevat de code voor een bepaald aminozuur. De volgorde AGT staat bijvoorbeeld voor het aminozuur serine, en de volgorde TTC voor het aminozuur lysine. Amino-zuren zijn de bouwstenen van eiwitten. De basen A, T, G en C zijn de *letters* van het DNA, de amino-zuren de *woorden* en de eiwitten de *zinnen*. De meeste genen bevatten informatie voor de aanmaak van een eiwit. Het gen zelf maakt echter geen eiwitten aan. Pas wanneer de informatie van een gen wordt afgelezen en vertaald, wordt er daadwerkelijk een eiwit gemaakt. Het aflezen van een gen gebeurt tijdens een proces dat *transcriptie* heet. Hierbij wordt de basenvolgorde van een gen gekopieerd naar een ribonucleïnezuur (RNA). Vervolgens wordt de basenvolgorde van het RNA vertaald naar een volgorde van amino-zuren die samen een eiwit vormen. Dit proces noemt men *translatie* (Strachan & Read, 1999). Deze expressie van RNA kan zichtbaar gemaakt worden op zogenaamde 'micro-arrays'.

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

Wanneer alle organismen in een populatie precies dezelfde basenvolgorde in het DNA zouden hebben, zou er geen genetische variatie waar te nemen zijn op populatieniveau. Dit is bij natuurlijke populaties niet het geval. De oorzaak van de variatie in bijna alle eigenschappen ligt in de variatie tussen mensen op DNA-niveau (erfelijke aanleg) en in de omgeving. Bij een inteelt populatie, van bijvoorbeeld voor experimenteel onderzoek gefokte proefdieren (waarbij geen sprake is van variatie op DNA-niveau), wordt alle waargenomen variatie in de populatie verklaard door verschillen in omgevingsfactoren voor de individuen in die populatie (Plomin, DeFries, McClearn & McGuffin, 2001).

Voor complexe aandoeningen en gedragingen geldt dat ze beïnvloed worden door meerdere genen. Wanneer de invloed van meerdere genen sommeert, is er sprake van additief genetische invloeden. Wanneer er sprake is van interactie tussen verschillende genen dan is dat epistase. Ten slotte,

wanneer verschillende allelen van eenzelfde gen interacteren is er sprake van genetische dominantie. Deze verschillende vormen van genetische invloeden worden weerspiegeld in de tweelingcorrelaties (zie tabel 4.1)

Genetische variatie ontstaat door mutatie. Een mutatie is een verandering in de volgorde van het DNA. Een mutatie kan bijvoorbeeld resulteren in de verandering van één base (een puntmutatie) maar ook in de verdwijning ('deletion') of toevoeging ('insertion') van één of meerdere basen. Niet alle mutaties zullen een merkbare invloed hebben. Dit komt omdat het aantal mogelijke drieletterwoorden dat resulteert uit de vier letters A, C, G en T het aantal aminozuren overschrijdt. Er zijn 43 mogelijke codons en er zijn twintig aminozuren. Verschillende codons kunnen daarom voor hetzelfde aminozuur coderen. Wanneer een mutatie optreedt tijdens de deling van lichaamcellen zal dit alleen voor het individu gevolgen hebben. Wanneer een mutatie echter optreedt tijdens de aanmaak van geslachtscellen (gameten), heeft deze mogelijk invloed op nakomelingen omdat het DNA van de ouderlijke geslachtscellen wordt doorgegeven aan de kinderen. Het lot van een mutatie wordt bepaald door selectieprocessen en door toeval ('genetic drift').

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

Er zijn bijna geen menselijke eigenschappen waarvan de variatie helemaal kan worden toegeschreven aan genetische oorzaken. Niet-genetische of omgevingsfactoren spelen altijd een rol. In de psychiatrie en psychologie wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen invloeden uit de omgeving die gedeeld worden door kinderen uit eenzelfde gezin en invloeden uit de omgeving die uniek zijn voor een individu. Gedeelde omgevingsinvloeden doen kinderen in een gezin dus meer op elkaar lijken. Hierbij kan gedacht worden aan de opvoedingsstijl van de ouders, de eet- en slaapgewoonten in een gezin, de sociaaleconomische klasse, de buurt, en een scala van andere invloeden die hetzelfde zijn voor kinderen die opgroeien in hetzelfde gezin. Unieke omgevingsinvloeden worden gedefinieerd als invloeden die kinderen (en vol-

wassenen) van elkaar doen verschillen, ook al groeien ze op in hetzelfde gezin. Ook hier kan gedacht worden aan een scala van factoren die soms met toeval samenhangen en soms meer systematisch zijn. Het ene kind in een gezin kan net iets meer liefde van de ouders ervaren, het kan meer dan een ander kind bepaalde reacties van de ouders uitlokken, het kan de oudste zijn en te maken hebben met jongere broers en zusjes of kan juist de jongste zijn. De interactie van kinderen met vriendjes of vriendinnetjes kan heel verschillend zijn voor kinderen uit eenzelfde gezin en ook de wijze waarop andere volwassenen dan de ouders het kind behandelen kan een ervaring zijn die niet wordt gedeeld met broers en zusjes.

Hoewel in het verleden gedacht werd dat het mysterie van de oorzaken van individuele verschillen in gedrag aan de kant van de genetica lag, is het inmiddels duidelijk dat invloeden vanuit de omgeving, zowel de gedeelde als de unieke omgevingsinvloeden, minstens zo moeilijk in kaart te brengen zijn. Als er al een hoofdeffect van omgevingsinvloeden gevonden wordt, dan verklaart dit effect vaak maar een heel klein deel van de variatie in gedrag. Een interessant voorbeeld om de complexiteit van 'omgevingsinvloeden' aan te geven zijn de effecten van de opvoedingsstijl van de ouders (de ouder-kindrelatie). Kan dit als omgevingsinvloed beschouwd worden? Uit onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat verschillen in angstig gedrag bij kinderen deels verklaard kunnen worden door opvoeding. Er lijkt met name evidentie te zijn voor een relatie tussen 'over-control' van de ouders en angst bij kinderen (Rapee, 1997; Wood, McLeod, Sigman, Hwang & Chu, 2003). Echter welke factoren spelen een rol in het 'over-control'-gedrag van de ouders? Hangt deze vorm van gedrag van de ouders samen met hun persoonlijkheid? Kan het dan zo zijn een deel van de individuele verschillen in opvoedingsstijl bepaald wordt door erfelijke factoren bij de ouders? Geven ouders deze genen door aan hun kinderen en zijn dit wellicht dezelfde genen die een rol spelen bij (angstig) gedrag in kinderen? Kortom, de genetische predispositie van de ouders zal een rol spelen bij hun manier van opvoeden. Daarnaast zal een ouder niet ieder kind op dezelfde wijze opvoeden. Het gedrag van het kind (gedeeltelijk bepaald door het genotype van het kind, wat hij voor vijftig procent deelt met zijn ouder) kan zorgen dat het kind een bepaalde reactie uitlokt bij de ouder. Hierdoor wordt het dus nog lastiger om in eerste instantie aan te nemen dat opvoedingsstijl van de ouders een omgevingsfactor is voor het kind. Deze complexe mechanismen worden samengevat als gen-omgevingcorrelatie en gen-omgevinginteractie.

#### Gen-omgevingcorrelatie

Van een correlatie tussen erfelijke aanleg en omgevingsinvloeden spreekt men wanneer de omgeving waarin iemand zich bevindt een functie is van zijn genen. Er worden drie verschillende vormen van gen-omgevingcorrelaties onderscheiden (Plomin, DeFries & Loehlin, 1977; Scarr & McCartney, 1983). Passieve gen-omgevingcorrelatie treedt op als ouders zowel hun genen als hun omgeving doorgeven aan hun kinderen (Reiss, Neiderhiser, Hetherington & Plomin, 2000). Als er naast genetische transmissie ook sprake is

van culturele transmissie, ontstaat een correlatie tussen genotype en omgeving. Bijvoorbeeld: ouders geven het gen voor atletische aanleg door en nemen, als ze zelf sportief zijn, hun kinderen mee naar de sportclub. Actieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer een individu een omgeving creëert of opzoekt die aansluit bij zijn genotype. Iemand met een erfelijke aanleg voor verlegenheid zal minder snel geneigd zijn een beroep te kiezen dat intensief contact met anderen vereist. Reactieve, of evocatieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer het genetisch beïnvloede gedrag van een individu bepaalde reacties uit zijn omgeving oproept. In het geval van de ouder-kindrelatie zou deze vorm van correlatie optreden wanneer negatief gedrag van het kind een negatieve reactie van de ouder oproept. Deze negatieve reactie van de ouders zou vervolgens meer negatief gedrag bij het kind kunnen bewerkstelligen, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat (O'Connor, Deater-Deckard, Fulker, Rutter & Plomin, 1998).

#### Gen-omgevinginteractie

Hoewel erfelijke aanleg en omgevingvariatie twee aparte bronnen van populatievariatie zijn, kan er ook sprake zijn van wisselwerking tussen beide bronnen. Van een interactie tussen erfelijke aanleg en omgevinginvloeden is sprake wanneer alleen individuen met een bepaald genotype gevoelig zijn voor de invloeden uit de omgeving. Interactie tussen erfelijke aanleg en omgevingsfactoren wordt bijvoorbeeld gezien als een onderliggend mechanisme voor het ontstaan van depressie, de zogenaamde diathese-stresshypothese. Het is gebleken dat mensen die hetzelfde aantal ernstige 'life events' meemaken toch heel erg kunnen verschillen in het aantal depressieve symptomen dat ze vertonen. Pas wanneer een individu een erfelijke aanleg heeft voor depressiviteit, wordt het meemaken van negatieve levensgebeurtenissen een risicofactor voor het ontstaan van depressiviteit (Caspi, Sugden, Moffitt, Taylor, Craig, Harrington, e.a., 2003; Kendler, Kuhn & Prescott, 2004; Eaves, 2006)

#### Effecten van specifieke genen en pleiotropie

Wanneer is aangetoond dat erfelijke aanleg een rol speelt in de populatievariatie van een eigenschap, kan tegenwoordig worden gezocht naar specifieke genen die hiervoor verantwoordelijk zijn. Een gen kan meer dan één eigenschap beïnvloeden. Wanneer een gen meerdere gedragskenmerken/eigenschappen beïnvloedt spreekt men van pleiotropie. Bij complexe eigenschappen beïnvloeden meerdere genen deze eigenschap. Bij de meeste complexe eigenschappen heeft elk gen apart een klein effect. In dit geval is er sprake van een polygene eigenschap.

De relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren op variatieschatten gebeurt via verschillende onderzoeksdesigns.

## Familieonderzoek

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

### *Het adoptiemodel*

Een eerste methode om wel het onderscheid te kunnen maken tussen genetische invloeden en gedeelde omgevingsinvloeden is het adoptiemodel. Daarin worden eigenschappen van adoptiekinderen vergeleken met dezelfde eigenschappen bij hun biologische ouders of hun biologische broertjes en zusjes die niet in hetzelfde adoptiegezin zijn opgegroeid. De mate waarin het kind lijkt op de biologische verwanten is een directe schatting van het belang van genetische factoren. Tevens kan een directe schatting voor de invloed van gedeelde omgeving gegeven worden door het vergelijken van de adoptiekinderen met hun adoptieouders of met hun adoptiebroertjes en -zusjes. In het ideale adoptiemodel worden adoptiekinderen zowel vergeleken met biologische ouders, broers en zusjes als met hun adoptiefouders, broers en zusjes. Om een nog completer beeld van de genetische en omgevingsinvloeden te verkrijgen en ter controle voor de directe schattingen van genetische en gedeelde omgevingsinvloeden, verdient het de voorkeur om in adoptiestudies ook families op te nemen waarbij de biologische kinderen bij hun biologische ouders wonen. Het adoptiemodel kent een aantal nadelen. Ten eerste is het niet altijd mogelijk informatie van zowel de biologische ouders als de adoptieouders te verzamelen. Daarnaast kunnen de geografische afstand en de geografische verschillen tussen biologische ouders en adoptieouders een bias in de gegevensverzameling veroorzaken. Culturele verschillen (denk hierbij aan taalverschillen en verschillen in scholingsmo-

gelijkheden) kunnen ervoor zorgen dat het niet mogelijk is om dezelfde test af te nemen bij adoptiekinderen en hun biologische ouders. Ten slotte zijn er vragen over representativiteit van zowel de adoptie- als de biologische ouders (bijv. als gevolg van selectieve plaatsing, waarbij kinderen bijv. vaker in gezinnen worden geplaatst waar al opvoedingservaring is) voor de totale populatie.

### *Het klassieke tweelingmodel*

Tweelingen worden geboren in alle lagen van de bevolking en het klassieke tweelingmodel is een veelgebruikt design in de gedragsgenetica. In dit design wordt de overeenkomst tussen leden van monozygote, eeneiige, (MZ) tweelingen vergeleken met de overeenkomst tussen leden van dizygote, twee-eiige (DZ) tweelingen. MZ tweelingen ontstaan als een bevruchte eicel zich in tweeën splitst. MZ tweelingen zijn genetische identiek en dus ook altijd van hetzelfde geslacht. DZ tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broertjes of zusjes, dat wil zeggen dat ze gemiddeld vijftig procent van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. Een grotere overeenkomst tussen leden van MZ dan DZ tweelingen (vaak uitgedrukt in een correlatie) voor een bepaalde eigenschap is een eerste indicatie dat individuele verschillen in deze eigenschap mede worden bepaald door erfelijke aanleg ('heritability'). Bij additiviteit van genetische invloeden spreekt men van 'A'. Als allelen interacteren spreekt men van genetische dominantie (D) (zie ook box 4.1). Naast deze genetische invloeden kunnen, zoals gezegd, ook invloeden uit de omgeving een rol spelen. De invloeden uit de omgeving worden onderverdeeld in omgevingsinvloeden die gedeeld worden door kinderen uit eenzelfde gezin ('common environment', C) en omgevingsinvloeden die uniek zijn voor het individu ('unique environment', E). De mate waarin MZ tweelingen en DZ tweelingen op elkaar lijken geeft informatie over het relatieve belang van A, D, C en E.

MZ tweelingen die in hetzelfde gezin opgroeien zijn genetisch identiek en delen dezelfde gezinsomgeving. De overeenkomst tussen MZ tweelingen is dus een functie van  $A + D + C$ ; de invloed van erfelijke aanleg plus de invloed van de gezinsomgeving voor een bepaalde eigenschap leiden tot een bepaalde mate van overeenkomst in MZ tweelingen. De mate waarin MZ tweelingen niet op elkaar lijken wordt verklaard door invloeden die zij niet delen; de unieke omgevingsinvloeden (E). Voor DZ tweelingen die samen opgroeien geldt ook dat zij de gezinsomgeving delen. Zij hebben echter maar ten dele dezelfde genen geërfd. De overeenkomst in DZ tweelingen is dus een functie van  $\frac{1}{2} A + \frac{1}{4} D + C$ . Op grond van het patroon van MZ en DZ correlaties zijn verder de volgende algemene conclusies mogelijk (zie tabel 4.1; Boomsma & Verhulst, 1995):

- 1 Als de bestudeerde tweelingen (zowel MZ als DZ) niet op elkaar lijken, dan speelt bij de eigenschap noch erfelijke aanleg noch hun gemeenschappelijke omgeving een rol. De variatie wordt dan bepaald door unieke omge-



- vingsinvloeden als vrienden, unieke aspecten in de relatie met de ouders en vrijetijdsbesteding.
- 2 Als MZ en DZ tweelingen evenveel op elkaar lijken, dan wordt de bestudeerde eigenschap waarschijnlijk beïnvloed door de gedeelde omgeving (zoals eetgewoonten in het gezin, de buurt, de school) en niet door hun genetische verwantschap.
  - 3 Wanneer de gelijkenis tussen MZ tweelingen ongeveer twee keer zo groot is als tussen DZ tweelingen, dan is dat een sterke aanwijzing dat genetische factoren van invloed zijn.
  - 4 Indien de gelijkenis minder dan twee keer zo groot is, dan duidt dat op genetische factoren én gemeenschappelijke omgevingsinvloeden.
  - 5 Als de MZ correlatie veel groter is dan de DZ correlatie, dan is dit een indicatie dat de effecten van genen niet simpelweg optellen (additief) maar dat ze interacteren (genetische dominantie).

**Tabel 4.1** Conclusies op grond van Tweeling Correlaties.

	<i>Correlaties</i>	<i>Invloeden</i>
1	$r_{MZ} = r_{DZ} = 0$	E
2	$r_{MZ} = r_{DZ} > 0$	E C
3	$r_{MZ} = 2 * r_{DZ}$	E A
4	$r_{MZ} < 2 * r_{DZ}$	E A C
5	$r_{MZ} \gg r_{DZ}$	E A D

#### *Extensies van het klassieke tweelingmodel*

Steeds vaker worden variaties op het klassieke tweelingdesign toegepast in gedragsgenetisch onderzoek om inzicht te krijgen in meer complexe modellen van genetische en culturele overerving (Boomsma, Busjahn & Peltonen, 2002). Daarnaast worden univariate methoden gegeneraliseerd naar multivariate benaderingen die kunnen worden gebruikt om bijvoorbeeld oorzaken van comorbiditeit te onderzoeken, of de etiologie van stabiliteit van gedrag over de tijd (zie ook par. 4.3). Zo blijkt bijvoorbeeld uit tweelingonderzoek dat de comorbiditeit van agressief gedrag en normafwijkend gedrag voornamelijk verklaard kan worden door een overlap in genetische invloeden. Dat wil zeggen dat genen die een rol spelen bij individuele verschillen in agressief gedrag ook een rol spelen bij individuele verschillen in normafwijkend gedrag (Bartels, Hudziak, Van den Oord, Van Beijsterveldt, Rietveld & Boomsma, 2003).

Een voorbeeld van een extensie van het klassieke tweelingdesign is het 'tweeling-siblingdesign'. Hierbij wordt naast informatie over de tweeling

ook informatie verzameld over oudere of jongere broertjes/zusjes van de tweeling. Het includeren van genetisch verwante broertjes of zusjes kan zorgen voor meer inzicht in de effecten van gedeelde omgevingsfactoren. Deze broertjes/zusjes groeien immers op in hetzelfde gezin. Tevens kan inzicht verkregen worden in leeftijdspecifieke effecten, omdat broertjes/zusjes per definitie ouder of jonger dan de tweelingen zijn. Ook biedt deze extensie van het klassieke tweelingmodel de mogelijkheid om te onderzoeken of er verschillen tussen een- en tweelingen zijn. Dit is relevant voor de vraag hoe representatief tweelingonderzoek is. Tweelingen worden bijvoorbeeld vaker te vroeg geboren en hebben een lager geboortegewicht. Dit lijkt echter in het algemeen geen langdurige nadelige effecten te hebben (Posthuma, De Geus, Bleichrodt & Boomsma, 2000; Boomsma, Van Beijsterveldt, Rietveld, Bartels & Van Baal, 2001).

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

Een derde extensie is het 'parent-offspringdesign', waarbij gegevens van ouders van tweelingen mee worden genomen in het onderzoek. Een dergelijk design biedt de mogelijkheid om genetische overerving te scheiden van culturele transmissie en om onderzoek te doen naar 'assortative mating' (non-random partnerkeuze). Hierbij wordt een beter beeld verkregen van de invloeden van genen en omgeving die ouders kunnen meegeven aan hun kinderen. Zo liet bijvoorbeeld de analyse van rookgedrag van ouders en van hun tweelingkinderen (Boomsma, Koopmans, Van Doornen & Orlebeke, 1994) zien, dat rokende ouders vaker dan niet-rokende ouders kinderen hebben die ook roken. Deze observatie werd echter helemaal verklaard door de genetische verwantschap tussen ouders en kinderen en niet door mechanismen van culturele transmissie of imitatiegedrag. Voor alcoholgebruik (Koopmans & Boomsma, 1995) werd eenzelfde resultaat gevonden voor oudere kinderen (ouder dan zeventien jaar). Bij jongere kinderen speelde de gezinsomgeving wel een belangrijke rol bij de verklaring van verschillen in drinkgedrag.

### **4.3 Ontwikkeling en prognose: tweelingonderzoek naar stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen bij kinderen**

Wereldwijd heeft slechts een gering aantal onderzoekers gebruikgemaakt van het krachtige tweelingdesign om meer inzicht te verkrijgen in het onderliggende ontwikkelingsmodel voor genetische en omgevingsinvloeden op emotionele en gedragsproblemen tijdens de kindertijd. Een Amerikaans onderzoek (Van den Oord & Rowe, 1997) met volle broers/zussen, halfbroers/zussen en neefjes en nichtjes, heeft laten zien dat stabiliteit en continuïteit in gedragsproblemen veroorzaakt worden door genetische factoren én omgevingsinvloeden die kinderen in een gezin meer op elkaar doen lijken. Een recent longitudinaal onderzoek met leerkrachtbeoordelingen van gedrag van kinderen op de leeftijden zeven, acht, negen, tien, elf en twaalf jaar, laat zien dat stabiliteit in externaliserend gedrag veroorzaakt wordt door een stabiele onderliggende genetische factor. Veranderingen in gedrag werden veroorzaakt door unieke omgevingsfactoren.

Eenzelfde beeld werd gevonden voor internaliserende gedragsproblemen (Haberstick, Schmitz, Young & Hewitt, 2005). Hoewel deze onderzoeken bij verschillende populaties, uit verschillende landen en op verschillende leeftijden hebben plaatsgevonden, blijken genetische invloeden op stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen bij ieder onderzoek naar voren te komen. De tijdsinterval tussen de opeenvolgende metingen is in alle onderzoeken echter vrij klein (ongeveer een à twee jaar), waardoor de vraag blijft bestaan of dit beeld consistent is over de gehele kindertijd. Om meer inzicht te verkrijgen in het brede tijdsinterval van drie tot twaalf jaar vindt op de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam een grootschalig onderzoek naar de ontwikkeling van gedrag en gedragsproblemen plaats.

#### **Box 4.2. Het Nederlands tweelingenregister**

Het Nederlands tweelingenregister (NTR) werd rond februari 1987 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam opgericht ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Het doel van het NTR is het onderzoeken van de bijdrage van erfelijke aanleg aan persoonlijkheid, groei, ontwikkeling, ziekte en risicofactoren voor bepaalde ziektes. Het is niet zo dat tweelingen anders zijn dan eenlingen, maar uniek is dat met behulp van tweelingen nagegaan kan worden in welke mate verschillen tussen personen toegeschreven moeten worden aan erfelijke en omgevingsfactoren.

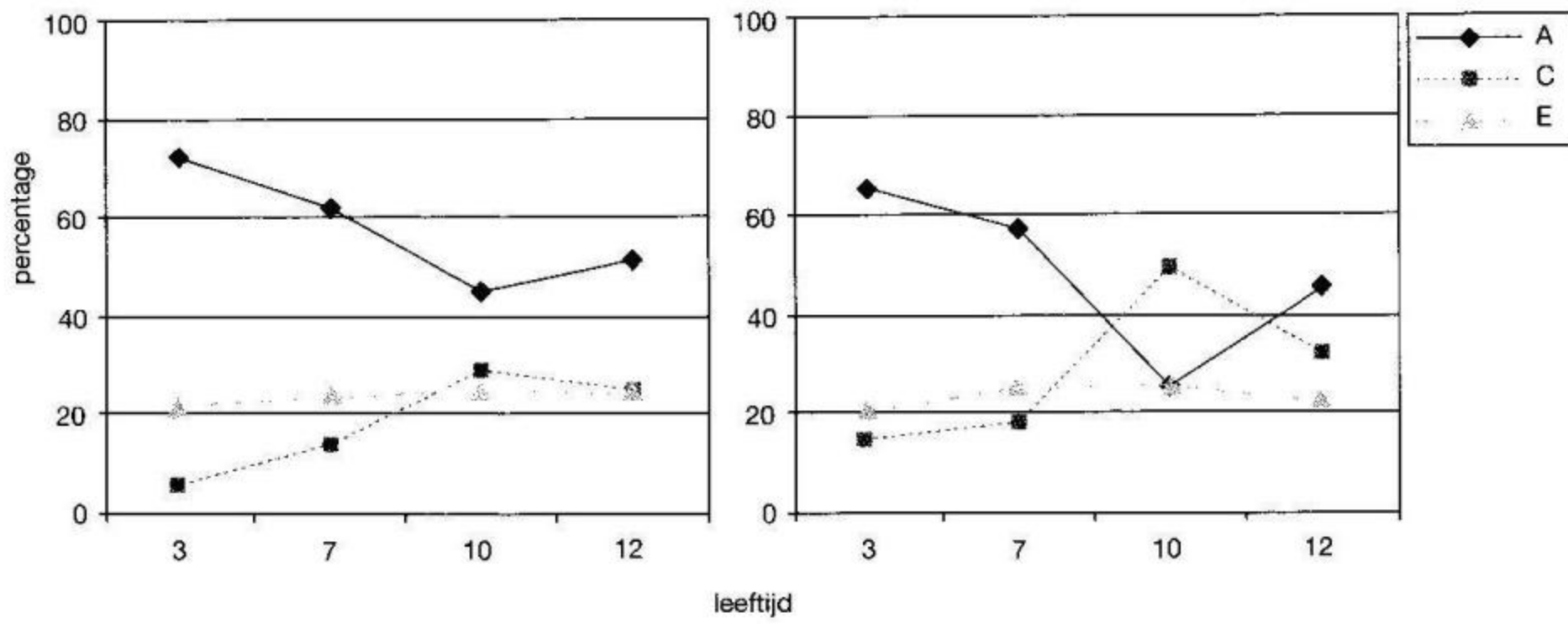
In het register staat een groot aantal gezinnen met jonge tweelingen ingeschreven. Aan ouders van jonge meerlingen wordt via een babyfelicitedienst gevraagd of zij ermee akkoord gaan dat zij en hun meerling (meestal een tweeling) worden opgenomen in het register. Via gemeentelijke instellingen, de Vereniging van Meerlingen en andere instellingen worden oudere meerlingen uitgenodigd om zich op te geven bij het NTR. Bij registratie wordt

eenieder gevraagd of ze het goed vinden op een later tijdstip benaderd te worden met een verzoek mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek.

De jonge tweelingen worden vanaf hun geboorte gevolgd in hun ontwikkeling. De oudere meerlingen werken mee aan ander onderzoek van het NTR, wat zich richt op de gezondheid en leefgewoonten van jongeren en volwassenen. Er staan nu ongeveer zeventuizend tweelingparen tussen de vijftien en zeventig jaar ingeschreven en dertigduizend tweelingparen tussen nul en achttien jaar. Voor meer informatie zie: [www.tweelingenregister.org](http://www.tweelingenregister.org).

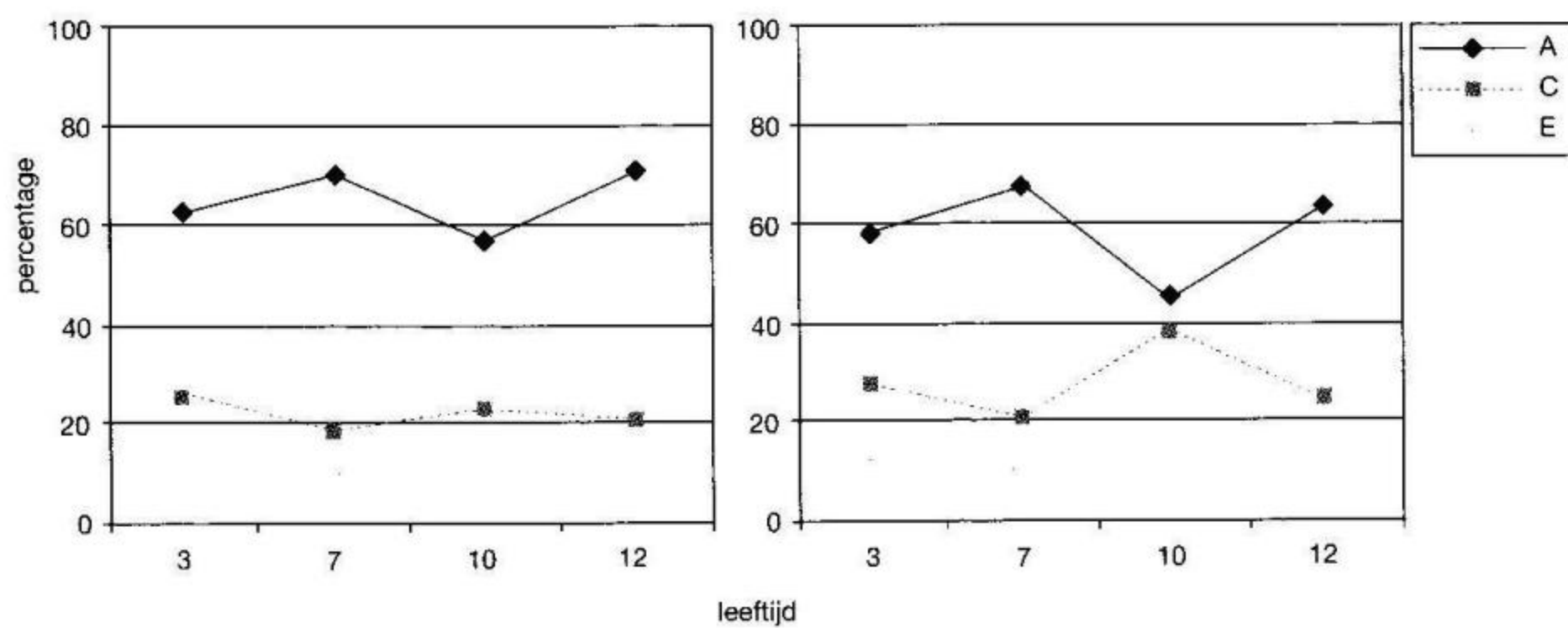
Met de hulp van ouders van tweelingen die ingeschreven staan bij het Nederlands tweelingenregister (NTR, zie box 4.2) is voor een grote groep tweelingen de ontwikkeling van gedrag en gedragsproblemen in kaart gebracht. Op de leeftijden drie, zeven, tien en twaalf jaar hebben de ouders van de tweelingen de 'child behavior checklist' (CBCL; Achenbach, 1991, 1992) ingevuld. Informatie over emotionele en gedragsproblemen is beschikbaar van meer dan tienduizend kinderen op de leeftijd drie en zeven jaar, van zesduizend kinderen op de leeftijd tien jaar en van drieduizend kinderen op de leeftijd twaalf jaar. Het longitudinale karakter van de data schept de mogelijkheid om de ontwikkeling van emotionele en gedragsproblemen in kaart te brengen. Daarnaast kan inzicht worden verkregen in de oorzaken van stabiliteit en verandering in deze fenotypen tijdens de ontwikkeling van jonge kinderen (3 jaar) tot kinderen in de prepuberale/puberale leeftijd (12 jaar).

Er is gekeken naar de stabiliteit van individuele verschillen over de tijd door correlaties te berekenen tussen herhaalde metingen bij dezelfde groep kinderen. Voor internaliserende gedragsproblemen over tijd zijn deze correlaties:  $r_{(3-7)} = .37$ ;  $r_{(3-10)} = .33$ ;  $r_{(3-12)} = .30$ . De correlaties voor externaliserende gedragsproblemen over tijd zijn:  $r_{(3-7)} = .55$ ;  $r_{(3-10)} = .49$ ;  $r_{(3-12)} = .48$ , waarbij de getallen tussen haakjes de leeftijdsintervallen weergeven. In deze reeks correlaties is duidelijk te zien dat de stabiliteit afneemt naarmate het tijdsinterval groter wordt. De gevonden stabiliteit in de geobserveerde emotionele en gedragsproblemen wordt verklaard door genetische en omgevingsinvloeden. Stabiliteit in internaliserende problemen bij jongens wordt voor 65 procent door genetische (A), 26 procent door gedeelde omgevingsinvloeden (C) en negen procent door unieke omgevingsinvloeden (E) verklaard. Zevenenveertig procent van de stabiliteit in internaliserende problemen bij meisjes kan verklaard worden door genetische factoren. Gedeelde omgevingsinvloeden en unieke omgevingsinvloeden verklaren 43 en tien procent van de stabiliteit in internaliserende problemen over tijd. Echter, hoewel stabiliteit in internaliserend gedrag voor een groot deel door genetische factoren bepaald wordt, spelen genen niet op iedere leeftijd en voor beide seksen een even belangrijke rol (zie figuur 4.1). De erfelijkheid van internaliserende problemen blijkt af te nemen in de loop van de tijd, terwijl de invloed van gedeelde omgevingsfactoren toeneemt. De invloed van unieke omgevingsinvloeden is stabiel in de loop van de tijd.



**Figuur 4.1**

Grafische representatie van de bronnen voor individuele verschillen in internaliserende problemen bij jongens (linker figuur) en meisjes (rechter figuur) op leeftijd 3, 7, 10 en 12. A: genetische invloeden, C: gedeelde omgevingsinvloeden, E: unieke omgevingsinvloeden.



**Figuur 4.2**

Grafische representatie van de bronnen voor individuele verschillen in externaliserende gedragsproblemen bij jongens (linker figuur) en meisjes (rechter figuur) op leeftijd 3, 7, 10 en 12 jaar. A: genetische invloeden, C: gedeelde omgevingsinvloeden, E: unieke omgevingsinvloeden.

Ook voor externaliserende gedragsproblemen blijken genetische invloeden de belangrijkste verklarende factor voor stabiliteit in jongens (73%). Negen-tien procent van de stabiliteit wordt verklaard door gedeelde omgevingsinvloeden en slechts vijf procent van de stabiliteit wordt verklaard door omgevingsfactoren uniek voor ieder individu. Voor stabiliteit in externaliserende gedragsproblemen bij meisjes blijken zowel genetische factoren als gedeelde omgevingsinvloeden een rol van betekenis te spelen. Deze factoren verklaren respectievelijk 62 en 31 procent van de stabiliteit in de loop van de tijd. De resterende zeven procent wordt verklaard door unieke omgevingsfactoren. De erfelijkheid van externaliserend gedrag blijft voor jongens vrij stabiel in de loop van de tijd (zie figuur 4.2). Voor meisjes wordt een sterkere schommeling in erfelijkheid gevonden.

#### **4.4 Mechanismen en aanzet tot een model**

Het ontwikkelingspatroon van genetische invloeden op internaliserende en externaliserende problemen tijdens de kindertijd wordt het best beschreven met een transmissie (simplex) model: er is transmissie van genetische invloeden die op een bepaalde leeftijd tot expressie komen naar de volgende leeftijd. Naast dit transmissieproces komen er op iedere leeftijd nieuwe genen tot expressie. Het onderliggende patroon van gedeelde omgevingsinvloeden is een 'common factor model': er is één onderliggende gedeelde omgevingsfactor die zorgt voor stabiliteit van internaliserende en externaliserende gedragsproblemen. Unieke omgevingsfactoren zijn leeftijdspecifiek. Uit dit onderzoek komt dus naar voren dat genetische factoren en factoren uit de omgeving hun invloed op verschillende wijze uitoefenen en dus ook een verschillend effect hebben op de stabiliteit en verandering van gedragsproblemen.

Het transmissiemodel voor genetische invloeden geeft aan dat genen bijdragen aan stabiliteit (door de transmissie van de ene leeftijd naar de volgende), maar ook aan verandering (door het tot expressie komen van nieuwe genen). Gedeelde omgevingsfactoren daarentegen zijn met name belangrijk voor stabiliteit van gedragsproblemen, wat weerspiegeld wordt in het 'common factor model'. De unieke omgevingsfactoren vertonen slechts leeftijdspecifieke invloeden dus dragen alleen bij aan verandering over de tijd.

#### **4.5 Implicaties voor de klinische praktijk**

Longitudinaal gedragsgenetisch onderzoek geeft inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan individuele verschillen in stabiliteit en verandering van emotionele en gedragsproblemen. De bevinding van verschillende ontwikkelingsmechanismen voor genetische invloeden, gedeelde omgevingsinvloeden en unieke omgevingsinvloeden, heeft belangrijke implicaties voor de klinische praktijk. Unieke omgevingsinvloeden blijken bijvoorbeeld leeftijdspecifiek te zijn. Deze invloeden leveren dus geen bijdrage aan de stabiliteit van internaliserende en externaliserende gedragsproblemen. Deze persoonsgebonden gebeurtenissen (inclusief meetfout) verklaren ongeveer vijftien procent van de variantie en zijn dus wel degelijk belangrijk, maar met name van voorbijgaande aard. Deze bevinding werpt mogelijk een nieuw licht op het belang van invloeden uit de omgeving of positieve of negatieve ervaringen uit het verleden die uniek zijn voor een individu. Deze invloeden moeten zeker niet onderschat worden, maar moeten wellicht niet aangemerkt worden als de reden waarom bepaald gedrag stabiliteit vertoont.

Gedeelde omgevingsinvloeden daarentegen vertonen vanaf het begin een continue invloed. Deze invloeden kunnen variëren in kracht maar zijn wel van dezelfde aard op alle leeftijden. Het is goed voor te stellen dat deze gedeelde omgevingsinvloeden een belangrijke factor in de stabiliteit van gedragsproblemen zijn. Er dient in de klinische praktijk rekening gehouden

te worden met een constante, wellicht negatieve invloed, vanuit de (gezins)-omgeving.

De genetische invloeden oefenen hun werking uit volgens het transmissiemodel, waardoor deze invloed minder statisch is dan de invloed van gedeelde omgevingsfactoren, want in dit model is er ruimte voor het tot expressie komen van nieuwe genen op verschillende leeftijden. Deze expressie van 'nieuwe' genen kunnen belangrijke veranderingen in gedrag tot gevolg hebben. Deze laatste bevinding is tevens belangrijk voor de zoektocht naar genen voor internaliserende en externaliserende gedragsproblemen. Nu blijkt dat op verschillende leeftijden gedeeltelijk verschillende genen een rol spelen, namelijk de genen die op die leeftijd voor het eerst tot expressie komen, zal rekening gehouden moeten worden met de leeftijd van de kinderen en jongeren bij wie gekeken wordt naar gedragsproblemen.

Multivariate gedragsgenetische analyses maken het mogelijk om kinderen met gedragsproblemen in te delen in groepen op grond van genetische etiologie, gedeelde omgevingsetiologie of unieke omgevingsetiologie (Boomsma, Molenaar & Orlebeke, 1990; Van den Oord, Simonoff, Eaves, Pickles, Silberg & Maes, 2000). In combinatie met de recent vergaarde kennis omtrent de ontwikkelingsmechanismen van de verschillende oorzaken (zowel genetische als omgevingsinvloeden) voor gedragsproblemen en in combinatie met de resultaten van experimentele interventiestudies met 'random assignment' en controlepatiënten, kan deze indeling op genetische of omgevingsetiologie voor de gedragsproblemen zinvol zijn. Bijvoorbeeld, genetische en gedeelde omgevingsfactoren spelen beide een belangrijke rol in de stabiliteit van internaliserende en externaliserende gedragsproblemen. Op grond daarvan kan gesteld worden dat kinderen met 'gevoelige' genen en constante negatieve gedeelde omgevingsfactoren een extra risico lopen om op latere leeftijd probleemgedrag te vertonen. Er zal dan onderzocht moeten worden of een 'wait and see'-beleid of een directe actieve interventie raadzaam is.

Ten slotte zou het op grond van de relatief hoge erfelijkheid van gedragsproblemen raadzaam kunnen zijn om ook ouders en overige familieleden in het interventieprogramma te betrekken. De aanleg van de ouders zou een rol kunnen spelen in de opvoedingsstijl en de omgeving waarin het kind opgroeit. In combinatie met de genetische aanleg van het kind zou dit een bron voor het ontstaan van gedragsproblemen kunnen zijn.

#### Beoordeling gedragsproblemen door ouders

Een betrouwbare methode voor het verzamelen van informatie over het gedrag van kinderen is het gebruik van gestandaardiseerde vragenlijsten, waarmee ouders het gedrag van hun kind kunnen beoordelen. Bij het NTR-onderzoek is de overeenstemming tussen moeders en vaders over het gerapporteerde probleemgedrag ongeveer .60 op elke leeftijd van dataverzameling (2, 7, 10 en 12 jaar). Deze overeenstemming is echter niet perfect (zie ook de discussie hierover bij Achenbach, McConaughy & Howell, 1987). Uit onderzoek van het NTR blijkt dat verschillen tussen beoordelingen door

moeders en vaders niet alleen het resultaat zijn van onbetrouwbaarheid van meten of van 'rater bias' (overschatten of onderschatten van bepaald gedrag; verschillende normatieve standaarden hanteren; gebruik van een bepaalde stijl van antwoorden), maar dat iedere ouder, vanuit zijn eigen perspectief, informatie over het gedrag van zijn/haar kind verschaft (Bartels, Boomsma, Rietveld, Van Beijsterveldt, Hudziak & Van den Oord, 2004). Deze specifieke beoordeling van moeders en vaders blijkt geen continuïteit over de tijd te vertonen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat wanneer men wil kijken naar probleemgedrag op een specifieke leeftijd, het zinnig is om meerdere beoordelaars te gebruiken aangezien iedere beoordelaar extra informatie over het gedrag van het kind oplevert. Echter, wanneer men geïnteresseerd is in de stabiliteit van probleemgedrag in de loop van de tijd, kan volstaan worden met de beoordeling van ofwel de moeder ofwel de vader.

Een belangrijker bevinding is echter dat twintig procent van de stabiliteit die geobserveerd wordt voor internaliserend en externaliserend gedrag het gevolg is van 'rater bias'. Een deel van de stabiliteit wordt veroorzaakt door karakteristieken van de beoordelaar in plaats van stabiliteit in gedrag van het kind. Deze bevinding geldt niet alleen voor onderzoek van het NTR maar voor al het onderzoek dat plaatsvindt op grond van data van externe beoordelaars. Men moet zich dus realiseren dat de werkelijke stabiliteit van emotionele en gedragsproblemen in kinderen lager ligt dan de stabiliteit die uit fenotypisch onderzoek naar voren komt. De bevinding benadrukt het belang van het gebruik van meerdere beoordelaars in het onderzoeken naar de oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling van gedragsproblemen. De resultaten van het hierboven beschreven onderzoek zijn gebaseerd op beoordelingen van zowel de moeder als de vader en dus heeft er een correctie voor 'rater bias' plaatsgevonden.

#### Klinische groepen versus de normale populatie

Uit eerder onderzoek naar emotionele en gedragsproblemen blijkt dat de resultaten die gevonden worden met behulp van tweelingen gegeneraliseerd kunnen worden naar de niet-tweeling (eenling) populatie van Nederland (Van den Oord, Koot, Boomsma, Verhulst & Orlebeke, 1995). De vraag rijst echter of de gevonden resultaten over de oorzaken van stabiliteit van gedragsproblemen ook gelden voor de klinische populatie. Op grond van tot nu toe gevonden resultaten kan gesteld worden dat de resultaten ook relevant zijn voor klinische groepen. In de eerste plaats bestaan er significante correlaties tussen de 'child behavior checklist'-syndromen en DSM-IV-diagnosen (Derks, Hudziak, Dolan, Ferdinand & Boomsma, 2006). Dit suggereert dat resultaten van onderzoek naar gedragsproblemen gebaseerd op de CBCL relevant zijn voor psychopathologische condities. Ten tweede is aangetoond dat groepen uit de normale populatie en groepen uit de klinische populatie verschillen in de mate van gedragsproblemen die ze vertonen, maar niet in het soort gedragsproblemen die ze vertonen (Eaves, Silberg, Hewitt, Rutter, Meyer, e.a., 1999). Tevens is aangetoond dat 'gedragsproblemen' eerder een extreme vorm van normale gedragingen zijn dan een geheel nieuw spectrum



aan gedragingen (Van den Oord, Pickles & Waldman, 2003). Kinderen met gedragsproblemen vertonen dus in principe geen ander gedrag dan ‘normale’ kinderen, maar zij vertonen alleen veel meer van dit ‘normale’ gedrag.

#### **4.6 Conclusie en toekomstperspectief**

##### Beperking en interpretatie van gedragsgenetisch onderzoek

Alhoewel gedragsgenetisch onderzoek een grote bijdrage heeft geleverd aan de kennis over individuele verschillen in bijvoorbeeld gedrag van kinderen, zijn er beperkingen die in ogenschouw genomen moeten worden bij het interpreteren van de resultaten van tweelingonderzoek. De mate van erfelijkheid en omgevingsinvloeden, die op grond van tweelingonderzoek worden gevonden, zijn schattingen. De resultaten gelden voor de betreffende onderzoeksgroep en hoeven niet per definitie te gelden in andere populaties (zie bijv. Rutter, 2006). Echter, op grond van gedragsgenetisch onderzoek staat onomstotelijk vast dat genetische invloeden van belang zijn voor de ontwikkeling van gedrag van kinderen, alhoewel er minder duidelijkheid bestaat over de precieze hoeveelheid verklaarde variantie (Rutter, 2006). In het verleden lag de nadruk van gedragsgenetisch onderzoek met name op het schatten van de erfelijkheid van probleemgedrag en risicofactoren. Echter, in de afgelopen jaren is de aandacht voor de invloed vanuit de omgeving gegroeid en is er meer aandacht gekomen voor onderzoek naar beschermende factoren en welbevinden (voor een overzicht van tweeling/familieonderzoek zie Boomsma, De Geus, Vink, Stubbe, e.a., 2006; Bartels, 2007).

##### Toekomstige ontwikkelingen

Nu voor emotionele en gedragsproblemen tijdens de kindertijd in kaart is gebracht wat de oorzaken van individuele verschillen en stabiliteit en verandering zijn, kan de volgende stap gezet worden. Na het vaststellen van bronnen van variantie (genen en omgeving) zal zowel meer onderzoek verricht worden naar de specifieke genen die een rol spelen, als naar de omgevingsfactoren die van belang zijn. De zoektocht naar genen zal beginnen met linkage-onderzoek (zie box 4.3), waarbij de locatie van genen die een rol spelen bij specifiek probleemgedrag in kaart worden gebracht. Als er locaties op het humane genoom zijn gevonden die een significante rol spelen voor het fenotype waar naar gekeken wordt, kunnen deze locaties nauwkeuriger onderzocht worden met behulp van associatiestudies (zie box 4.3).

Naast deze zoektocht naar genen zullen de onderzoeken zich specifiek gaan richten op omgevingsfactoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van emotionele en gedragsproblemen. Hierbij wordt bijvoorbeeld gekeken naar eeniige tweelingen, waarvan de een wel gedragsproblemen vertoont en de andere niet, de zogenaamde MZ discordante tweelingen. Door alle verzamelde gegevens uit de kindertijd van deze jongeren te vergelijken, kan in kaart gebracht worden welke unieke omgevingsfactoren een rol spelen want

deze personen zijn immers genetisch identiek. Een recent onderzoek toont aan dat kinderen die aandachtsproblemen vertonen een lager geboortegewicht hadden en een tragere motorische ontwikkeling vertoonden dan hun eeneiige tweelingbroer/zus die geen aandachtsproblemen vertoont (Lehn, Derks, Hudziak, Heutink, Van Beijsterveldt & Boomsma, 2007).

Tevens zal meer nadruk komen op het onderzoek naar gen-omgevingsinteractie. Echter, een aantal methodologische kwesties zullen eerst opgelost moeten worden voordat betrouwbare resultaten van dergelijk onderzoek te verwachten is. Bijvoorbeeld de kwestie wat nu werkelijk omgevingsfactoren zijn wordt op dit moment uitgediept. Tot op heden werden factoren als sociaaleconomische status (SES) opgevat als een gedeelde omgevingsinvloed aangezien het iets zegt over het gezinsleven. SES wordt echter in veel onderzoek afgeleid uit het opleidingsniveau en huidige werk van een individu. Hierbij moet opgemerkt worden dat opleidingsniveau gerelateerd is aan cognitieve vaardigheden welke in sterke mate genetisch bepaald zijn (zie bijv. Posthuma & De Geus, 2006). Een eerste stap zou dus zijn om te onderzoeken in welke mate 'omgevingsfactoren' (zoals SES, opvoedingsstijl) beïnvloed worden door genetische factoren.

### **Box 4.3 Linkage en associatie analyse**

Linkage analyse is een statistische techniek om in een stamboom de cosegregatie van een genetische marker met een trek (trait/fenotype) te vinden. Een genetische marker heeft een bekende positie op DNA en kan worden gemeten (bijv. 'single nucleotide polymorphisms' (SNP)). Onder cosegregatie verstaan we het proces waarbij de marker en het gen dat van belang is voor het fenotype samen worden doorgegeven. Hoe dichter de marker bij het gen ligt, hoe kleiner de kans op recombinatie dus hoe groter de kans dat ze samen doorgegeven worden. Linkage analyse geeft dus inzicht in de *locatie* van bepaalde genen.

Associatie analyse is een statistische techniek om het genetische risico vast te stellen door te testen of een variant van een gen gecorreleerd is met het uitkomstfenotype. Het gen dat onderzocht wordt is het zogenaamde kandidaatgen voor de trek of aandoening. Sinds kort is het mogelijk om genomewijde associatie analyses uit te voeren, waarbij een grote groep markers (kandidaatgenen) verspreid over het hele genoom in één keer kunnen worden onderzocht voor associatie met het fenotype. Het voordeel van associatie analyse is dat de methode gevoeliger is dan linkage analyse, waardoor genen met kleine effecten beter gedetecteerd kunnen worden.

### **Literatuur**

Achenbach, T.M., McConaughy, S.H., & Howell, C.T. (1987). Child/adolescent behavioral

- and emotional problems: implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychological Bulletin*, 101, 213-232.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Achenbach, T.M. (1992). *Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Bailey, A., Palferman, S., Heavey, L., & Couteur, A. le (1998). Autism: the phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 369-392.
- Bartels, M. (2007). An update on longitudinal twin and family studies. *Twin Research and Human Genetics*, 10 (1), 1-2
- Bartels, M., Boomsma, D.I., Rietveld, M.J.H., Beijsterveldt, C.E.M. van, Hudziak, J.J., & Oord, E.J.C.G. van den (2004). Disentangling genetic, environmental, and rater effects on internalizing and externalizing problem behavior in 10-year-old twins. *Twin Research*, 7(2), 162-175.
- Bartels, M., Hudziak, J.J., Oord, E.J.C.G. van den, Beijsterveldt, C.E.M. van, Rietveld, M.J.H., & Boomsma, D.I. (2003a). Co-occurrence of aggressive behavior and rule-breaking behavior at age 12: multi-rater analyses. *Behavior Genetics*, 33(5), 607-621.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A., & Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 35, 877-900.
- Boomsma, D.I., Geus, E.J.C. de, Vink, J.M., Stubbe, J.H., Distel, M.A., Hottenga, J.J., Posthuma, D., Beijsterveldt, C.E.M. van, Hudziak, J.J., Bartels, M., & Willemsen, G. (2006). Netherlands Twin Register; from twins to twin families. *Twin Research and Human Genetics* (9 (6), 849-857.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3(11), 872-82.
- Boomsma, D.I., Beijsterveldt, C.E. van, Rietveld, M.J., Bartels, M., & Baal, G.C. van (2001). Genetics mediate relation of birth weight to childhood IQ. *BMJ*, 323(7326), 1426-7.
- Boomsma, D.I., Koopmans, J.R., Doornen, L.J. van, & Orlebeke, J.F. (1994). Genetic and social influences on starting to smoke: a study of Dutch adolescent twins and their parents. *Addiction*, 89(2), 219-26.
- Boomsma, D.I., & Verhulst, F.C. (1995). Genetisch onderzoek naar psychopathologie bij jonge tweelingen. In Hoogduin, C.A.L., Schnabel, P., Vandereyken, W., Velden, K. van der, Verhulst, F.C. (Eds). *Jaarboek voor psychiatrie en psychotherapie. Vol. 5* (pp. 91-102). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Boomsma, D.I., Molenaar, P.C.M., & Orlebeke, J.F. (1990). Estimation of individual genetic and environmental factor scores. *Genetic Epidemiology*, 7, 83-91.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Newman, D.L., & Silva, P.A. (1996). Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders. Longitudinal evidence from a birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 53(11), 1033-1039.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-9.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I.W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional

- polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 15;57(10), 1117-27.
- Costello, E.J., Edelbrock, C.S., & Costello, A.J. (1985). Validity of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children: a comparison between psychiatric and pediatric referrals. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 13, 579-595.
- Derks, E.M., Hudziak, J.J., Dolan, C.V., Ferdinand, R.F., & Boomsma, D.I. (2006). The relations between DISC-IV DSM diagnoses of ADHD and multi-informant CBCL-AP syndrome scores. *Comprehensive Psychiatry, Volume 47*, 116-122.
- Eaves, L.J., Silberg, J.L., Hewitt, J.K., Rutter, M., Meyer, J.M., Neale, M.C., & Pickles, A. (1993). Analyzing twin resemblance in multisymptom data: genetic application of a latent class model for symptoms of conduct disorder in juvenile boys. *Behavior Genetics*, 23, 5-19.
- Eaves, L.J. (2006). Genotype x environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Research and Human Genetics*, 2006, 9(1),1-8.
- Haberstick, B.C., Schmitz, S., Young, S.E., & Hewitt, J.K. (2005). Contributions of genes and environments to stability and change in externalizing and internalizing problems during elementary and middle school. *Behavior Genetics*, 35(4), 381-96.
- Hermanns, J., & Leu, H.R. (1998). *Family risk and family support: theory, research, and practice in Germany and in The Netherlands*. Delft, The Netherlands: Eburon.
- Hofstra, M.B., Ende, J. van der, & Verhulst, F.C. (2000). Continuity and change of psychopathology from childhood into adulthood: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 850-858.
- Hudziak, J.J., Heath, A.C., Madden, P.F., Reich, W., Bucholz, K.K., Slutske, W., Bierut, L.J., Neuman, R.J., & Todd, R.D. (1998). Latent class and factor analysis of DSM-IV ADHD: a twin study of female adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 848-857.
- Jacob, T., Waterman, B., Heath, A.C., True, W., Bucholz, K.K., Haber, R., Scherrer, J., & Fu, Q. (2003). Genetic and environmental effects on offspring alcoholism: new insights using an offspring-of-twins design. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1265-1272.
- Kendler, K.S., Kuhn, J.W., & Prescott, C.A. (2004). Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med*, 34(8), 1475-82.
- Koopmans, J.R., Boomsma, D.I. (1996). Familial resemblances in alcohol use: genetic or cultural transmission? *Journal of Studies on Alcohol*, 57(1), 19-28.
- Knopik, V.S., Heath, A.C., Jacob, T., Slutske, W.S., Bucholz, K.K., Madden, P.A., Waldron, M., & Martin, N.G. (2006). Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med*, may, 31, 1-11.
- Lehn, M.S., Derks, E.M., Hudziak, J.J., Heutink, P., Beijsterveldt, C.E.M. van, & Boomsma, D.I. (2007). Attention problems and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Volume 46, Number 1*, 83-91.
- Maccoby, E.M. (2000). Parenting and its effects on children. On reading and misreading behaviour genetics. *Annual Review of Psychology*, 51, 1-27.
- Neuman, R.J., Todd, R.D., Heath, A.C., Reich, W., Hudziak, J.J., Bucholz, K.K., Madden, P.A., Begleiter, H., Porjesz, B., Kuperman, S., Hesselbrock, V., & Reich, T. (1999). Eva-

- luation of ADHD typology in three contrasting samples: a latent class approach. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 25-33.
- O'Connor, T.G., Deater-Deckard, K., Fulker, D., Rutter, M., & Plomin, R. (1998). Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting. *Developmental Psychology* 34, 970-981.
- Oord, E.J.C.G. van den, Koot, H.M., Boomsma, D.I., Verhulst, F.C., & Orlebeke, J.F. (1995). A twin-singleton comparison of problem behaviour in 2-3-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(3), 449-58.
- Oord, E.J.C.G. van den, & Rowe, D.C. (1997). Continuity and change in children's social maladjustment: a developmental behavior genetic study. *Developmental Psychology*, 33, 319-332.
- Oord, E.J.C.G. van den, Simonoff, E., Eaves, L.J., Pickles, A., Silberg, J., & Maes, H. (2000). An evaluation of different approaches for behavior genetic analyses with psychiatric symptom scores. *Behavior Genetics*, 30(1), 1-18.
- Oord, E.J.C.G. van den, Pickles, A.P., & Waldman, I.D. (2003). Normal variation and abnormality: an empirical study of the liability distributions underlying depression and delinquency. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 180-92.
- 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.
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., & McGuffin, P. (2001). *Behavioral genetics* (4th edition). New York: Worth Publishers and W.H. Freeman and Company, ISBN 0-7167-5159.
- Posthuma, D., Geus, E.J. de, Bleichrodt, N., & Boomsma, D.I. (2000). Twin-singleton differences in intelligence? *Twin Research*, 3(2), 83-7.
- Posthuma, D., & Geus, E.J.C. de (2006). Progress in the molecular-genetic study of intelligence. *Current Directions in Psychological Science*, Volume 15, Number 4, 151-155.
- Rapee, R.M. (1997). Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 17(1), 47-67.
- Reiss, D., Neiderhiser, J.M., Hetherington, E., & Plomin, R. (2000). *The relationship code: deciphering genetic and social influences on adolescent development*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Richman, N., Stevenson, J., & Graham, P.J. (1982). *Preschool to school: a behavioral study*. New York: Academic Press.
- Rietveld, M.J.H., Hudziak, J.J., Bartels, M., Beijsterveldt, C.E.M. van, & Boomsma, D.I. (2004). Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45:3, 577-588.
- Rutter, M. (2000). Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 3-14.
- Rutter, M. (2006). *Genes and behavior: nature-nurture interplay explained*. Malden, USA: Blackwell Publishing.
- Scarr, S., & McCartney, K. (1983). How people make their own environments: a theory of genotype greater than environment effects. *Child Development*, 54, 424-435.
- Strachan, T., & Read, A.P. (1999). *Human Molecular Genetics*. UK: BIOS Scientific Publishers Limited.
- Verhulst, F.C., Ende, J. van der, & Koot, H.M. (1996). *Handleiding voor de CBCL/4-18*. Rot-

terdam: Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Sophia Kinderziekenhuis/Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Erasmus Universiteit Rotterdam.

Watson, J.D., & Crick, F.H. (1953a). Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, *171*, 737-738.

Watson, J.D., & Crick, F.H. (1953b). Genetical implications of the structure of deoxyribo-nucleic acid. *Nature*, *171*, 964-967.

Wood, J., McLeod, B.D., Sigman, M., Hwang, W.C., & Chu, B.C. (2003). Parenting and childhood anxiety: theory, empirical findings, and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*, 134-151.

#### *Aanbevolen literatuur*

##### **Voor meer informatie over gedragsgenetica:**

Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., McGuffin, P. (2001). *Behavioral genetics* (4e druk). New York: Worth Publishers and W.H. Freeman and Company, ISBN 0-7167-5159.

Cary, G. (2003). *Human Genetics for the Social Sciences*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, ISBN: 0-7619-2345-4. Zie ook: <http://psych.colorado.edu/~carey/hgss/>

##### **Voor meer informatie over moleculaire genetica:**

Brown, T.A., & Wiley-Liss, *Genomes* (2nd edition). New York: John Wiley, ISBN: 0471250465.