

# 3

## Invloed van genen en omgeving op de hersenen

*Hilleke Hulshoff Pol, Roel Ophoff, Meike Bartels en Dorret Boomsma*

- 1 Inleiding
  - 2 Oorzaken van individuele verschillen – genen
  - 3 Genexpressie
  - 4 Oorzaken van individuele verschillen – omgeving
  - 5 Gen-omgevingcorrelatie
  - 6 Tweeling- en adoptieonderzoek
    - 6.1 Tweelingonderzoek
    - 6.2 Adoptieonderzoek
  - 7 Hersenen en genen
    - 7.1 Genoombrede associatiestudies
  - 8 Hersenen en omgeving
  - 9 Tot slot
- Literatuur

## 1 Inleiding

De vraag in hoeverre variatie in de structuur en functies van de hersenen door onze erfelijke eigenschappen dan wel door onze omgeving worden beïnvloed, houdt velen al heel lang bezig. Er is ook geen eensluidend antwoord op deze vraag mogelijk. De hersenen zijn een heel complex orgaan. Daarbij vinden gedurende het hele leven veranderingen plaats in de hersenstructuur en -functie. De genetische inbreng en de omgevingsbijdragen zullen dus wellicht veranderen met de leeftijd. Kennis over de invloed van genen en van de omgeving op de hersenen is echter van groot belang. Deze kennis heeft belangrijke implicaties voor de gezonde ontwikkeling van baby's, kinderen, adolescenten en volwassenen en zal essentieel zijn voor de behandeling van hersenziekten, zoals autisme, schizofrenie, depressie en dementie.

Iedereen (met uitzondering van eenenige tweelingen) erft een unieke combinatie van erfelijke eigenschappen van zijn ouders. Het geheel aan erfelijk materiaal in een cel noemen we het genoom, bestaande uit 23 paar chromosomen. Slechts 1% van het genoom bestaat uit genen die eiwitten maken en op die manier hun functie uitoefenen, terwijl een ander groot deel van het genoom betrokken is bij de regulatie van de machinerie van elke cel, het bijbehorend weefsel en op het niveau van het organisme zelf. Dat betekent dus dat een groot deel van ons erfelijk materiaal (bestaande uit zowel eiwit-producerende genen als ook regulerende gebieden) betrokken zijn bij hersenontwikkeling en het functioneren van het brein.

Genen bevatten informatie voor onder meer de groei en ontwikkeling van het zenuwstelsel. Zo ontstaat een individu met unieke uiterlijke kenmerken, eigenschappen en vaardigheden. Ieder individu moet zich echter ook kunnen aanpassen aan de omgeving. Omgevingsfactoren die de groei en ontwikkeling van de hersenstructuur en -functies beïnvloeden, zullen dus zowel onafhankelijk van de genen als in interactie met de genen zijn. Om te ontrafelen wat het belang is van de genen en van de omgeving voor humane eigenschappen zoals gedrag, gezondheid en ziekte of voor de structuur en functie van de hersenen wordt onder meer onderzoek verricht met het adoptiedesign – waarin individuen worden vergeleken met hun biologische en hun niet-biologische verwanten – en met het klassieke tweelingdesign, dat kijkt naar de overeenkomsten tussen een- en twee-eiige tweelingen. Op grond van overeenkomsten tussen mensen met een verschillende mate van genetische verwantschap geven deze benaderingen een schatting van de *heritability* (erfelijkheid) van een eigenschap. Erfelijkheid staat voor de schatting hoeveel van de variatie in een eigenschap kan worden toegeschreven aan genetische verschillen tussen mensen. Deze schatting kan uiteenlopen van 0 tot 100%.

Genetisch onderzoek biedt zo de mogelijkheid om de erfelijkheid van hersenstructuur en -functie te schatten in bijvoorbeeld tweelingonderzoek, genetische variatie te identificeren in bijvoorbeeld genoombrede associatiestudies of inzicht te krijgen in het samenspel tussen erfelijke factoren en de omgeving, zoals gen-omgevinginteractie, gen-omgevingcorrelatie en epigenetica (Van Dongen e.a., 2012). In samenhang met beeldvormend onderzoek, zoals met behulp van *magnetic resonance imaging* (MRI), biedt genetisch onderzoek de mogelijkheid de genen en omgevingsfactoren te ontrafelen die betrokken zijn bij de hersenstructuur en -functie (Thompson e.a., 2014).

Hierna volgt een beschrijving van onderzoeksmethoden naar genen en naar de omgeving, gevolgd door resultaten van hersenonderzoek zoals gevonden met behulp van beeldvorming. Hierbij wordt ingegaan op nieuwe mogelijkheden in de nabije toekomst en wat deze betekenen.

## 2 Oorzaken van individuele verschillen – genen

Verschillen in erfelijke aanleg worden veroorzaakt doordat variatie in ons erfelijk materiaal, het DNA, effect kan hebben op het functioneren van genen en de genproducten, bijvoorbeeld een eiwit. Deze genetische variatie wordt ook wel een polymorfisme of allel genoemd. Iedereen is drager van duizenden varianten in zijn of haar genoom en wij allemaal erven (weer met uitzondering van eenzijdige tweelingen) een unieke combinatie van polymorfe genen van onze ouders. Een gen is de eenheid van erfelijkheid. De bouwstof van een gen is DNA (*deoxyribonucleic acid*). Het DNA bevat de informatie die nodig is voor de synthese van eiwitten die een groot aantal functies vervullen. Structurele genen coderen voor de aanmaak van bijvoorbeeld hormonen, neurotransmitters en enzymen. Naast informatie over de synthese van eiwitten bevat het DNA informatie waarmee wordt bepaald dat een eiwit wordt aangemaakt in de juiste lichaamscel, op het juiste moment en in de juiste hoeveelheid. Een tekort of een teveel aan een bepaald eiwit kan ernstige gevolgen hebben. Genetische variatie heeft tot gevolg dat het ene individu meer of minder aanmaakt van een bepaald eiwit of dat de structuur van het eiwit anders is.

DNA slaat informatie op dankzij zijn specifieke moleculaire structuur, die in 1953 werd opgehelderd door Watson en Crick (1953) en Franklin. Een DNA-molecuul bestaat uit twee strengen in de vorm van een dubbele helix. Elke streng is opgebouwd uit fosfaten en groepen van desoxyribosesuikers aan de buitenkant. De twee strengen worden aan de binnenkant bij elkaar gehouden door basenparen. Er zijn vier basen: adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C). Een opeenvolging van drie van deze basen (ook wel codon genoemd) bevat de code voor een bepaald aminozuur. De volgorde AGT staat bijvoorbeeld voor het aminozuur serine, en TTC voor het aminozuur lysine. Aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten. De basen A, T, G en C zijn de letters van het DNA, de aminozuren de woorden en de eiwitten de zinnen. De meeste genen bevatten informatie voor de aanmaak van een eiwit. Het gen zelf maakt echter geen eiwitten aan. Pas wanneer de informatie van een gen wordt afgelezen en vertaald, wordt er daadwerkelijk een eiwit gemaakt.

Voor bijna alle complexe aandoeningen en ziekten alsook voor bijna alle humane eigenschappen geldt dat ze beïnvloed worden door een groot aantal genen. Als de effecten van verscheidene genen bij elkaar kunnen worden opgeteld, dan is er sprake van additief genetische invloeden. Als er interacties tussen verschillende genen zijn, kan er sprake zijn van dominantie (interacties tussen allelen binnen hetzelfde gen) of epistase (interacties tussen allelen van verschillende genen). Deze verschillende vormen van genetische invloeden resulteren in voorspellingen (predictie) voor de overeenkomst tussen familieleden. Veranderingen in de DNA-sequentie ontstaan door mutatie. Een mutatie kan bijvoorbeeld resulteren in de verandering van één base (een *puntmutatie*), maar ook in de verdwijning (*deletie*) of toevoeging (*insertie*) van één of meer basen. Niet alle mutaties zullen een merkbare invloed hebben. Dit komt doordat het aantal mogelijke drieletterwoorden dat resulteert uit de vier letters A, T, G en C, het aantal aminozuren overschrijdt. Verschillende codons kunnen daarom voor hetzelfde aminozuur coderen.

Wanneer een mutatie optreedt tijdens de deling van lichaamscellen, zal dit alleen voor het individu gevolgen hebben, maar als een mutatie optreedt tijdens de aanmaak van geslachtscellen, heeft deze mogelijk invloed op de nakomelingen. Het lot van een mutatie wordt bepaald door selectieprocessen en door toeval (*genetic drift*). Om meer inzicht te krijgen in variatie in de DNA-sequentie (bijvoorbeeld de frequentie van bepaalde *de-novo*-mutaties, een mutatie in het

DNA van de geslachtscellen) binnen de Nederlandse populatie is het project ‘Het Genoom van Nederland’ (GoNL) gelanceerd. GoNL is een sequencingproject in een groep van 250 gezinnen bestaande uit twee ouders en een kind uit alle Nederlandse provincies (Boomsma e.a., 2013; Genome of the Netherlands Consortium, 2014).

### 3 Genexpressie

Het aflezen van een gen gebeurt tijdens een proces dat transcriptie heet. Hierbij wordt de basenvolgorde van een gen gekopieerd naar een ribonucleïnezuur (RNA). Vervolgens wordt de basenvolgorde van het RNA vertaald naar een volgorde van aminozuren die samen een eiwit vormen. Dit proces noemt men translatie (Strachan & Read, 2011). Overigens vormt niet alle RNA eiwitten en we komen steeds meer te weten over RNA-genen die het nooit tot een eiwit maken. Deze expressie van RNA kan gemeten worden in bloed of ander weefsel met *arrays of sequencing*. Het moment waarop het proces van transcriptie van een gen in gang wordt gezet, wordt ook geregeld door genen, evenals de frequentie waarmee een gen wordt afgelezen. De functie van een gen is dus de regulatie van andere genen en de aanmaak van eiwitten. Eiwitten hebben vervolgens invloed op de structuur en het functioneren van een cel, een cellulair proces. Het functioneren van de cellen komt tot uiting op het niveau van een organisme. En het functioneren van verscheidene organismen komt ten slotte tot uiting op populatieniveau. Om het samenspel van genen en de omgeving beter in kaart te brengen wordt onderzoek gedaan naar de epigenetica. Epigenetica is de studie naar veranderingen van genetische functie en genexpressie, onder meer door middel van DNA-methylatie. Bij methylatie blijft de DNA-sequentie onveranderd, maar speelt de omgeving een rol door veranderingen in DNA-methylatie teweeg te brengen, wat resulteert in het wel of niet aflezen (of in mindere of meerdere mate aflezen) van de genetische informatie uit de DNA-sequentie (Wong e.a., 2013). Binnen het epigenetische onderzoek is ook een belangrijke rol weggelegd voor eeniige tweelingen. Omdat deze vrijwel hun gehele DNA overlappend hebben met elkaar, komen individuele veranderingen in genexpressie die te maken hebben met unieke omgevingsinvloeden beter naar voren. Van onderzoek naar genexpressie wordt verwacht dat het in de komende jaren veel nieuwe inzichten zal verschaffen in de invloeden van genen – in interactie met de omgeving – op de hersenontwikkeling gedurende het hele leven.

### 4 Oorzaken van individuele verschillen – omgeving

Er zijn bijna geen menselijke eigenschappen waarvan de variatie helemaal kan worden toegeschreven aan genetische oorzaken. Niet-genetische factoren of omgevingsfactoren spelen bijna altijd een rol. Binnen de psychiatrie en psychologie wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen invloeden uit de omgeving die gedeeld worden door personen die opgroeien in eenzelfde gezin en invloeden uit de omgeving die uniek zijn voor een individu. Gedeelde omgevingsinvloeden laten kinderen binnen een gezin meer op elkaar lijken dan op kinderen die in een ander gezin opgroeien. Hierbij kan gedacht worden aan de opvoedingsstijl van de ouders, de eet- en slaapgewoonten binnen een gezin, de sociaaleconomische klasse, de buurt en een scala aan andere invloeden. Het blijkt moeilijk ze exact te identificeren.

Unieke omgevingsinvloeden worden gedefinieerd als invloeden die kinderen en volwassenen van elkaar doen verschillen, ook al groeien ze op in hetzelfde gezin. Ook hier kan gedacht worden aan een reeks van factoren, die soms met toeval samenhangen en soms systematischer zijn. Mogelijkheden zijn verschillen in acceptatie binnen een gezin, de plaats binnen het gezin, interactie met familieleden en interactie met leeftijdsgenoten (Bartels & Boomsma, 2014).

## 5 Het complexe spel van genen en omgeving

Van een *correlatie* tussen erfelijke aanleg en omgevingsinvloeden wordt gesproken wanneer de omgeving waarin iemand zich bevindt, een functie van zijn genotype is. Er worden drie verschillende vormen van gen-omgevingcorrelaties onderscheiden (Plomin e.a., 2013).

- 1 Passieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer de ouders zowel hun genen (erfelijke eigenschappen) als hun omgeving doorgeven aan hun kinderen. Bijvoorbeeld: de ouders geven het gen voor atletische aanleg door en nemen, als ze zelf sportief zijn, hun kinderen mee naar de sportclub.
- 2 Actieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer een individu een omgeving creëert of opzoekt die aansluit bij zijn genotype. Een individu met een erfelijke aanleg voor verlegenheid zal minder snel geneigd zijn een situatie op te zoeken waarin veel contact met andere kinderen vereist is.
- 3 Reactieve of evocatieve gen-omgevingcorrelatie treedt op wanneer het genetisch beïnvloede gedrag van een kind bepaalde reacties uit zijn omgeving oproept. In het geval van de ouder-kindrelatie zou deze vorm van correlatie optreden wanneer negatief gedrag van het kind een negatieve reactie van de ouder oproept. Deze negatieve reactie van de ouders zou vervolgens meer negatief gedrag bij het kind kunnen bewerkstelligen, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat (Plomin e.a., 2013).

Hoewel erfelijke aanleg en omgevingsvariatie twee aparte bronnen van populatievariatie zijn, kan er ook een wisselwerking tussen beide bronnen optreden. Van een *interactie* tussen erfelijke aanleg en omgevingsinvloeden is sprake wanneer alleen individuen met een bepaald genotype gevoelig zijn voor de invloeden uit de omgeving (Bartels & Boomsma, 2008, 2014).

## 6 Tweeling- en adoptieonderzoek

### 6.1 Tweelingonderzoek

Tweelingonderzoek biedt de mogelijkheid te onderzoeken in welke mate de genen en de omgeving invloed hebben op de variatie van een fenotype, zoals de hersenstructuur en -functie. In het tweelingmodel wordt de overeenkomst tussen paren van monozygote oftewel eeneiige tweelingen (MZ-tweelingen) vergeleken met de overeenkomst tussen paren van dizygoten oftewel twee-eiige tweelingen (DZ-tweelingen). MZ-tweelingen ontstaan wanneer een bevruchte eicel zich in tweeën splitst. MZ-tweelingen zijn genetisch identiek en dus ook altijd van hetzelfde geslacht. DZ-tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie bij de moeder. Genetisch gezien zijn ze niet méér verwant aan elkaar dan gewone broertjes of zusjes; dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50% van hun genetische materiaal gemeenschappelijk hebben. Een grotere overeenkomst tussen leden van MZ- dan die tussen DZ-tweelingen (vaak uitgedrukt in een correlatie) voor een bepaalde eigenschap is een eerste indicatie dat individuele verschillen in deze eigenschap mede worden bepaald door erfelijke aanleg (*heritability*). Veelal wordt

uitgegaan van additiviteit van genetische invloeden. Allelen kunnen echter ook interacteren. Dan spreekt men van genetische dominantie.

Naast deze genetische invloeden kunnen, zoals gezegd, invloeden uit de omgeving een rol spelen. De invloeden uit de omgeving kunnen worden onderscheiden in omgevingsinvloeden die gedeeld worden door kinderen uit eenzelfde gezin (*common environment*) en omgevingsinvloeden die uniek zijn voor het individu (*unique environment*).

Tweelingonderzoek in Nederland vindt vooral plaats met medewerking van tweelingen en familieleden die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register (Boomsma, Busjahn & Peltonen, 2002; Boomsma e.a., 2002; Bartels e.a., 2007; Van Beijsterveldt e.a., 2013; Willemsen e.a., 2013). Het NTR ([www.tweelingenregister.org](http://www.tweelingenregister.org)) is op 1 februari 1987 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam opgericht ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Bij het NTR staan meerlingen ingeschreven, maar in veel gevallen ook hun familieleden, zoals de ouders, broers en/of zussen, evenals de eventuele partner(s). Het NTR kan beschouwd worden als een van de grootste meerlingfamilieregisters ter wereld. Het doel van het NTR is onderzoek te doen naar de bijdrage van erfelijke aanleg aan de persoonlijkheid, groei, ontwikkeling, ziekte en risicofactoren voor bepaalde ziekten. Het is niet zo dat tweelingen anders zijn dan eenlingen, maar uniek is dat met behulp van tweelingen nagegaan kan worden in welke mate verschillen tussen personen toegeschreven moeten worden aan erfelijke factoren dan wel aan omgevingsfactoren.

## 6.2 Adoptieonderzoek

Onderscheid tussen genetische invloeden en gedeelde omgevingsinvloeden is ook mogelijk door middel van adoptieonderzoek. Daarin worden eigenschappen van adoptiekinderen vergeleken met dezelfde eigenschappen bij hun biologische ouders of hun biologische broertjes en/of zusjes die níét in hetzelfde adoptiegezin zijn opgegroeid. De mate waarin het kind op de biologische verwanten lijkt, is een directe schatting van het belang van genetische factoren. Tevens kan een directe schatting van de invloed van de gedeelde omgeving gegeven worden door het vergelijken van de adoptiekinderen met hun adoptieouders of adoptiebroertjes en/of -zusjes. In het ideale adoptiemodel worden adoptiekinderen zowel vergeleken met hun biologische ouders, broers en/of zusjes als met hun adoptieouders, -broers en/of -zusjes. Om een nog completer beeld te krijgen van de genetische invloeden en gedeelde omgevingsinvloeden en ter controle van de directe schattingen van beide invloeden verdient het de voorkeur om in adoptiestudies ook families op te nemen waarbij de biologische kinderen bij hun biologische ouders wonen.

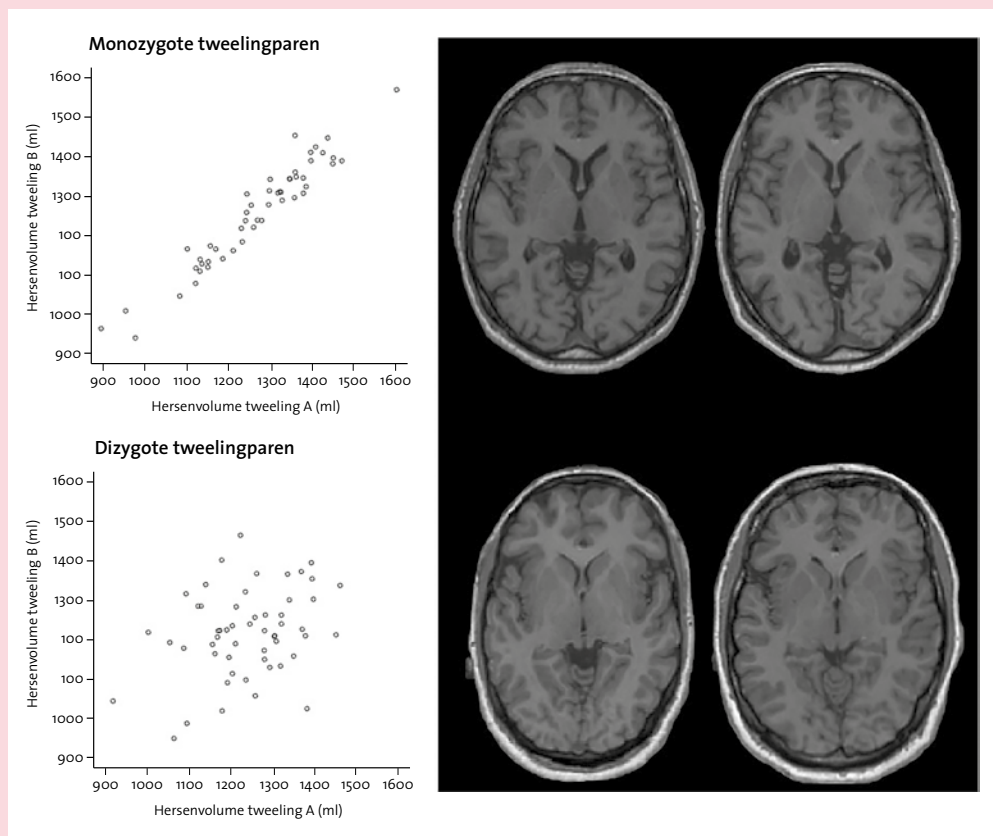
Het adoptiemodel kent een aantal nadelen. Ten eerste is het niet altijd mogelijk informatie van zowel de biologische ouders als de adoptieouders te verzamelen. Daarnaast kunnen de geografische afstand en de geografische verschillen (zoals culturele verschillen) tussen de biologische ouders en adoptieouders een bias in de gegevensverzameling veroorzaken. Culturele verschillen (denk hierbij aan taal- of scholingsverschillen) kunnen er bijvoorbeeld voor zorgen dat het niet mogelijk is dezelfde test af te nemen bij adoptiekinderen en hun biologische ouders. Ten slotte zijn er vragen over de representativiteit van zowel de adoptieouders als de biologische ouders (onder andere als gevolg van selectieve plaatsing, waarbij kinderen bijvoorbeeld vaker in gezinnen worden geplaatst waar al opvoedingservaring is) (Bartels & Boomsma, 2014).

## 7 Hersenen en genen

De hersenstructuur wordt aanzienlijk beïnvloed door genetische variatie (figuur 3.1). Beeldvormend onderzoek bij tweelingen heeft dat duidelijk gemaakt. De bijdrage van genen aan het totale hersenvolume – zoals onderzocht in een meta-analyse (waarbij de resultaten van verscheidene studies gezamenlijk worden geanalyseerd) van MRI-studies bij tweelingen – bedraagt bijvoorbeeld ongeveer 90% van de individuele variantie (Peper e.a., 2007).

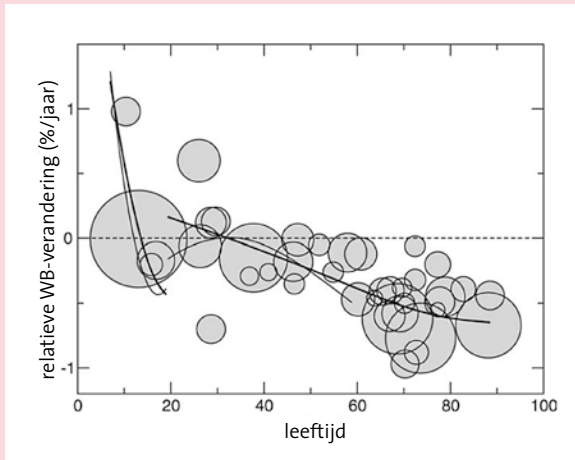
Ook de integriteit van de wittestofbanen in de hersenen, die verschillende hersengebieden met elkaar verbinden (Brouwer e.a., 2010; Jahanshad e.a., 2013), alsmede hun netwerkeigenschappen (Bohnen e.a., 2014), worden ten minste gedeeltelijk door genen beïnvloed. Daarnaast is er nu evidentie voor de betrokkenheid van genen bij hersenactivatie tijdens het uitvoeren van taken (Koten e.a., 2009; Blokland e.a., 2011) en bij functionele hersennetwerken tijdens rust (de *resting state*) bij kinderen (Van den Heuvel e.a., 2013) en bij volwassenen (Fornito e.a., 2011).

**Figuur 3.1 Erfelijkheid van hersenvolume**



Totaal hersenvolume in eeneiige (monozygote, bovenste helft van de figuur) en twee-eiige (dizygote, onderste helft van de figuur) tweelingparen gemeten met behulp van magnetische resonantie-imaging (MRI).

Bron: naar data van Baaré e.a., 2001.

**Figuur 3.2** Meta-analyse van 56 longitudinale MRI-studies bij 2211 individuen

Longitudinale magnetische resonantie-imagingstudies naar verandering in hersenvolume (WB = whole brain) met de leeftijd in jaren (age in years). Iedere cirkel representeert een studie of een specifieke leeftijdsgroep binnen een studie. Hoe groter de cirkel, hoe meer participanten in de studie. Op de y-as staat de relatieve verandering in hersenvolume in procenten per jaar. Op de x-as staat de gemiddelde leeftijd per individuele studie tussen de twee tijdstippen weergegeven. Curven (met 3 vrijheidsgraden) werden apart berekend op de data tot 19 jaar en vanaf 19 jaar (dikke lijnen).  
Bron: Hedman e.a., 2012, met toestemming.

Concluderend zijn er dus sterke aanwijzingen gevonden voor genetische bijdragen aan de hersenstructuur en -functies.

### 7.1 Hersenontwikkeling en genen

De vorm en functie van de hersenen zijn echter niet statisch. Het betreft een zeer complexe structuur met complexe functies die zich gedurende het hele leven ontwikkelen. In een meta-analyse van meer dan vijftig longitudinale studies met herhaalde MRI-scans bleek bijvoorbeeld dat het totale hersenvolume aanzienlijk blijft veranderen tijdens het hele leven (Hedman e.a., 2012; figuur 3.2). We zien een groeispurt in het hersenvolume tijdens de kindertijd en adolescentie, waarbij rond de 9 jaar gemiddeld 1% hersengroei per jaar plaatsvindt. De groei wordt minder sterk totdat op 13-jarige leeftijd een graduele volumevermindering plaatsvindt. In de jonge volwassenheid, tussen ongeveer de 18- en 35-jarige leeftijd, is er mogelijk sprake van een tweede groeispurt of ten minste een periode waarin geen hersenweefselverlies optreedt. Na de 35-jarige leeftijd wordt een volumeverlies van 0,2% per jaar gevonden, die gradueel toeneemt tot een hersenweefselverlies van 0,5% rond de 60 jaar. Na het 60e levensjaar neemt dat percentage nog wat toe. Wanneer je meer lokaal kijkt, nemen sommige structuren al in grootte af tijdens de kindertijd en puberteit, zoals de nucleus caudatus en de dikte van de cortex, terwijl andere structuren, waaronder de hippocampus en de witte stof, nog kunnen toenemen tot ver in de volwassenheid.



Dankzij gezamenlijk tweelingonderzoek van het Brain Center Rudolf Magnus aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht met het Nederlands Tweeling Register is duidelijk geworden dat genen niet alleen betrokken zijn bij de hersenstructuur op zich, maar ook bij *veranderingen* in de hersenen van adolescenten (Van Soelen e.a., 2012a, 2013) en in de hersenen van volwassenen (Brans e.a., 2010; Brouwer e.a., 2014). Het betekent dat genetische variatie betrokken is bij *hersenplasticiteit* gedurende het hele leven. De volgende belangrijke stap is nu om te ontrafelen welke genen betrokken zijn bij hersenplasticiteit en of deze genen specifiek zijn voor veranderingen op bepaalde leeftijden.

## 7.2 Hersenontwikkeling bij genetische kwetsbaarheid voor psychose

Binnen het samenwerkingsverband van het Brain Center Rudolf Magnus en het Nederlands Tweeling Register wordt een cohort tweelingen en hun oudere broer of zus gevolgd tijdens de adolescentie, het Brain SCALE-cohort (Van Soelen e.a., 2012b). Op de leeftijd van 9 jaar, 12 jaar en 17 jaar zijn hersenscans gemaakt, cognitieve taken gedaan (zoals IQ-tests en geheugentaken) en vragenlijsten ingevuld; speeksel en urine zijn verzameld voor de bepaling van hormonen, wanguitstrijkjes zijn gemaakt voor DNA-isolatie. Dankzij de zeer goede participatie van de deelnemers binnen dit cohort levert dit onderzoek uiterst belangrijke informatie over de invloed van genen en de omgeving op de ontwikkeling van de hersenen tijdens de adolescentie. In een volgende stap zal worden onderzocht hoe genexpressie tijdens de puberteit de hersenontwikkeling helpt aan te sturen.

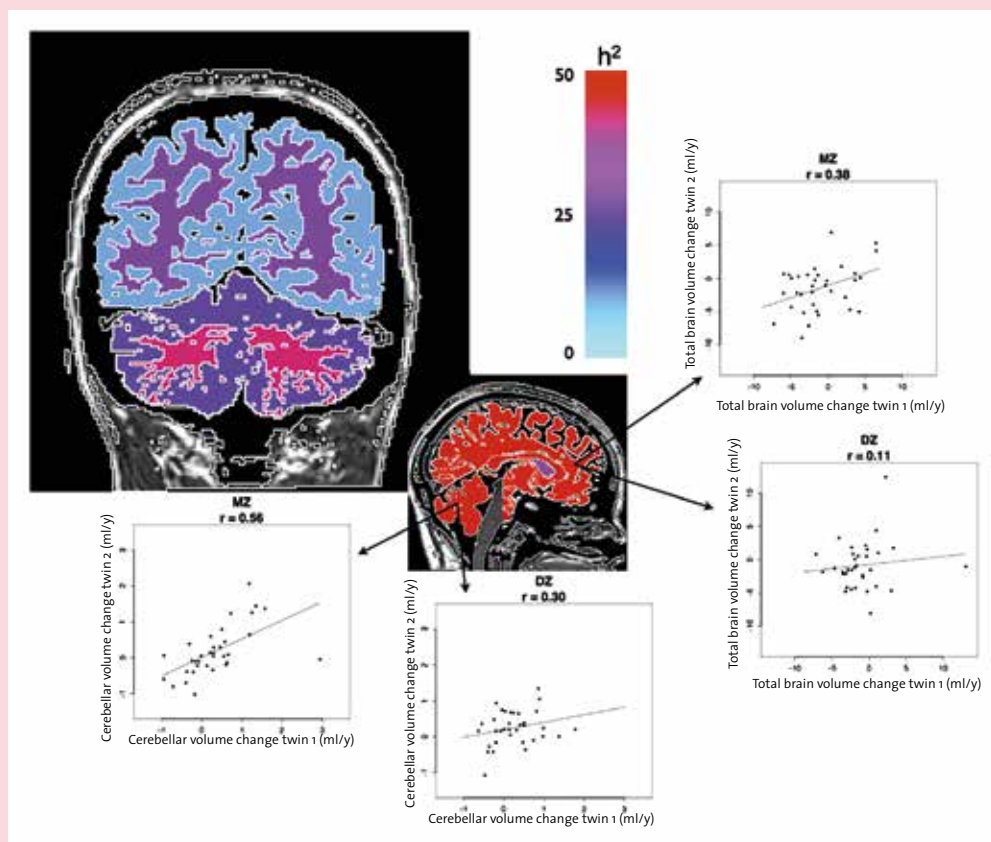
Longitudinale gegevens kunnen inzicht geven in plasticiteit en in de causale mechanismen en vroege markers van bijvoorbeeld psychiatrische aandoeningen. Onderzoek van het Brain Center Rudolf Magnus bij volwassen tweelingen discordant voor schizofrenie (waarbij een tweelingheeft schizofrenie heeft en zijn *cotwin* niet is aangedaan) heeft bijvoorbeeld aangetoond dat genen specifiek voor schizofrenie en niet voor de bipolaire stoornis samenhangen met lokale verdunning van delen van de hersenschors (Hulshoff Pol e.a., 2012). Longitudinaal onderzoek in de tweelingen discordant voor schizofrenie heeft vervolgens aangetoond dat bij de progressieve krimp van de hersenen bij schizofrenie grotendeels genen betrokken zijn die samenhangen met de ziekte (Brans e.a., 2008), terwijl bij een minder hoog genetisch risico voor de ziekte, zoals bij broers en zussen, deze veranderingen in de hersenen in mindere mate – of niet – optreden dan wel lijken te normaliseren met de leeftijd (Moran, Hulshoff Pol & Gogtay, 2013). Daarnaast kunnen omgevingsinvloeden die samenhangen met de ziekte, zoals medicatie en ernst van de ziekte, bijdragen aan de progressieve hersenveranderingen bij patiënten. Zo werd een slechte uitkomst van de ziekte geassocieerd aan meer uitgesproken verdunning van de cortex (Van Haren e.a., 2012). Hogere cumulatieve inname van typische antipsychotica werd in deze zelfde studie geassocieerd met meer uitgesproken verdunning van de cortex, terwijl hogere atypische cumulatieve inname van medicatie geassocieerd was met minder uitgesproken corticale verdunning.

De schattingen van de mate waarin genen en omgeving invloed hebben op de hersenontwikkeling bieden met behulp van beeldvorming bij tweelingen zeer waardevolle informatie. Deze benadering biedt echter geen direct inzicht in welke genen betrokken zijn.

## 7.3 Genoombrede associatiestudies

Genoombrede associatiestudies (*genome-wide association studies*, GWAS) bieden wel de mogelijkheid te onderzoeken welke genetische factoren betrokken zijn bij een bepaalde

**Figuur 3.3** Genetische bijdrage aan hersenplasticiteit



Veranderingen in hersenvolumes in milliliter per jaar (ml/year) in MZ (eeneiige) en DZ (twee-eiige) tweelingen. Ieder punt representeert een tweelingpaar. De erfelijkheid ( $h^2$ ) van hersenvolumeverandering is gerepresenteerd in kleur voor het totaal hersenvolume en voor het cerebellum.

Bron: Brouwer e.a., 2014, met toestemming.

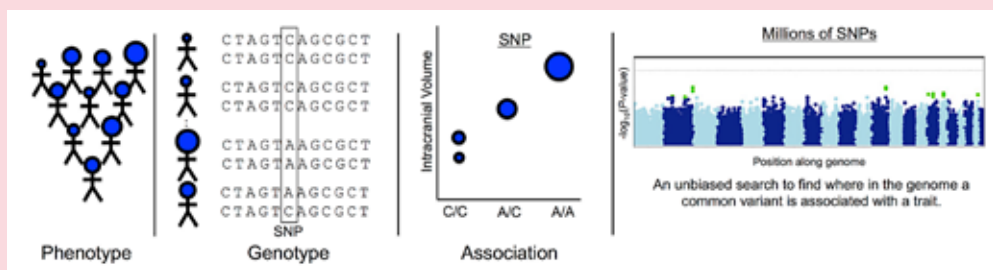
aandoening, zoals schizofrenie, of bij eigenschappen en karakteristieken zoals groei en hersenvolume. GWA-studies bieden een aantal voordelen boven het associëren van één of enkele genen met een uitkomstmaat. Omdat heel veel varianten worden getoetst die het hele humane genoom omvatten, wordt het beschouwd als een betrouwbare benadering om relevante genen te detecteren (Flint & Kendler, 2014), hoewel de meeste bevindingen worden gedaan in niet-proteïne ge-encodeerde genen. Er zijn echter ook nadelen: zo vereisen GWA-studies veelal grote cohorten met tienduizenden individuen; er wordt naar kleine effecten gezocht bij heel veel variabelen, zodat een substantiële correctie voor het aantal vergelijkingen moet worden verricht. GWA-studies vereisen ook samenwerking tussen wetenschappers van verschillende onderzoeksgroepen, veelal over de hele wereld. Gelukkig is niet altijd vereist dat de individuele data op één plek moeten staan voor de analyse. Dat kan logistieke problemen met zich

meebrengen. Veelal is het mogelijk de analyse lokaal uit te voeren en de associaties samen te brengen in een analyse, de zogeheten meta-analyse.

GWA wordt veelal zichtbaar gemaakt in *Manhattan plots*, zo genoemd omdat de grafiek wel wat lijkt op de skyline van New York. Voor onderzoek naar genen voor de hersenstructuur en hersenfuncties is het daarbij nodig dat ieder individu binnen de studie zowel GWA- als MRI-data beschikbaar heeft. Deze vorm van populatiebeeldvorming is onlangs mogelijk gemaakt binnen het consortium Enhancing Neuro-Imaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA). Binnen ENIGMA werken onderzoekers wereldwijd samen om genen te vinden die betrokken zijn bij individuele verschillen in de hersenen (Thompson e.a., 2014). Zo werd in 2012 binnen de eerste ENIGMA-studie een gen geïdentificeerd dat betrokken is bij het hippocampus-volume (Stein e.a., 2012). Onlangs werden in een tweede studie genen voor het putamenvolume en nucleus-caudatusvolume gevonden (Hibar e.a., 2015). In deze meta-analyses met MRI-GWA-data van meer dan 25.000 en 30.000 individuen wordt getoond wat de kracht is van deze vorm van *population-imaging-genetics*-onderzoek (figuur 3.4).

De verwachting is dat in de nabije toekomst dankzij *population imaging genetics* vele nieuwe inzichten zullen volgen wat betreft de genen en omgevingsfactoren die betrokken zijn bij de hersenstructuur en -functie in gezondheid en bij ziekte. Zo werden onlangs dankzij vereende krachten binnen een geneticaconsortium dat onderzoek verricht naar psychiatrische ziekten – het Psychiatric Genomics Consortium ([www.med.unc.edu/pgc](http://www.med.unc.edu/pgc)) – meer dan honderd loci geïdentificeerd voor schizofrenie (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Het onderzoek naar de genen die betrokken zijn bij hersenveranderingen bij schizofrenie, kan dankzij die bevinding nu meer gefocust worden en tot inzichten leiden welke fysiologische processen aan de hersenveranderingen ten grondslag liggen.

**Figuur 3.4** Genoombrede associatiestudie (GWA-studie) met Manhattan plot



Een genetische eigenschap, zoals het hersenvolume, is gedefinieerd als het fenotype (phenotype) en wordt geëxtraheerd in MRI-hersenscans van een grote groep individuen. Vervolgens wordt onderzocht of er sprake is van enige statistische associatie tussen de hersenmaat en genetische variatie (genotype), in dit geval een nucleotide variant (SNP = single nucleotide polymorphism). De genetische variatie tussen individuen wordt bestudeerd per locatie (locus) voor alle chromosomen. GWA-scans zijn een zoektocht langs het hele genoom om genetische loci te identificeren die geassocieerd zijn met de eigenschap. Aangezien wel een miljoen SNP's te vinden zijn in het humane genoom, gelden er strikte regels voor correctie van het aantal vergelijkingen om de kans op toevalsbevindingen te minimaliseren.

Hoe hoger het punt in de plot, hoe groter de kans dat er sprake is van een significante associatie.

Bron: Thompson e.a., 2014; met toestemming.

## 8 Hersenen en omgeving

De hoge *heritabilities* voor met name het hersenvolume zouden de indruk kunnen wekken dat onze hersenen ongevoelig zijn voor invloeden uit de omgeving. Dat is onterecht. *Heritability* is een beschrijvende maat, die afhankelijk is van de populatie waarin het onderzoek wordt gedaan. Als in de Nederlandse populatie de *heritability* hoog is, geeft dat aan dat bij ons de variatie in omgevingsinvloeden relatief klein is (de omgeving is voor bijna iedereen ‘even goed’ of ‘even slecht’). Er zijn goed gedocumenteerde voorbeelden van omgevingsinvloeden op de hersenen. In onderzoek naar prenatale invloeden gemeten aan de hand van de geboortevolgorde bij tweelingen bleek de tweede geborene ten opzichte van de eerstgeborene als volwassene een iets kleiner hoofd te hebben met wat minder witte stof (Hulshoff Pol e.a., 2000). Extreme omstandigheden laten hun sporen na in de hersenen. Zo werden volwassenen onderzocht die geboren waren tussen 15 oktober en 31 december 1945 en van wie hun moeder zwanger was tijdens de Hongerwinter in Nederland. Bij deze volwassenen bleek op basis van de MRI-scan dat het intracranieel volume kleiner was. Er was ook sprake van meer wittestofafwijkingen (hyperintensiteiten) ten opzichte van leeftijdsgenoten die buiten die periode waren geboren (Hulshoff Pol e.a., 2002). Een andere extreme omstandigheid betrof de ernstige verwaarlozing van Roemeense weeskinderen. Bij deze kinderen werd verminderde hersengroei gevonden (Chugani e.a., 2001). Andere omgevingsinvloeden waarbij associaties met de hersenen zijn gevonden, betreffen pre- en perinatale complicaties, drugsmisbruik, stress en (psycho)trauma (Van Os, Kenis & Rutten, 2010). Er zijn dus duidelijke voorbeelden, vaak uit extreme omstandigheden, maar we ontberen vooralsnog veel kennis over hoe de hersenen veranderen door hun omgeving en hoe dit kan samenhangen met psychiatrische ziekten. Ook het samenspel tussen genen en de omgeving op de hersenstructuur en -functie is grotendeels onopgehelderd. Vooruitgang in genetisch onderzoek en omgevingsonderzoek in samenhang met hersenmaten kan hier in de nabije toekomst verandering in brengen. Dankzij het nationaal opgezette Zwaartekrachtonderzoek van NWO, ‘Childhood Individual Development’ geheten, zullen de komende jaren omgevingsinvloeden en genetische invloeden op de hersenontwikkeling ontrafeld worden. Doel van het onderzoek is meer te weten te komen over waarom sommige kinderen zich optimaal weten te ontplooiën en waarom anderen minder kans zien om dat te doen. Hiermee hopen de onderzoekers nieuwe mogelijkheden te scheppen voor alle kinderen om zich optimaal te kunnen ontplooiën.

## 9 Tot slot

Concluderend is het in de afgelopen jaren duidelijk geworden dat de genetische variatie een substantiële invloed heeft op de hersenstructuur en -functies. Aan de andere kant is echter duidelijk dat de omgeving eveneens een belangrijke rol hierin speelt, in samenhang met de genetische achtergrond. De komende jaren zullen naar verwachting belangrijke nieuwe inzichten ontstaan wat betreft de genen en omgevingsfactoren die de hersenontwikkeling bij kinderen en volwassenen beïnvloeden. Kennis over hoe genetische factoren en omgevingsfactoren met elkaar samenhangen bij de hersenstructuur en -functie, zal ons helpen nieuwe mogelijkheden te scheppen om psychiatrische ziekten te genezen en zelfs te voorkomen.

## Literatuur

- Baaré, W.F.C., Hulshoff Pol, H.E., Boomsma, D.I., Posthuma, D., Geus, E.J.C. de, Schnack, H.G., e.a. (2001). Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral Cortex*, *11*, 816-824.
- Bartels, M., & Boomsma, D.I. (2008). Gedragsgenetica en tweelingonderzoek. In: P. Prins & C. Braet (red.), *Handboek klinische ontwikkelingspsychologie* (pp. 113-134). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Bartels, M., & Boomsma, D.I. (2014). Genetica en de ontwikkeling van kinderen. In: P. Prins & C. Braet (red.), *Handboek klinische ontwikkelingspsychologie* (2e, geheel herziene druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Bartels, M., Beijsterveldt, C.E.M. van, Derks, E.M., Stroet, T.H., Polderman, T.J.C., Hudziak, J.J., e.a. (2007). Young-Netherlands Twin Register (Y-NTR); a longitudinal multiple informant study of problem behavior. *Twin Research and Human Genetics*, *10*, 3-12.
- Beijsterveldt, C.E.M. van, Groen-Blokhuis, M.M., Hottenga, J.J., Franić, S., Hudziak, J.J., Lamb, D., e.a. (2013). The Young Netherlands Twin Register (YNTR): longitudinal twin and family studies in over 70,000 children. *Twin Research and Human Genetics*, *16*, 252-267.
- Blokland, G.A.M., McMahon, K.L., Thompson, P.M., Martin, N.G., De Zubicaray, G.I., & Wright, M.J. (2011). Heritability of working memory brain activation. *Journal of Neuroscience*, *31*, 10882-10890.
- Bohlken, M.M., Mandl, R.C., Brouwer, R.M., Heuvel, M.P. van den, Hedman, A.M., Kahn, R.S., e.a. (2014). Heritability of structural brain network topology: A DTI study of 156 twins. *Hum Brain Mapping*, *35*, 5295-5305.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, *3*, 872-882.
- Boomsma, D.I., Vink, J.M., Beijsterveldt, C.E.M. van, Geus, E.J.C. de, Beem, A.L., Mulder, E.J.C.M., e.a. (2002). Netherlands Twin Register. *Twin Research*, *5*, 401-406.
- Boomsma, D.I., Wijmenga, C., Slagboom, P.E., Swertz, M.A., Karssen, L.C., Abdellaoui, A., e.a. (2013). The Genome of the Netherlands: design, and project goals. *European Journal of Human Genetics*, *22*, 221-227.
- Brans, R.G., Haren, N.E. van, Baal, G.C. van, Schnack, H.G., Kahn, R.S., & Hulshoff Pol, H.E. (2008). Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 1259-1268.
- Brans, R.G., Kahn, R.S., Schnack, H.G., Baal, G.C. van, Posthuma, D., Haren, N.E. van, e.a. (2010). Brain plasticity and intellectual ability are influenced by shared genes. *Journal of Neuroscience*, *30*, 5519-5524.
- Brouwer, R.M., Mandl, R.C., Peper, J.S., Baal, G.C. van, Kahn, R.S., Boomsma, D.I., e.a. (2010). Heritability of DTI and MTR in nine-year-old children. *NeuroImage*, *53*, 1085-1092.
- Brouwer, R.M., Hedman, A.M., Haren, N.E. van, Schnack, H.G., Brans, R.G., Smit, D.A., e.a. (2014). Heritability of brain volume change and its relation to intelligence. *NeuroImage*, *100*, 676-683.
- Chugani, H.T., Behen, M.E., Muzik, O., Juhász, C., Nagy, F., & Chugani, D.C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *NeuroImage*, *14*, 1290-1301.
- Dongen, J. van, Slagboom, P.E., Draisma, H.H.M., Martin, N.G., & Boomsma, D.I. (2012). The continuing value of twin studies in the omics era. *Nature Reviews. Genetics*, *13*, 640-653.
- Flint, J., & Kendler, K.S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, *81*, 484-503.

- Fornito, A., Zalesky, A., Bassett, D.S., Meunier, D., Ellison-Wright, I., Yücel, M., e.a. (2011). Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *Journal of Neuroscience*, *31*, 3261-3270.
- Genome of the Netherlands Consortium (2014). Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. *Nature Genetics*, *46*, 818-825.
- Haren N.E. van, Schnack H.G., Cahn W., Heuvel M.P. van den, Lepage C., Collins L., e.a. (2011). Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 871-880.
- Hedman, A.M., Haren, N.E. van, Schnack, H.G., Kahn, R.S., & Hulshoff Pol, H.E. (2012). Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, *33*, 1987-2002.
- Heuvel, M.P. van den, Soelen, I.L. van, Stam, C.J., Kahn, R.S., Boomsma, D.I., & Hulshoff Pol, H.E. (2013). Genetic control of functional brain network efficiency in children. *European Neuropsychopharmacology*, *23*, 19-23.
- Hibar, D.P., Stein, J.L., Renteria M.E., Arias-Vasquez, A., Desrivieres, S., Jahanshad, N., e.a. (2015). Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*, doi:10.1038/nature14101.
- Hulshoff Pol, H.E., Hoek, H.W., Susser, E., Brown, A.S., Dingemans, A., Schnack, H.G., e.a. (2000). Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1170-1172.
- Hulshoff Pol, H.E., Posthuma, D., Baaré, W.F., Geus, E.J. de, Schnack, H.G., Haren, N.E. van, e.a. (2002). Twin-singleton differences in brain structure using structural equation modelling. *Brain*, *125* (dl. 2), 384-390.
- Hulshoff Pol, H.E., Baal, G.C. van, Schnack, H.G., Brans, R.G., Schot, A.C. van der, Brouwer, R.M., e.a. (2012). Overlapping and segregating structural brain abnormalities in twins with schizophrenia or bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 349-359.
- Jahanshad, N., Kochunov, P.V., Sprooten, E., Mandl, R.C., Nichols, T.E., Almasy, L., e.a. (2013). Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: a pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *NeuroImage*, *81*, 455-469.
- Koten, J.W. (jr.), Wood, G., Hagoort, P., Goebel, R., Propping, P., Willmes, K., e.a. (2009). Genetic contribution to variation in cognitive function: an FMRI study in twins. *Science*, *323*, 1737-1740.
- Moran, M.E., Hulshoff Pol, H.E., & Gogtay, N. (2013). A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain*, *136* (dl. 11), 3215-3226.
- Os, J. van, Kenis, G., & Rutten, B.P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, *468*, 203-212.
- Peper, J.S., Brouwer, R.M., Boomsma, D.I., Kahn, R.S., & Hulshoff Pol, H.E. (2007). Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Human Brain Mapping*, *28*, 464-473.
- Plomin, R., DeFries, J.C., Knopik, V.S., & Neiderhiser, J.M. (2013). *Behavioral genetics* (6e druk). New York: Worth Publishers en W.H. Freeman and Company.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*, 421-427.
- Soelen, I.L. van, Brouwer, R.M., Baal, G.C. van, Schnack, H.G., Peper, J.S., Collins, D.L., e.a. (2012a). Genetic influences on thinning of the cerebral cortex during development. *NeuroImage*, *59*, 3871-3880.
- Soelen, I.L. van, Brouwer, R.M., Peper, J.S., Leeuwen, M. van, Koenis, M.M., Beijsterveldt, T.C. van, e.a. (2012b). Brain SCALE: brain structure and cognition: an adolescent longitudinal twin study into the genetic etiology of individual differences. *Twin Research and Human Genetics*, *15*, 453-467.

- Soelen, I.L. van, Brouwer, R.M., Baal, G.C. van, Schnack, H.G., Peper, J.S., Chen, L., e.a. (2013). Heritability of volumetric brain changes and height in children entering puberty. *Human Brain Mapping, 34*, 713-725.
- Stein, J.L., Medland, S.E., Vasquez, A.A., Hibar, D.P., Senstad, R.E., Winkler, A.M., e.a. (2012). Enhancing neuro imaging genetics through meta-analysis consortium. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nature Genetics, 44*, 552-561.
- Strachan, T., & Read, A.P. (2011). *Human molecular genetics*. New York: Garland Science.
- Thompson, P.M., Stein, J.L., Medland, S.E., Hibar, D.P., Vasquez, A.A., Renteria, M.E., e.a. (2014). The ENIGMA consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging and Behavior, 8*, 153-182.
- Watson, J.D., & Crick, F.H. (1953). Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature, 171*, 737-738.
- Willemsen, G., Vink, J.M., Abdellaoui, A., Braber, A. den, Beek, J.H. van, Draisma, H.H., e.a. (2013). The Adult Netherlands Twin Register: twenty-five years of survey and biological data collection. *Twin Research and Human Genetics, 16*, 271-281.
- Wong, C.C., Meaburn, E.L., Ronald, A., Price, T.S., Jeffries, A.R., Schalkwyk, L.C., e.a. (2013). Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular Psychiatry, 23*, 1-9.