

Genetica van gedrag en gezondheid Tweelingstudies en meer

Jacob F. Orlebeke

Na een lange periode van voorkeur voor *nurture*-verklaringen van gedrag, vindt de biologische en genetische benadering weer aan populariteit. Gedragsgenetisch onderzoek kan aan het licht brengen welke individuele verschillen zijn ingegeven door genen en welke door de omgeving.

In de geneeskunde, de biologie en in de sociale wetenschappen speelt de vraag of een menselijk of dierlijk kenmerk is verworven of is aangeboren al vele jaren een belangrijke rol. Vooral in de psychologie waar het doorgaans gaat om complexe eigenschappen, bestaat – anders dan in de biologie – een vaak door mode en sociaal-maatschappelijke en politieke wenselijkheden ingegeven neiging nu eens voor het *nature*- dan weer meer voor het *nurture*-standpunt te opteren als het gaat om verschillen tussen individuen te verklaren. In de jaren vijftig en zestig was een sterke nadruk op omgevingsinvloeden in de *vs* alweer op zijn retour, maar in Nederland nog 'full-blown' aanwezig – denk onder meer aan de destijds populaire Van-Kalkar-projecten ter 'correctie' van kinderen uit achterstand-milieus, of aan de turbulente discussies rond de kwestie Buikhuizen. Hierbij was zeker ook sprake van een verwevenheid van wetenschappelijk oordeel en politieke wenselijkheid. De slinger van de maatschappelijke pendule lijkt evenwel de laatste paar jaren naar de andere kant te zijn doorgeslagen: er is niemand meer die je een strobreed in de weg legt als je aandacht vraagt voor de invloed van biologische en genetische factoren ter verklaring van gedrag.

We moeten ons evenwel niet aansluiten bij de waan van de dag, maar proberen om via onderzoek uit te vinden hoe het nu écht zit. Over verscheidene genetisch bepaalde ziekten of afwijkingen bestaat er geen dispuut meer. Van een zeer groot aantal menselijke ziekten (naar schatting ongeveer vierduizend) weten we tamelijk zeker dat zij een genetische origine hebben (op een of andere wijze in het DNA vastgelegd) dan wel een erfelijke (in het DNA gecodeerd maar hovendien een eigenschap van de vorige generatie). Dit geldt met name voor aandoeningen die door één enkel gen of genen-paar worden veroorzaakt (de zogenaamde monogene ziekten). Van een beperkt aantal van deze ziekten is ook bekend op welk chromosoom het betreffende defecte gen gelokaliseerd is. Ziekten als Duchenne spierdystrofie, cystische fibrose, phenylketonurie, sikkelcel-anemie (alle recessief), myotone dystrofie en polycysteuze nierziekte (beide dominant) zijn hiervan enkele bekende voorbeelden.

Van de ongeveer honderdduizend verschillende genen van het menselijk genoom is circa 75% voor alle individuen

hetzelfde en daarom worden ze *monomorf* genoemd. Veel daarvan delen we met andere zoogdieren, vooral apen. Een klein deel ervan maakt dat we ons tot mens ontwikkelen. Ongeveer een kwart van al onze genen worden *polymorf* genoemd. Dat zijn de genen die maken dat individuen van dezelfde soort van elkaar verschillen, zowel in normale als in pathologische kenmerken. De hierboven genoemde monogenetische ziekten zijn daarvan voorbeelden. Die kenmerken vererven volgens de door Mendel opgestelde regels: het fenotype wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van één der mogelijke allelen op een bepaald locus van een homologe chromosomenpaar. [Voor de betekenis van een aantal technische termen zie de verklarende woordenlijst onder de noten; red.] Dat een lichamelijke kenmerk of een bepaalde aandoening door één gen of genen-paar wordt bepaald, is vaak op grond van fenotypische variatie vast te stellen (bijvoorbeeld kleurenblindheid) en ook of het autosomaal dan wel seks-chromosoom gebonden is. Maar moeilijker wordt het om vast te stellen op welk chromosoom (in geval van autosomaal overerving) het betreffende kenmerk gecodeerd is en (nog moeilijker) op welke plaats van het chromosoom. De genetica heeft juist op dit terrein (het zogenaamde koppelingsonderzoek) de laatste jaren grote successen geboekt. Men denke bijvoorbeeld aan het nog niet lang geleden ontdekte gen voor cystische fibrose op chromosoom 7.

Is koppeling in geval van een monogenetische aandoening al een bijzonder lastig probleem (men spreekt wel over het zoeken naar een naald in een hooiberg), de complexiteit van de problematiek neemt exponentieel toe als het gaat om eigenschappen die door meerdere genen, die op verschillende loci en meerdere chromosomen kunnen liggen, worden bepaald. Dat is bijvoorbeeld het geval met eigenschappen die op een continuüm liggen zoals *intelligentie* of *lichaams lengte*. Voorzover deze karakteristieken erfelijk bepaald zijn, speelt de gecombineerde actie van een groot aantal genen een rol. Men neemt vaak aan dat dit soort eigenschappen volgens een zogenaamde polygenetisch-additief model overerft. Het is evenwel ook mogelijk dat er sprake is van interacties tussen genen. Als dat op één locus het geval is – andere betrokken loci onverlet latend – dan spreken we van *dominantie* en als het tussen loci is dan noemt men dat

epistase. Dat wil zeggen dat in geval van additiviteit elk van de van invloed zijnde genen lineair bijdraagt aan het fenotype (het geheel is de som der delen, zogezegd) en dat in geval van dominantie of epistase wordt afgeweken van deze lineariteit.

Omdat bij polygenetische bepaaldheid van een eigenschap de betreffende genen vaak ver van elkaar verwijderd zijn, worden zij grotendeels onafhankelijk van elkaar doorgegeven aan de volgende generatie. Men zegt dan dat die genen segregeren. Waren koppelinestudies met betrekking tot dat soort polygenetische kenmerken tot voor kort ondenkbaar, de ontwikkelingen in de genetica van de laatste paar jaren zijn zo spectaculair, dat verwacht kan worden dat ook complexe (menselijke) eigenschappen op DNA-niveau in kaart gebracht zullen kunnen worden. Ik kom hier verderop nog op terug.

Genetisch-epidemiologische studies

Genetisch-epidemiologische studies, waarbij gelijknissen en verschillen in fenotype tussen genetisch meer en minder verwante personen worden geanalyseerd, zijn al geruime tijd goed mogelijk en zijn bovendien een noodzakelijke stap die aan koppelinestudies voorafgaat. Zij kunnen kennis verschaffen over de relatieve bijdrage aan een eigenschap of aan een aandoening van genetische en omgevingsinvloeden, alsmede over de wijze van genetische transmissie (bijvoorbeeld de mogelijk differentiele rol van vader en moeder bij het doorgeven van een kenmerk), over de relatieve bijdragen van additiviteit, dominantie en epistase aan de totale genetische variantie en over het type omgevingsfactoren dat een rol speelt. Terzijde zij opgemerkt dat het goed is zich te realiseren dat er in strikte zin geen genen voor gedrag of ziekte bestaan. Genen coderen voor de synthese van eiwitten uit aminozuren. Die eiwitten zijn onder meer nodig voor de opbouw en de functie van de hersenen. Op die manier ontstaat een invloed op gedrag of op een orgaan. Daarbij speelt de omgeving op verschillende niveaus steeds een rol. Zo kunnen omgevingsinvloeden de kans dat genen tot expressie komen, beïnvloeden. Roken bijvoorbeeld, ver-

groot de kans dat de genetische dispositie om longkanker te krijgen tot uitdrukking komt. Omdat de meeste mensen die dispositie hebben, is het maar beter tegen iedereen te zeggen: rook niet! Niettemin kent iedereen uit eigen omgeving wel iemand die hoogbejaard is, elke dag een pakje per dag rookt en verder kerngezond is.

Het gaat dus hoofdzakelijk om complexe, polygenetische kenmerken zoals gedrag (intelligentie, persoonlijkheid, crimineel gedrag, roken, drinken, aan sport doen et cetera) en ziekten of de risicofactoren daarvoor (astma, hart- en vaatziekten, schizofrenie, depressie et cetera). De methode gaat uit van fenotypische verschillen tussen individuen van een populatie en tracht die verschillen te verklaren in termen van genetische (G) en omgevingsinvloeden (E). Dit leidt tot uitspraken over populaties. De feitelijke genen en omgevingsfactoren blijven onzichtbaar.

Als wij nu bijvoorbeeld constateren dat vaders ten aanzien van de een of andere eigenschap op hun zonen lijken, dan is dat gegeven als zodanig onvoldoende om te besluiten tot het bestaan van een genetische factor. Immers, mensen kunnen op elkaar lijken omdat ze hun genen (gedeeltelijk) delen, maar evengoed omdat zij aan dezelfde omgevingsinvloeden blootstaan. Welke optie of combinatie ervan de juiste is, weten wij op grond van deze waarneming niet. Bijvoorbeeld de vaststelling dat de bloeddruk van kinderen van hypertensieve ouders (vader en moeder beiden hypertensief) significant hoger is – maar niet te hoog volgens gangbare maatstaven – dan die van kinderen van normotensieve ouders, is suggestief, maar onvoldoende voor een 'genetische' beslissing (De Visser et al., 1995). De twee meest gebruikte methoden om op dit soort vragen beslissende antwoorden te kunnen geven, zijn het adoptie-design en het tweeling-design.

Het adoptiedesign

Het adoptiedesign en het tweelingdesign zijn de twee belangrijkste methoden om een indruk te krijgen van genetische en omgevingsinvloeden. In het adoptiedesign worden fenotypische overeenkomsten onderzocht tussen genetisch

Ik wil hier nog op een wijd verbreid misverstand wijzen. Met de door ons gebruikte methode zullen eigenschappen die genetisch zijn bepaald en waarvoor alle mensen het betreffende gen of de genen bezitten (genetisch monomorf zijn), zich aan ons voordoen als geheel door omgevingsinvloeden bepaald. Immers: er is dan helemaal geen G-variantie omdat iedereen die eigenschap al in het DNA heeft gecodeerd. Dus alle variantie die er is, moet het gevolg zijn van verschillen in omgeving. Triviaal voorbeeld: het aantal vingers aan een hand.

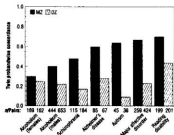
Ander misverstand: stel in een onderzoek wordt gevonden dat de bijdrage van genetische factoren aan de variantie in IQ 80% is en dat dus 20% door omgevingsinvloeden wordt bepaald, dan is het niet toegestaan om te concluderen dat omgevingsfactoren voor IQ relatief onbelangrijk zijn. Men mag alleen zeggen dat de omgevingen van mensen – voor zover relevant voor IQ – niet erg verschillen. Als ieder kind naar school gaat, tv kijkt, op de hockeyclub zit, een voorleerzede vader of moeder heeft etc. dan is de omgeving homogeen geworden en is alle dan nog aanwezige variantie voornamelijk van genetische origine. Daarom is het ook heel goed mogelijk dat twee methodisch correcte en volstrekt identieke onderzoeken die bijvoorbeeld met vijftig jaar tijdsverschil worden uitgevoerd tot totaal verschillende G- en E-proporties komen en toch niet met elkaar in strijd zijn. Je zou zelfs kunnen volhouden dat de omgevings-adepten uit de jaren zeventig pas geheel trevreden mogen zijn als alle variantie genetisch is want dat wijst er op dat iedereen dezelfde omgeving heeft: het sociale paradijs!

ongerelateerde personen en/of tussen genetisch gerelateerde maar qua omgeving ongerelateerde personen. Daarbij is de assumptie dat zulke overeenkomsten in het eerste geval geheel aan blootstelling aan identieke omgevingsinvloeden kunnen worden toegeschreven en in het tweede geval geheel aan genetische verwantschap. Een voorbeeld van zo'n studie (Heston, 1966) betreft een onderzoek naar schizofrenie waarvan bekend is dat zij in families voorkomt met een risico van ongeveer dertien procent voor kinderen van schizofrene ouders om het eveneens te krijgen. Dat is dertien keer het populatie-risico van circa één procent. Van 47 kinderen van schizofrene moeders die direct na de geboorte bij die moeder waren weggehaald en door een ander gezin geadopteerd, bleken er vijf (bijna elf procent) zelf ook schizofreen te worden. Bij vijftig controle-adoptiekinderen was er niet één die later schizofreen werd. Het ligt dus niet of nauwelijks aan de manier van ouderlijke omgang met het kind, iets wat psychiaters tot in die jaren zestig altijd dachten. Schizofrenie komt in families voor vanwege 'shared genes' en niet vanwege 'shared environment'. Dit is meerdere malen bevestigd in die andere onderzoeksofzet: het tweelingdesign. Daarover nu eerst iets meer voordat ik een aantal voorbeelden van onderzoek meld.

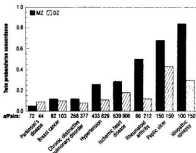
Het tweeling-design

De basisgedachte van het tweeling-design is dat gebruik kan worden gemaakt van de omstandigheid dat er twee typen tweelingen bestaan: eenelige of monozygote (MZ) tweelingen en twee-eiige of dizygote (DZ) tweelingen. MZ-tweelingen zijn genetisch voor honderd procent gelijk, DZ-tweelingen gemiddeld voor vijftig. Indien MZ-paren met betrekking tot de een of andere eigenschap meer op elkaar lijken dan de DZ-paren, dan kan die grotere gelijkens worden toegeschreven aan hun grotere genetische verwantschap. In geval van dichotome kenmerken (je hebt het kenmerk of je hebt het niet; bijvoorbeeld linkshandigheid, een bepaalde ziekte) wordt de gelijkens uitgedrukt als concordantie: de proportie tweelingparen waarvan beide leden de betreffende eigenschap blijken te hebben. In geval van continue variabelen (bijvoorbeeld IQ) wordt de gelijkens uitgedrukt als correlatie; men spreekt in dat geval van een intra-klassecorrelatie. Als men die correlaties of concordanties voor MZ- en DZ-paren kent, dan valt op het eerste gezicht al op of er sprake is van een genetische invloed en of die invloed groot is. De Figuren 1, 2 en 3 (ontleend aan Plomin, Owen en McGuffin, 1994, die de figuren bij wijze van meta-analyse van verschillende gepubliceerde onderzoeken samenstellen) tonen voorbeelden van beide typen gelijkens.

Figuur 1 toont de MZ- en DZ-concordanties voor de tot nog toe best onderzochte gedragsstoornissen. Genetische invloed (G) blijkt aanzienlijk voor schizofrenie, de ziekte van Alzheimer, autisme, 'major affective disorder' (depressie) en leesstoornissen. Alcoholisme - waarvan men altijd dacht dat dat in hoge mate erfelijk is - lijkt voor mannen matig door erfelijke factoren te worden bepaald en voor vrouwen niet of nauwelijks. Autismen, aan de andere kant, is zeer sterk genetisch bepaald, terwijl psychiaters heel lang dachten dat omgevingsinvloeden hier het belangrijkste zijn.



Figuur 1. Gemiddelde, over meerdere studies berekende concordanties in eenelige (mz) en twee-eiige (dz) tweelingen voor een aantal gedragsstoornissen. Ten minste één van het tweelingpaar (de proband) heeft de stoornis. (Met toestemming overgenomen van Plomin et al., 1994.)

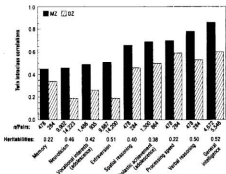


Figuur 2. Gemiddelde, over meerdere studies berekende concordanties in eenelige (mz) en twee-eiige (dz) tweelingen voor enkele veel voorkomende aandoeningen. Ten minste één van het tweelingpaar (de proband) heeft de aandoening. (Met toestemming overgenomen van Plomin et al., 1994.)

Figuur 2 geeft DZ- en MZ-concordanties voor een aantal veel voorkomende ziekten. Sterke G-invloed op reumatoïde artritis, maagzweer en epilepsie. Voor andere ziekten is de G-invloed weer wat lager. Indien men Figuur 1 met Figuur 2 vergelijkt, dan valt op dat gedragsstoornissen gemiddeld een grotere G-invloed vertonen dan veel voorkomende ziekten.

Figuur 3 laat de MZ- en DZ-intra-klassecorrelaties (r) zien van een aantal persoonsgegevens en mentale vermogens met onderaan de grafiek de erfelijkheidscoëfficiënten, h² (het percentage van de variantie in de populatie dat moet worden toegeschreven aan erfelijke factoren). De vastreik is hierbij h²=2(r_{MZ}-r_{DZ}).

Voor intelligente, persoonlijkheidseigenschappen en beroepsinteresses varieert h² tussen de veertig en vijftig procent. Voor andere kenmerken, zoals geheugen en snelheid waarmee de hersenen signalen verwerken, is dat wat lager. Over ander gedrag zoals perceptie, leren en gezondheidsgerelateerd gedrag, is nog weinig bekend. Verderop wordt



Figuur 3. Gemiddelde, over meerdere studies berekende intra-klasse-correlaties in eenelige (MZ) en twee-eiige (DZ) tweelingen voor enkele persoonlijkheidseigenschappen en mentale vermogens. Tevens is onderaan de schatting van de bijdrage van genetische factoren aan de totale variatie in de populatie weergegeven. (Met toestemming overgenomen van Plomin et al., 1994.)

nog een voorbeeld gegeven van recent onderzoek naar roken, drinken en aan sport doen.

Wat kan er meer?

Met dit alles is voorlopig niet meer gezegd dan dat voor het verklaren van individuele verschillen in gedrag genetische verschillen van groot belang zijn. De gedragsgenetica kan evenwel een aantal meer nauwkeurige analyses maken. Om te beginnen kunnen uit de structuur van intra-klasse-correlaties een aantal conclusies getrokken worden.

- Als de intra-klasse-correlaties voor zowel MZ (r_{MZ}) als DZ (r_{DZ}) afwezig is, dan moet alle variatie aan voor elk individu unieke omgevingsinvloeden worden toegeschreven. Men spreekt in dat geval van een *E-model*.
- Als r_{MZ} en r_{DZ} even hoog zijn maar wel groter dan nul, dan kunnen we concluderen dat er geen genetische invloed is en dat verschillen tussen individuen toegeschreven moeten worden aan zowel gemeenschappelijke (c) van common) als unieke (e) omgevingsinvloeden: een *CE-model*.
- Een derde mogelijkheid is, dat r_{MZ} ongeveer twee keer zo hoog is als r_{DZ} . Zo'n verschil kan alleen ontstaan door de invloed van additieve genetische factoren (A) en – indien $r_{MZ} < 1.0$, wat in feite altijd het geval is – aan individu-specifieke, unieke omgevingsfactoren (E). We spreken in dat geval van een *AE-model*.
- Indien evenwel $r_{MZ} < 2r_{DZ}$, dan wordt het waarschijnlijk dat naast A en E ook gemeenschappelijke omgevingsinvloeden (C) – waardoor personen meer op elkaar gaan lijken – een rol spelen. Dat wordt een *ACE-model* genoemd.
- Ten slotte kan het voorkomen dat $r_{MZ} > 2r_{DZ}$. Dat wijst erop dat er sprake is van een interactie tussen genen. Dat heet dominantie (D). We noemen dit een *ADE-model*.

Dit is al een aanzienlijke verrijking van de vuistregel

$h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$, maar er is meer mogelijk. Ik wijs in de eerste plaats op de mogelijkheid om veranderingen in genetische invloeden gedurende de ontwikkeling op te sporen. De G-E-verhouding is niet constant en voorzover kwantitatief wel constant, is het niet uitgesloten dat zij de ene keer door andere genen wordt gestuurd dan de andere keer. Soms ook lijken genen te zijn 'uitgeschakeld'. Dergelijke observaties vereisen uiteraard een longitudinale onderzoeksopzet.

Daarnaast staan multivariate analysestechnieken ons toe om de genetische covariantie tussen twee verschillende eigenschappen te analyseren waardoor het mogelijk is om bij een empirisch vastgestelde genetische invloed voor bijvoorbeeld extravertie en voor neuroticisme te zeggen of het over dezelfde genen gaat of niet. Multivariate analyses van cognitieve vaardigheden wijzen erop dat genetische invloeden op alle specifieke cognitieve vaardigheden in belangrijke mate overlappen. G-invloeden op schoolprestaties blijken volledig te overlappen met G-invloeden op algemene cognitieve vaardigheden (Thompson et al., 1991). Die techniek kan ook worden gebruikt om de genetische comorbiditeit van psychiatrische ziektebeelden vast te stellen. Daardoor ontstaat de mogelijkheid tot een classificatie van psychiatrische ziektebeelden te komen op grond van genetische effecten in plaats van op symptomen.

Enkele voorbeelden

Van wat hierboven is beschreven, zullen nu enkele voorbeelden van recent onderzoek worden gepresenteerd. Enkele jaren geleden is in een samenwerkingsproject van de Vrije Universiteit en de Erasmusuniversiteit de bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden aan probleemgedrag bij jonge kinderen onderzocht (Van den Oord et al., 1995). Dit onderzoek is uitgevoerd bij veertienhonderd tweelingparen van circa drie jaar. Deze tweelingen waren afkomstig uit het Nederlands Tweelingen Register (NTR) dat aan de vu wordt onderhouden en waarin thans circa vijftienduizend tweelingparen tussen twee maanden en tien jaar staan geregistreerd.¹

Van deze kinderen – en indien mogelijk en relevant: van hun ouders – worden vanaf de geboorte continu gegevens verzameld over gezondheid, groei en gedrag. Als de kinderen drie jaar zijn vullen de ouders de Child Behavior Check List (CBCL/2-3) in. Dit is een gedragsbeoordelingslijst, ontwikkeld door Achenbach (1987) en vertaald voor het Nederlands taalgebied door Verhulst (Achenbach, 1991). De CBCL, bestaande uit 99 vragen over verschillende emotionele- en gedragsproblemen (van kinderen), meet zeven gedragsprobleem-dimensies: koppig/tegenstraats, agressief, overactief, teruggetrokken/depressief, angstig, slaapproblemen en lichamelijke problemen.

De eerste drie kenmerken constitueren samen de hogere-orde categorie *Externalisering*; teruggetrokken/depressief en angstig vormen samen de hogere-orde categorie *Internalisering*. De som van alle probleem-dimensies vormt samen de CBCL-probleemgedrag-score.

Voor 1377 tweeling-paren waren alle scores beschikbaar en was de zygositeit vastgesteld. Analyses werden uitgevoerd op het gemiddelde van de door vader en de door moeder ingevulde CBCL. Tabel 1 laat de intra-klassecorrela-

Probleem	MZm ²	MZf	DZm	DZf	DZos
Totaal CBCL	.84	.87	.73	.61	.66
Internalisering	.69	.80	.47	.35	.35
Externalisering	.79	.82	.54	.44	.52
Tegendraads	.76	.79	.53	.40	.44
Teruggetrokken	.73	.71	.37	.38	.41
Agressief	.81	.83	.49	.49	.45
Angstig	.62	.77	.41	.31	.28
Overactief	.42	.61	.12	.04	.08
Slaapproblemen	.69	.68	.39	.50	.34

1. Deze tabel is in aangepaste vorm overgenomen van Van den Oord et al. (1993).
 2. MZm=monozygote jongens; MZf=monozygote meisjes; DZm=dizygote jongens; DZf=dizygote meisjes; DZos=dizygote paren van ongelijk geslacht.

Tabel 1. mz en oz intra-klassecorrelaties voor de CBCL totaalscore, Externalisering, Internalisering en de afzonderlijke probleem-categorieën¹

tien zien voor iedere zygositeit en per probleemdimensie.

In Tabel 1 valt terstond op dat mZ-correlaties hoger zijn dan oZ-correlaties. En dat wijst op een genetische invloed. Tevens blijkt uit de tabel dat de structuur van correlaties voor jongens en meisjes ongeveer gelijk is en dat de correlaties voor DZ-paren van gelijk geslacht ongeveer even hoog zijn als die van ongelijkslachtelijke paren (DZos). Dat wijst erop dat bij jongens en meisjes dezelfde genetische en omgevingsfactoren tot expressie komen.

Toepassing van de eerder genoemde heersregels biedt de mogelijkheid om na te gaan welk model het beste past bij de data. Het resultaat daarvan is te zien in Tabel 2.

De χ^2 -tests toetsen of er een verschil is tussen model en data (hoe kleiner de χ^2 en hoe groter de bijbehorende p-waarde, des te beter de fit; in Tabel 2 zijn de beste waarden

Probleem	A	C	E	χ^2	p
Totaal CBCL	38	48	14	15.27	.23
Internalisering	77	-	23	15.58	.27
Externalisering	60	20	20	10.62	.56
Tegendraads	66	12	22	14.62	.26
Teruggetrokken	74	-	26	20.80	.08
Agressief	69	12	19	5.41	.94
Angstig	72	-	28	17.15	.19
Overactief (A) ¹	63	-	37		
Overactief (D) ¹	43	-	57	7.92	.54
Slaapproblemen	69	-	31	15.08	.30

Geïmpresenteerd zijnde proporties verklaarde genetische variatie (a), gemeenschappelijke omgevingsvariantie (c) en unieke omgevingsvariantie (e). χ^2 toest het verschil tussen de data en het theoretische model. In de tabel zijn alleen de best passende modellen weergegeven; hoe kleiner χ^2 en hoe groter p, des te beter de fit. Deze tabel is in aangepaste vorm overgenomen van Van den Oord et al. (1993).

1. A= additief genetische variatie en D=dominantie

Tabel 2. Resultaten van een gedragsgenetische analyse van CBCL totaalscore, Externalisering, Internalisering en de afzonderlijke probleem-categorieën

weergegeven). Voorts is voor elk best passend model aangegeven welk deel van de totale variantie door c, c en e wordt verklaard. Opvallend is de relatief grote proportie van de variantie die aan genetische factoren kan worden toegeschreven. En voorts zien we dat gemeenschappelijke omgevingsinvloeden slechts in geringe mate van belang zijn: voor externaliserend gedrag en twee van de constituerende subdimensies daarvan (agressie en koppigheid). Daarbij kan men denken aan gezinsomstandigheden maar eveneens aan één of meer perinatale of prenatale condities, zoals roken door de moeder tijdens de zwangerschap. Dit hebben wij onlangs in dezelfde dataset aangetoond; roken door de moeder tijdens de zwangerschap verhoogt externaliserend gedrag, in het bijzonder agressie (Orlebeke et al., in druk).

De verschillende probleemcategorieën zijn niet geheel onafhankelijk. Correlaties variëren tussen de $r = .25$ en $r = .65$. Men kan zich dan afvragen of die (fenotypische) correlaties ontstaan door genetische covariantie of door correlatie tussen gedeelde of unieke omgevingsinvloeden. Multivariate genetische analyse biedt de mogelijkheid om de geobserveerde correlaties aldus uiteen te leggen. Het resultaat daarvan (overgenomen van Van den Oord et al., 1993) is in Tabel 3 te zien. Wat daarbij opvalt is dat de correlaties tussen gemeenschappelijke omgevingsinvloeden allemaal erg hoog zijn (boven de $r = .95$) en die tussen unieke omgevingsinvloeden vrij laag. Dat wijst erop dat de gemeenschappelijke omgeving (gezin, school) eenzelfde effect heeft op verschillende typen probleemgedrag terwijl individu-specifieke omgevingsinvloeden voor elke probleemcategorie anders kunnen zijn. Ten slotte zien we in Tabel 3 dat de genetische correlaties het bestaan van twee hoofddimensies van probleemgedrag zoals uit klinische observaties en psychometrisch onderzoek blijkt, bevestigt.

Met gerijnd onderzoek wordt dus aangetoond dat genen van belang zijn voor het verklaren van individuele verschillen in probleemgedrag bij kinderen, dat internaliserend en externaliserend probleemgedrag beïnvloed worden door verschillende genen, en dat unieke omgevingsinvloeden belangrijker zijn dan gemeenschappelijke omgevingsinvloeden.

Een ander voorbeeld vinden we bij rookgedrag, dat Judith Koopmans (Koopmans et al., 1994) onderzocht in haar promotieproject aan de vu bij circa veertienhonderd tweelingparen van adolescent leeftijd en hun ouders. Van de tweelingen bleek circa een kwart te roken. Met de eerder gegeven vuistregels in het hoofd, kan uit de intra-klasse-correlaties in Tabel 4 al een indruk worden verkregen omtrent het best passende model.

Het valt direct op dat de correlatie voor de DZSS veel hoger is dan de maximaal onder volledige G te verwachten .50. En dat wijst op een relatief grote invloed van gemeenschappelijke omgevingsinvloeden. Van dezelfde groep tweelingen is eveneens het alcoholgebruik gemeten (hierin zijn alleen de tweelingen boven de zestien jaar betrokken). (Tetrachorische) intra-klassecorrelaties – analoog aan die voor roken in Tabel 4 – zijn in Tabel 5 te zien. Een ACE-model blijkt de data het best te verklaren.

Interessant – maar in deze tabellen niet te zien – is het gegeven dat van de belangrijke gemeenschappelijke omge-

Fenotypisch

	Tegendr.	Teruggetr.	Agress.	Angstig	Overact.	Sla.
Tegendr	1.00					
Teruggetr.	.48	1.00				
Agressief	.65	.41	1.00			
Angstig	.47	.50	.24	1.00		
Overactief	.58	.39	.54	.30	1.00	
Slaapprobl.	.37	.26	.27	.29	.27	1.0
<i>Genetisch</i>						
Tegendr.	1.00					
Teruggetr.	.46	1.00				
Agressief	.80	.37	1.00			
Angstig	.00	.53	.00	1.00		
Overactief	.92	.67	.74	.27	1.00	
Slaapprobl.	.11	.11	.14	.04	.12	1.0
<i>Gemeenschappelijke omgeving</i>						
Tegendr.	1.00					
Teruggetr.	.97	1.00				
Agressief	.99	.99	1.00			
Angstig	1.00	.97	.99	1.00		
Overactief	1.00	.96	.99	1.00	1.00	
Slaapprobl.	.97	1.00	.99	.97	.97	1.0
<i>Unieke omgeving</i>						
Tegendr.	1.00					
Teruggetr.	.10	1.00				
Agressief	.22	.02	1.00			
Angstig	.22	.25	.04	1.00		
Overactief	.27	.11	.40	.08	1.00	
Slaapprobl.	.10	.14	.10	.11	.14	1.0

Tabel 3. Fenotypische-, genetische-, gemeenschappelijke omgevings- en unieke omgevingscorrelaties tussen afzonderlijke probleemcategorieën op grond van multivariate analyse

Zygositeit	N paren	Tetrachorische correlatie	SE
MZm ¹	245	.87	.042
DZm	236	.73	.067
MZf	329	.92	.026
DZf	301	.77	.056
DZos	454	.54	.064

1. MZm=monozygote jongens; MZf=monozygote meisjes; DZm=dizygote jongens; DZf=dizygote meisjes; DZos=dizygote paren van ongelijk geslacht.

Tabel 4. Tetrachorische correlaties voor rookgedrag bij tweelingen

Zygositeit	N paren	Tetrachorische correlatie	SE
MZm ¹	122	.74	.09
DZm	129	.60	.12
MZf	172	.79	.06
DZf	153	.55	.10
DZos	229	.35	.11

1. MZm=monozygote jongens; MZf=monozygote meisjes; DZm=dizygote jongens; DZf=dizygote meisjes; DZos=dizygote paren van ongelijk geslacht.

Tabel 5. Tetrachorische correlaties voor drinkgedrag bij tweelingen (ouder dan 16 jaar)

vingsinvloeden het rook- en drinkgedrag van de ouders geen deel uitmaakt. Voorts blijkt dat bij het ouder worden de genetische invloed steeds belangrijker wordt.

Roken en drinken zijn evenwel onderling gecorreleerd: zowel bij jongens (N=883) als bij meisjes (N=1094) $r = .48$. De analysetechnieken staan toe om de vraag te beantwoorden of die correlatie ontstaat door genetische of door omgevings-covariantie. Het blijkt dan dat die correlatie geheel wordt verklaard door de genetische covariantie en niet door c of e .

De relatie met DNA

Hierboven zijn enkele voorbeelden gegeven van wat er mogelijk is op het niveau van gedragsgenetische analyse. Zulk analyses zijn er steeds op gericht de fenotypische variantie die in de populatie wordt aangetroffen, op allerlei manieren kwantitatief uit te splitsen. Er is dan nog niets gezegd over de relatie van het bestudeerde gedrag met de feitelijk betrokken delen van het genoom: chromosomen en genen. De gedragsgenetica, zoals hiervoor beschreven, is daartoe een belangrijke eerste stap en zal dat zeker nog lang blijven. Maar de uitdaging waarvoor de psychologie van individuele verschillen zich thans geplaatst ziet, is het leggen van de koppeling tussen gedrag en DNA of: tussen psychologie en moleculaire genetica. Moelijk, maar verhoudingsgewijs het eenvoudigst, is koppeling (*linkage*) ingeval slechts één gen voor een bepaald gedrag verantwoordelijk is. Daarvan bestaan in de psychopathologie enkele aansprekende voorbeelden. Phenylketonurie (*PKU*) bijvoorbeeld, is een vorm van mentale retardatie die wordt veroorzaakt door een recessieve mutatie van het fenylalanine hydroxylase (*PAH*) gen, in 1991 gelokaliseerd op chromosoom 12 (Woo, 1991). *PAH* is een enzym dat – bij niet aangedane personen – het aminozuur fenylalanine omzet in tyrosine. Deze omzetting vindt bij *PKU*-kinderen niet of onvoldoende plaats omdat bij hen het *PAH*-gen defect is en dat leidt tot schadelijke accumulatie van fenylalanine in het bloed.

Een andere, relatief veel voorkomende vorm van mentale retardatie is *fragiele-X*. Deze aandoening, die ongeveer één op iedere 1250 jongens en één op iedere 2500 meisjes treft, wordt veroorzaakt door een plotselinge toename (van de ene op de volgende generatie) van het al instabiele aantal *CGG*-herhalingen (*repeats*) (>34) – de zogeheten premutatie – in het *XMR-1* gen op het *X*-chromosoom (Verkerk et al., 1991).

De zogenaamde 'early onset'-vorm van de ziekte van Alzheimer is gekoppeld aan een nog niet geïdentificeerd gen op chromosoom 14 (Schellenberg et al., 1992). Voor mannelijke homoseksualiteit (Hammer et al., 1993) en voor dyslexie (Cardon et al., 1994) is de rol van respectievelijk het *X*-chromosoom en chromosoom 6 aannemelijk gemaakt. Voor complexe eigenschappen zoals intelligentie, muzikaliteit, persoonlijkheidseigenschappen, probleemgedrag, risico op (psychische) ziekten en dergelijke – kortom gedrag en kenmerken waar veel psychologen zich doorgaans mee bezig houden – is linkage veel lastiger omdat dergelijke eigenschappen door verschillende genen op (vermoedelijk) meerdere chromosomen wordt bepaald – hoewel zeker voor

een belangrijk deel genetisch, zoals uit tweelingenstudies blijkt.

Genen die – met grotere of kleinere weging – bijdragen aan complexe eigenschappen worden *quantitative trait loci* (*QTL*) genoemd. De *QTL*-methode maakt gebruik van zogeheten *allel associaties of linkage disequilibrium*. Dat is de correlatie in de populatie tussen een fenotype (bijvoorbeeld een gedragskenmerk) en een bepaald allel (doorgaans een verschil in allel-frequentie tussen een groep die het kenmerk wel en een groep die dat kenmerk niet heeft). Een goed voorbeeld van een *QTL* op gedragsniveau is de enkele jaren geleden ontdekte associatie tussen de 'late onset'-vorm van de ziekte van Alzheimer (*AD*; deze vorm komt het meeste voor) en het apolipoproteïne *E* (*APOE*). Dit is een glucoproteïne in het bloed dat een rol speelt in de vetstofwisseling. Het *APOE*-gen is gelocaliseerd op chromosoom 19 en blijkt drie vormen (allelen) te hebben: *APOE-ε2*, *APOE-ε3* en *APOE-ε4*. Het *APOE-ε4* gen blijkt nu het risico op *AD* te verhogen van nul procent ($\epsilon2/\epsilon2$) via ongeveer twintig procent ($\epsilon2/\epsilon3$ en $\epsilon3/\epsilon3$) tot ongeveer negentig procent ($\epsilon4/\epsilon4$) (Corder et al., 1993). De omstandigheid dat er altijd nog veel *AD*-patiënten zijn zonder *APOE-ε4*-allel (de proportie homozygote $\epsilon4$ personen wordt geschat op niet meer dan tweeënhalf procent terwijl in de populatie circa tien procent van de mensen getroffen wordt door *AD*) en er tevens nog veel personen met (ten minste) één $\epsilon4$ -allel zijn, die de ziekte niet ontwikkelen, leidt er toe dat *APOE-ε4* niet meer dan circa twintig procent van de *AD*-prevalentie kan verklaren. En dat wijst erop dat andere genen (*QTL's*) en/of specifieke omgevingscondities die de expressie van genen kunnen bevorderen of verhinderen, een rol spelen. Het identificeren van relevante omgevingsinvloeden (leefwoontes waarschijnlijk) is een belangrijke opgave voor onder meer de psychologie: waarom bijvoorbeeld krijgt circa tien procent van de homozygote $\epsilon4$ personen geen *AD*?

Op verschillende plaatsen op de wereld wordt thans intensief gespeurd naar *QTL's* voor hyperactiviteit bij kinderen, alcoholisme, schizofrenie, depressie, angst, intelligentie en ander complex gedrag. Toepassing van de (traditionele) kwantitatief-genetische methode (tweeling-adoptie- en familiesstudies) en de verbinding daarvan met de moleculaire genetica zijn daarbij beide even noodzakelijk. Het identificeren van *QTL's* is moeilijker naarmate de omgevingsvariantie voor een bepaald fenotype groter is. In Nederland is onlangs een methode voorgesteld om dat probleem – juist in de psychologie zo belangrijk – aan te pakken (Boomsma, 1996).

Noten

Verklarende woordenlijst

Aktief het totaal van de invloeden van genen die van belang zijn voor het tot expressie komen van een fenotype is gelijk aan de som van de effecten van de afzonderlijke genen.

Alternatieve vormen van genen die hun positie op dezelfde locus hebben. Autosomaal betreft de chromosomen met uitzondering van de geslachtschromosomen.

Chromosoom staafvormige structuur van DNA. De mens heeft 23 paar chromosomen.

DNA deoxyribonucleïnezuur; een complex molecuul in welke vorm dat de genetische informatie van het organisme bevat.

Dominant betreft een gen dat codeert voor een specifiek kenmerk, dat tot expressie komt ook indien het corresponderende gen die eigenschap niet codeert.

Eposome interactie tussen genen op niet homologe loci.

Fenotype de expressie van het genotype in gedrag of lichamelijke kenmerken.

Gen stukje DNA, de basis eenheid van de erfelijkheid.

Genotype het overgeërfd genetische patroon; het geheel van DNA.

Hereditaire overerving; hier: over eenkomstig qua locus op het maternale en het paternale chromosoom.

Locus plaats op een chromosoom waar een gen geactiveerd is.

Recessief betreft een gen (van één ouder geërfd) waarvan het effect verdund kan blijven door een corresponderend dominant gen (van de andere ouder geërfd).

V. Voor bijzonderheden over het STA wordt de lezer verwezen naar Internet-locatie <http://www.psy.ru.nl/vakgroep/psychosomatiek/>

Literatuur

- Achenbach, T.M., Edelbrock, C., Howell, C.T. (1987). Empirically based assessment of the behavioral/emotional problems of 2- and 3-year old children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 629-650.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont.
- Boomsma, D.I. (1990). Using multivariate genetic modeling to detect pleiotropic quantitative trait loci. *Behavior Genetics*, 20, 161-166.
- Cardon, L.R., Smith, S.D., Fuller, D.W. et al. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 266, 276-279.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L. & Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921-923.
- De Visser, D.C., Van Hooff, I.M.S., Van Doornen, L.J.F., Hofman, A., Orlebeke, J.F. & Goebel, D.E. (1991). Cardiovascular response to mental stress in offspring of hypertensive parents. Dutch hypertension and offspring study. *Journal of Hypertension*, 13, 901-908.
- Hamer, D.H., Hu, S., Magnuson, V.L. et al. (1993). A linkage between DNA markers on the X-chromosome and male sexual orientation. *Science*, 261, 321-327.
- Heston, L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Koopman, J.R., Van Doornen, L.J.F. & Boomsma, D.I. (1994). Smoking and sports participation. In U. Goldbourt, U. DeFaire & K. Berg (Eds.), *Genetic factors in coronary heart disease* (p. 217-235). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Orlebeke, J.F., Kool, D.L. & Verhulst, F.C. (1996). Child behavior problems increased by maternal smoking during pregnancy. *Archives of Environmental Health* (in press).
- Plomin, R., Owen, M.J. & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264, 1733-1739.
- Schellenberg, G.D., Bird, T.D., Wijsman, E.M. et al. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, 258, 668-671.
- Thompson, L.A., DeFries, D.K. & Plomin, R. (1991). Scholastic achievement and specific cognitive abilities in 7- to 12-year-old twins. *Psychological Science*, 2, 158-165.
- Van den Oord, E.J.C.G., Koot, H.M., Boomsma, D.I., Verhulst, F.C. & Orlebeke, J.F. (1995). A twin-study comparison of problem behavior in 2-3-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36, 449-458.
- Verkerk, A.J.M.H., Pieren, M., Suschiff, J.S. et al. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variations in Fragile X syndrome. *Cell*, 65, 905-914.
- Woo, S.L.C. (1991). Molecular genetic analysis of phenylketonuria and mental retardation. In P.R. McHugh & V.A. McKusick (Eds.), *Genes, brain, and behavior* (p. 193-203). New York: Raven.

Prof. dr. J.F. Orlebeke is verbonden aan de vakgroep Psychonomie van de Vrije Universiteit, De Boelelaan 1115, 1081 HV Amsterdam. E-mail: ko@psy.vu.nl