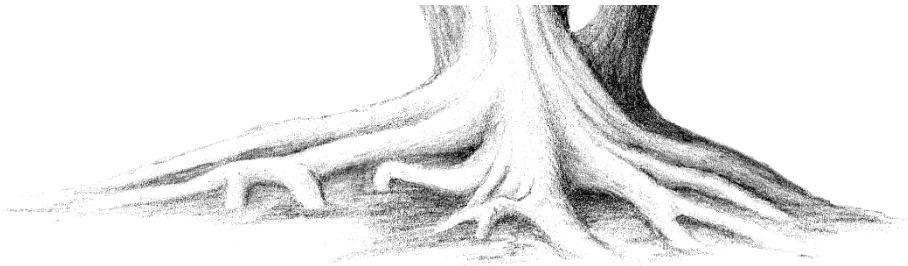


Chapter 10

Nederlandse samenvatting



Gezonde cognitieve functies zijn van belang voor mentale gezondheid en voor het functioneren in ons dagelijks leven. Daarom is het van belang dat er meer bekend wordt over de factoren die van invloed zijn op de hersenen en hersenfuncties die betrokken zijn bij het cognitief functioneren. Dit proefschrift beschrijft factoren die bijdragen aan individuele verschillen in cognitieve prestaties.

Onder cognitieve functies vallen een grote hoeveelheid processen die zowel bewust als onbewust plaatsvinden, zoals aandacht, geheugen, werkgeheugen, problemen oplossen, ruimtelijk inzicht, beslissingen maken, sociaal- en taalbegrip. Sommige mensen ervaren problemen bij het cognitief functioneren. Deze problemen zijn vaak van invloed op de kwaliteit van leven; zo kunnen school- en werk prestaties erdoor worden beïnvloed, maken cognitieve problemen vaak deel uit van psychische stoornissen, en vormen zij een bron van zorgen voor veel ouderen. Daarentegen excelleren andere personen juist in bepaalde cognitieve vaardigheden. De prestatie op de ene functie is niet persé hetzelfde in andere cognitieve domeinen. Individuele verschillen in cognitief functioneren zijn bovendien aanwezig over de gehele levensduur: kinderen leren deze vaardigheden in hun eigen tempo aan, en bij ouderen treedt cognitieve achteruitgang op in meerdere of mindere mate en in verschillend tempo.

Individuele verschillen in cognitieve prestaties kunnen verklaard worden door diverse factoren, de meest bekende zijn leeftijd en sekse. Cognitieve capaciteiten ontwikkelen zich van jongs af aan, het meest duidelijk gedurende de kindertijd. De snelheid van deze ontwikkeling neemt af naarmate een individu ouder wordt, maar ontwikkeling blijft aanwezig gedurende de volwassenheid. Maar gedurende de (late) volwassenheid treedt cognitieve veroudering op: het proces van afname in bepaalde cognitieve domeinen. De leeftijd waarop dat begint en het betreffende cognitieve domein kunnen echter variëren. Bovendien is de adolescentie een periode van belang, want dan is er sprake van belangrijke veranderingen in hersenstructuur en –functie (cognitief en emotioneel). Een bekend sekseverschil betreft het voordeel van vrouwen in verbale vaardigheden, en van mannen in ruimtelijke vaardigheden, maar doorgaans lijken sekse effecten op cognitie klein. Individuele verschillen in cognitie blijven bestaan wanneer wordt gecorrigeerd voor effecten van sekse en leeftijd. De prestatie op deze cognitieve functies hangt af van de activatie van betrokken hersengebieden en netwerken: ook deze activatie vertoont individuele verschillen. Zo blijkt dat intelligentie afhankelijk is van neurale activatie, hersenconnectiviteit, en efficiëntie van netwerken. Dit bevestigt hoe belangrijk een gezonde hersenstructuur en –functie zijn voor normaal cognitief en mentaal functioneren.

Daarnaast spelen genetische factoren een rol bij de individuele verschillen in hersenvolume en functioneren. Zo is intelligentie een hoog erfelijke eigenschap, en ook globale hersenvolumes worden sterk beïnvloed door genetische verschillen. Echter, de erfelijkheid van specifieke hersenvolumes, en ook van specifieke cognitieve vaardigheden, zijn minder vaak het onderwerp van studie geweest, en vertonen mogelijk een lagere erfelijkheid. In tegenstelling tot genetische factoren, kunnen omgevingsinvloeden worden veranderd door interventie. Voor cognitief functioneren zijn omgevingsinvloeden die van belang kunnen zijn mogelijk gerelateerd aan leefstijl en gezondheid. Een voorbeeld van leefstijl is lichamelijke activiteit, waarvan wordt verondersteld dat dit mogelijk de cognitieve problemen bij ouderen en dementerenden kan tegengaan. Een voorbeeld van gezondheid is het verlagen van de bloeddruk, aangezien hoge bloeddruk (hypertensie) zou kunnen leiden tot hersenschade en verminderde cognitieve functies. Dit proefschrift richt zich op al deze vraagstukken.

De studies in dit proefschrift maken gebruik van de gegevens die de afgelopen jaren zijn verzameld bij deelnemers van het Nederlands Tweelingen Register. Deze deelnemers bestaan naast tweelingen uit hun ouders, broers, zussen, kinderen en/of partners. Deze deelnemers hebben meegedaan aan verschillende onderzoeken waar cognitieve testen en vragenlijsten zijn afgenomen, en bij subgroepen zijn onder meer MRI scans van de hersenen gemaakt, is materiaal voor genetisch en hormonaal onderzoek verzameld, en is de activiteit van het autonome zenuwstelsel gemeten. De cognitieve testen bestonden voornamelijk uit de testbatterij van de Universiteit van Pennsylvania: de Computerized Neurocognitive Battery (CNB). Deze testen worden op de computer gedaan en meten binnen korte tijd de prestatie van een grote hoeveelheid cognitieve domeinen.

Tweeling- en familieonderzoek geeft informatie over de relatieve invloed van genen en omgeving doordat bekend is in hoeverre zij deze factoren met elkaar delen. Ten eerste bestaan er twee soorten tweelingen. Identieke (eeneiige) tweelingen worden geboren nadat een eicel zich kort na de bevruchting splitst in twee (genetisch aan elkaar gelijke) individuen. Zo komt het dat zij qua uiterlijk veel op elkaar lijken en altijd van hetzelfde geslacht zijn. Twee-eiige tweelingen komen vaker voor dan identieke, en ontstaan doordat twee eicellen bevrucht worden. Deze individuen zijn genetisch net zo aan elkaar gelijk als andere broers en zussen: zij zijn niet genetisch identiek maar delen gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal. Maar 'gewone' broers en zussen worden niet onder dezelfde omstandigheden geboren, zo delen zij bijvoorbeeld niet de prenatale invloeden gedurende hun ontwikkeling in de baarmoeder. Dit is wat de twee-eiige tweelingen waardevol maakt voor dit onderzoek, want zij vormen als het ware de perfecte controlegroep voor de identieke tweelingen.

In tweelingonderzoek wordt de gelijkenis van identieke en twee-eiige tweelingen met elkaar vergeleken. Deze gelijkenis kan worden veroorzaakt doordat de tweeling genetisch materiaal deelt of door gedeelde omgevingsfactoren. Wanneer er een verschil is tussen de mate van gelijkenis tussen de twee soorten tweelingen, dan wordt verondersteld dat deze eigenschap erfelijk is. Als er weinig tot geen verschil is in de gelijkenis tussen de twee typen tweelingen dan zal de bestaande gelijkenis worden veroorzaakt doordat tweelingen omgevingsfactoren met elkaar delen. Tenslotte worden verschillen tussen tweelingen veroorzaakt door de unieke omgeving die zij niet met elkaar delen. Enkele hoofdstukken in dit proefschrift berusten op gegevens die verzameld zijn bij de identieke en twee-eiige tweelingen, en maken gebruik van deze uitgangspunten van het zogenaamde 'klassieke tweeling model'. Andere hoofdstukken maken tevens gebruik van gegevens die zijn verzameld bij familieleden van de tweelingen. Het includeren van familieleden maakt het mogelijk om aanvullende hypothesen te testen, zoals de mogelijkheid dat culturele transmissie een rol speelt bij de gelijkenis tussen familieleden.

In deze these wordt prestatie op cognitief functioneren over het volledige spectrum aan domeinen, en over de hele levensduur onderzocht. De leidende vraag hierin is hoe individuele verschillen kunnen worden verklaard door genetische- en omgevingsfactoren, leefstijlfactoren in het bijzonder. Het eerste deel van dit proefschrift geeft een gedetailleerde beschrijving van de projecten waarop deze hoofdstukken berusten. In **hoofdstuk 2 en 3** worden de participanten, de procedure van de dataverzameling, en de materialen beschreven.

Leesvaardigheid is een belangrijk ontwikkelingsdomein bij kinderen, en is van belang voor de ontwikkeling op andere gebieden. Wanneer er sprake is van problemen op dit vlak leidt dit soms tot de diagnose dyslexie. Ouders met dyslexie hebben een grote kans dat hun kinderen eveneens leesproblemen zullen ervaren. In **hoofdstuk 4** is gekeken of de gelijkenis van familieleden in leesvaardigheid het gevolg is van genetische kwetsbaarheid, of dat dit het gevolg is van de familie-omgevingsinvloeden. Hiervoor is gebruik gemaakt van gegevens van zowel ouders als kinderen. Dit design maakt het mogelijk om de overdracht van ouder naar kind te onderzoeken die niet via genetische overdracht verloopt ('culturele transmissie' genoemd). Bovendien kan in dit design de erfelijkheidsschatting gecorrigeerd worden voor de gelijkenis tussen partners op het gebied van een bepaalde eigenschap. Wanneer partners elkaar selecteren op basis van specifieke eigenschappen (houden van lezen, bijvoorbeeld), dan zijn zij op dit gebied genetisch meer aan elkaar gelijk, wat ertoe leidt dat ook hun kinderen meer op elkaar zullen lijken. Deze genetische gelijkenis leidt tot een overschatting van omgevingsinvloeden en onderschatting

van erfelijkheid. Uit dit hoofdstuk komt naar voren dat individuele verschillen in leesvaardigheid voor het grootste deel worden veroorzaakt door genetische factoren. Deze genetische effecten zijn zowel additief als dominant, samen verklaren zij 64% van de variantie in leesvaardigheid. Scores van ouders en kinderen vertoonden een zekere mate van samenhang, maar er werd geen bewijs gevonden dat deze familiegelijkenis wordt verklaard door culturele transmissie. Dat wil zeggen dat omgevingsinvloeden die worden gedeeld tussen ouders en kinderen geen rol van betekenis spelen bij de familiegelijkenis. Dit hoofdstuk bevestigt allereerst de familiegelijkenis van leesvaardigheid. De oorzaak van deze gelijkenis lijkt van genetische aard en wordt niet significant beïnvloed door de leesomgeving die ouders thuis creëren.

Het volgende deel van dit proefschrift berust op gegevens die zijn verzameld met de Computerized Neurocognitive Battery (CNB). Allereerst diende te worden aangetoond dat deze testbatterij betrouwbare en valide scores oplevert in de Nederlandse populatie. Vandaar dat in **hoofdstuk 5** wordt gestart met een serie analyses die indicatoren van betrouwbaarheid en validiteit vergelijkt met de resultaten die berusten op Amerikaanse steekproeven. In de Nederlandse populatie worden nagenoeg dezelfde gemiddelde scores en intercorrelaties tussen testcores gevonden, en wordt hoge consistentie tussen test-items gerapporteerd (Cronbach's alpha). Bovendien zijn de effectgroottes van leeftijd, sekse en opleiding van dezelfde orde van grootte. Vervolgens werd de mogelijkheid getest of leeftijdseffecten niet-lineair zijn. Dit bleek, naast lineaire effecten, in variërende mate zichtbaar voor vrijwel alle cognitieve functies. Non-lineaire effecten bleken met name sterk in de snelheidsscores van de testen, waarbij de achteruitgang sneller verloopt vanaf de volwassenheid. Aangezien intelligentietesten wereldwijd veelvuldig gebruikt worden, is de mogelijkheid onderzocht of de CNB scores kan opleveren die hier een goede benadering van zijn. Een 'latent factor model' werd gebruikt om te onderzoeken of de variantie tussen CNB accuratesse scores gelijk is aan de variantie tussen IQ subschaal scores. Deze varianties blijken identiek te zijn, al toont de correlatie van 0.82 tussen de CNB factor score en de Totale IQ score aan dat deze benadering vrij goed maar niet perfect is. Dit suggereert echter wel dat de CNB gebruikt kan worden om een inschatting van algemeen intellect te verkrijgen. Dat betekent dat, buiten het wetenschappelijke werkveld, de CNB ook klinische toepassingsmogelijkheden heeft, bijvoorbeeld in de geestelijke gezondheidszorg. Tenslotte is van alle testen de erfelijkheid op twee manieren berekend. Allereerst is de erfelijkheid geschat op basis van enkel tweelinggegevens, en vervolgens gebaseerd op gegevens van alle familieleden. Tweelingen zijn per definitie dezelfde leeftijd, maar wanneer alle familieleden worden geïnccludeerd wordt naast de tweeling gelijkenis ook de gelijkenis over generaties geanalyseerd.

Uit deze analyses blijkt dat de cognitieve functies laag tot gemiddeld erfelijk zijn, dit geldt zowel voor de accuratesse- als de snelheid-uitkomstsmaten van de testen. Bovendien zijn de uitkomsten van de tweelinganalyses niet zichtbaar anders dan de uitkomsten van de familieanalyses. Dit suggereert dat gedurende het leven dezelfde factoren van invloed zijn op het cognitief functioneren.

Nadat is gebleken dat de CNB betrouwbare en valide testgegevens oplevert, en dat individuele verschillen in cognitieve prestaties deels erfelijk zijn, kan worden gekeken naar de invloed van enkele omgevingsfactoren. De hoofdstukken 6 en 7 beschrijven de invloed van lichamelijke activiteit en van bloeddruk op cognitieve prestaties. Indien er een relatie bestaat tussen deze variabelen, dan geeft dit mogelijkheden voor preventie, dan wel interventie, met betrekking tot cognitieve achteruitgang.

Er bestaat in de samenleving een breed onderschreven aanname dat regelmatige lichamelijke activiteit een positief effect heeft op het cognitief functioneren. In **hoofdstuk 6** wordt deze relatie nader onderzocht, met aandacht voor enkele factoren die mogelijk bijdragen aan de inconsistente resultaten die tot dusverre gevonden zijn. Allereerst verschilt wat men onder 'lichamelijke activiteit' verstaat. In dit hoofdstuk is het effect van regelmatige beweging gemeten, en niet van een enkele keer. Als bewegingsmaat is gebruik gemaakt van alle sportieve activiteiten die vrijwillig en regelmatig worden uitgevoerd in de vrije tijd, met uitzondering van het dagelijkse wandelen en fietsen. Van deze activiteiten wordt het wekelijkse energieverbruik berekend, afhankelijk van de frequentie, de duur en het type lichaamsbeweging. Initiële analyses suggereerden dat lichaamsbeweging zowel voordelig is voor cognitieve accuratesse als cognitieve snelheid. Wanneer deze analyses echter worden gecorrigeerd voor effecten van leeftijd en sekse blijken deze effecten klein of afwezig. Dat wijst op de mogelijkheid dat de bijdrage van beweging aan cognitief functioneren in de gezonde populatie kleiner is dan in sommige klinische groepen. Bovendien dient er rekening mee gehouden te worden dat sommige cognitieve domeinen gevoeliger kunnen zijn voor de mogelijke gunstige effecten van beweging. Er wordt bijvoorbeeld wel een significant effect gevonden op het domein 'aandacht'.

Vergelijkbaar met de diverse resultaten die tot dusverre zijn gevonden in relatie tot lichaamsbeweging, wordt ook de literatuur met betrekking tot de relatie tussen bloeddruk en cognitie gekenmerkt door inconsistente resultaten. Deze relatie is mogelijk ook complex doordat er nadelige effecten kunnen zijn van zowel hoge als lage bloeddruk, en er in sommige patiëntgroepen wellicht juist voordelige effecten kunnen zijn van hoge bloeddruk. Daarom is in **hoofdstuk 7** gekeken naar zowel lineaire als non-lineaire effecten van

systolische en diastolische bloeddruk (boven- en onderdruk). In hoofdstuk 6 is gebleken hoe belangrijk het is om de effecten op cognitieve scores te corrigeren voor leeftijd en sekse. De effectgroottes van bloeddruk bleken zeer klein. Deze resultaten worden bevestigd in een tweede analyse. Daarin werd de mogelijkheid getest dat bij de relatie tussen bloeddruk en cognitie niet persé van een oorzakelijk verband sprake is. Voor deze analyses werden enkel de gegevens van de identieke tweelingen gebruikt. De tweelingparen werden 'opgesplitst' waarbij in de ene groep de tweelingbroer/zus zat met de hogere bloeddruk, en in de andere groep de tweelingbroer/-zus met de lagere bloeddruk. Aangezien deze tweelingen niet van elkaar verschillen in erfelijk materiaal, leeftijd of sekse, moeten verschillen in hun cognitiescore wel toe te wijzen zijn aan het verschil in bloeddruk. Er zouden aanwijzingen zijn voor een oorzakelijk verband indien de groepen een significant verschil in hun cognitieve prestatie laten zien. Echter, deze resultaten zijn in overeenstemming met de eerste analyses, en geven geen aanwijzing dat er sprake is van een causaal effect van bloeddruk op cognitieve functies.

Terwijl voorgaande hoofdstukken zich hebben gericht op hersenfuncties, richt **hoofdstuk 8** zich op de ontwikkeling en erfelijkheid van hersenvolumes bij kinderen tussen 9 en 12 jaar. Vergeleken met globale hersenvolumes is er betrekkelijk weinig onderzoek gedaan naar de erfelijkheid van subcorticale hersenvolumes (hippocampus, thalamus, caudatus, pallidum, putamen, nucleus accumbens en amygdala), en zeker weinig onderzoek bij kinderen. De gegevens waar in dit hoofdstuk gebruik van zijn gemaakt zijn verzameld bij de groep tweelingen en hun broers en zussen die vanaf hun 9^e jaar herhaaldelijk hebben meegewerkt aan het Brainscale project, waarin de ontwikkeling van het brein en cognitieve functies gedurende de kindertijd en adolescentie centraal staat. Het volume van enkele hersenstructuren blijkt toe te nemen tussen 9 en 12 jaar, terwijl andere volumes blijken af te nemen, met enkele verschillen tussen jongens en meisjes, en de linker- en rechterhersenhelft. Een toename in volume wordt getoond voor (links en rechts) de thalamus, pallidum, hippocampus en amygdala. Een afname in volume wordt getoond voor de caudatus, nucleus accumbens en putamen (bij jongens links en rechts, bij meisjes alleen rechts). Vervolgens werd van deze hersenvolumes op beide leeftijden de erfelijkheid berekend. Dit werd gedaan in een bivariaat genetisch model, dat het tevens mogelijk maakt om te testen of er op 12 jaar andere genen tot expressie komen dan op 9-jarige leeftijd. Bovendien zijn de analyses apart uitgevoerd voor jongens- en meisjes tweelingen. Door vervolgens te testen of de erfelijkheidsschattingen van jongens en meisjes aan elkaar gelijk kunnen worden gesteld, kan worden onderzocht of sprake is van een interactie tussen sekse en genotype voor hersenvolumes.

In dit hoofdstuk wordt getoond dat de erfelijkheid van alle subcorticale hersenvolumes bij kinderen hoog is op leeftijd 9 en 12, zonder aanwijzingen voor nieuwe genetische effecten op leeftijd 12. Bovendien blijken de genetische effecten, ondanks sekse verschillen in volume en ontwikkelingspatronen, niet verschillend voor jongens en meisjes.

In dit proefschrift zijn enkele factoren aan de orde gekomen die van invloed zijn op diverse cognitieve functies. Effecten van leeftijd, sekse, opleiding en erfelijkheid zijn aan de orde gekomen, deze varieerden in grootte over de verschillende cognitieve domeinen. Bovendien wordt duidelijk hoe belangrijk het is om goed te corrigeren voor de effecten van leeftijd en sekse. Mogelijke factoren die gemanipuleerd kunnen worden, lichamelijke activiteit en bloeddruk, hebben geen grote invloed op cognitieve prestaties in de algemene populatie. Hieruit blijkt dat niet elke persoon in gelijke mate baat zal hebben bij hetzelfde type interventie. Genetische studies kunnen hier een belangrijke rol in spelen door het vinden van de betrokken genen: deze geven een indicatie van de betrokken biologische mechanismen, en kunnen zo helpen om optimale preventie en interventie opties te ontwikkelen voor jong en oud.