

7. Genetisch onderzoek naar psychopathologie bij jonge tweelingen

D.I. Boomsma en F.C. Verhulst

Inleiding

Genetisch onderzoek naar de oorzaken van psychopathologie bij volwassenen laat zien dat bij ernstige aandoeningen, zoals schizofrenie en bipolaire stoornissen, erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt (Kendler, 1993; Plomin et al., 1990; Vandenberg et al., 1986). In vergelijking met de talrijke onderzoeken die bij volwassenen zijn uitgevoerd, is het onderzoek naar de bijdrage van genetische factoren aan gedragsproblemen en emotionele problemen bij jonge kinderen zeer schaars (Rutter et al., 1993).

Met uitzondering van sommige vormen van mentale retardatie, verloopt de genetische bijdrage aan de meeste vormen van psychopathologie op de kinderleeftijd niet via monogeen en simpel te traceren (Mendeliaanse) overervingspatronen, waarbij een kenmerk al dan niet aanwezig is. De genetische bijdrage verloopt voor de meeste kinderpsychiatrische stoornissen waarschijnlijk via polygene risicofactoren. Daarmee wordt bedoeld dat de eventuele afwijking de kwantitatieve resultante is van het samenspel van meerdere factoren (genen) op verschillende chromosomen. Hierbij is er dus niet één, maar zijn er meerdere genen in het spel bij de overerving van een bepaalde eigenschap. Fenotypen bepaald door het additieve effect van meerdere genen worden gekarakteriseerd door graduele onderlinge verschillen tussen mensen. Dit is niet alleen het geval voor lichamelijke kenmerken zoals lichaamslengte en bloeddruk, maar geldt ook voor intelligentie, persoonlijkheid en temperament (Fuller & Thompson, 1978). Naar de genetische component van deze variabelen is in het verleden uitgebreid onderzoek verricht. Er is echter opvallend weinig onderzoek gedaan naar de genetische component van kwantitatieve gedragsvariabelen zoals agressie, angst, depressiviteit, hyperactiviteit, of oppositioneel en antisociaal gedrag op de kinderleeftijd.

Veel in de kinderpsychiatrie belangrijke gedragskenmerken zijn continu verdeeld en we veronderstellen dat deze gedragskenmerken polygeen bepaald zijn. Daarnaast kan variatie natuurlijk ook door omgevingsfactoren ontstaan. Hierbij wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen omgevingsfactoren die kinderen, die opgroeien in hetzelfde gezin, aan elkaar gelijk

doen zijn (zogenaamde gedeelde omgevingsfactoren) en omgevingsfactoren die voor iedere persoon unieke ervaringen betreffen (Plomin et al., 1990). Kwantitatieve genotypen kunnen fenotypisch tot uiting komen in de vorm van kwantitatieve gedragskenmerken (dus in de mate van agressie, hyperactiviteit, angst, enz. of in de vorm van verschillende constellaties van symptomen), dan wel in de vorm van een continuüm van kwetsbaarheid waarbij boven een bepaalde drempel de stoornis als het ware uitkristalliseert, eventueel mede onder invloed van omgevingsfactoren (Falconer, 1989). In dit hoofdstuk willen we het relatieve belang van genetische factoren en omgevingsfactoren onderzoeken bij het ontstaan van gedragsproblemen en emotionele problemen bij driejarige kinderen.

Tweelingonderzoek

Een van de meest gebruikte methoden om de invloed van erfelijke en omgevingsfactoren op individuele verschillen in gedrag en andere eigenschappen te onderzoeken is de tweelingstudie (Boomsma et al., 1988; Bouchard & Propping, 1993; Eaves, 1982). Hierbij worden overeenkomsten, vaak uitgedrukt in correlaties, tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen voor een bepaald kenmerk met elkaar vergeleken. Eeneiige of monozygote (MZ) tweelingen ontstaan als een bevruchte eicel zich, om nog steeds onbekende redenen, in tweeën splitst. MZ tweelingen zijn genetisch identiek en zijn dus altijd van hetzelfde geslacht. Tweeëiige of dizygote (DZ) tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broers en zussen, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50 procent van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. Een grotere overeenkomst bij MZ dan DZ tweelingen voor een bepaald kenmerk, bijvoorbeeld agressief gedrag, is dan ook een eerste indicatie dat individuele verschillen in dat gedrag mede worden bepaald door erfelijke aanleg.

Tweelingonderzoek biedt de mogelijkheid om genetische invloeden op probleemgedrag te scheiden van de omgevingsinvloeden. Tabel 1 geeft een overzicht van het soort conclusies dat getrokken kan worden op grond van de vergelijking tussen de correlaties (r) van eeneiige en tweeëiige tweelingen voor een bepaalde eigenschap. Deze conclusies zijn:

- 1 Als de correlatie voor zowel MZ als DZ tweelingen niet afwijkt van nul wordt de eigenschap noch door erfelijke aanleg noch door een gemeenschappelijke achtergrond, zoals opvoeding, beïnvloed. Er is dan sprake van omgevingsfactoren die een unieke, persoonsgebonden invloed uitoefenen en die kinderen van elkaar doen verschillen, zoals een ziekenhuisopname, of de unieke aspecten van de relatie met de ouders.
- 2 Als zowel de MZ als de DZ correlatie groter is dan nul en de MZ correlatie

niet groter dan de DZ correlatie, lijken individuen die opgroeien in dezelfde omgeving op elkaar. Omdat MZ tweelingen niet meer op elkaar lijken dan DZ tweelingen, heeft deze gelijkenis waarschijnlijk niet te maken met genetische verwantschap, maar met omgevingsinvloeden die kinderen met elkaar delen, zoals sommige gezinsinvloeden.

- 3 Als de correlatie voor MZ tweelingen daarentegen ongeveer twee keer zo groot is als die voor DZ tweelingen, een patroon dat zich voordoet bij een groot aantal persoonlijkheidseigenschappen, is dit een sterke aanwijzing voor de invloed van genetische factoren. De twee keer zo grote genetische verwantschap van MZ tweelingen als van DZ tweelingen (namelijk 100 procent en 50 procent) correspondeert met een twee keer zo grote fenotypische gelijkenis.
- 4 Wanneer de correlatie voor MZ paren wel significant groter is dan voor DZ paren, maar minder dan twee keer zo groot, wordt de gelijkenis tussen tweelingbroers en -zussen zowel door genetische invloeden als door gedeelde omgevingsinvloeden verklaard.
- 5 Ten slotte kan de situatie zich voordoen dat de MZ correlatie aanzienlijk hoger is dan de DZ correlatie. Eén verklaring hiervoor is dat genetische effecten van verschillende allelen niet simpelweg sommeren (additief genetische invloeden), maar dat er sprake is van interacties tussen verschillende allelen op een locus (genetische dominantie) of tussen allelen op verschillende loci (epistatis). Bij continu variërende fenotypes, zoals persoonlijkheid, lichaamslengte of intelligentie, wordt meestal gevonden dat de invloed van genetische factoren de optelsom is van de afzonderlijke effecten van een groot aantal genen.

Op grond van het verschil tussen MZ en DZ correlaties wordt de mate van erfelijkheid (heritability: h^2) van een eigenschap berekend als (Falconer,

Tabel 1. Modellen voor individuele verschillen, gebaseerd op overeenkomsten tussen eenëniige (MZ) en tweeëniige (DZ) tweelingen.

tweeling	correlaties	model
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

E = unieke (persoonsgebonden) omgevingsinvloeden
 C = gedeelde omgevingsinvloeden (bijv. gezinsomgeving)
 A = additief genetische invloeden
 D = genetische dominantie

1989): $h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$. Deze h^2 geeft de proportie van de variantie aan in een bepaalde eigenschap die wordt verklaard door genetische factoren. De proportie variantie die door unieke omgevingsinvloeden (e^2) wordt verklaard, kan worden geschat door $1 - r_{MZ}$, dat wil zeggen de mate waarin MZ tweelingen niet op elkaar lijken. Immers, MZ tweelingen zijn genetisch volledig identiek en groeien in hetzelfde gezin op. Verschillen tussen MZ tweelingen zijn dus, op enkele uitzonderingen na (Hall, 1990), toe te schrijven aan unieke omgevingsinvloeden. Het belang van gedeelde omgevingsfactoren voor kinderen die opgroeien in eenzelfde gezin (gesymboliseerd met c^2) kan worden verkregen door $1 - h^2 - e^2$.

Echter, door te werken met correlaties wordt een deel van de informatie die in de gegevens aanwezig is, namelijk de spreiding of variantie van de eigenschap, onbenut gelaten. Daarom worden tegenwoordig vaak variantie-covariantie matrices gebruikt in plaats van correlaties om parameters zoals h^2 en c^2 te schatten (Neale & Cardon, 1992). Dat gebeurt met technieken die bijvoorbeeld in een bekend programma zoals LISREL (Jöreskog & Sörbom, 1988) aanwezig zijn (Boomsma & Molenaar, 1986). Gebruik van dergelijke technieken heeft mede als voordeel dat het mogelijk is de theoretische modellen te toetsen tegen de geobserveerde gegevens. Daarnaast kunnen dergelijke structurele modellen relatief eenvoudig gegeneraliseerd worden naar meer complexe situaties. Tweelingonderzoek kan namelijk meer informatie verschaffen over individuele verschillen in gedrag dan alleen een schatting van de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren. Zo kan bijvoorbeeld worden getoetst of de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren verschilt voor jongens en meisjes. Daarnaast is het mogelijk om met behulp van multivariate modellen te kijken naar oorzaken van comorbiditeit en kan de vraag beantwoord worden of verschillende vormen van probleemgedrag of combinaties ervan beïnvloed worden door dezelfde genetische factoren en/of omgevingsfactoren.

Tweelingonderzoek bij driejarigen

HET NEDERLANDS TWEELING REGISTER

Een aantal van bovenstaande vraagstellingen is onderzocht in een groep driejarige tweelingen. De tweelingen zijn afkomstig uit het Nederlands Tweeling Register (Boomsma et al., 1992). Het Nederlands Tweeling Register (NTR) is in 1987 begonnen met de registratie van pasgeboren tweelingen in Nederland. Ieder jaar geven tussen de 45 en 50 procent van alle meerlingouders toestemming hun naam en adres op te nemen in dit register, dat wordt bijgehouden door de vakgroep Psychonomie van de Vrije Universi-

teit. Op dit moment zijn ruim 9000 tweelingparen, geboren tussen 1987 en 1993, opgenomen in dit bestand. De ouders van deze kinderen krijgen iedere twee jaar een vragenlijst toegestuurd over de groei en ontwikkeling van hun kinderen.

DE CHILD BEHAVIOR CHECKLIST VOOR TWEE- EN DRIEJARIGEN (CBCL/2-3)

Als de kinderen in het Tweeling Register drie jaar zijn vullen de vader en moeder de Child Behavior Checklist voor twee- en driejarigen (CBCL/2-3; Achenbach, 1992) in. De CBCL/2-3 bestaat uit 99 vragen over gedragsproblemen en/of emotionele problemen die jonge kinderen kunnen vertonen. De vragen worden als volgt gescoord door de ouders: een 0 als het gedrag niet van toepassing is op hun kind, een 1 als het gedrag enigszins of soms van toepassing is, en een 2 als het gedrag duidelijk of vaak van toepassing is. De antwoorden kunnen gescoord worden op de volgende zeven schalen die kunnen worden opgevat als indicatoren van zeven verschillende dimensies van probleemgedrag: Oppositioneel, Teruggetrokken/Depressief, Agressief, Angstig, Overactief, Slaapproblemen, Somatische Problemen (Koot, 1993). Omdat de prevalentie van somatische problemen erg laag was is dit syndroom in het tweelingonderzoek niet nader geanalyseerd. Daarnaast worden twee bredere dimensies onderscheiden, namelijk internaliserend gedrag dat bestaat uit de schalen Teruggetrokken/Depressief en Angstig, en externaliserend gedrag dat bestaat uit de schalen Oppositioneel, Agressief en Overactief. De scores van alle items kunnen worden opgeteld tot een totale probleemscore.

ONDERZOEKSGROEP

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. Voor de 949 tweelingparen van gelijk geslacht werd voor 403 paren zygositeit (MZ of DZ) bepaald met bloed en/of DNA polymorfismes. Voor de overige paren van gelijk geslacht werd zygositeit bepaald op grond van hetgeen ouders bij de bevaling was verteld, op grond van een vragenlijst die werd afgenomen als de tweeling twee jaar was en een telefonische enquête (Goldsmith, 1991). Voor 19 paren kon de zygositeit niet worden vastgesteld. De verdeling over zygositeit en sekse voor de overige 1358 paren wordt gegeven in tabel 2.

Tabel 2. Verdeling over zygositeit en geslacht voor 1358 driejarige tweelingparen.

zygositeit	hele groep	data moeder*	data vader*	data beide*
MZM	210	197	172	165
MZF	236	225	187	181
DZM	265	257	212	207
DZF	238	231	187	182
DOS	409	398	331	319

* Aantal tweelingparen met complete data voor alle schalen voor beide kinderen. MZM = monozygote jongens, MZF = monozygote meisjes, DZM = dizygote jongens, DZF = dizygote meisjes, DOS = dizygote paren van ongelijk geslacht.

Resultaten

GEMIDDELDE SCORES

Als we de resultaten van tweelingonderzoek willen generaliseren naar eenlingen moeten de tweelingen een representatieve afspiegeling vormen van de totale populatie driejarigen wat betreft probleemgedrag. Tweelingen worden gemiddeld eerder geboren dan eenlingen en een groter percentage tweelingen heeft een lager of zeer veel lager geboortegewicht dan eenlingen (MacCillivray et al., 1988). Dergelijke factoren zouden er aan kunnen bijdragen dat tweelingen meer probleemgedrag vertonen dan eenlingen. Daarnaast is bij een genetische analyse van belang dat de verdeling van de onderzochte variabelen ongeveer gelijk is in eenlingen en tweelingen. Omdat een genetische analyse van individuele verschillen in probleemgedrag een decompositie van variantie inhoudt, mogen tweelingen niet meer variabel zijn (bijv. meer extreem scoren) op de CBCL dan eenlingen.

Tabel 3 geeft een vergelijking tussen de CBCL/2-3 scores van MZ en DZ tweelingen en een groep van 420 eenlingen afkomstig uit een bevolkingsonderzoek in de provincie Zuid-Holland (Van den Oord et al., in druk). De gegevens voor de tweelingen worden apart door vader en moeder vermeld, de beoordeling van de eenlingen werd door de moeder gedaan. Het is duidelijk dat vaders het probleemgedrag van hun kinderen systematisch wat lager beoordelen dan de moeders (de correlatie tussen het oordeel van vaders en moeders was het laagst voor de schaal teruggetrokken [0,6] en het hoogst voor de totale probleemscore [0,76]). Voor de toetsing van de gemiddelde verschillen tussen MZ, DZ en eenlingkinderen, is bij de tweelingen steeds random een kind van een tweelingpaar geselecteerd. Dit liet zien dat er voor externaliserend gedrag, voor de schaal slaapproblemen en voor de totale

probleemscore, significante verschillen tussen de drie groepen waren. Voor internaliserend gedrag werden geen verschillen tussen groepen aangetoond. Deze analyses zijn gecorrigeerd voor leeftijdsverschillen tussen de moeders van de kinderen, omdat DZ kinderen iets oudere moeders hadden (33,3 jaar) dan MZ (32,6) en eenlingkinderen (31,4). Er waren geen verschillen tussen groepen wat betreft andere kenmerken van de ouders zoals het aantal werkende ouders of het beroepsniveau. Toetsing van varianties liet voor de afzonderlijke schalen geen verschillen zien tussen eenlingen en tweelingen. Voor externaliserend gedrag en de totale probleemscore waren tweelingen echter wat meer variabel dan eenlingen. Echter, de aangetroffen verschillen waren klein. Bovendien waren de gemiddelde verschillen in een andere richting dan werd verwacht: tweelingen, en met name tweeëige tweelingen, vertonen iets minder gedragsproblemen en emotionele problemen dan eenlingen.

GENETISCHE ANALYSES

Als een en dezelfde persoon twee kinderen (bijv. twee broertjes) beoordeelt kan hierdoor een probleem optreden als we de gelijkheid tussen die kinderen willen analyseren. Het kan namelijk zijn dat de score van de kinderen op een bepaalde eigenschap te maken heeft met karakteristieken van de beoordelaar en dat de gelijkheid tussen kinderen ontstaat omdat ze beoordeeld worden door dezelfde persoon (Neale & Cardon, 1992, hoofdstuk 16). Door beide ouders beide kinderen te laten beoordelen kan dit probleem ten dele worden opgelost. In ons onderzoek bleek uit statistische modellen, waarin antwoorden van vader en moeder voor MZ en DZ tweelingen simultaan werden geanalyseerd, dat vader en moeder in hun kinderen hetzelfde gedrag beoordeelden (Van den Oord, 1993). Daarom werd voor de genetische analyses het gemiddeld oordeel van vader en moeder gebruikt om de correlaties

Tabel 3. Gemiddeld oordeel vader voor MZ en DZ tweelingen en moeder voor MZ, DZ tweelingen en eenlingen.

	oppo- sitio- neel	terug- getrok- ken	agres- sie	angst	over- actief	slaappro- blemen	interna- liserend gedrag	externa- liserend gedrag	totale probleem- score
MZ (va)	9,48	1,03	3,08	3,54	2,82	1,95	4,57	15,38	30,18
DZ (va)	9,14	1,10	2,91	3,36	2,51	1,62	4,45	14,57	28,68
MZ (mo)	10,37	1,16	3,52	3,74	2,83	2,01	4,89	16,77	32,76
DZ (mo)	9,42	1,13	3,09	3,41	2,56	1,66	4,55	15,08	29,55
Een (mo)	10,68	1,14	3,17	3,26	3,14	2,15	4,40	16,99	33,36

Tabel 4. Correlaties tussen driejarige MZ en DZ tweelingen voor log-getransformeerde CBCL totaal score, internaliserend en externaliserend gedrag en afzonderlijke schalen gebaseerd op gemiddeld oordeel van beide ouders (zonder decimaal).

	MZM	MZF	DZM	DZF	DOS
totale probleemscore	84	87	73	61	66
internaliserend gedrag	69	80	47	35	35
externaliserend gedrag	79	82	54	44	52
oppositieel	76	79	53	40	44
teruggetrokken	73	71	37	38	41
agressie	81	83	49	49	45
angst	62	77	41	31	28
overactief	42	61	12	04	08
slaapproblemen	69	68	39	50	34

MZM = monozygote jongens, MZF = monozygote meisjes, DZM = dizygote jongens, DZF = dizygote meisjes, DOS = dizygote paren van ongelijk geslacht.

tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen uit te rekenen voor de verschillende dimensies van probleemgedrag. Deze correlaties staan weergegeven in tabel 4. Duidelijk is te zien dat de correlaties tussen de CBCL/2-3 scores voor DZ tweelingen lager zijn dan voor MZ tweelingen, hetgeen een genetische invloed aannemelijk maakt. Ook is te zien dat de correlaties voor meisjes en jongens ongeveer even hoog zijn, met uitzondering voor overactief gedrag waar MZ meisjes meer op elkaar lijken dan MZ jongens. De correlaties tussen DZ tweelingen van ongelijk geslacht zijn van dezelfde orde van grootte als voor DZ tweelingen van gelijk geslacht. Dit suggereert dat dezelfde genetische en gemeenschappelijke omgevingsfactoren tot expressie komen bij jongens en meisjes.

De grootte van de genetische, gedeelde en unieke omgevingsinvloeden is geschat in een genetische analyse op de variantie-covariantie matrices van MZ en DZ tweelingen. Deze schattingen staan vermeld in tabel 5. Voor zowel internaliserend als externaliserend gedrag is er een substantiële bijdrage van erfelijke aanleg. Dit blijkt zowel uit de resultaten voor de twee bredere dimensies, als voor de afzonderlijke schalen. Alleen voor externaliserend gedrag en voor twee van de drie schalen die dit gedrag definiëren (oppositieel en agressie) wordt een gedeelte van de variantie verklaard door gemeenschappelijke omgevingsfactoren zoals opvoedingsstijl. Overactief is de enige schaal waar sprake is van significante sekseverschillen wat betreft de grootte van de genetische bijdragen. Het is tevens de enige schaal waar sprake is van genetische dominantie. Alleen bij de totale score is de variantie die wordt verklaard door gemeenschappelijke omgevingsfactoren (48 procent) groter dan de variantie die wordt verklaard door genetische factoren (38 procent). Bij de constructie van de totale probleemscore worden items

Tabel 5. Genetische analyse van probleemgedrag op gemiddeld oordeel beide ouders. Percentage verklaarde variantie door genetische (G), gedeelde (C) en unieke (E) omgevingsfactoren gebaseerd op het best passende model. De χ^2 toets of er een significant verschil is tussen de geobserveerde data en het theoretisch model. Een kleine χ^2 met een hoge p-waarde geeft een goed passend model weer.

	G	C	E	χ^2	(p)
totale probleemscore	38	48	14	15,27	(0,23)
internaliserend gedrag	77	-	23	15,58	(0,27)
externaliserend gedrag	60	20	20	10,62	(0,56)
oppositieeel	66	12	22	14,62	(0,26)
teruggetrokken	74	-	26	20,80	(0,08)
agressie	69	12	19	5,41	(0,94)
angst	72	-	28	17,15	(0,19)
overactief*	63	-	37		
	43	-	57	7,92	(0,54)
slaapproblemen	69	-	31	15,08	(0,30)

* Overactief: genetische factoren bestaan uit additieve genetische invloeden en dominantie. Eerste regel parameter schattingen voor meisjes, tweede regel voor jongens.

gebruikt die geen bijdrage leveren aan de afzonderlijke schalen. Het is mogelijk dat juist deze items meer worden beïnvloed door gemeenschappelijke omgevingsfactoren. Een andere mogelijkheid is dat 'assortative mating' of selectieve partnerkeuze (Eaves et al., 1984) voor psychiatrische problemen in de ouders leidt tot een overschatting van c^2 (Merikangas, 1982).

De verschillende dimensies van probleemgedrag hangen enigszins met elkaar samen zoals te zien is in tabel 6. Dergelijke verbanden kunnen ontstaan als verschillende soorten gedrag worden beïnvloed door dezelfde onderliggende genetische factoren, of als problemen ontstaan door beïnvloeding door dezelfde omgevingsfactoren. De analyse van covarianties vind op identieke wijze plaats als de analyse van varianties. Met tweelingdata kan de covariantie tussen twee of meerdere variabelen uiteen worden gelegd in een stuk dat ontstaat doordat de genetische factoren die de afzonderlijke variabelen beïnvloeden gecorreleerd zijn ('genetische correlaties') en een deel dat ontstaat omdat de omgevingsfactoren die de afzonderlijke variabelen beïnvloeden gecorreleerd zijn. Zowel de gemeenschappelijke als de unieke omgevingsfactoren die van belang zijn voor bepaalde kenmerken kunnen gecorreleerd zijn. Het laatste gedeelte van tabel 6 geeft de genetische en omgevingscorrelaties tussen de CBCL-schalen. Opvallend is dat de correlaties tussen de gemeenschappelijke omgevingsfactoren allemaal hoger zijn dan 0,95 en dat de correlaties tussen unieke omgevingsfactoren over het algemeen erg laag zijn. De gemeenschappelijke omgevingsfactoren (milieu of opvoedingsstijl) hebben dus eenzelfde soort effect op verschillende dimen-

sies van probleemgedrag, terwijl individu gebonden invloeden veel meer specifiek zijn voor specifieke problemen. Het patroon van genetische correlaties suggereert duidelijk twee dimensies van probleemgedrag die corresponderen met de door Achenbach gevonden dimensies internaliseren en externaliseren.

Tabel 6. Geobserveerde correlaties tussen verschillende dimensies van probleemgedrag en resultaten van multivariante genetische analyse: correlaties tussen genetische invloeden en correlaties tussen gedeelde en unieke omgevingsinvloeden.

	Fenotypische correlaties tussen schalen					
	oppositieeel	teruggetrokken	agressie	angst	overactief	slaapproblemen
oppositieeel	1,00					
teruggetrokken	0,48	1,00				
agressie	0,65	0,41	1,00			
angst	0,47	0,50	0,24	1,00		
overactief	0,58	0,39	0,54	0,30	1,00	
slaapproblemen	0,37	0,26	0,27	0,29	0,27	1,00

Genetische correlaties tussen schalen

	oppositieeel	teruggetrokken	agressie	angst	overactief	slaapproblemen
oppositieeel	1,00					
teruggetrokken	0,46	1,00				
agressie	0,80	0,37	1,00			
angst	0,00	0,53	0,00	1,00		
overactief	0,92	0,67	0,74	0,27	1,00	
slaapproblemen	0,11	0,11	0,14	0,04	0,12	1,00

Correlaties tussen gemeenschappelijke omgevingsfactoren

	oppositieeel	teruggetrokken	agressie	angst	overactief	slaapproblemen
oppositieeel	1,00					
teruggetrokken	0,97	1,00				
agressie	0,99	0,99	1,00			
angst	1,00	0,97	0,99	1,00		
overactief	1,00	0,96	0,99	1,00	1,00	
slaapproblemen	0,97	1,00	0,99	0,97	0,97	1,00

Correlaties tussen unieke omgevingsfactoren

	oppositieeel	teruggetrokken	agressie	angst	overactief	slaapproblemen
oppositieeel	1,00					
teruggetrokken	0,10	1,00				
agressie	0,22	0,02	1,00			
angst	0,22	0,25	0,04	1,00		
overactief	0,27	0,11	0,40	0,08	1,00	
slaapproblemen	0,10	0,14	0,10	0,11	0,14	1,00

Conclusies

Tweelingen vertonen niet meer probleemgedrag dan eenlingen. Genetische analyse van probleemgedrag bij driejarigen zoals gemeten met de CBCL/2-3, laat zien dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt bij de verklaring van individuele verschillen in dit gedrag. De invloed van de gezinsomgeving is aanwezig, maar is voor de meeste dimensies van probleemgedrag van minder belang. De invloed van gedeelde omgevingsfactoren, zoals opvoeding, komt vooral naar voren als naar wat bredere indicatoren van probleemgedrag wordt gekeken, zoals de totale probleemscore of externaliserend gedrag. Bij de meer specifieke syndromen is de invloed van gedeelde omgeving kleiner, en ook hier alleen aanwezig bij die schalen die aspecten van externaliserend gedrag meten. Sekseverschillen in de mate waarin genetische en omgevingsfactoren van belang zijn, zijn afwezig of klein. Multivariate analyses suggereren twee onafhankelijke dimensies van genetische invloeden: genetische factoren die met name op externaliserend gedrag werken en genetische factoren die voornamelijk van belang zijn bij verschillen tussen kinderen voor internaliserend gedrag. Ook laten multivariate analyses zien dat de gezinsomgeving een uniforme invloed uitoefent op probleemgedrag.

Discussie

De observatie dat gezinsomgeving en ouderlijk milieu een beperkte invloed uitoefenen op probleemgedrag van jonge kinderen is in overeenstemming met de resultaten van meer gedragsgenetisch onderzoek: '... environmental variables most often named ... e.g. social class, parental warmth, and onevs. two-parent households, may be devoid of causal influences on such child outcomes as intelligence, personality and psychopathology'. En: 'Broad differences in family environment, except for those that are neglectful, abusive or without opportunity, may exert little influence on personality development over the life course' (Rowe, 1994). Dezelfde conclusie werd een paar jaar geleden ook al getrokken door Plomin en Daniels (1987) in een overzichtsartikel over gedragsgenetisch onderzoek op het gebied van intelligentie en cognitie, persoonlijkheid en psychopathologie. Alleen voor IQ gemeten tijdens kinderjaren is een duidelijk effect van ouderlijk milieu zichtbaar (Boomsma, 1993). Als kinderen ouder worden verdwijnt dit effect echter en nemen genetische factoren toe in belang bij het verklaren van individuele verschillen in IQ. Voor persoonlijkheid en psychopathologie is de invloed van ouderlijk milieu en andere gemeenschappelijke omgevingsfactoren afwezig. Ons onderzoek bevestigt dat deze conclusie ook geldt voor ge-

dragsproblemen en emotionele problemen in jonge kinderen. Deze variabelen werden nog niet eerder onderzocht in een zo jonge groep tweelingen. Of het belang van genetische factoren voor probleemgedrag zo groot blijft als de kinderen ouder worden is nog een open vraag. De invloed van genetische factoren kan afhangen van de leeftijd, net zoals dat bij IQ het geval is. Een genetische analyse van een op de CBCL gebaseerde vragenlijst bij adolescenten en jong-volwassenen, suggereert dat de invloed van genetische factoren op probleemgedrag afneemt (Boomsma & Koopmans, 1994).

Betekenen onze resultaten dat probleemgedrag onbehandelbaar is? Nee. In feite zijn de resultaten van een onderzoek als dit van beschrijvende aard. Ze geven aan dat datgene wat de meeste ouders doen in de opvoeding geen grote effecten heeft op eventueel probleemgedrag van hun kinderen. Dat betekent dat voor eventuele veranderingen in dat gedrag gezocht moet worden naar interventies die buiten de huidige range van omgevingsfactoren vallen.

Literatuur

- Achenbach, T.M. (1992). *Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Boomsma, D.I. & Molenaar, P.C.M. (1986). Using LISREL to analyze genetic and environmental covariance structure. *Behavior Genetics*, 16, 237-250.
- Boomsma, D.I., Bressers, W.M.A., Eriksson, A.W. & Orlebeke, J.F. (1988). Natuur en milieu: Een onafscheidelijke tweeling. *Natuur en Techniek*, 56, 662-673.
- Boomsma, D.I., Orlebeke, J.F. & Baal, G.C.M. van (1992). The Dutch Twin Register: Growth data on weight and height. *Behavior Genetics*, 22, 247-251.
- Boomsma, D.I. (1993). Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In: T.J. Bouchard & P. Propping (Eds.), *Twins as a tool of behavioral genetics* (pp. 67-82). Chichester: John Wiley & Sons.
- Boomsma, D.I. & Koopmans, J.R. (1994). Genetic analysis of behavioral problems in young adults. Abstract. *Behavior Genetics*, 24.
- Bouchard, T.J. & Propping, P. (1993). *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Eaves, L.J. (1982). The utility of twins. In V.E. Anderson, W.A. Hauser, J.K. Penry & C.F. Sing (Eds.), *Genetic basis of the epilepsies*. New York: Raven Press.
- Eaves, L.J., Heath, A.C. & Martin, N.G. (1984). A note on the generalized effects of assortative mating. *Behavior Genetics*, 14, 371-376.
- Falconer, D.S. (1989). *Introduction to quantitative genetics* (3rd ed.). London: Longman.
- Fuller, J.L. & Thompson, W.R. (1978). *Foundations of behavior genetics*. St. Louis: C.V. Mosbey.
- Goldsmith, H.H. (1991). A zygoty questionnaire for young twins: A research note. *Behavior Genetics*, 21, 257-269.
- Hall, J.G. (1990). Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases. *American Journal of Human Genetics*, 46, 857-873.

- Jöreskog, K.G. & Sörbom, D. (1988). *LISREL-VII: A guide to the program and applications*. Chicago: SPSS Inc.
- Kendler, K.S. (1993). Twin studies of psychiatric illness: Current status and future directions. *Archives General Psychiatry*, 50, 905-915.
- Koot, H.M. (1993). *Problem behavior in Dutch preschoolers*, (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit.
- MacGillivray, I., Campbell, D.M. & Thompson, B. (1988). *Twinning and twins*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Merikangas, K.R. (1982). Assortative mating for psychiatric disorders and psychological traits. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1173-1180.
- Neale, M.C. & Cardon, L.R. (1992). *Methodology for genetic studies of twins and families (NATO ASI Series D)*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Oord, E.J.C.G. van den (1993). *A genetic study of problem behavior in children*, (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit.
- Oord, E.J.C.G. van den, Koot, H.M., Boomsma, D.I., Verhulst, F.C. & Orlebeke, J.F. (in druk). A twin-singleton comparison of problem behavior in 2-3 year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.
- Plomin, R. & Daniels, D. (1987). Why are children in the same family so different from one another? *Behavioral and Brain Sciences*, 10, 1-60.
- Plomin, R., DeFries, J.C. & McClearn, G.E. (1990). *Behavior genetics: A primer*. San Francisco: W.H. Freeman and Company.
- Rowe, D.C. (1994). *The limits of family influences. Genes, experience and behavior*. New York: The Guilford Press.
- Rutter, M., Simonoff, E. & Silberg, J. (1993). How informative are twin studies of child psychopathology? In T.J. Bouchard & P. Propping (Eds.), *Twins as a tool of behavioral genetics* (pp. 179-194). Chichester: John Wiley & Sons.
- Vandenberg, S.G., Singer, S.M. & Pauls, D.L. (1986). *The heredity of behavior disorders in adults and children*. New York: Plenum Medical Book Company.