

Eco J.C. de Geus en Dorret I. Boomsma

In de geneeskunde, de biologie en de sociale wetenschappen speelt van oudsher de vraag of individuele verschillen in eigenschappen zijn verworven of aangeboren. Als het om de meest complexe eigenschap gaat die we kennen - het menselijk gedrag - zijn er nog slechts weinigen die menen dat alleen omgevingsinvloeden de vele verschillen tussen mensen kunnen verklaren. Dit is niet altijd zo geweest. In de jaren '60 en '70 lag, door sociaal-maatschappelijke en politieke wenselijkheden ingegeven, sterk de nadruk op de rol van omgevingsinvloeden. De bijdrage van genen aan gedrag wordt inmiddels breed erkend, evenals de vele mogelijke complexe interacties tussen genetische invloeden en omgevingsinvloeden.

De genetische bepaaldheid van gedrag is te verklaren vanuit de basisaanname van de evolutieleer: natuurlijke selectie op succesvol gedrag beïnvloedt de uiteindelijke set van menselijke genen die op een of andere manier het gedrag kunnen bepalen. Ieder individu heeft een unieke combinatie van die genen. Deze sturen de ontwikkeling van het zenuwstelsel in continue samspraak met talloze omgevingsinvloeden en ervaringen. Het uiteindelijke resultaat hiervan is het volwassen individu met (gedeeltelijk) unieke ervaringen, eigenschappen en 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 dus een rol in het uiteindelijke

gedrag.

In *welke mate* genen en omgevingsinvloeden een rol spelen blijft echter onbekend. Toch is dat belangrijk te weten, met name wanneer we preventie- en behandelmethoden zoeken voor stoornissen in gedrag zoals depressie, schizofrenie en angstigheid of voor gezondheidsbedreigend gedrag als roken of niet-sporten. De twee meest gebruikte methoden om de grootte van de invloed van erfelijke en omgevingsfactoren op individuele verschillen in gedrag en andere eigenschappen te onderzoeken zijn het adoptie- en het tweelingdesign.

HET ADOPTIEDESIGN

Als vaders ten aanzien van de een of andere eigenschap op hun zonen lijken, of als twee zussen erg op elkaar lijken, dan is dát gegeven als zodanig onvoldoende om te besluiten tot een invloed van genetische factoren. Immers, vader en zoon en de twee zussen kunnen op elkaar lijken omdat ze hun genen (gedeeltelijk) delen, maar evengoed omdat zij aan dezelfde omgevingsinvloeden bloot staan (familie, school, buurt, etc). In het *adoptiedesign* worden de overeenkomsten in gedrag vergeleken tussen genetisch ongerelateerde personen die in dezelfde omgeving opgroeien en genetisch gerelateerde personen die in een verschillende omgeving opgroeien. Daarbij wordt aangenomen dat zulke overeenkomsten in het eerste geval geheel aan de blootstelling aan identieke omgevingsinvloeden kunnen worden toegeschreven en in het tweede ge-

val geheel aan de genetische verwantschap.

Een voorbeeld van zo'n onderzoek is het befaamde Amerikaanse adoptie-onderzoek van Leonard Heston naar schizofrenie. De kans op schizofrenie in de totale bevolking is ongeveer 1%. Personen in families waar schizofrenie reeds bij een van de verwanten voorkomt, hebben een duidelijk hoger risico: 13% van de kinderen met een schizofrene ouder wordt zelf ook schizofreen. Dat is dus dertien keer zoveel als bij andere kinderen. In het adoptie-onderzoek van Heston werd de oorzaak duidelijk: van 47 kinderen van schizofrene moeders die direct na de geboorte bij die moeder waren weggehaald en door een ander gezin geadopteerd, bleken er 5 (bijna 11%) zelf ook schizofreen te worden. Bij 50 adoptiekinderen van niet-schizofrene ouders was er niet één die later schizofreen werd. Dit toont aan dat het hogere risico voor de kinderen dus niet of nauwelijks veroorzaakt wordt door de manier van ouderlijke omgang met het kind - iets wat psychiaters tot in de jaren '60 vaak dachten. Schizofrenie komt in families voor vanwege 'shared genes' en niet vanwege 'shared environment'. Dit is nadien vele malen bevestigd in die andere onderzoek-sopzet: het *tweelingdesign*.

HET TWEELINGDESIGN

In tweelingonderzoek wordt onderzocht in hoeverre tweelingen overeenkomen in een bepaalde eigenschap (of in vaktermen: er wordt gekeken naar de binnen-paar overeenkomsten bij tweelingen). Dit onderzoek wordt gedaan bij zowel eeneiige als twee-eiige tweelingen. Vervolgens worden de resultaten van beide soorten tweelingen met elkaar vergeleken.

Eeneiige (of monozygote) tweelingen ontstaan als een bevruchte eicel zich, om nog steeds onbekende redenen, in tweeën

splitst vóór innesteling in de baarmoederwand. Dit soort tweelingen zijn genetisch identiek en zijn dus altijd van hetzelfde geslacht. Twee-eiige (of dizygote) tweelingen ontstaan na een dubbele eisprong bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broers en zussen, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. De eïgheid (zygositeit) van tweelingen kan betrouwbaar worden vastgesteld op grond van overeenkomsten in bloed of DNA, maar ook een schatting op grond van uiterlijke kenmerken geeft vaak (in ongeveer 95% van de gevallen) een goed resultaat.

De resultaten van tweelingonderzoek bieden de mogelijkheid om genetische invloeden op gedrag te scheiden van de omgevingsinvloeden. Als bijvoorbeeld de gemiddelde overeenkomst van een bepaalde eigenschap van beide leden van een twee-eiige tweeling hetzelfde is als bij de leden van een eeneiige tweeling, is deze binnen-paar overeenkomst volledig toe te schrijven aan omgevingsinvloeden. Dan heeft het feit dat de genetische overeenkomst ingeval van eeneiige tweelingen 100% is en ingeval van twee-eiige tweelingen 50% namelijk geen enkel verschil uitgemaakt. Indien de mate van binnen-paar overeenkomsten bij beide soorten tweelingen wel significant verschilt, is dit een indicatie dat dit verschil een gevolg is van de verschillen in de mate van overeenkomst in genetisch materiaal. De verschillen in de binnen-paar overeenkomsten bij beide soorten tweelingen geeft ons dus een maat voor de erfelijkheid van een bepaalde eigenschap, de mate waarin een bepaalde eigenschap toegeschreven kan worden aan erfelijke aanleg.

De mate waarin omgevingsinvloeden een rol spelen bij het hebben/ontwikkelen van een bepaalde eigenschap, kan bepaald

worden aan de hand van de binnen-paar verschillen in die eigenschap bij eeneiige tweelingen. Eeneiige tweelingen zijn genetisch volledig identiek en groeien in hetzelfde gezin op. Verschillen in een eigenschap tussen eeneiige tweelingen zijn dus toe te schrijven aan unieke omgevingsinvloeden.

Door de resultaten van het vergelijkende onderzoek en het onderzoek bij eeneiige tweelingen met elkaar te combineren, kan men komen tot een adequate schatting van de mate waarin erfelijke aanleg en de omgeving van invloed zijn op het hebben van een bepaalde eigenschap.

HET NEDERLANDSE TWEELING REGISTER (NTR)

Ten behoeve van het gedragsgenetisch onderzoek is bij de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit het Nederlands Tweeling Register (NTR) opgericht. In dit register worden sinds 1986 namen en adressen bijgehouden van tweelingen die bereid zijn mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek. In Nederland worden tweemaal zoveel twee-eiige paren als een-eiige paren geboren. Elders ter wereld zijn de getallen iets anders. Het aantal ééneiige tweelingen is in de hele wereld ongeveer gelijk: 4 op de 1000 geboortes. Twee-eiige paren komen het meest voor bij zwarte Afrikanen (16 op de 1000 geboortes) en Europeanen (8 op de 1000 geboortes) maar zijn relatief zeldzaam in Japan en China (2 op de 1000 geboortes). Sinds 1986 doet bijna de helft van alle nieuw geboren Nederlandse tweelingen en hun ouders mee aan het VU onderzoek. Medio april 2001 waren een totaal van 23.002 jonge twee- of meerlingparen in het NTR geregistreerd. Bij de deelnemende tweelingen worden met behulp van vragenlijsten

gegevens verzameld bij inschrijving (kort na de geboorte) op twee-, drie-, vijf-, zeven-, tien- en twaalfjarige leeftijd. Dit betreft zwangerschaps- en bevallingsgegevens, geboortegewicht- en lengte, groeicurve van de tweeling, borstvoeding, crèche, (probleem)gedraglijst, motorische ontwikkeling, medische gegevens, sociaal-economische status ouders, en – bij subgroepen - intelligentie, aandacht en concentratievermogen, hersenpotentialen, reactiesnelheid, hartslag en hormonen.

Naast de jonge kinderen zijn in 1990, met medewerking van de Nederlandse gemeentebesturen, een groep van 5126 adolescente en jong-volwassen tweelingen (geboren tussen 1970-1986) en hun broers en zussen opgenomen in het register. Deze groep doet mee aan (longitudinaal) onderzoek naar leefgewoonten (sportgedrag, roken, drinken), persoonlijkheid, gezondheid en hersenfuncties. Het NTR houdt contact met alle tweelingfamilies door ze jaarlijks een nieuwsbrief toe te sturen. Via deze 'Twinfo' heeft het NTR ook contact gezocht met oudere tweelingen. Verouderingsonderzoek komt steeds meer in de belangstelling te staan. Genetische gevoeligheid speelt waarschijnlijk een rol bij zowel succesvol ouder worden als bij een aantal ouderdomsziekten. De groep oudere tweelingen wordt daarom een belangrijke uitbreiding van het NTR. Tot dusverre werden al meer dan 800 paren ouder dan 30 jaar (geboren tussen 1909-1971) ingeschreven.

PROBLEMGEDRAG BIJ KINDEREN

Als voorbeeld van tweelingonderzoek hebben we aan de Faculteit der Psychologie en Pedagogiek van de VU gekeken naar het relatieve belang van genetische en omgevingsfactoren bij het ontstaan van gedrags- en emotionele problemen bij de

driejarige kinderen uit het Nederlands Tweeling Register. De ouders van deze kinderen krijgen iedere twee jaar een vragenlijst toegestuurd over de groei en ontwikkeling van hun kinderen. Als de kinderen in het tweelingregister drie jaar zijn vullen vader en moeder de Child Behavior Checklist voor twee- en driejarigen (CBCL/2-3) in. Dit is een gedragsbeoordelingslijst, bestaande uit 99 vragen over verschillende emotionele- en gedragsproblemen van kinderen. De lijst meet zeven schalen: koppig/tegendraads, agressief, overactief, teruggetrokken/depressief, angstig, slaapproblemen, lichamelijke problemen.

Ouders van 1792 tweelingparen geboren in 1987 en 1988 werd gevraagd de CBCL/2-3 in te vullen: 1377 stuurden de vragenlijsten terug. In de meeste gevallen werd de CBCL/2-3 ingevuld door beide ouders. Het is bekend dat vaders het probleemgedrag van hun kinderen systematisch wat lager beoordelen dan de moeders. Het is ook bekend dat sommige ouders hun kinderen veel hogere of lagere scores op de CBCL geven dan andere ouders (omdat ze op grond van hun eigen persoonlijkheid of situatie geneigd zijn kindgedrag eerder of juist minder snel als problematisch te ervaren). Als de tweelingen steeds door eenzelfde ouder worden beoordeeld, zouden er kunstmatige gelijkenissen tussen de tweelingen kunnen ontstaan. Door beide ouders beide kinderen te laten beoordelen en de gemiddelde score van de twee ouders te gebruiken kan dit probleem (ten dele) worden opgelost.

Gedragsgenetische analyse van probleemgedrag bij driejarigen liet duidelijk zien dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt bij de verklaring van individuele verschillen in dit gedrag. Betekenen deze resultaten dat probleemgedrag onbehandelbaar is? Nee. In feite zijn de resultaten van

een onderzoek als dit van beschrijvende aard. Ze geven aan dat wat de meeste ouders doen in de opvoeding nooit de grootste oorzaak is van eventueel probleemgedrag van hun kinderen, maar zeggen niets over de mogelijkheid van behandeling van dat gedrag. Deze observatie is in overeenstemming met de resultaten van meer gedragsgenetisch onderzoek waaruit bleek dat omgevingsinvloeden als sociaal-economische klasse, ouderlijk warmte en één- versus twee-oudergezinnen bitter weinig invloed uitoefenden op de latere intelligentie, persoonlijkheid of psychische klachten van kinderen. Alleen extreme gezinssituaties als verwaarlozing, mishandeling en seksueel misbruik hebben een aantoonbaar effect op de ontwikkeling van psychische problemen en gedragsstoornissen.

INVLOEDEN OP EEN AANTAL EIGENSCHAPPEN

Door promovendi aan de VU zijn de afgelopen tien jaar schattingen berekend van de erfelijke en omgevingsinvloeden op een scala van eigenschappen. Uit die onderzoeken blijken genen over het algemeen van grote invloed te zijn op veel verschillende aspecten van ons gedrag en onze gezondheid. Opvallend daarbij is echter de grote spreiding in de relatieve bijdrage van genetische effecten op verschillende eigenschappen.

Van de biomedische variabelen vonden we op de systolische bloeddruk (bovendruk) de geringste genetische bijdrage, terwijl lipoproteïne A, een determinant van het cholesterolgehalte, bijna geheel erfelijk is. Genetische factoren spelen maar een bescheiden rol in de elektrische reactie van het brein op stimuli die aandacht vereisen, terwijl de reacties tijdens automatische

prikkelverwerking of de elektrische activiteit van het brein tijdens rustig ontspannen zitten ('alfa-activiteit') tot de meest erfelijke eigenschappen van de mens behoren.

Persoonlijkheidseigenschappen als angstigheid, depressie en spanningsbehoefte vertonen een opvallende gelijkenis in genetische bijdrage: ongeveer 50% van de individuele verschillen komt op conto van erfelijkheid. Gedeelde omgeving speelt hierbij geen rol, in tegenstelling tot sportgedrag of roken, waar de gemeenschappelijke omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Tenslotte blijkt godsdienstigheid ('al dan niet gelovig') vrijwel geheel door gemeenschappelijke omgevingsfactoren bepaald.

Uit schattingen van de erfelijkheid van de score op IQ-tests afgenomen op zes verschillende leeftijden, blijkt duidelijk dat erfelijkheid niet constant is over de jaren. Er is sprake van een patroon van toeneemende invloed van de genen op het IQ. Dit patroon kan het gevolg zijn van verschillende mechanismen. Het kan zijn dat naarmate kinderen ouder worden nieuwe genen tot expressie komen die een extra invloed uitoefenen op het IQ. Het is ook mogelijk dat steeds dezelfde genen actief zijn, maar dat hun effecten steeds belangrijker worden als het zenuwstelsel in de overgang van kleuter naar tiener uitrijpt. Dit zogenaamde genetische 'amplificatiemodel' lijkt van toepassing op het IQ: analyse van dezelfde groep tweelingen op vijf-, zeven- en tienjarige leeftijd laat zien dat dezelfde genen van invloed zijn, maar dat hun effect sterk in belang toeneemt; ze zijn er verantwoordelijk voor dat de bestaande verschillen steeds groter worden (amplificatie). Tenslotte moet er duidelijk op worden gewezen dat de tweelingmethode uitspraken doet over de *relatieve* bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden. Wanneer in ons onderzoek wordt gevonden dat de bij-

drage van genetische factoren aan de variantie in het IQ van volwassenen 80% is en dat 20% door omgevingsinvloeden wordt bepaald, dan is het niet toegestaan om te concluderen dat omgevingsfactoren voor het IQ van adolescenten relatief onbelangrijk zijn. Men kan ook zeggen dat de omgevingen van mensen - voor zover relevant voor het IQ - niet erg verschillen. Als ieder kind naar school gaat, TV kijkt, op de hockeyclub zit, een tot huiswerk aansporende vader of moeder heeft etc., dan is de omgeving homogeen geworden. Alle dan nog resterende verschillen moeten dan wel voornamelijk van genetische origine zijn.

Literatuursuggesties

- Boomsma, D.I.; Bressers, W.M.A.; Eriksson, A.W.; Orlebeke, J.F., 'Natuur en milieu: Een onafscheidelijke tweeling', in *Natuur en Techniek* 1988 (56), 662-673.
- Boomsma, D.I.; Verhulst, F.C., 'Genetisch onderzoek naar psychopathologie bij jonge tweelingen', in Hoogduin, C.A.L.; Schnabel, P.; Vandereycken, W.; Van der Velden, K.; Verhulst, F.C. (eds), *Jaarboek Psychiatrie en Psychotherapie* 1995, 90-102.
- Boomsma, D.I., 'Gedragsgenetisch onderzoek naar angst: Enkele ontwikkelingen sinds Heymans en Wiersma', in *De Psycholoog* 1996, 438-441.
- Martin, N.; Boomsma, D.; Machin, G., 'A twin-pronged attack on complex traits', in *Nature Genetics* 1997 (17), 387-391.
- Plomin, R.; DeFries, J.C.; McClearn, G.E.; Rutter, M., *Behavioral genetics*, New York: WH Freeman & Co 2000.
- Boomsma, D.I.; Anokhin, A.; De Geus, E.J.C., 'Genetics of electrophysiology: Linking genes, brain and behavior', in *Current Directions in Psychological Science* 1997 (6), 106-110.