
Nederlandse samenvatting

Genetische invloeden op structurele hersenontwikkeling
en cognitie tijdens de jeugd

Inleiding

De puberteit is een belangrijke periode in de ontwikkeling van kindertijd naar volwassenheid. Niet alleen ondergaan de kinderen lichamelijke veranderingen (Sisk and Zehr, 2005), tijdens de puberteit is er ook een sterke vooruitgang in cognitieve vaardigheden zoals abstract beredeneren, plannen, het onderdrukken van impulsen of emotieverwerking (Forbes and Dahl, 2010). Hierbij speelt de ontwikkeling van de hersenstructuur en functie een belangrijke rol. Met behulp van magnetische spinresonantie beeldvorming (Magnetic Resonance Imaging; MRI), is het mogelijk om de structuur en functie van de hersenen te bestuderen. Bij deze beeldvormende techniek hoeven geen schadelijke stoffen of straling gebruikt te worden. Daarom is MRI onderzoek zeer geschikt voor herhaalde metingen in gezonde proefpersonen en dus ook kinderen. Uit eerder onderzoek is duidelijk geworden dat witte stof volume (bevat voornamelijk de uitlopers van neuronen die gezamenlijk verbindingen vormen) blijft toenemen van jonge leeftijd tot ver in volwassenheid (Giedd et al., 1999;Bartzokis et al., 2001). Grijs stof volume (bevat voornamelijk de cellichamen van neuronen) zal na een periode van groei in de kindertijd, rond de puberteit gaan afnemen in volume (Paus, 2005;Giedd et al., 2007). Deze afname van grijs stof is voornamelijk terug te zien in veranderingen in het volume van de hersenschors, maar ook in een verdunning hiervan (Sowell et al., 2002;Gogtay et al., 2004).

Aandoeningen, zoals ADHD (“Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder”), autisme en schizofrenie worden gezien als aandoeningen waarbij er iets mis gaat tijdens de ontwikkeling van de hersenen (Insel, 2010;Karmiloff-Smith, 2010;Shaw et al., 2010). Dit kan al zeer vroeg in het leven zijn, bijvoorbeeld voor de geboorte, of juist pas later optreden tijdens de puberteit. Het is bekend dat veel psychiatrische aandoeningen en de bijbehorende symptomen zich voor een eerste keer manifesteren tijdens of vlak na de puberteit. Veel van deze aandoeningen hebben ook een genetische achtergrond (Sullivan et al., 2003;Muhle et al., 2004;Faraone et al., 2005). Maar willen we iets kunnen zeggen over mogelijke invloeden op de ontwikkeling van hersenaandoeningen dan moeten we eerst de genetische of omgevingsfactoren die ten grondslag liggen aan individuele verschillen in normatieve hersenontwikkeling en cognitie in kaart brengen.

Tweelingonderzoek is een belangrijk wetenschappelijk instrument binnen de geneeskunde en de psychologie. Dankzij onderzoek bij tweelingen kunnen we erachter komen in hoeverre verschillen in een bepaalde eigenschap worden beïnvloed door genen (erfelijke aanleg) of door leefomgeving. In het tweelingmodel worden de overeenkomsten op een bepaalde eigenschap binnen een eeneiige (monozygote; MZ) vergeleken met de overeenkomsten binnen twee-eiige (dizygote; DZ) tweeling paren of tussen broers en zussen. Eeneiige tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl twee-eiige tweelingen ongeveer de helft van hun erfelijk materiaal met elkaar delen. Als MZ tweelingen sterker op elkaar lijken op een bepaalde eigenschap in vergelijking met DZ tweelingen, zal deze eigenschap deels bepaald worden door genetische invloeden. Hoe groot de invloed van erfelijke factoren is, hangt af van het verschil in overeenkomst (vaak uitgedrukt in een correlatie) tussen MZ en DZ tweelingparen. Als MZ and DZ paren meer op elkaar lijken, dan op grond van genetica kan worden verklaard, is de gemeenschappelijke of “gedeelde” omgeving ook van belang. Kinderen die opgroeien in het zelfde gezin kunnen op elkaar lijken vanwege de omgeving die ze samen delen, dat blijkt bijvoorbeeld uit adoptieonderzoek. Tenslotte zijn er de “unieke” omgevingsfactoren die een deel van de variatie in eigenschappen verklaren. Dit zijn omgevingsfactoren die ervoor zorgen dat individuen, inclusief gezinsleden, van elkaar verschillen. De proportie van de totale variatie die toegeschreven kan worden aan de genetische variatie, wordt erfelijkheid (“heritability”) genoemd (Falconer and Mackay, 1996;Boomsma et al., 2002). De decompositie van variatie binnen het klassieke tweelingmodel kan ook worden toegepast op de decompositie van covariatie tussen twee of meer eigenschappen of fenotypes. In dit

proefschrift wordt zowel de univariate als de multivariate methodes gebruikt om de oorzaken van variatie en covariatie te onderzoeken.

Er is veel onderzoek gedaan naar de erfelijkheid van cognitieve vaardigheden. De erfelijkheid van intelligentie neemt toe van kindertijd tot aan volwassenheid (Bartels et al., 2002; Haworth et al., 2010). De invloed van gedeelde omgevingsfactoren zijn van invloed in kindertijd, maar nemen af in de jonge adolescentie en verdwijnen uiteindelijk in volwassenheid (Bartels et al., 2002; Haworth et al., 2010). Individuele verschillen in hersenstructuur, o.a. hersenvolumes of dikte van hersenschors, is voor een zeer groot deel door genetische invloeden worden bepaald in volwassenen, maar ook in kinderen (zie o.a. Peper et al., 2007; Schmitt et al., 2007). Er zijn ook studies die hebben laten zien dat erfelijkheid lijkt toe te nemen met leeftijd voor bijvoorbeeld grijze en witte stof volumes (Wallace et al., 2006), of voor de dikte van de cortex (Lenroot et al., 2009). Echter, dit zijn cross-sectionele studies en of dezelfde genetische factoren zijn op verschillende leeftijden hun effect hebben, of dat er specifieke genetische invloeden zijn voor bepaalde leeftijden, kan alleen beantwoord worden met longitudinale tweeling studies. Verder is het niet bekend in hoeverre genetische invloeden werken op structurele hersenveranderingen in deze periode en of dit samenhangt met cognitief functioneren.

Dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is om te onderzoeken in hoeverre genetische en omgevingsfactoren individuele verschillen tussen kinderen verklaren met betrekking tot de ontwikkeling van de hersenen en cognitieve vermogens. Voor dit onderzoek zijn data verzameld bij kinderen die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR) van de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit. In totaal hebben kinderen uit 112 gezinnen meegedaan bij de eerste meting. De tweelingen waren 9 jaar en in 103 families deed ook een oudere broer of zus mee. Van deze gezinnen zijn er 89 (bijna 80%) teruggekomen na 3 jaar, toen de tweelingen 12 jaar waren. Gegevens over onder meer zwangerschapsduur, geboortegewicht en mogelijke complicaties bij de geboorte waren beschikbaar uit vragenlijsten die waren ingevuld door de moeders vlak na de geboorte van de tweelingen. Gegevens over de cognitieve vermogens werden verzameld van de kinderen tijdens de bezoeken aan de Vrije Universiteit Amsterdam (VU) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) met verschillende cognitieve testen, waaronder een psychometrische IQ test. Daarnaast werd de structuur van de hersenen bestudeerd op basis van herhaalde MRI scans die werden gemaakt tijdens de bezoeken aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Een volledige beschrijving van de procedures en data verzameling staat beschreven in **hoofdstuk 2**.

Samenvatting van de studies in dit proefschrift

De studies beschreven in dit proefschrift onderzochten een breed scala van factoren die invloed kunnen hebben op individuele verschillen in hersenontwikkeling. Naast genetische en omgevingsinvloeden, waarvan het belang werd geschat met het klassieke tweelingonderzoek, werd gekeken naar de invloed van geboortegewicht en zwangerschapsduur. Er is onderzoek gedaan naar verschillende componenten van cognitie en hersenstructuur, naar hoe hersenstructuur en cognitie met elkaar geassocieerd zijn en de mate waarin een dergelijke associatie wordt verklaard door dezelfde genetische invloeden. Een overzicht van de belangrijkste bevindingen van elke studie opgenomen in dit proefschrift staat beschreven in Tabel 1.

Effecten van vroeggeboorte

Het doel van **hoofdstuk 3** was om te onderzoeken wat de gevolgen zijn van een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht op hersenvolumes en cognitie op 9-jarige leeftijd. Veel eerder onderzoek is gericht op groepen kinderen met een verhoogd risico op hersenafwijkingen en verminderd cognitief functioneren op latere leeftijd in verband met zeer laag geboorte gewicht (< 1500 gram), of omdat ze zeer prematuur geboren zijn (< 32 weken). Het doel van mijn studie was om te onderzoeken wat de effecten zijn van zwangerschapsduur en geboortegewicht in een groep kinderen die niet per se behoren tot een hoog risico groep. De kinderen waren allemaal 9 jaar op het moment van de MRI scan en de bepaling van het intelligentie quotiënt (IQ) (N = 192 tweelingen) en waren geboren na een zwangerschapsduur tussen de 32 en 40 weken. Ze hadden een geboorte gewicht van 1525 tot 3820 gram. Uit de resultaten van deze studie bleek dat een kortere zwangerschapsduur was geassocieerd met een relatief kleiner cerebellum volume op 9-jarige leeftijd na corrigeren voor geboortegewicht, geslacht en leeftijd op het moment van de scan. Een lager geboortegewicht was ook geassocieerd met lager IQ op 9-jarige leeftijd, maar dit effect verdween wanneer er rekening werd gehouden met verschillen in intracraniale volume. Het cerebellum is een structuur welke vaker aangetast is bij kinderen die zeer vroeg of met een zeer laag geboorte gewicht ter wereld zijn gekomen (Allin et al., 2001; Allin et al., 2005). Het cerebellum is ook een structuur die juist in het laatste trimester van de zwangerschap nog relatief sterk groeit (Limperopoulos et al., 2005). Dit kan een verklaring zijn waarom specifiek zwangerschapsduur een effect heeft op cerebellum volume. De resultaten uit deze studie dragen bij aan het begrip dat lange termijn effecten van vroeggeboorte zich niet beperkt tot de groep zeer premature baby's of kinderen geboren met zeer laag geboorte gewicht.

Erfelijkheid van cognitie

In de studies beschreven in de **hoofdstukken 4 en 5**, is de invloed van genetische factoren op twee verschillende aspecten van cognitie onderzocht. In de studie beschreven in **hoofdstuk 4** werd de erfelijkheid onderzocht op individuele verschillen in verbaal geheugen. In deze studie deden 9 jarige tweelingen (N = 112 tweelingparen) en een oudere broer of zus tussen de 10 en 14 jaar (N = 99 individuen) mee. De kinderen kregen een lijst van 15 woorden te horen, die 5 keer achter elkaar werd afgespeeld. De kinderen werden gevraagd om zoveel mogelijk woorden te onthouden en op te noemen iedere keer nadat ze de reeks hadden beluisterd. vervolgens werden niet-lineaire leer curves werden bepaald voor elk kind, resulterend in twee parameters. De eerste parameter was leer snelheid ("Learning Speed"; LS) en representeerde het deel van het verbale materiaal wat nog niet herinnerd was in een vorige reeks, maar die wel werd herinnerd in een volgende reeks. De tweede was vergeet snelheid ("Forgetting Speed"; FS) en representeerde het deel van het verbale materiaal dat eerder met succes was onthouden en wat kan niet langer herinnerd werd in een volgende reeks. De belangrijkste conclusie van deze studie was dat de oudere kinderen in staat waren om meer nieuwe woorden toe te voegen aan hun werkgeheugen dan de jongere (aangegeven door een toename van LS). Individuele verschillen in verbaal leren waren matig erfelijk in de 9 jarigen (LS 43%; FS 20%), en in de 10 tot 14 jarigen (LS 43%; FS 30%).

Voor algemene cognitieve vaardigheden, zoals gemeten met een intelligentie test (Wechsler Intelligence Scale for Children –Third version; WISC-III), is de stabiliteit over leeftijd relatief hoog. In de studie beschreven in **hoofdstuk 5** bleek dat de longitudinale correlatie tussen de leeftijden van 9 tot 11 jaar en 12 tot 14 jaar was 0,72 voor totaal IQ, 0,72 voor verbaal IQ en 0,56 voor non-verbaal

IQ. Deze longitudinale IQ gegevens werden geanalyseerd in de tweelingen en hun broers en zussen om de vraag te beantwoorden in welke mate erfelijkheid kan verschillen voor totaal IQ, verbaal IQ en non-verbaal IQ tussen de twee leeftijdsgroepen. De voornaamste resultaten van dit hoofdstuk waren de toenames in erfelijkheid schattingen van de verschillende intelligentie schalen naarmate de kinderen ouder werden. Erfelijkheid van totaal IQ steeg van 34% in kindertijd tot 65% in de vroege adolescentie. De invloed van gedeelde omgevingsinvloeden nam af met de leeftijd voor totaal IQ, namelijk van 43% in de kindertijd tot 18% in de vroege adolescentie. Voor verbaal IQ werd een vergelijkbaar patroon van genetische en omgevingsinvloeden waargenomen. De erfelijkheid van verbaal IQ steeg van 37% in de kindertijd tot 51% in de adolescentie, terwijl de bijdrage van gedeelde omgevingsinvloeden daalde van 42% tot 26%. Voor non-verbaal IQ waren gedeelde omgevingsinvloeden niet van invloed. De erfelijkheid van non-verbaal IQ was 64% in de kindertijd en 72% in de vroege adolescentie. De stabiliteit van totaal en verbaal IQ werden verklaard door genetische en in mindere mate door gedeelde omgevingsinvloeden. De stabiliteit van non-verbaal IQ werd volledig bepaald door genetische invloeden. De resultaten van dit hoofdstuk bevestigen de bevindingen van toenemende erfelijkheid van algemene cognitieve capaciteiten tijdens de overgang van kindertijd naar adolescentie (Bartels et al., 2002; Hoekstra et al., 2007; Haworth et al., 2010). De verschillen in de genetische en omgevingsinvloeden op individuele verschillen in verbaal en non-verbaal IQ en in de stabiliteit van deze IQ schalen suggereren dat deze domeinen verschillende ontwikkeling trajecten hebben.

Erfelijkheid van structurele hersenveranderingen

De studies beschreven in **hoofdstuk 6** en **7** hadden als doel om in kaart te brengen in welke mate individuele verschillen in hersenstructuur worden verklaard door genetische invloeden. Dit werd onderzocht in tweelingen op de leeftijd van 9 (N = 190 kinderen) en 12 jaar (N = 125 kinderen). In **hoofdstuk 6** werd de erfelijkheid van verschillende hersenvolumes onderzocht op leeftijd 9 en 12. Daarnaast is onderzocht in hoeverre veranderingen in hersenvolumes tussen de leeftijden van 9 en 12 worden beïnvloed door genetische factoren. In **hoofdstuk 7** werd dit onderzocht voor de dikte van de cortex, en ook op de veranderingen in de dikte van cortex.

In **hoofdstuk 6** werden de volumes berekend van het totale brein, cerebrum, cerebellum, witte stof en grijze stof volume binnen het cerebrum en cerebellum en de laterale en derde ventrikels. Eerst werd er onderzocht wat de erfelijkheid was. Het bleek dat individuele verschillen in hersenvolumes sterk worden beïnvloed door genetische factoren op zowel 9- als 12-jarige leeftijd (erfelijkheid > 96%). Daarnaast was voor alle hersenvolumes de genetische correlatie (r_g) over tijd zeer hoog ($r_g > 0,89$). Een hoge genetische correlatie betekent dat dezelfde genetische factoren tot expressie komen op leeftijd 9 en leeftijd 12.

Tussen de leeftijd van 9 en 12 jaar, werd de groei van de hersenen bepaald. Totaal hersenvolume nam toe met 1,1% ten opzicht van het volume op 9-jarige leeftijd. De sterkste groei werd waargenomen in het cerebellum, wat een toename van 4,2% liet zien. Alleen cerebrum grijze stof volume nam af tussen 9 en 12 jaar (daling van 1,6%). Individuele verschillen in volume veranderingen bleek erfelijk te zijn, met een erfelijkheid van 20% voor verandering in cerebrum volume (totaal hersenvolume minus cerebellum en minus pons), en 45% voor verandering in cerebellum volume. De hoeveelheid groei in het cerebrum en de groei van het cerebellum waren geassocieerd met elkaar (fenotypische correlatie; $r_p = 0,49$), en dit verband werd gedreven door gedeelde genetische invloeden ($r_g = 0,88$). Daarnaast waren ook gedeelde unieke omgevingsinvloeden van belang ($r_e = 0,34$). Dus niet alleen is hersenvolume onder sterke invloed van genen maar ook hersenveranderingen zijn erfelijk.

De kinderen in deze leeftijd namen ook sterk toe in lichaamslengte en groeiden gemiddeld 9,9% in lichaamslengte tussen 9 en 12 jarige leeftijd. Individuele verschillen in lichaamsgroei waren erfelijk bepaald (73%). Lichaamsgroei bleek echter niet gecorreleerd met de toename in cerebrum volume. Veranderingen in lichaamslengte waren alleen voor een klein deel gecorreleerd met veranderingen in cerebellum volume ($r_p = 0,24$), wat deels werd verklaard door een overlap van genetische invloeden op veranderingen in lichaamslengte en cerebellum volume ($r_g = 0,48$). Naar aanleiding van deze studie kunnen we concluderen dat specifieke genetische processen invloed hebben op veranderingen van hersenvolumes, die niet kunnen worden verklaard door de toename in lichaamslengte tijdens dezelfde periode. Met andere woorden: wanneer kinderen hard groeien tussen de 9 en 12 jaar hoeft dat niet te betekenen dat hun hersenen in diezelfde periode ook hard groeien en vice versa.

De afname in grijze stof volume in het cerebrum was geassocieerd met verdunning van de cortex. In **hoofdstuk 7** werd onderzocht in hoeverre individuele verschillen in de dikte van de cortex worden verklaard door invloeden van genetische factoren op leeftijd 9 en 12. Verder werd ook onderzocht in hoeverre genetische factoren invloed hebben op de verdunning van de cortex. In dezelfde groep van 9 en 12 jarige tweelingen, zoals beschreven in **hoofdstuk 6**, werd de dikte van de cortex bepaald op meer dan 80.000 punten verdeeld over het gehele cerebrum. Individuele verschillen in corticale dikte bleken hoog erfelijk te zijn, zowel op 9 (maximaal erfelijkheid = 78%) als op 12 jarige leeftijd (maximale erfelijkheid = 97%). Tussen 9 en 12 jaar was duidelijk te zien dat er in meerdere gebieden corticale verdunning heeft plaats gevonden, met de sterkste veranderingen in de frontale, orbito-frontale, sensorische-motor en visuele gebieden. Individuele verschillen in dit proces van verdunning waren onder invloed van verschillende onafhankelijke genetische factoren (lokaal maximaal tot 79%). In sommige hersengebieden nam de invloed van deze genen over de jaren toe (in linkerhemisfeer taalgebieden Broca en Wernicke; in linkerhemisfeer zintuiglijke motor gebieden), terwijl in andere hersengebieden een uitwisseling van genetisch factoren leek plaats te vinden (in linker en rechter hersenhelft in de mediale frontale hersenschors). In deze gebieden was er een andere genetische factor op leeftijd op 9 jaar dan op 12 jaar. Dus, naast de hoge erfelijkheid van corticale dikte in kinderen op leeftijd 9 en 12, zijn genen van invloed op de verdunning van de cortex.

Het was al langer bekend dat gedurende de puberteit de structuur van de hersenen belangrijke veranderingen doormaakt, waaronder hersengroei, die samengaat met een opvallende verdunning van de hersenschors (Tiemeier et al., 2010; Gogtay et al., 2004; Sowell et al., 2002). De studies beschreven in dit proefschrift laten niet alleen zoals verwacht zien dat tussen de 9 en 12 jaar hersengroei samengaat met deze verdunning in de hersenschors, maar bovendien dat deze structurele veranderingen onder veranderende invloed van genen staat. Bij volwassenen was al bekend dat genen betrokken zijn bij veranderingen in de hersenschors (Brans et al., 2010). Deze studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat dit ook het geval is bij kinderen.

Het verband tussen hersenstructuur en cognitie

In de studie beschreven in **hoofdstuk 8** werd onderzocht wat het verband was tussen corticale dikte en intelligentie (IQ). Verder werd onderzocht of dit verband door gedeelde genetische invloeden op IQ en corticale dikte verklaard werd. Van alle 9 en 12 jarige tweelingen waarvan MRI hersenscans gemaakt waren (zoals eerder beschreven in **hoofdstuk 6** en **7**) werd de cortex in 78 regio's verdeeld over het hele cerebrum. Van ieder gebied afzonderlijk werd vervolgens de gemiddelde corticale dikte berekend (ook wel "regions of interest" genoemd; ROI's). Totaal IQ score, verbaal en niet-verbaal IQ (eerder beschreven in **hoofdstuk 5**) werden gecorreleerd met de

corticale dikte op beide leeftijden. De belangrijkste bevindingen van deze studie waren dat op 9-jarige leeftijd de correlatie tussen corticale dikte en IQ beperkt en niet significant was. Op de leeftijd van 12 jaar ontstond er een correlatie tussen IQ en corticale dikte, waarbij een dunnere cortex geassocieerd was met een hoger IQ. Fenotypische correlaties bereikten een maximum van -0,32. De waargenomen correlatie tussen IQ en corticale dikte werd vooral gedreven door verbaal IQ en was voornamelijk gelokaliseerd in de linker frontale cortex (met correlaties van -0,21 tot -0,29). De correlaties tussen (verbaal) IQ en corticale dikte werden grotendeels verklaard door gedeelde genetische factoren tussen IQ en corticale dikte.

Eerdere studies rapporteren over het algemeen een positief verband tussen grijze stof volume en IQ. Daarom is het uiterst interessant om te weten hoe specifiek het effect van IQ is met corticale dikte. Om dit te kunnen vergelijken werden ook andere maten van corticale structuur onderzocht, zoals het totale oppervlakte van de cortex en corticale grijze stof volume. Beide maten om de structuur van de cortex te beschrijven waren positief gecorreleerd met niveau van intelligentie, terwijl corticale dikte een negatief verband had met intelligentie. Corticale dikte en grijze stof volume waren (genetisch) niet gecorreleerd met elkaar op de leeftijd van 9 ($r_p = 0,09$) en slechts matig gecorreleerd op leeftijd 12 ($r_p = 0,24$; $r_g = 0,34$). Corticale oppervlakte was relatief sterk gecorreleerd met corticale grijze stof volume ($r_p = 0,72$ op leeftijd 9; $r_p = 0,69$ op leeftijd 12).

Aan de hand van deze studie kunnen we concluderen dat hersengebieden die bij dragen aan verbale intellectuele prestaties zich lijken te specialiseren aan het begin van de puberteit onder de invloeden van gedeelde genen tussen verbale IQ en corticale dikte.

Ten slotte

Kinderen ondergaan aanzienlijke veranderingen in de hersenstructuur en functie gedurende de overgang van kindertijd naar puberteit. Er zijn niet alleen biologische veranderingen tijdens de periode van puberteit, maar ook emotionele veranderingen, die op hun beurt weer worden beïnvloed door veranderingen in gedrag. Daarom zal de mogelijke rol van omgeving (dat wil zeggen, de omgeving waaraan kinderen bloot worden gesteld, waarin ze opgroeien, of juist de omgeving die ze zelf opzoeken naarmate ze ouder worden), of de hormonale status (in welke puberteit fase) een belangrijke factor zijn in het onderzoek naar hersenontwikkeling in de puberteit. Aan de hand van tweelingstudies kan gekeken worden of individuele verschillen in een bepaalde eigenschap door genetische of omgevingsinvloeden verklaard worden. Het identificeren van de specifieke genen die hierbij betrokken zijn vereist echter studies met zeer grote aantallen aangezien steeds meer blijkt dat het om vele genen met elk een relatief klein effect op de eigenschap (zoals voor IQ; Deary et al., 2009).

Toekomst

Op dit moment zijn er verschillende initiatieven voor grote studies, veelal voortkomend uit een samenwerking tussen verschillende instituten over de hele wereld, om de genetische varianten te identificeren die samenhangen met IQ, hersenstructuur en hersenfunctie. Uit de onderzoeken beschreven in dit proefschrift is gebleken dat genetische effecten gekarakteriseerd worden door een hoge mate van stabiliteit over leeftijd (bijvoorbeeld IQ en brein volumes). Daarnaast zullen de ook de meer complexe wisselwerkingen tussen genen en de omgeving vormen een belangrijk onderwerp vormen van toekomstig onderzoek om volledig te begrijpen hoe individuele verschillen in de ontwikkeling van de hersenen optreden.

Tabel 1 Overzicht van alle hoofdbevindingen van de studies beschreven in dit proefschrift.

Hst	Doel	Hoofdbevindingen
3	Om te onderzoeken wat de gevolgen zijn van G.A en BW op hersenvolumes en IQ scores op 9-jarige leeftijd (N=192 tweelingen).	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kortere zwangerschapsduur was geassocieerd met een relatief kleiner cerebellum volume op 9-jarige leeftijd. 2) Een lager geboortegewicht was geassocieerd met lager IQ op 9-jarige leeftijd.
4	Wat is de erfelijkheid voor verbaal geheugen in kinderen. Dit werd onderzocht in 9-jarige tweelingen (N=112 paren) en een oudere broer of zus (N=99 individuen).	<ol style="list-style-type: none"> 1) Individuele verschillen in verbaal leren waren matig erfelijk. Erfelijkheid van I.S was 43% in zowel de tweelingen als de oudere broers en zussen. Erfelijkheid voor FS was 20% in de tweelingen en 30% in de oudere broers of zussen.
5	Wat is de invloed van genetische en omgevingsfactoren op individuele verschillen in IQ scores in twee leeftidsgroepen (kindertijd en adolescentie) en op de stabiliteit van IQ.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Erfelijkheid van totaal IQ steeg van 34% naar 65%; VIQ van 37% naar 51%; PIQ van 64% naar 72%. De invloed van C nam af met de leeftijd; totaal IQ van 43% naar 18%; VIQ van 42% naar 26%; PIQ (geen C invloeden). 2) Stabiliteit van totaal IQ ($r_p = 0,72$) en VIQ ($r_p = 0,72$) werden verklaard door A en C invloeden. De stabiliteit van PIQ ($r_p = 0,56$) werd volledig verklaard door invloeden van A.
6	Het bepalen van de erfelijkheid van hersenvolumes op leeftijd 9 (N=190) en 12 (N=125), en van volume veranderingen tussen 9 en 12 jaar. Daarnaast werd onderzocht of de invloeden van A op veranderingen in hersenvolumes gedeeld werden met de invloeden van A op lichaamsgroei.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Lichaamslengte en hersenvolumes waren zeer hoog erfelijk op leeftijd 9 en 12; Lengte (93% / 93%); TB (93% / 96%); BB (93% / 96%); CB (95% / 95%); BB GM (88% / 92%); BB WM (88% / 88%); CB GM (93% / 80%); CB WM (64% / 49%); laterale ventrikels (80% / 75%); derde ventrikel (61% / 59%). Voor alle hersenvolumes waren de r_g hoog over tussen 9 en 12 jaar ($\geq 0,89$). 2) Alle hersenvolumes namen toe in volume, alleen BB GM nam af (-1,6%). Volume veranderingen waren erfelijk voor totaal hersenvolume (19%), BB (20%) en voor CB (45%). Groei in BB was geassocieerd met groei in CB ($r_p = 0,49$; $r_g = 0,88$; $r_e = 0,34$). 3) Lichaamsgroei was erfelijk (73%) en was deels gecorreleerd met volume veranderingen in CB ($r_p = 0,24$; $r_g = 0,48$), maar niet met BB.

- 7 Het bepalen van de erfelijkheid van CT op leeftijd 9 (N=190) en 12 (N=125), en op CT veranderingen. Daarnaast werd onderzocht of er stabiele invloeden van A zijn over tijd of dat er invloeden van A op CT zijn voor specifieke leeftijden of gebieden over de cortex.
- 1) CT was erfelijk op 9 (gemiddeld $CT=65\%$; lokaal tot aan 78%) en 12 jaar (gemiddeld $CT=82\%$; lokaal tot aan 91%).
 - 2) Substantiële verdunning van de cortex werd gevonden tussen de leeftijden 9 and 12 jaar (0.05 mm gemiddeld).
 - 3) Corticale verdunning was erfelijk (max.=79%) en de mate van erfelijkheid verschilde per gebied. Verschillende genetische factoren waren verklaarde CT op leeftijd 9 en 12, met onafhankelijk genetische factoren over tijd en per gebied.
- 8 Om te onderzoeken wat het verband was tussen corticale dikte en intelligentie (IQ). Verder werd onderzocht of dit verband door gedeelde genetische invloeden op IQ en corticale dikte verklaard werd.
- 1) Op 9-jarige leeftijd geen correlatie tussen corticale dikte en IQ, maar op de leeftijd van 12 jaar was een dunnere cortex geassocieerd met een hoger IQ (max. $r_p = -0,32$).
 - 2) De waargenomen correlatie tussen IQ en corticale dikte werd vooral gedreven door het verbale domein van IQ en was voornamelijk gelokaliseerd in de linker frontale cortex.
 - 3) De correlaties tussen (verbaal) IQ en corticale dikte werden grotendeels verklaard door gedeelde genetische factoren.

A = Additieve genetische invloeden; BB = cerebrum; BW = geboortegewicht; C = Gedeelde omgevingsinvloeden; CB = cerebellum; CT = corticale dikte; GA = zwangerschapsduur; FS = Vergeet Snelheid; GM = Grijs stof; IQ = intelligentie quotient; LS = Leer Snelheid; r_p / r_g = unieke omgeving / genetische / en fenotypische correlaties; TB = Totaal brein; WM = Witte stof.

References

- Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM (2001) Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 124:60-66.
- Allin MP, Salaria S, Nosarti C, Wyatt J, Rifkin L, Murray RM (2005) Vermis and lateral lobes of the cerebellum in adolescents born very preterm. *Neuroreport* 16:1821-1824.
- Bartels M, Rietveld MJ, van Baal GC, Boomsma DI (2002) Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behav Genet* 32:237-249.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J (2001) Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:461-465.
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002) Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 3:872-882.
- Brans RG, Kahn RS, Schnack HG, van Baal GC, Posthuma D, van Haren NE, Lepage C, Lerch JP, Collins DL, Evans AC, Boomsma DI, Hulshoff Pol HE (2010) Brain plasticity and intellectual ability are influenced by shared genes. *J Neurosci* 30:5519-5524.
- Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM (2009) Genetic foundations of human intelligence. *Human Genetics* 126:215-232.
- Falconer DS, Mackay TFC (1996) *Introduction to Quantitative genetics*. London: Prentice Hall.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313-1323.
- Forbes EE, Dahl RE (2010) Pubertal development and behavior: hormonal activation of social and motivational tendencies. *Brain Cogn* 72:66-72.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2:861-863.
- Giedd JN, Schmitt JE, Neale MC (2007) Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins. *Hum Brain Mapp* 28:474-481.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8174-8179.
- Haworth CM, et al. (2010) The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry* 15:1112-1120.
- Hoekstra RA, Bartels M, Boomsma DI (2007) Longitudinal genetic study of verbal and nonverbal IQ from early childhood to young adulthood. *Learning and Individual Differences* 17:97-114.
- Insel TR (2010) Rethinking schizophrenia. *Nature* 468:187-193.
- Karmiloff-Smith A (2010) Neuroimaging of the developing brain: taking “developing” seriously. *Hum Brain Mapp* 31:934-941.
- Lenroot RK, Schmitt JE, Ordaz SJ, Wallace GL, Neale MC, Lerch JP, Kendler KS, Evans AC, Giedd JN (2009) Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp* 30:163-174.
- Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, Robertson RL, Volpe JJ, du Plessis AJ (2005) Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 115:688-695.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I (2004) The genetics of autism. *Pediatrics* 113:e472-e486.
- Paus T (2005) Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 9:60-68.
- Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2007) Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp* 28:464-473.
- Schmitt JE, Eyerl LT, Giedd JN, Kremen WS, Kendler KS, Neale MC (2007) Review of twin and family studies on neuroanatomic phenotypes and typical neurodevelopment. *Twin Res Hum Genet* 10:683-694.

- Shaw P, Gogtay N, Rapoport J (2010) Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Hum Brain Mapp* 31:917-925.
- Sisk CL, Zehr JL (2005) Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 26:163-174.
- Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, Jernigan TL (2002) Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 44:4-16.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187-1192.
- Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN (2010) Cerebellum development during childhood and adolescence: a longitudinal morphometric MRI study. *Neuroimage* 49:63-70.
- Wallace GL, Eric SJ, Lenroot R, Viding E, Ordaz S, Rosenthal MA, Molloy EA, Clasen LS, Kendler KS, Neale MC, Giedd JN (2006) A pediatric twin study of brain morphometry. *J Child Psychol Psychiatry* 47:987-993.