

Meer dan 25 jaar NTR, meer dan 50 interessante bevindingen

1. Boomsma DI, Koopmans JR, Doornen LJP van, Orlebeke JF. [Genetic and social influences on starting to smoke: a study of Dutch adolescent twins and their parents](#). *Addiction*, 89:219-226, 1994

Rokende ouders = rokende kinderen?

Rokende ouders hebben (iets) vaker kinderen die roken dan niet-rokende ouders, maar die overeenkomsten tussen de generaties kunnen volledig worden toegeschreven aan de genetische verwantschap tussen ouders en kinderen en niet aan de gezinsomgeving waarin die kinderen opgroeien. Aan de ouders van meer dan 3000 adolescente tweelingen werd gevraagd of ze op dat moment rookten of dat ze vroeger ooit hadden gerookt. Het was opmerkelijk dat de overeenkomsten tussen ouders en kinderen even groot waren als het rookgedrag van kinderen werd vergeleken met het antwoord op de eerste vraag als met het antwoord op de tweede vraag. Dit onderstreept nog eens de conclusie dat het roken van de ouders het roken van hun kinderen niet direct beïnvloedt, omdat in de tweede groep (ouders hadden vroeger gerookt maar nu niet meer) net zoveel rokende kinderen zaten als in de eerste groep. De 'invloed' van de ouders loopt dus indirect via het doorgeven van hun erfelijke aanleg voor roken.

2. Beijsterveldt CEM van, Molenaar PCM, Geus ECJ de, Boomsma DI. [Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography](#). *American Journal of Human Genetics*, 58:562-573, 1996

Functioneren van het centraal zenuwstelsel

In hoeverre zijn genetische factoren van invloed op individuele verschillen in het functioneren van het centraal zenuwstelsel (CZS)? Dit kan worden onderzocht met een elektro-encefalogram (EEG), waarin de elektrische hersenactiviteit aan de buitenkant van het hoofd wordt gemeten. De bestudering van het CZS kan mogelijk een bijdrage leveren aan het begrijpen van genetische invloeden op complexe eigenschappen en gedrag. Genetische factoren zijn de belangrijkste verklaring voor de individuele verschillen in het EEG. Met een erfelijkheid van 80% is hersenactiviteit een van de meest erfelijke menselijke eigenschappen. Bij 213 tweelingparen die meedoen aan het onderzoek van het NTR werd hersenactiviteit gemeten, eerst op zestienjarige leeftijd en de tweede keer op zeventienjarige leeftijd. Er deden tweelingen van gelijk geslacht en van ongelijk geslacht mee. Uit de resultaten blijkt dat de bijdrage van genetische factoren aan individuele verschillen in de EEG-activiteit in alle hersengebieden hoog is: gemiddeld 80% van de variatie wordt verklaard door genetische factoren. De invloed van erfelijke factoren was iets kleiner voor de lage EEG-frequenties in de frontale hersengebieden. Er zijn bijna geen sekseverschillen gevonden in de genetische architectuur van de hersenactiviteit. Dus is, in tegenstelling tot de anatomische en functionele verschillen tussen hersengebieden, de erfelijkheid van de hersenactiviteit bijna even hoog in de verschillende gebieden van de cortex. EEG-coherentie is een EEG-index die is toegesneden op de meting van de samenhang in hersenactiviteit tussen verschillende hersengebieden. Korte en langere verbindingen zouden ten grondslag liggen aan de coherente activiteit van de verschillende hersengebieden. Een hoge EEG-coherentie tussen twee hersengebieden reflecteert de sterkte verbindingen. Variatie in EEG-coherentie wordt voor 40 tot 60% verklaard door genetische factoren, de laagste erfelijkheid werd gevonden voor de verbindingen tussen grotere afstanden.

3. Dijk BA van, Boomsma DI, Man AJM de. [Blood group chimerism in human multiple births is not rare](#). *American Journal of Medical Genetics*, 61:264-268, 1996

Chimaerisme (twee soorten bloedgroepen binnen een persoon) bij tweelingen

Eeneiige tweelingen zijn (bijna) identiek: hun lichaamscellen, weefsels en bloed hebben dezelfde eigenschappen en samenstelling. Eeneiige tweelingen kunnen daarom ook heel goed in geval van ziekte orgaandonor voor elkaar zijn. Twee-eiige tweelingen hebben dit 'voordeel' niet; hun weefsel en bloedgroepen zijn verschillend, net als bij andere broers en zussen. Twee-eiige tweelingen hebben dus ieder hun eigen bloedgroep. In zeldzame gevallen echter worden mensen ontdekt die een mengsel van bloedgroepen hebben, bijvoorbeeld merendeels bloedgroep 0 met een beetje bloedgroep A. Dit wordt soms ontdekt wanneer zo iemand in het ziekenhuis een bloedtransfusie moet ondergaan, of wanneer iemand bloeddonor is.

Het verschijnsel van twee soorten bloedgroepen binnen een individu noemen we 'chimaerisme'. Dit zeldzame fenomeen wordt bij tweelingzwangerschappen bijvoorbeeld veroorzaakt door kleine scheurtjes in de twee

placenta's (moederkoeken) waardoor - nog vóór de geboorte - bloedcellen van de ene tweeling naar het andere kind kunnen stromen en omgekeerd. Omdat tijdens het foetale leven (dat is de periode vóór de geboorte) het afweerapparaat van beide tweelingen nog onvoldoende ontwikkeld is, herkennen beiden het bloed van elkaar nog niet als lichaamsvreemd: 'afstoting' zal nog niet optreden. Sterker nog: beide tweelingen nemen de bloedvormende cellen gastvrij in hun bloedstroom op en laten ze als het ware nestelen in hun eigen beenmerg, de plaats waar bij iedereen nieuw bloed wordt aangemaakt. Zodoende zal weliswaar merendeels bloed van de eigen groep worden aangemaakt, maar toch ook in meer of mindere mate van de groep van de ander. De verhouding waarin dit geschiedt kan wisselen: van 99% eigen en 1% broer/zus tot 50/50 aan toe. Zulke personen kunnen later dan ook bloedtransfusies ontvangen van beide soorten bloedgroepen. De tweelingen in ons voorbeeld kunnen beiden zowel bloed van de bloedgroep 0 als van de bloedgroep A ontvangen, iets wat normaliter tot een dodelijke afloop zou leiden! Om deze chimaer-toestand te meten zijn gevoelige laboratoriumtechnieken ontwikkeld. Hiermee kan een bloedcel te midden van 10.000 andere cellen nog aangetoond worden. Mengsels van 99,99/0,01% kunnen zodoende herkend worden. Dit is in het ziekenhuis van groot praktisch belang bij beenmergtransplantaties. Hierbij kan met deze technieken al in de eerste twee tot drie weken na beenmergtransplantaties worden waargenomen of er al bloedcellen van de gezonde donor verschijnen. Het 'aanslaan' van het transplantaat kan dus in een zeer vroeg stadium vastgesteld worden. Deze technieken zijn door ons gebruikt om onder tweelingenonderzoek te doen naar chimaerisme. Er is altijd gedacht dat chimaerisme bij tweelingen zeer zeldzaam is. In het NTR-onderzoek bij 415 tweelingparen en 57 sets drielingen vonden we chimaerisme bij respectievelijk 8 en 21%. Dit onderzoek werd ooit aangehaald in een rechtszaak over bloed doping van de wielrenner Tyler Hamilton (zie New York Times: <http://www.nytimes.com/2005/05/10/health/10bloo.html?scp=1&sq=vanishing%20twins&st=cse>)

4. Boomsma DI, Geus EJC de, Baal GCM van, Koopmans JR. [A Religious upbringing reduces the influence of genetic factors on disinhibition: Evidence for interaction between genotype and environment on personality.](#) *Twin Research*, 2:115-125, 1999

Religie en geloof

Verschillen tussen Nederlandse jongeren wat betreft religie en geloof (zelf gelovig zijn of deelnemen aan kerkelijke activiteiten) worden amper beïnvloed door erfelijke aanleg. Gezinsleden lijken wel veel op elkaar wat deze aspecten betreft, maar dat komt door omgeving en opvoeding. Geloofsverschillen hangen samen met persoonlijkheid. Gelovige jongeren scoren lager op persoonlijkheidseigenschappen die samenhangen met 'spanningsbehoefte', zoals risicobereidheid (de neiging om activiteiten te ondernemen, die een fysiek gevaar met zich meebrengen), ervaringsgerichtheid (de neiging tot een onconventionele manier van leven), behoefte aan verandering (de behoefte aan voortdurende afwisseling zowel qua omgeving als in contacten met mensen) en ontremming (de behoefte om zich in sociale situaties uit te leven door onder meer het drinken van alcohol). Ontremming hangt het sterkst samen met al dan niet gelovig opgevoed zijn. Naast effecten van geloof op de gemiddelde scores, is er ook een effect op de erfelijkheid: een gelovige opvoeding lijkt ervoor te zorgen dat genetische invloeden op ontremming veel minder sterk tot expressie komen (vooral bij jongens). Dit is een voorbeeld van gen-omgevingsinteractie: erfelijke aanleg heeft niet in elke omgeving een even sterk effect.

5. Derks EM, Hudziak JJ, Beijsterveld CEM van, Boomsma DI. [A Study of Genetic and Environmental Influences on Maternal and Paternal CBCBL Syndrome Scores in a Large Sample of 3-year-old Dutch Twins.](#) *Behavior Genetics*, 34:571-583, 2004

Gedragsproblemen en genetische aanleg

In een groep van bijna 10.000 driejarige tweelingparen is gekeken naar de oorzaken van verschillen tussen kinderen voor agressief, oppositioneel, overactief, teruggetrokken en angstig/depressief gedrag. Verschillen tussen kinderen, gebaseerd op de beoordelingen door hun vader en moeder, worden in belangrijke mate veroorzaakt door genetische aanleg. Omgevingsinvloeden, zoals gezinsomgeving en persoonspecifieke omgevingsinvloeden, hebben ook een effect maar zijn minder belangrijk. Met gedeelde omgevingsinvloeden worden alle niet-genetische invloeden bedoeld die kinderen die opgroeien in hetzelfde gezin op elkaar doen lijken (dat kan bijvoorbeeld opvoeding zijn of invloeden vanuit de buurt). Verrassend is dat overactief gedrag (een voorloper van later ADHD) helemaal niet wordt beïnvloed door zulke gedeelde omgevingsinvloeden. Bij alle andere gedragsproblemen is de invloed van gedeelde omgeving kleiner dan die van genetische factoren. Erfelijkheid is de belangrijkste reden dat kinderen uit hetzelfde gezin op elkaar lijken in hun gedragsproblemen.

6. Beijsterveldt CEM van, Hudziak JJ, Boomsma DI. [Short- and Long-Term Effects of Child Care on Problem Behaviors in a Dutch Sample of Twins](#). *Twin Research and Human Genetics*, 8:250-258, 2005

Naar de crèche oorzaak van meer agressief gedrag?

Amerikaanse onderzoekers maakten in 2002/2003 de resultaten bekend van een groot onderzoek waaruit bleek dat kinderen die op driejarige leeftijd naar de crèche gingen meer agressief gedrag vertoonden. Dit nieuws bracht ook in Nederland de discussie op gang over de wenselijkheid van kinderopvang buitenshuis. Bovendien veroorzaakte het veel onrust bij ouders met kinderen op een crèche. In de loop van de afgelopen tien jaar zijn steeds meer kinderen de kinderopvang gaan bezoeken. Van de NTR-tweelingen die zijn geboren in 1987, toen het register werd opgericht, bezocht 5% de crèche. Tien jaar later was dat ongeveer 15%. Het aantal kinderen waarbij sprake is van een combinatie van opvang is in de afgelopen tien jaar zelfs verdubbeld. Het percentage tweelingen dat naar de peuterspeelzaal gaat ligt rond de 60% en is min of meer stabiel gebleven.

Om te kunnen nagaan of er inderdaad effecten van kinderopvang zijn op bijvoorbeeld agressief gedrag werden tweelingkinderen ingedeeld in groepen die variëren in de hoeveelheid tijd die zij in de kinderopvang doorbrengen: *weinig*, *gemiddeld* en *veel*. Deze drie groepen verschillen op een aantal punten van elkaar. De groep met *weinig* opvang bestaat voornamelijk uit kinderen die naar de peuterspeelzaal gaan. Zij gaan voor het eerst naar de peuterspeelzaal wanneer ze tweeënhalf jaar zijn en bezoeken die dan gemiddeld twee keer per week. De kinderen uit de groepen *gemiddeld* en *veel* gaan voornamelijk naar de crèche (ongeveer 60%). De andere kinderen uit de twee laatste groepen hebben een combinatie van opvang. Deze groepen verschillen in het aantal keer opvang per week (*gemiddeld*: maximaal 2,5 dag per week; *veel*: 3,5 dag of meer per week) en in de leeftijd waarop ze voor het eerst naar de kinderopvang gaan (*gemiddeld*: 9,7 maanden en *veel*: 4,7 maanden). De moeders van de kinderen uit de groepen *gemiddeld* en *veel* zijn gemiddeld iets ouder. Ook zijn ze hoger opgeleid dan de moeders van kinderen met geen of weinig kinderopvang, de analyse is daarvoor gecorrigeerd. Het effect van kinderopvang op probleemgedrag bleek klein te zijn. Volgens de ouders vertonen kinderen met kinderopvang bijvoorbeeld meer externaliserende problemen op driejarige leeftijd. Dit effect werd gevonden voor alle kinderen met opvang buitenshuis: of ze nu weinig of veel opvang per week hadden. Op zeven- en tienjarige leeftijd was het effect van kinderopvang nog zwakker: alleen de kinderen uit gezinnen met een lage sociaal-economische status vertoonden volgens hun moeder meer externaliserend probleemgedrag.

7. Leeuwen M van, Berg SM van den, Beijsterveldt CEM van, Boomsma DI. [Effects of twin separation in primary school](#). *Twin Research and Human Genetics*, 8:384-391, 2005

Tweelingen op school: samen of apart?

Veel Nederlandse scholen voeren een beleid om tweelingen van elkaar te scheiden in de klas. Het is echter niet duidelijk wat de mogelijke effecten van zo'n scheiding zijn. Daarom heeft het NTR de korte- en lange termijneffecten op gedragsproblemen en schoolprestaties onderzocht. Korte-termijneffecten werden bekeken op de leeftijd van zeven jaar bij tweelingen die op vijfjarige leeftijd apart of samen naar school gingen en langetermijneffecten op de leeftijd van twaalf jaar bij tweelingen die voor het merendeel van hun schoolperiode samen dan wel apart naar school waren gegaan. Gedragsproblemen werden door moeders en leerkrachten beoordeeld. Schoolprestaties werden gemeten met de Cito-toets. Op de leeftijd van zeven jaar vertoonden gescheiden tweelingen volgens zowel de moeders als de leerkrachten meer internaliserende (zoals angst en depressie) en externaliserende (bijv. agressie en gedragsstoornissen) problemen dan tweelingen die niet gescheiden waren. Echter, alleen in het geval van de internaliserende problemen die werden opgemerkt door de moeder konden deze problemen toegeschreven worden aan het scheiden van de tweelingen. Alle andere problemen werden verklaard door al op driejarige leeftijd bestaande gedragsproblemen en niet door de schoolscheiding zelf. Ook op lange termijn waren er meer internaliserende en externaliserende problemen bij kinderen die gescheiden naar school gingen. Deze kunnen opnieuw worden toegeschreven aan verschillen die al voor de scheiding bestonden tussen de gescheiden en niet-gescheiden tweelingparen. Dus voor internaliserende gedragsproblemen op zevenjarige leeftijd kan het er toe doen of een tweelingpaar apart of samen naar school gaat. Scheiding van tweelingparen leidt op zevenjarige leeftijd tot meer internaliserende problemen. Er waren verder geen verschillen in de schoolprestaties van de tweelingen die wel en niet samen naar school gingen.

8. Beijsterveldt CEM van, Hudziak JJ, Boomsma DI. [Genetic and Environmental Influences on Cross-Gender Behavior and Relation to Behavior Problems: A Study of Dutch Twins at Ages 7 and 10 Years](#). *Archives of Sexual Behavior*, 35:647-658, 2006

Erfelijkheid van cross-sekse gedrag

In een studie met tweelingen uit het Nederlandse Tweelingen Register is nagegaan hoe vaak het voorkomt dat kinderen zich gedragen of voelen als kinderen van het andere geslacht en hoe erfelijk dit gedrag is. Wanneer jongens zich meer als meisje gedragen en meisjes zich als jongens gedragen wordt dit cross-sekse gedrag genoemd. In het onderzoek zijn twee specifieke vragen gesteld: 'Hoe graag wil het kind van het andere geslacht zijn?' en 'In hoeverre gedraagt het kind zich als een kind van het andere geslacht'. Antwoordmogelijkheden waren *niet, soms of vaak*. In totaal hebben 7000 moeders van zevenjarige tweelingen en ongeveer 2500 moeders van tienjarige tweelingen deze vragen beantwoord. Op zevenjarige leeftijd blijkt ongeveer 5% van de meisjes zich wat meer jongensachtig te gedragen en 3% van de jongens zich meer meisjesachtig te gedragen. Op de leeftijd van tien jaar is het cross-sekse gedrag minder geworden: slechts 3,3% van de meisjes en 2,4% van de jongens vertoont dan nog cross-sekse gedrag. Met de huidige gegevens is het overigens niet te zeggen of meisjes daadwerkelijk meer cross-sekse gedrag vertonen of dat ouders het cross-sekse gedrag van meisjes meer tolereren. Een verrassende bevinding was dat meisjes met een tweelingbroer minder cross-sekse gedrag vertonen dan meisjes met een tweelingzus. Op beide leeftijden hebben eenjarige tweelingen een grotere overeenkomst in cross-sekse gedrag dan twee-eiige tweelingen en werd de erfelijkheid geschat op 70%.

9. Stubbe JH, Boomsma DI, Cornes BK, Martin NG, Skytthe A, Kyvik KO, Rose RJ, Kujala U, Kaprio J, Harris JR, Pedersen NL, Hunkin J, Spector TD, Geus EJC de. [Genetic Influences on Exercise Participation in 37.051 Twin Pairs from Seven Countries](#). *PLoS ONE*, 1:e22, 2006

Oorzaken van individuele verschillen in sportgedrag

Waarom vinden sommige mensen het heerlijk om uren door het bos hard te lopen terwijl anderen veel liever computeren of tv-kijken? Door vragenlijsten over gezondheid, leefgewoonten en welbevinden af te nemen bij eenjarige en twee-eiige tweelingen en hun familieleden is het NTR tot de ontdekking gekomen dat de oorzaken van individuele verschillen in sportgedrag gedurende het leven veranderen. Tot het zestiende levensjaar zijn genetische invloeden niet van belang in het verklaren van individuele verschillen in sportgedrag, terwijl gezinsinvloeden wel belangrijk zijn. Tot die leeftijd bepalen ouders mede het sportgedrag van hun kinderen, bijvoorbeeld door ze wel of niet op een sportclub te laten gaan en het sportgedrag al dan niet actief aan te moedigen. Vanaf de leeftijd van zeventien jaar gaan genen voor het eerst optreden en neemt de rol van gezinsomgeving af. Rond de leeftijd van negentien jaar wordt meer dan 80% van verschillen tussen mensen in sportgedrag bepaald door genen. In de volwassenheid neemt de invloed van genen weer af tot iets minder dan 70%. Gegevens van duizenden tweelingen uit Australië, Denemarken, Finland, Groot-Brittannië, Noorwegen en Zweden laten vrijwel dezelfde resultaten zien.

10. Lynskey M, Vink JM, Boomsma DI. [Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins](#). *Behavior Genetics*, 36:195-200, 2006

Verband tussen cannabisgebruik en harddruggebruik?

Gebruik van cannabis op jonge leeftijd leidt tot een hoger risico op harddruggebruik op latere leeftijd, óók in Nederland waar cannabis legaal is. Al eerder had onderzoeker Michael Lynskey in Australië aangetoond dat er een verband bestaat tussen cannabisgebruik op jonge leeftijd en harddruggebruik op latere leeftijd. VU-onderzoekers werkten met hem samen om te onderzoeken of dat ook in Nederland zo is. Een relevante vraag, omdat cannabis in Australië illegaal is en in Nederland niet. De wetenschappers onderzochten een groep tweelingen waarbij de een wel en de ander niet voor het achttiende jaar cannabis had gebruikt. Het mooie van deze methode is dat de uitkomsten onafhankelijk zijn van erfelijke invloed en familie-omstandigheden, want die zijn voor de twee individuen in een tweelingpaar gelijk. Het bleek dat de vroeggebruikers in Nederland net als in Australië op latere leeftijd twee tot vijf keer vaker harddrugs gingen gebruiken. De Nederlandse resultaten gooien de verklaring omver die men had bedacht toen alleen de Australische gegevens beschikbaar waren. Die luidde dat jonge gebruikers zich door de illegaliteit van cannabis al in het illegale circuit bewogen, wat de drempel tot eveneens illegaal harddruggebruik zou verlagen. Dit was zelfs de reden dat Nederland cannabis legaliseerde. Nu blijkt echter uit het Nederlandse tweelingenonderzoek dat die verklaring niet opgaat: ook als cannabis legaal is gaan mensen die het al voor hun achttiende gebruiken later vaker harddrugs gebruiken. Heeft het dan wel zin om cannabis te legaliseren?

De nieuwe resultaten lijken erop te wijzen dat het niet uitmaakt. Maar er is een ander aspect waarop Nederland wel beter scoort dan andere landen: namelijk het percentage inwoners dat cannabis gebruikt. In Nederland is cannabis dan wel legaal, maar cijfers over het aantal gebruikers in Nederland, de VS en Australië wijzen erop dat slechts zo'n 12% van de Nederlanders ooit in zijn leven cannabis heeft gebruikt, tegen ruim 28% van de Amerikanen en bijna 40% van de Australiërs.

11. Middeldorp CM, Cath DC, Boomsma DI, [A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression](#). *Journal of Affective Disorders*, 90:163-169, 2006

Samenhang tussen burnout en depressie onderzocht

De relatie tussen werk en klachten die betrekking hebben op angst en depressie is complex. Enerzijds hangt het niet hebben van werk samen met meer angst en depressie, anderzijds hangt een burnout, zich uitend in gevoelens van uitputting ten gevolge van werk, ook samen met meer angst en depressie.

In deze studie bij NTR-deelnemers is onderzocht of de samenhang tussen burnout en depressie verklaard kan worden doordat de genen of omgevingsfactoren die van invloed zijn op depressie ook van invloed zijn op het wel of niet hebben van werk en op verschijnselen van burnout. Het bleek dat het niet hebben van werk en depressie worden beïnvloed door genetische en individu-specifieke omgevingsfactoren. Bij burnout bij vrouwen spelen daarnaast ook nog familiale, niet-genetische, factoren een rol. Ook de samenhang tussen werk en depressie en tussen burnout en depressie werd verklaard door genen en individu-specifieke omgevingsfactoren. Dit betekent dat genetische risicofactoren voor angst en depressie ook de kans verhogen dat iemand aan een risicovolle omgeving (zoals geen werk hebben) wordt blootgesteld.

12. Derks EM, Hudziak JJ, Boomsma DI. [Why more boys than girls with ADHD receive treatment: A study of Dutch twins](#). *Twin Research and Human Genetics*, 10:765-770, 2007

Meisjes met ADHD minder vaak doorverwezen dan jongens

De ratio jongens:meisjes met ADHD is veel hoger in klinische populaties (9:1) dan in niet-klinische populaties (3:1). Deze discrepantie suggereert dat meisjes met ADHD minder vaak verwezen worden voor behandeling van hun klachten dan jongens met ADHD. Op basis van klinische interviews met 504 moeders van tweelingen bleek dat meisjes met ADHD inderdaad minder vaak een klinische instelling (kinderpsychiater, RIAGG e.d.) bezoeken dan jongens met ADHD. Daarnaast wordt aan meisjes met ADHD minder vaak medicatie voorgeschreven dan aan jongens met ADHD. Een aantal mogelijke verklaringen voor deze bevindingen werd onderzocht. Jongens en meisjes met ADHD bleken evenveel andere psychiatrische stoornissen te hebben en ze vertoonden evenveel leerproblemen op school (zoals blijven zitten en het volgen van speciaal onderwijs). Ook was de mate van concentratieproblemen en agressie hetzelfde volgens beoordelingen van hun moeders. Beoordelingen door hun leraren echter wezen uit dat jongens met ADHD op school meer concentratie-problemen en agressief gedrag vertonen dan meisjes met ADHD. Sekseverschillen zijn dus afhankelijk van de context waarin een kind zich bevindt: jongens met ADHD vertonen op school meer gedragsproblemen dan meisjes met ADHD maar thuis is dit verschil niet terug te vinden. Het feit dat jongens op school meer gedragsproblemen vertonen zou kunnen verklaren dat ze vaker doorverwezen worden voor behandeling.

13. Ent D van 't, Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Van Strien NM, Veltman DJ, Geus EJC de, Todd RD, Boomsma DI. [A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: Evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain](#). *NeuroImage*, 35:1004-1020, 2007

Erfelijke aanleg van aandachtsproblemen

We hebben onderzoek gedaan bij eenige tweelingparen met weinig of juist heel veel aandachtsproblemen. Er is een onderverdeling gemaakt in drie groepen tweelingen: een groep tweelingparen waarvan beide kinderen hoog scoren op aandachtsproblemen (deze groep wordt aangeduid als 'concordant hoog'), een groep paren waarvan beide kinderen laag scoren (de groep 'concordant laag') en een groep tweelingen waarbij de een hoog en de ander laag scoort (de groep 'discordant'). Bij de concordant hoge paren ligt de oorzaak van de aandachtsproblemen hoogstwaarschijnlijk in de erfelijke aanleg. De concordant lage paren daarentegen hebben waarschijnlijk geen erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van ADHD. Door de hersenstructuur van de concordant hoge paren (erfelijk belast) te vergelijken met die van de concordant lage paren (erfelijk onbelast) krijgen we een beeld van de

hersenvoeranderingen die een erfelijke oorsprong hebben bij kinderen met ADHD. Bij discordante paren heeft maar één van de twee kinderen aandachtproblemen. Omdat de tweelingen eeneig zijn is dat waarschijnlijk veroorzaakt door nadelige omgevingsinvloeden. Een vergelijking van de hersenen van de hoog met de laag scorende leden geeft dus een beeld van veranderingen die hun oorsprong hebben in omgevingsinvloeden. Uit de vergelijking tussen paren die concordant hoog of concordant laag scoorden kwam naar voren dat het erfelijk risico op ADHD leidt tot verkleiningen in de linker- en rechterslaapkwab, de onderkant van de voorhoofdkwab en de achterste pariëtale hersengebieden. Bij discordante tweelingparen vertoonden kinderen met ADHD ten opzichte van hun broer of zus zonder ADHD een relatieve verkleining in de rechterslaapkwab en de onderkant van de rechtervoorhoofdkwab en in een derde gebied in de linker-achterzijde van de hersenen. Het is aannemelijk dat er een relatie is tussen de betrokken hersenstructuren, aandachtsproblemen en hyperactiviteit (impulsiviteit), aangezien de aangedane hersengebieden een rol spelen bij het richten en vasthouden van de aandacht. De voorhoofdkwabben zijn ook belangrijk voor de impulscontrole (bij jonge kinderen bijvoorbeeld is het voorste deel van de hersenen, inclusief de onderkant van de voorhoofdkwab, nog niet volledig ontwikkeld: ze zijn hierdoor dan ook impulsiever dan volwassenen). De theorie is dat deze hersengebieden een netwerk in de hersenen vormen dat zorg draagt voor het vasthouden en het verplaatsen van onze aandacht en voor het onderdrukken van afleidende prikkels. Onze bevindingen wijzen erop dat dit netwerk bij tweelingen met ADHD is verstoord, maar dat de verstoring onder invloed van erfelijke en omgevingsfactoren deels op verschillende plaatsen in het netwerk optreedt.

14. Geus EJC de, Ent D van 't, Wolfensberger SPA, Heutink P, Hoogendijk WJG, Boomsma DI, Veltman DJ. [Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression](#). *Biological Psychiatry*, 61:1062-1071, 2007

Depressie: effecten van omgevingsrisicofactoren op het brein

Eeneiige tweelingen zijn weliswaar genetisch identiek maar kunnen aan geheel verschillende omgevingsfactoren blootgesteld staan. Daarom kan het voorkomen dat een lid van een eeneig tweelingpaar aan een psychiatrische ziekte leidt terwijl het andere lid de ziekte niet heeft. Deze zogenaamde 'discordante' paren vormen een krachtig model om het effect van omgevingsfactoren op de schade in de hersenen die leidt tot de psychiatrische ziekte aan te tonen. In deze studie werd het discordante tweelingmodel gebruikt om te zoeken naar de effecten op het brein van omgevingsrisicofactoren voor depressie. Uit de studie bleek dat de hippocampus, een structuur die rijk is aan receptoren voor het stresshormoon cortisol, kleiner was bij personen die veel angstige en depressieve symptomen rapporteerden dan bij hun tweelingbroer of -zus die juist heel weinig van die symptomen rapporteerden. De hippocampus is betrokken bij de emotieregulatie door de hersenen, met name bij complexe sociale stressprikkel. Deze resultaten suggereren dat een stressvolle omgeving de hersenen kunnen aantasten wat weer kan leiden tot angstige en depressieve klachten.

15. Geus EJC de, Kupper N, Boomsma DI, Snieder H. [Bivariate genetic modeling of cardiovascular stress reactivity: does stress uncover genetic variance?](#) *Psychosomatic Medicine*, 69:356-364, 2007

Erfelijke verschillen tussen mensen uitvergroten onder druk

Als mensen worden blootgesteld aan stress reageren ze met een toename van de hartslag en de bloeddruk. Dit komt door de activatie van het zogenaamde 'vecht of vlucht'-systeem in het autonome zenuwstelsel. Tweelingenonderzoek (ook van het NTR) had al eerder aangetoond dat de verschillen tussen mensen in rusthartslag en -bloeddruk voor ongeveer 50% erfelijk zijn. In deze studie lieten we zien dat de erfelijkheid van deze parameters en de onderliggende 'vecht of vlucht'-reactie van het autonome zenuwstelsel nog verder toeneemt als mensen blootgesteld worden aan stress. Erfelijke verschillen tussen mensen worden dus uitvergroten als ze onder druk komen te staan. Dit is een vorm van gen-omgevingsinteractie en het onderstreept het nut van het betrekken van de (psychosociale) omgeving bij het bestuderen van de genetische verschillen tussen mensen.

16. Bruder CEG, Piotrowski A, Gijsbers AACJ, Andersson R, Erickson S, Diaz de Ståhl T, Menzel U, Sandgren J, Tell D von, Poplawski A, Crowley M, Crasto C, Partridge EC, Tiwari H, Allison DB, Komorowski J, Ommen GJB van, Boomsma DI, Wirdefeldt K, Dunnen JT den, Pedersen NL, Dumanski JP. [Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA Copy-Number-Variation profiles.](#) *American Journal of Human Genetics*, 82:763-771, 2008

Zelfs eeneiige tweelingen niet 100% genetisch identiek?

Een internationale onderzoeksgroep uit Amerika, Nederland en Zweden publiceerde dat (zelfs) eeneiige tweelingen vaak niet 100% genetisch identiek zijn. Eeneiige tweelingen ontstaan als kort na de bevruchting (meestal na een aantal dagen) een bevruchte eicel zich in tweeën deelt (heel soms zelfs in drieën, vieren of vijven). Na dit 'twinning event' en voordat de kinderen geboren worden vinden nog heel veel celdelingen plaats. Tijdens die delingen blijken stukjes DNA (met daarop genen) verdubbeld te worden of verloren te gaan. De onderzoekers zijn dit verschijnsel, Copy Number Variation (CNV), bij eeneiige tweelingen op het spoor gekomen door het DNA van de twee leden van een tweelingpaar met elkaar te vergelijken. In het onderzoek zijn tien gezonde tweelingparen uit het Nederlands Tweelingen Register en negen tweelingparen uit Zweden die verschilden voor de ziekte van Parkinson (een had de aandoening en de ander niet) onderzocht. De vergelijking voor CNV binnen tweelingparen laat zien dat zowel bij gezonde als aangedane tweelingparen subtiele CNV-verschillen aanwezig zijn. De onderzoekers denken dat dit een extra bron is voor verschillen tussen eeneiige tweelingen, niet alleen in ziektestatus, maar ook voor overigens gezonde aspecten zoals aanleg, bouw en uiterlijk. Deze vondst zal naar verwachting mede de identificatie vereenvoudigen van genen die betrokken zijn bij aandoeningen als Alzheimer, Parkinson, depressie en diabetes, met behulp van verder tweelingenonderzoek.

Het CNV-verschijnsel treedt niet alleen bij tweelingen op maar kan bij elke geboorte aanwezig zijn. Dit is van belang voor de diagnostiek van nieuw ontstane ziekten en aandoeningen (nieuwe mutaties). Men gaat er tot nu toe van uit dat als een baby een aandoening heeft die niet bij de ouders voorkomt en er in het DNA een CNV wordt gevonden deze CNV oorzakelijk met de aandoening te maken heeft. Met de vondst van deze natuurlijke variatie in CNVs blijkt dat dit niet altijd het geval hoeft te zijn en kunnen CNVs ook onschuldige toevallige gebeurtenissen zijn, zo stellen de onderzoekers.

17. Hoekstra C, Willemsen G, Beijsterveldt CEM van, Montgomery GW, Boomsma DI. [Familial twinning and fertility in Dutch mothers of twins.](#) *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 146A:3147–3156, 2008

Genetische aanleg voor het krijgen van tweelingen?

In de stambomen van moeders van spontane twee-eiige (DZ) tweelingen komen significant vaker andere vrouwelijke familieleden met DZ-tweelingen voor dan in families van moeders met eeneiige (MZ) tweelingen en van moeders van ART-tweelingen (Artificial Reproduction Twins: tweelingen die zijn geboren na bijvoorbeeld IVF). Moeders van spontane DZ- en MZ-tweelingen blijken gemiddeld genomen uit een even groot gezin te komen: ze hebben ongeveer evenveel broers en zussen. Moeders van ART-tweelingen blijken daarentegen uit kleinere gezinnen te komen. Omdat in de stamboom van moeders van ART-tweelingen niet vaker tweelingen voorkomen is bij deze moeders geen sprake van een genetische aanleg, terwijl deze aanleg wel zichtbaar is voor moeders van spontane DZ-tweelingen.

Voorts raken moeders van spontane DZ-tweelingen sneller zwanger van hun tweeling dan moeders van MZ-tweelingen. Er is geen verschil in het familiaal voorkomen van DZ-tweelingen tussen moeders die hun spontane DZ-tweeling op jonge leeftijd hebben gekregen (jonger dan 36) en moeders die hun spontane DZ-tweeling op oudere leeftijd hebben gekregen (36 of ouder).

Moeders van spontane MZ- en DZ-tweelingen verschillen van elkaar: de kans op het krijgen van spontane DZ-tweelingen is geassocieerd met langer zijn, het hebben van een hogere BMI en roken. Ook neemt de kans op het krijgen van een DZ-tweeling toe met de leeftijd en het aantal eerdere zwangerschappen. Het is interessant om te zien dat factoren die doorgaans geassocieerd worden met verminderde vruchtbaarheid zoals roken en overgewicht ook geassocieerd zijn met 'super' vruchtbaarheid (het krijgen van tweelingen). De vraag is natuurlijk hoe dit kan. Een mogelijkheid is dat vrouwen die de genetische aanleg hebben voor het krijgen van tweelingen zo vruchtbaar zijn dat zij geen hinder ondervinden van factoren die normaal gesproken de vruchtbaarheid verminderen. Vrouwen die deze genetische aanleg missen zijn wel verminderd vruchtbaar als ze bijvoorbeeld roken.

18. Medland SE, Loehlin JC, Willemsen G, Hatemi PK, Keller MC, Boomsma DI, Eaves LJ, Martin NG. [Males do not reduce the fitness of their female co-twins in contemporary samples](#). *Twin Research and Human Genetics*, 11:481-487, 2008

Krijgen vrouwen met een tweelingbroer minder kinderen dan vrouwen met een tweelingzus?

Een onderzoek dat werd uitgevoerd in Finland vond dat vrouwen met een tweelingbroer minder kinderen hadden dan vrouwen met een tweelingzus of vrouwen die geen deel uitmaakten van een tweeling. Dit was een bevinding die nogal wat opschudding teweeg bracht onder tweelingen.

Hoe kwamen de Finse onderzoekers tot deze conclusie? Zij speurden naar tweelingen in de registers van de Lutherse kerkgemeenschap in de periode tussen 1734 en 1888. De Finnen kozen deze vroege periode omdat er in die tijd nog geen geboortebepurende middelen en zwangerschapbevorderende technieken zoals IVF waren. Als zij een tweelingpaar in het kerkregister vonden keken ze vervolgens naar het aantal kinderen dat iedere tweeling kreeg. Het bleek dat vrouwen met een tweelingbroer 25% minder kinderen kregen dan vrouwen met een tweelingzus. Volgens de onderzoekers zou dit komen omdat bij de tweelingparen van ongelijke sekse de vrouw in de baarmoeder teveel zou zijn blootgesteld aan mannelijke hormonen. Hierdoor zou de kans op zwangerschap zijn verminderd.

NTR-onderzoekers vroegen zich af of dit effect ook te zien is in andere landen en in andere tijdsperiodes. Om deze vraag te beantwoorden hebben wij gebruik gemaakt van de gegevens van volwassen tweelingen die deelnemen aan vragenlijstonderzoek naar gezondheid en leefgewoonten. Daarbij wordt namelijk altijd gevraagd naar het aantal kinderen dat men heeft. We keken naar de antwoorden op deze vraag bij vrouwen van 50 jaar en ouder, aangezien het bij deze leeftijdsgroep onwaarschijnlijk is dat een vrouw nog (meer) kinderen zal krijgen. Er waren 137 vrouwen die deel uitmaken van een twee-eiig tweelingpaar van gelijke sekse (vrouwen met een tweelingzus) en 57 vrouwen die deel uitmaken van een tweeling van ongelijke sekse (vrouwen met een tweelingbroer). Dit zijn helaas niet zulke grote aantallen en dat komt omdat er bij het NTR relatief weinig oudere tweelingen ingeschreven staan. Daarom hebben we contact gezocht met Australië en Amerika waar onderzoekers ook hebben gekeken of zij het effect in hun tweelingregister terug konden vinden. In het NTR was de gemiddelde leeftijd waarop een vrouw het eerste kind kreeg 25 jaar en het gemiddelde aantal kinderen dat een vrouw kreeg was 2,4. Hierbij maakte het helemaal niet uit of een vrouw deel uitmaakte van een tweeling van gelijke of ongelijke sekse. Ook in Australië en Amerika werd een dergelijk verschil niet gevonden. Ons antwoord op de vraag "Krijgen vrouwen met een tweelingbroer minder kinderen dan vrouwen met een tweelingzus?" is dan ook: Nee. Ook in Australië en in Amerika is het antwoord nee.

19. Kuijper EA, Vink JM, Lambalk CB, Boomsma DI. [Prevalence of polycystic ovary syndrome in women from opposite-sex twin pairs](#). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94:1987-1990, 2009

Hebben vrouwen met een tweelingbroer een grotere kans hebben op onvruchtbaarheid?

In meerdere NTR-onderzoeken wordt speciale aandacht besteed aan tweelingen van ongelijk geslacht (een man-vrouw tweelingpaar). Een vraag die bij deze tweelingparen leeft is die naar vruchtbaarheid en onvruchtbaarheid: er is wel eens gesuggereerd dat vrouwen van tweelingparen van ongelijk geslacht (vrouwen met een tweelingbroer) een grotere kans hebben op onvruchtbaarheid omdat ze tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan het mannelijk geslachtshormoon testosteron van hun tweelingbroer.

Vrouwen die minder dan negen menstruaties per jaar hebben en daarbij ook nog last hebben van overbehairing of puistjes hebben een grotere kans dat ze lijden aan PCOS. PCOS is de afkorting voor Polycysteus Ovarium Syndroom. Letterlijk betekent dit dat er meerdere (poly) vochtblaasjes (cysten) in de eierstok (ovarium) aanwezig zijn. De rijping van de eiblaasjes is verstoord en dit zorgt voor een verminderde vruchtbaarheid. Hormonen spelen hierbij een rol en daarom zouden vrouwen van tweelingparen van ongelijk geslacht een grotere kans hebben op PCOS. Wij hebben gekeken of vrouwen met een tweelingbroer meer kans hadden op PCOS dan vrouwen met een tweelingzus. Dit bleek helemaal niet het geval. Ook niet als er rekening werd gehouden met allerlei andere factoren zoals rookgedrag, leeftijd en Body Mass Index (de verhouding van lengte en gewicht). Het hebben van een tweelingbroer is dus gelukkig geen risicofactor voor PCOS. Bij alle vrouwen, tweelingen en niet-tweelingen, speelt erfelijke aanleg wel een belangrijke rol bij het ontstaan van PCOS. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van het onderzoek naar vruchtbaarheid zelf: vrouwen met een tweelingbroer bleken niet minder kinderen te krijgen dan andere vrouwen.

20. Moor MHM de, Boomsma DI, Stubbe JH, Willemsen G, Geus EJC de. [Testing causality in the association between regular exercise and symptoms of anxiety and depression](#). *Archives of General Psychiatry*, 65:897-905, 2008

Zijn regelmatige sporters minder angstig en depressief?

Sporten lijkt het aantal angstige en depressieve klachten niet te verminderen. Een derde onderliggende factor beïnvloedt zowel het sportgedrag in de vrije tijd als de angstige en depressieve klachten, zo blijkt uit NTR-onderzoek. Deelnemers aan dit onderzoek, allen tussen de 18 en 50 jaar oud, ontvangen sinds 1991 iedere twee jaar een vragenlijst. Zij beantwoorden daarin vragen over hun sportgedrag en over angstige en depressieve klachten. Regelmatige sporters bleken gemiddeld minder angstig en depressief dan niet-sporters. Dit verband kon echter vooral worden verklaard door erfelijke factoren die een tegenovergesteld effect hadden op sportgedrag en symptomen van angst en depressie. Binnen genetisch identieke tweelingparen heeft degene die meer aan sport doet niet minder angstige en depressieve symptomen dan de tweelingbroer of -zus. Met andere woorden, zelfs als een van de twee veel aan sport doet en de ander weinig verschillen ze toch niet wat betreft angstige en depressieve symptomen. Dit was echter niet het geval bij niet-identieke (twee-eiige) tweelingen of andere broers en zussen, die slechts een deel van hun erfelijk materiaal delen. Verder bleek dat de personen die met de jaren meer aan sport gingen doen niet minder angstig en depressief werden. Al deze bevindingen vallen niet te rijmen met een oorzakelijk effect van sportgedrag op angstige en depressieve symptomen.

21. Slof-Op 't Landt MCT, Bartels M, Furth EF van, Beijsterveldt CEM van, Meulenbelt I, Slagboom PE, Boomsma DI. [Genetic influences on disordered eating behavior are largely independent of body mass index](#). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117:348-356, 2008

Genetische factoren voor eetgestoord gedrag?

Het is nog steeds niet echt bekend waarom mensen een eetstoornis ontwikkelen. Wel is duidelijk dat er niet een oorzaak is maar dat verschillende factoren een rol spelen bij het ontstaan van deze aandoening. Een van deze factoren is erfelijkheid. Eetstoornissen hebben grote negatieve gevolgen op het leven van mensen die eraan lijden en van mensen in hun omgeving. De mortaliteit van deze stoornissen is hoog en de prognose is slecht: patiënten hebben een grote kans op terugval en een groot deel van de patiënten met een eetstoornis is vier tot tien jaar later nog niet hersteld. In het handboek voor psychiatrische stoornissen (DSM-IV) worden drie diagnoses onderscheiden: anorexia nervosa, boulimia nervosa en eetstoornis niet anderszins omschreven. Het grootste deel van de eetstoornispatiënten (ongeveer 60%) behoort tot deze laatste groep.

Met gegevens die zijn verzameld door het NTR is nagegaan in welke mate eetgestoord gedrag erfelijk is en in welke mate de genetische factoren die van invloed zijn op eetgestoord gedrag ook van invloed zijn op gewicht (Body Mass Index: gewicht gecorrigeerd voor lichaamslengte, omdat lange mensen per definitie zwaarder zijn). Er zijn gegevens bekeken van een grote groep tweelingen (474 een-eiige, 310 twee-eiige tweelingparen en 45 losse tweelingen) en van 69 broers en 115 zussen. De analyses zijn apart uitgevoerd voor mannen en vrouwen (eetstoornissen komen veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen). Uit de bivariate analyses bleek dat 65% van de individuele verschillen in eetgestoord gedrag bij vrouwen verklaard werd door genetische factoren. Bij in mannen was dit percentage 38%. De erfelijkheid van BMI was hoog bij zowel vrouwen (80%) als mannen (76%). De overlap tussen de mate van eetgestoord gedrag en BMI werd verklaard door genetische factoren: er werd een genetische correlatie van 0.43 in vrouwen en 0.51 in mannen gevonden.

Het genetisch onderzoek naar eetstoornissen kan helpen om het stigma over eetstoornissen te verminderen en om het schuldgevoel van bijvoorbeeld ouders te verlichten. Op de lange termijn (als meer duidelijk is over de etiologie en betrokkenheid van specifieke genen bij eetstoornissen) kunnen diagnostiek, preventieactiviteiten en misschien ook behandeling worden verbeterd. Betere risicoprofielen op basis van genen en persoonlijkheidskenmerken zouden kunnen worden opgesteld voor eetstoornissen, zodat de kans op een vroege ontdekking van de stoornis groter wordt en de diagnostiek verbeterd. Daarnaast zou genetische informatie kunnen worden gebruikt als voorspeller van het verloop en uitkomst van de ziekte. De behandeling zou hier vervolgens op aangepast kunnen worden

22. Bartels M, Beijsterveldt CEM van, Boomsma DI. [Breastfeeding, maternal education and cognitive function: A prospective study in twins](#). *Behavior Genetics*, 39:616-622, 2009

Borstvoeding, opleidingsniveau en CITO-score

In een grote groep van meer dan 6500 twaalfjarige Nederlandse tweelingen is gekeken naar de effecten van borstvoeding op de uitslag van de CITO-eindtoets voor het basisonderwijs. Gemiddeld scoren kinderen die borstvoeding kregen anderhalve punt hoger op de CITO-eindtoets dan flesgevoede kinderen. De CITO-score varieert tussen 501 en 550 punten en anderhalve punt is dus een klein effect. Ter vergelijking: het verschil in CITO-scores tussen kinderen van een hoogopgeleide versus een laagopgeleide moeder bedraagt 7 punten. Kinderen van hoogopgeleide moeders die borstvoeding krijgen scoren dus 8.5 punten hoger dan kinderen van laagopgeleide moeders die de fles krijgen. Borstvoeding en opleidingsniveau van de moeder zijn echter niet los van elkaar te zien: hogeropgeleide moeders geven namelijk vaker en ook langer borstvoeding (wel is het positieve effect van borstvoeding gelijk bij kinderen van laag-, middel- en hoogopgeleide moeders).

23. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. [Anesthesia and Cognitive Performance in Children: No evidence for a causal relationship](#). *Twin Research and Human Genetics*, 12:246-253, 2009

Verband tussen vroege narcose en leerproblemen?

Is er een direct (oorzakelijk) verband tussen vroege narcose en leerproblemen of is het mogelijk dat kinderen die vroeg moeten worden geopereerd gevoeliger zijn voor ontwikkelen van leerproblemen? Dit werd onderzocht met gegevens van 1143 eeneiige Nederlandse tweelingparen (56% meisjes) afkomstig van de CITO-eindtoets voor het basisonderwijs en met gegevens van diezelfde kinderen over leerproblemen.

Er waren tweelingparen waarvan beide kinderen wel of beide geen narcose hadden ondergaan. Daar was te zien dat kinderen na narcose inderdaad wat meer leerproblemen hadden. Er was echter ook een heel speciale groep: eeneiige tweelingen waar een kind wel en een kind geen narcose had ondergaan. In deze groep hadden beide kinderen gelijke leerprestaties. Bovendien waren die leerprestaties net zo laag als voor de tweelingparen die beide onder narcose zijn geweest. Bij eeneiige tweelingparen is het dus zo dat een kind dat geen narcose ondergaan heeft net zo laag op de CITO-toets scoort en net zoveel leerproblemen vertoont als zijn genetisch identieke broer of zus die wel narcose kreeg. De observatie dat narcose leerproblemen veroorzaakt ligt mogelijk niet aan de toxische effecten van narcose. Het is eerder zo dat narcose op jonge leeftijd een 'merker' is voor kinderen van families met hoge kwetsbaarheid voor latere leerproblemen.

24. Bartels, M., Boomsma, D.I. [Born to be happy? The etiology of Subjective Wellbeing](#). *Behavior Genetics*, 39:605-615, 2009

Verschillen in geluksgevoel

Niet iedereen is even gelukkig en de verschillen tussen mensen wat betreft geluk en welbevinden kunnen groot zijn. Wat bepaalt nu eigenlijk of iemand gelukkig is of niet? In onderzoek kan geluksgevoel op verschillende manieren worden gemeten. Er kan bijvoorbeeld gekeken worden hoe tevreden men is met zijn leven of wat de kwaliteit van leven is. Aan een groep van meer dan 5000 jongeren (tweelingen en hun broers en zussen) tussen de 13 en 28 jaar is gevraagd om in een vragenlijst op verschillende vragen over hun geluksgevoel en tevredenheid met het leven antwoord te geven.

Het blijkt dat verschillen in geluksgevoel voor 40 tot 50 % verklaard worden door genetische verschillen tussen jongeren. De overige 50% van de verschillen in geluksgevoel bij jongeren wordt verklaard door invloed uit de omgeving. Er bleken geen grote verschillen tussen mannen en vrouwen te zijn. Wel is er gevonden dat de jongeren iets minder gelukkig worden naarmate ze ouder worden. Tot slot blijkt het dat tweelingen net zo gelukkig zijn als hun eenlingbroers en -zussen.

25. Estourgie-van Burk GF, Bartels M, Boomsma DI, Delemarre-van de Waal HA. [Body size of twins compared with siblings and the general population: from birth to late adolescence](#). *Journal of Pediatrics*, 156:586-591, 2010

Verschillen tussen jongeren in groei en hormoonniveau's

Erfelijke verschillen zijn de voornaamste bron van verschillen tussen jongeren in groei (lengte, gewicht) en in hormoonniveau's zoals de groeifactor IGF-I. Er zijn grote individuele verschillen in groei en lichaamsbouw, zowel bij

kinderen als bij volwassenen. Met gegevens van tweelingen en andere gezinsleden bestuderen onderzoekers in hoeverre ze deze variatie kunnen verklaren door genetische en niet-genetische ('omgevings') factoren. Tweelingen worden in het algemeen na een kortere zwangerschapsduur en met een lager gewicht geboren dan eenlingen. Het NTR deed onderzoek bij een- en twee-eiige tweelingen maar nodigde daarnaast ook nog hun andere broers en zussen uit om mogelijke verschillen tussen tweelingen en eenlingen te onderzoeken. Ook werden gegevens over lichaamsbouw bij hun ouders verzameld. Broers of zussen zijn het meest geschikt om de groei van tweelingen mee te vergelijken omdat zij in hetzelfde gezin opgroeien en dezelfde ouders hebben van wie ze hun genetische materiaal erven. Uit de resultaten blijkt dat tweelingen bij de geboorte een groeiachterstand hebben die ze op de leeftijd van vier jaar bijna volledig hebben ingehaald. Op achttienjarige leeftijd zijn tweelingen net zo lang als hun broers/zussen en leeftijdsgenoten. Gedurende een bepaalde periode in hun leven moeten tweelingen dus harder "werken aan groei" dan eenlingkinderen. Opvallend is wel dat tweelingen, hoewel even lang, wat dunner zijn dan hun niet-meerlingbroers/zussen. Dit is een interessant gegeven omdat tweelingen en hun broers/zussen gemiddeld de helft van hun erfelijk materiaal delen en in dezelfde omgeving opgroeien en je dus zou verwachten dat ze hetzelfde gewicht bereiken. We denken dat verder onderzoek hiernaar heel belangrijk is omdat het meer inzicht geeft in het reguleren van gewicht, wat van belang kan zijn voor het grote maatschappelijke probleem van overgewicht.

26. Haworth CM, Wright MJ, Martin NW, Martin NG, Boomsma DI, Bartels M, Posthuma D, Davis OS, Brant AM, Corley RP, Hewitt JK, Iacono WG, McGue M, Thompson LA, Hart SA, Petrill SA, Lubinski D, Plomin R. [A twin study of the genetics of high cognitive ability selected from 11,000 twin pairs in six studies from four countries](#). *Behavior Genetics*, 39:359-370, 2009

De erfelijkheid van IQ

De erfelijkheid van IQ neemt toe gedurende de levensloop: bij jonge kinderen is de bijdrage van genetische factoren gering en speelt het ouderlijke milieu een belangrijkere rol. Als kinderen opgroeien neemt het belang van erfelijke aanleg toe: zo rond het zestiende jaar is de erfelijkheid ongeveer net zo hoog als bij volwassenen. Dit zien we zowel bij tweelingonderzoek in Nederland als in andere landen. Bij volwassenen (en ook bij ouderen) is de erfelijkheid van IQ hoog. De schattingen lopen van 70 naar 80%; dat is bijvoorbeeld net zo hoog als voor lichaamslengte.

27. Koten JW, Wood G, Hagoort PG, Goebel R, Propping P, Willmes K, Boomsma DI. [Genetic contribution to variation in cognitive function: an fMRI study in twins](#). *Science*, 323:1737-1740, 2009

Genetische factoren bij hersenactiviteit

Patronen van hersenactiviteit bevatten een genetische vingerafdruk: Uit onderzoek bij NTR-deelnemers blijkt dat patronen van hersenactiviteit in hoge mate individueel bepaald zijn. Meer in het bijzonder is gebleken dat het netwerk van hersengebieden dat iemand gebruikt voor geheugenfuncties mede bepaald wordt door genotype. Variatie in hersenstructuur en in menselijk gedrag wordt onder meer veroorzaakt door verschillen tussen mensen in erfelijke aanleg, DNA-transcriptie en genetische expressie. Bij dit onderzoek naar het belang van genetische factoren bij hersenactiviteit werd gebruik gemaakt van functionele magnetische resonantie beeldvorming (fMRI) tijdens geheugentaken waarbij deelnemers een aantal getallen moesten onthouden. Om de genetische bijdrage aan de hersenactiviteit te kunnen onderzoeken werd het onderzoek gedaan bij eeneiige (mannelijke) tweelingen en hun broers. Ze deden twee keer dezelfde geheugentaak. Voor deze taak moesten ze een reeks getallen van twee of vier cijfers onthouden. Daarna moesten ze nagaan of een enkel cijfer voorkwam in de reeks die ze zojuist uit hun hoofd hadden geleerd. Tijdens het uit het hoofd leren van de getallen werden ze afgeleid met eenvoudige rekensommen die ze moesten oplossen (optellen en aftrekken) of met plaatjes van fruit, groenten, keukengerei en gereedschap die ze moesten sorteren. De beelden van de hersenen tijdens de verschillende geheugenactiviteiten (onthouden, rekenen, herkennen van de te onthouden getallen) werden verwerkt zodat de hele activiteit van de hersenen in een keer af te lezen was in zogenaamde 'erfelijkheidskaarten'. In activiteitskaarten met verschillende kleuren wordt aangegeven aan welke delen van de hersenen actiever zijn dan andere. Erfelijkheidskaarten laten zien in welke delen van de hersenen genetische invloeden in meerdere of mindere mate een bijdrage leveren aan de individuele verschillen in hersenactiviteit.

De patronen van hersenactiviteit tijdens de geheugentaak van de deelnemers verschilden aanzienlijk. Hoe groter de verschillen tussen de deelnemers in deze patronen van hersenactiviteit, hoe sterker de genetische bepaaldheid. Dit bleek uit het feit dat personen die deel uitmaakten van een eeneiig tweelingpaar meer overeenkomsten vertoonden met hun tweelingbroers dan met hun andere broers of met deelnemers die geen familie van hen

waren. Deze waarnemingen ondersteunen het inzicht dat de neurobiologische basis van individualiteit een genetische oorsprong heeft.

Er werden twee netwerken in de hersenen geïdentificeerd die betrokken waren bij het functioneren van het geheugen. Een van die netwerken is voornamelijk actief bij het ordenen van taal en het andere netwerk vooral bij het ordenen van ruimtelijk-numerieke patronen. Personen die getallen uit hun hoofd leren met behulp van netwerken die betrekking hebben op taal, waren minder effectief als ze met rekensommen werden afgeleid dan personen die getallen uit hun hoofd leren in een ruimtelijk-numeriek netwerk. Eeneiige tweelingen vertoonden een opvallende overeenkomst in hun netwerkordening en deze overeenkomst was significant groter dan die met andere (niet-tweeling)broers. Ons onderzoek geeft aan dat individuele voorkeuren voor de ene of de andere verwerkingsmethode, die van invloed zijn op de cognitieve prestaties, beïnvloed worden door genetische mechanismen.

28. Leeuwen M van, Peper JS, Berg SM van den, Brouwer RM, Hulshoff-Pol HE, Kahn RS, Boomsma DI. [A genetic analysis of brain volumes and IQ in children](#). *Intelligence*, 37:181-191, 2009

Hersenvolume en intelligentie

Al op negenjarige leeftijd is er een relatie tussen hersenomvang zoals gemeten in een MRI-scanner en intelligentie. Dit zou veroorzaakt kunnen worden doordat grotere hersenvolumes leiden tot een hogere intelligentie of doordat er genen zijn die zowel hersenvolume als intelligentie beïnvloeden. Ook is het tenslotte mogelijk dat kinderen met een hoog IQ vaker uitdagende spelletjes doen die leiden tot een groter hersenvolume (denk aan het bekende voorbeeld van de taxichauffeurs in Londen, van wie de hersenen blijken te veranderen tijdens het leren van de verplichte kennis van straten die ze moeten beheersen voordat ze aan de slag mogen). Deze resultaten zijn in overeenstemming met eerder onderzoek onder volwassenen.

29. Prokopenko I et al. [Variants in the melatonin receptor 1B gene \(MTNR1B\) influence fasting glucose levels](#). *Nature Genetics*, 41:77-81, 2009

Genen ontdekt voor glucosemetabolisme

Bij het Nederlands Tweelingen Register onderzoeken we niet alleen meer de mate waarin erfelijkheid een rol speelt bij gedrag en gezondheid maar zijn we in samenwerking met collega's in binnen- en buitenland actief op zoek naar de genen die hierbij een rol spelen. In de nieuwste onderzoeken worden DNA-varianten op het gehele genoom (alle chromosomen) bekeken en gaan we na of deze varianten, die verschillen tussen mensen onderling, gerelateerd zijn aan bepaalde eigenschappen. Dit wordt een 'genoom associatie' (genome-wide association) studie genoemd, vaak afgekort als GWA. De DNA-varianten zijn vaak op zich betekenisloos maar kunnen de onderzoekers op het spoor zetten van genen die menselijke eigenschappen en ziekten beïnvloeden. Dat kunnen gegevens uit vragenlijsten zijn (rookgedrag, sporten, lichaamsgewicht) of uit laboratoriumonderzoeken (cholesterolgehalte, bloeddruk, geheugenfunctie). Het verschil met eerder onderzoek naar genetische varianten zit hem in het feit dat we in plaats van te kijken naar een paar van deze varianten er nu in een keer 500.000 tot een paar miljoen tegelijk kunnen doen. Hoe gaat dat in zijn werk? Het DNA van de deelnemers wordt gebonden op een speciale "chip" met daarop twee ankerpunten voor elk van de varianten die we willen onderzoeken. De twee ankerpunten staan voor de twee verschillen die het menselijke DNA kan hebben voor één bepaalde variant. Een ankerpunt heeft de kleur groen en de ander de kleur rood. Het binden van het DNA aan het ankerpunt gebeurt alleen als de variant van de gemeten persoon past bij het ankerpunt. In het menselijke genoom komen de DNA-varianten echter voor in paren, namelijk één afkomstig van de vader en één van de moeder. Er zijn dan dus drie combinaties mogelijk voor het "ankeren" en het oplichten van de kleuren: 2x rood = 2x variatie A, 2x groen = 2x variatie B, of 1x rood en 1x groen = beide variaties A en B. Welke combinatie van kleuren de proefpersoon heeft wordt afgelezen en opgeslagen door de computer. Dit wordt tegelijk gedaan voor alle 500.000 varianten op de chip. De kleuren worden vervolgens omgezet in de letters (A,C,G of T) die staan voor de verschillende eiwitten waaruit ons DNA is opgebouwd. We zien nu veel meer varianten dan vroeger mogelijk was. Deze medaille heeft echter ook een keerzijde. Het enorme aantal gemeten varianten is zo groot dat stevige computers of zelfs clusters van computers nodig zijn om de data te analyseren.

Wat komt er nu uit? Het eerste wat opvalt is dat de varianten die uiteindelijk worden gevonden bij bepaalde ziekten of eigenschappen ieder op zich een zeer klein effect hebben (als u per ongeluk een slechte genvariant erft is uw risico op diabetes bijvoorbeeld slechts met 0.2% verhoogd). Wat het huidige onderzoek laat zien is dat er heel veel

genen met een ieder een klein effect betrokken zijn bij het ontstaan van ziekten. Dit maakt samenwerken tussen veel onderzoekers noodzakelijk om op die manier gegevens van heel veel mensen te verkrijgen. Veel groepen zoals het NTR werken tegenwoordig samen in consortia. Dat leidt tot het uitwisselen van resultaten, maar eigenlijk nog veel belangrijker: tot het uitwisselen van veel kennis. In de afgelopen twee jaar zijn door het Nederlands Tweelingen Register zeker 200 associatiestudies gedaan in samenwerkingsverbanden met internationale consortia, waaronder naar glucosemetabolisme. De samengevoegde resultaten zijn van groot belang en kregen ook veel internationale erkenning. Er zijn nieuwe genen ontdekt voor glucosemetabolisme waaronder MTNR1B (gerelateerd aan Diabetes type 2). Daarnaast is de werking van een aantal al bekende genen bevestigd. Deze resultaten geven veel inzicht in de biologie en in de toekomst kan dit misschien nieuwe medicijnen en behandelmethoden mogelijk maken.

30. Sullivan PF, Geus EJC de, Willemsen G, ..., Boomsma DI, Penninx BWJH. [Genome wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo](#). *Molecular Psychiatry*, 14:359–375, 2009

Zoeken naar DNA-varianten voor depressie

Deze studie vormt een belangrijke mijlpaal in de geschiedenis van het NTR. Nadat de erfelijkheid van depressie goed was vastgesteld in tweelingonderzoek van het NTR en vele vergelijkbare tweelingenregisters wereldwijd ontstond de behoefte aan het in kaart brengen van de varianten in het DNA die voor die erfelijkheid zorgen. Immers via de DNA-varianten kunnen we de eiwitbiologie van depressie beter begrijpen hetgeen een scala aan nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek (“biomarkers”) en farmacotherapeutisch ingrijpen zou bieden. De mogelijkheden om deze genetische varianten in kaart te brengen waren om een drietal redenen sterk toegenomen in het eerste decennium van deze eeuw: (1) het Human Genome project had het hele genoom van de mens in kaart gebracht, (2) er waren betaalbare technieken gekomen om voor een persoon miljoenen DNA-varianten tegelijkertijd op een chip te testen en 3) er was veel financiering vanuit de overheden voor DNA-onderzoek in grootschalige en zorgvuldig uitgevoerde studies zoals het NTR. In deze studie werd een genoombrede associatiestudie naar depressie uitgevoerd waarbij van miljoenen varianten verspreid over alle 23 chromosomen werd getest of ze samenhangen met een diagnose voor depressie. Aan de studie deden daarom naast gezonde personen uit het NTR ook depressiepatiënten mee uit de Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). Ondanks het grote aantal deelnemers kon maar van een gen worden vastgesteld dat het mogelijk met depressie samenhangt. Dit was het ‘piccolo’-gen waarvan bekend is dat het een functie heeft in zenuwcellen. De overige genen die met depressie samenhangen hadden elk een te klein effect om te kunnen worden gedecteerd. Dit is op zich een belangrijke bevinding die inmiddels voor veel andere erfelijke ziekten en eigenschappen ook al is aangetoond. Er is niet altijd ‘een gen voor’ een ziekte maar er kunnen honderden tot duizenden genen bij de ziekte betrokken, elk met een klein effect.

31. Vink JM, Smit AB, Geus EJC de, Sullivan P, Willemsen G, Hottenga JJ, ..., Duijn C van, Penninx BW, Boomsma DI. [Genome-wide association study of smoking initiation and current smoking](#). *American Journal of Human Genetics*, 84:367-379, 2009

Zoeken naar genetische varianten voor roken

Hoewel het algemeen bekend is dat roken schadelijk is voor de gezondheid rookt nog steeds bijna 30% van de Nederlandse bevolking. Eerdere studies hebben laten zien dat erfelijke factoren een rol spelen bij dit gedrag. In deze studie zijn een aantal interessante groepen van genen geïdentificeerd die een rol spelen bij rookgedrag. In het DNA van rokers en niet-rokers werden meer dan 500.000 genetische varianten gemeten. In deze GWA (genome wide association) studie werd nagegaan of sommige varianten vaker (of minder vaak) voorkomen bij rokers dan bij niet-rokers. De onderzoekers richtten zich op de genetische varianten die in genen lagen. Genen zijn stukken DNA die coderen voor een eiwit en eiwitten spelen een belangrijke rol bij de biologische processen in het lichaam. Nadat mogelijk interessante genen ontdekt waren werd hun onderlinge samenhang gevisualiseerd in netwerken. Er kon een aantal belangrijke groepen in kaart gebracht worden. Zo bleek er een groep genen te zijn die allemaal iets te maken hebben met glutamaat. Glutamaat is een neurotransmitter (een signaalstof in de hersenen) die betrokken is bij de normale processen die zich afspelen in de hersenen maar die ook al vaker in verband is gebracht met verslaving. Genen uit deze groep zijn bijvoorbeeld GRIN2A, GRIN2B en GRIK2. GRIN2A en GRIK2 zijn ook in een eerdere studie gevonden waarbij gekeken werd naar het wel of niet kunnen stoppen met roken. GRIN2B werd nog niet eerder in verband gebracht met nicotinegebruik bij mensen maar wel in een studie bij ratten. Een andere

belangrijke groep genen werd gevormd door de tyrosine kinase-genen. Het NTRK2-gen is onderdeel van deze groep. Het ligt in een chromosomale regio die al vaker aangewezen is als interessant gebied voor verslavingsgenen. Het GRB14-gen hoort ook bij deze groep maar is nog relatief onbekend. Het GRB14-eiwit heeft waarschijnlijk een remmend effect op verschillende tyrosine kinases. Tyrosine kinases reguleren o.a. de nicotine acetylcholine-receptoren en kunnen daardoor invloed uitoefenen op het belonende effect wat iemand ervaart na het roken van een sigaret. Door op deze manier naar 'netwerken' van genen te kijken kan meer inzicht worden verkregen in de biologische mechanismen die een rol spelen bij verslaving. Bij complex gedrag zoals roken spelen veel verschillende (samenwerkende) genen een rol. Deze studie is een eerste stap in de richting om de groepen genen in kaart te brengen.

32. Vinkhuyzen AAE, Sluis S van der, Posthuma D, Boomsma DI. [The heritability of aptitude and exceptional talent across different domains in adolescents and young adults](#). *Behavior Genetics*, 39:380-392, 2009

De erfelijkheid van talent

Er wordt veel gespeculeerd over hoe het komt dat sommige kinderen en volwassenen bijzondere talenten hebben zoals muzikaliteit, hoogbegaafdheid, heel goed kunnen schaken of dammen of heel erg goed zijn in een bepaalde sport. Is het zo dat veel oefening kunst baart - en dat we allemaal op hoog niveau kunnen voetballen of viool spelen als we er voldoende tijd in steken - of spelen er nog andere factoren mee? Het NTR heeft in een vragenlijst aan Nederlandse tweelingen tussen de veertien en twintig jaar en aan hun ouders gevraagd hoe ze zichzelf beoordeelden op een aantal verschillende gebieden (muziek, kunst, schrijfvaardigheid, het spreken van vreemde talen, wiskunde, geheugen, algemene kennis en sport). Mensen konden aangeven of ze slechter dan gemiddeld waren, ongeveer gemiddeld, beter of exceptioneel goed op deze gebieden. Bij de meeste vragen waren er erg weinig mensen die exceptioneel goed waren op een bepaald terrein. Maar juist bij bijzondere vaardigheden laat dit onderzoek zien dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt naast natuurlijk veel training.

33. Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga JJ, Distel MA, Moor MHM de, Vink JM, Geels LM, Beek JHDA van, Bartels M, Geus EJC de, Willemsen G. [Genetic epidemiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder \(ADHD Index\) in adults](#). *PLoS ONE*, 5:e10621, 2010

Genetische locaties voor ADHD bij volwassenen

Hoewel er erg veel onderzoek wordt gedaan naar ADHD bij kinderen is er weinig bekend over ADHD bij volwassenen en vraagt men zich zelfs af of de aandoening wel bestaat bij volwassenen. Onderzoekers van het Nederlands Tweelingen Register waren de eersten die hun bevindingen van hun onderzoek naar ADHD bij volwassenen publiceerden. De onderzoekers analyseerden de gegevens van meer dan 12.000 volwassenen (tweelingen en hun gezinsleden) en vonden dat ADHD bij volwassenen voor ongeveer 30% genetisch bepaald is. Dit is minder dan de erfelijkheid van ADHD bij kinderen. Daarnaast vonden de onderzoekers dat volwassenen met ADHD vaker dan gemiddeld een partner hebben die ook ADHD heeft waardoor de kans op het doorgeven van ADHD-genen aan hun nageslacht groter wordt. Wanneer ADHD bij verschillende generaties in dezelfde familie voorkomt is dit altijd door erfelijkheid overgedragen, concludeerden de onderzoekers. Zij vonden geen bewijs dat ADHD ook door imitatiegedrag of andere culturele factoren overgedragen wordt. Uit familieonderzoek, zoals het onderzoek dat wordt uitgevoerd met gegevens uit het NTR, kan worden opgemaakt dat eigenschappen (deels) genetisch bepaald zijn. De volgende stap zal zijn om de precieze genetische locatie van ADHD-eigenschappen te bepalen. Deze bevindingen zorgen ervoor dat in de toekomst gezondheidsproblemen gericht behandeld of mogelijk zelfs voorkomen kunnen worden. Op dit moment leidt het onderzoek tot een beter inzicht in het vóórkomen van ADHD bij volwassenen (5 tot 7% van de bevolking) en tot een beter begrip van de oorzaken.

34. Distel MA, Rebollo-Mesa I, Abdellaoui A, Derom CA, Willemsen G, Cacioppo JT, Boomsma DI. [Familial Resemblance for Loneliness](#). *Behavior Genetics*, 40:480-494, 2010

Aanleg voor eenzaamheid?

Moet je aanleg hebben voor eenzaamheid? Is eenzaamheid zoets als een karaktertrek? Zich eenzaam *voelen* hoeft niet hetzelfde te zijn als eenzaam *zijn*. Daar waar de een niet zonder een uitgebreide kennissen- en vriendenkring en dagelijks contact kan is een ander tevreden met een of twee goede vrienden.

Uit NTR-onderzoek blijkt dat verschillen in gevoelens van eenzaamheid voor vijftig procent genetisch zijn bepaald. Eeneiige tweelingen (die dezelfde genen hebben) blijken zich vaker allebei eenzaam te voelen dan twee-eiige tweelingen (die genetisch net zo veel op elkaar lijken als 'gewone' broers en zussen). Met andere woorden: als de ene helft van een eeneiige tweeling zich eenzaam voelt is er een grote kans dat de andere helft zich ook eenzaam voelt. Die voorspelbaarheid is een stuk kleiner bij mensen die genetisch minder verwant zijn. Toch is vijftig procent geen honderd procent: blijkbaar zegt genetische aanleg niet alles. Het lijkt misschien alsof sommige mensen zijn gedoemd om eenzaam en ongelukkig te worden, maar dat is niet zo. Het hangt namelijk van omstandigheden af in hoeverre aanleg ook tot uiting komt. Vergelijk het met muzikaliteit: je kunt nog zo muzikaal zijn, maar als je nooit met een muziekinstrument in aanraking komt, komt dat talent nooit naar buiten. Zo is het ook met eenzaamheid: je kunt er aanleg voor hebben, maar het zijn de omstandigheden die bepalen of je je ook daadwerkelijk eenzaam gaat voelen. En die omstandigheden liegen er soms niet om. Zo kunnen kinderen de pech hebben gepest of buitengesloten te worden waardoor ze minder ervaring opdoen met het spelen met andere kinderen. Bij volwassenen zijn beschermende factoren tegen eenzaamheid huwelijk, het hebben van kinderen, hogere opleiding en het hebben van broers en zusters. Deze factoren bleken overigens meer bescherming tegen eenzaamheid te bieden bij mannen dan vrouwen.

35. Elks CE et al. [Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies](#). *Nature Genetics*, 42:1077-1085, 2010

Genen ontdekt die van invloed zijn op moment van eerste menstruatie

De eerste menstruatie is een van de gevolgen van puberteit bij meisjes. Wetenschappers weten al heel lang dat er voor het begin van de puberteit en dus ook voor de menstruatie een bepaald niveau aan voedingsstoffen aanwezig moet zijn in het lichaam. In deze studie werd gevonden dat de start van de puberteit en de menstruatie samenhangt met lichaamsprocessen die te maken hebben met vetmetabolisme. Een internationaal team van wetenschappers van onder andere het Nederlands Tweelingen Register en het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam hebben dertig nieuwe genen ontdekt die van invloed zijn op de leeftijd waarop de eerste menstruatie plaatsvindt. Opvallend is dat deze genen ook van invloed zijn op de regulatie van het lichaamsgewicht en de vetstofwisseling. Het was al bekend dat vroegtijdige puberteit een risico is voor een slechte gezondheid en voor aandoeningen als overgewicht. Deze omvangrijke studie onder meer dan 100.000 vrouwen uit Europa, Australië en de VS laat zien dat er een genetisch verband is tussen vroegtijdige puberteit en het lichaamsvetgehalte. De start en het verloop van de puberteit worden bepaald door een complexe reeks biologische processen, zo blijkt uit het onderzoek. Zo werden er ook genen gevonden die te maken hebben met hormoonregulatie, celontwikkeling en andere mechanismen die verband houden met moment van de menarche (de eerste menstruatie). Deze resultaten wijzen uit dat sommige vrouwen genetisch bepaalde gevoeligheid voor vroegtijdige puberteit en overgewicht kunnen erven van hun ouders. Deze bevindingen geven meer inzicht in de biologische processen en de interacties van genen die voor verschillende lichaamsfuncties van belang zijn.

36. Freathy RM et al. [Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight](#). *Nature Genetics*, 42:430-435, 2010

Genetische oorzaak verband laag geboortegewicht en type 2-diabetes

Het verband tussen een laag geboortegewicht en type 2-diabetes is al lang bekend. Nu weten we ook dat dit verband een genetische oorzaak heeft. Een internationaal team van onderzoekers analyseerde gegevens van meer dan 38.000 Europeanen uit negentien studies naar zwangerschap en geboorte. Twee 'genetische varianten' toonden een sterk verband met geboortegewicht. Een van deze varianten, te vinden in het gen ADCY5, werd onlangs in verband gebracht met type 2-diabetes (de meest voorkomende variant van diabetes - vroeger 'ouderdomsdiabetes' genoemd). Deze vondst helpt verklaren waarom bij baby's met een laag geboortegewicht later vaker type 2-diabetes voorkomt. Tot nu toe werd deze verklaring vooral gezocht in de 'omgeving', zoals het gedrag van de moeder tijdens de zwangerschap. De gevonden genetische effecten blijken een belangrijke invloed te hebben: 9% van de Europeanen erft alle 4 risico-allelen die zorgen voor een lager geboortegewicht. Deze groep weegt gemiddeld 113 gram minder dan de 24% die een of geen van deze allelen (varianten van een gen) erft. Dit effect op het geboortegewicht is vergelijkbaar met het effect van een moeder die tijdens de zwangerschap vier à vijf sigaretten per dag rookt. Daarnaast heeft de groep met de twee genetische varianten 25% meer kans op het ontwikkelen van type 2-diabetes dan de groep die deze genetische varianten niet erft.

Uit familieonderzoek, zoals het onderzoek dat wordt uitgevoerd met gegevens uit het NTR, kan worden opgemaakt dat eigenschappen (deels) genetisch bepaald zijn. Wetenschappers kunnen de precieze genetische locatie van eigenschappen steeds beter bepalen. Deze bevindingen zorgen ervoor dat in de toekomst gezondheidsproblemen gerichter behandeld of mogelijk zelfs voorkomen kunnen worden.

37. Gielen M, Beijsterveldt CEM van, Derom C, Vlietinck R, Nijhuis JG, Zeegers MPA, Boomsma DI. [Secular trends in gestational age and birth weight in twins](#). *Human Reproduction*, 25:2346-2353, 2010

Zwangerschapsduur en geboortegewicht

Tweelingen worden steeds vroeger geboren en hebben ook steeds betere overlevingskansen. Voor 32 weken geboren zijn deze kinderen ook steeds lichter van gewicht. Opvallend is echter dat tweelingen die het 'goed' doen en na de 32^e week geboren worden steeds zwaarder worden. Dit is een nieuwe en nogal onverwachte bevinding! Sinds 1964 is de gemiddelde zwangerschapsduur bij tweelingen tien dagen korter geworden. Wat geboortegewicht betreft zijn de tweelingen die zeer prematuur geboren worden (voor de 32^e week) in gewicht afgenomen. Waarschijnlijk heeft dit te maken met betere en intensievere controles van tweelingzwangerschappen. Daardoor worden risicotweelingen vroeger geboren, bijvoorbeeld door een keizersnede, en te vroeg geboren kinderen hebben tegenwoordig betere overlevingskansen. Tweelingen geboren na de 32^e week zijn juist in gewicht toegenomen. Hoogst waarschijnlijk is deze toename in geboortegewicht de reden dat de kinderen spontaan eerder worden geboren. Immers, omdat de ongebooren kinderen zwaarder worden, moet de baarmoeder meer uitzetten en is er een grotere kans dat de baring daarom eerder begint.

Deze resultaten, gevonden in Nederland en België, bevestigen eerder buitenlands onderzoek, maar wij hebben nu voor het eerst ook gekeken naar verschillen tussen een- en twee-eiige tweelingen. Hoewel eeniige tweelingen nog een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht hebben dan twee-eiige is de trend voor beide hetzelfde. Deze trend is ook hetzelfde voor de Nederlandse en Belgische tweelingen. De gevonden trends kunnen niet eenduidig verklaard worden door een toename in vruchtbaarheidsbehandelingen, een toename van keizersneden of hogere leeftijd van de moeder.

38. Heid IM et al. [Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution](#). *Nature Genetics*, 42:949-960, 2010

Genen betrokken bij verdeling lichaamsvet en zwaarlijvigheid

Appel- of peervormig, het zit ook in je genen: NTR-onderzoekers hebben bijgedragen aan het vinden van een hele nieuwe reeks van genen betrokken bij de verdeling van lichaamsvet en zwaarlijvigheid. Een internationaal team heeft de resultaten gepubliceerd van twee studies met bijna een kwart miljoen onderzochte mensen wereldwijd. Daarmee is dit een van de grootste onderzoeken ooit naar DNA-variantie in ons genoom. Er zijn achttien nieuwe genetische varianten gevonden met een verhoogde gevoeligheid voor zwaarlijvigheid en dertien waarvan de variaties in DNA-sequentie gekoppeld zijn met of die zwaarlijvigheid 'appelvormig' of 'peervormig' is. Het merendeel van deze varianten heeft een sterker effect bij vrouwen dan bij mannen. De resultaten geven meer inzicht in de biologische processen die kunnen leiden tot zwaarlijvigheid en de verdeling van lichaamsvet. Een dergelijk inzicht zal op termijn leiden tot nieuwe inzichten om obesitas (extreem overgewicht) te voorkomen of behandelen. Waar we vet opslaan in ons lichaam beïnvloedt onze gezondheid. Meer vet rondom de taille (appelvormig) is geassocieerd met een verhoogd risico op type 2-diabetes en hart- en vaatziekten. Het opslaan van vet in de dijen en de billen (peervormig) daarentegen lijkt een zekere bescherming te bieden tegen diabetes en hoge bloeddruk. Onze taille-heup-ratio is een goede maatstaf voor dit verschil in de verdeling van lichaamsvet en bepaalt mede onze aanleg voor overgewicht. Of iemand een 'appel' of 'peer' is en al of niet last heeft van overgewicht wordt dus deels bepaald door de genen die we erven van onze ouders.

Hoewel de nu gevonden genetische varianten slechts een klein deel van de verschillen in de taille-heup-ratio in de bevolking verklaren brengen ze genen aan het licht die betrokken zijn bij de regulering van cholesterol, vetten en de insulinehuishouding. Dit wijst in de richting van specifieke biologische mechanismen die betrokken zijn bij de regulering van waar het lichaam vet opslaat.

Mede door onderzoek bij Nederlandse tweelingen en families wisten we al dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt bij lichaamsbouw (appel of peer) en bij gewicht en overgewicht en dat het voor sommige mensen veel moeilijker is dan voor anderen om op gewicht te blijven. Dit grote onderzoek wijst ons nu de juiste richting voor het karakteriseren van de genen die de erfelijke aanleg verklaren. Inzicht in de biologie door het vinden van genen is slechts een eerste stap in een lange reis naar behandeling, maar het is van essentieel belang. De inspanningen om

zwaarlijvigheid aan te pakken door veranderingen in leefstijl hebben bewezen dat dit zeer moeilijk is voor veel mensen. Het veranderen van patronen van vetverdeling kan misschien een alternatief bieden.

39. Lamb D, Middeldorp CM, Beijsterveldt CEM van, Bartels M, Aa N van der, Polderman TJC, Boomsma DI. [Heritability of Anxious-Depressive and Withdrawn Behavior: Age-Related changes during Adolescence](#). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:248-255, 2010

Angstig-depressief en teruggetrokken gedrag bij adolescenten

In dit onderzoek is bij tieners gekeken naar de leeftijdsafhankelijke veranderingen van angstig-depressief en teruggetrokken gedrag. Er deden 1470 twaalfjarige, 1839 veertienjarige en 2023 zestienjarige Nederlandse tweelingen mee. Ze hebben de Youth Self Report ingevuld, een vragenlijst die onder andere symptomen van angstig-depressief en teruggetrokken gedrag meet. Per leeftijd (12, 14 en 16 jaar) is onderzocht in hoeverre genen en omgeving van invloed zijn op het ontstaan van dit soort gedragsproblemen.

Erfelijke aanleg verklaarde ongeveer 40% van de verschillen tussen jongeren in angstig-depressief en teruggetrokken gedrag en er waren daarbij geen verschillen in de erfelijkheid tussen jongens en meisjes.

Op twaalfjarige leeftijd was er ook een bijdrage van omgevingsfactoren die gedeeld worden door kinderen die opgroeien in hetzelfde gezin. Bij het opgroeien (op de leeftijd van veertien en zestien jaar) waren die gezinsinvloeden niet langer van belang. Tot slot bleek dat voornamelijk dezelfde genen betrokken zijn bij het ontstaan van zowel angstig-depressief als bij teruggetrokken gedrag.

40. Ligthart L, Nyholt DR, Penninx BWJH, Boomsma DI. [The shared genetics of migraine and anxious depression](#). *Headache*, 50:1549-1560, 2010

Gedeelde genen voor migraine, angst en depressie

Migraine blijkt voor een belangrijk deel erfelijk bepaald te zijn. De meest voorkomende soorten migraine zijn migraine met en migraine zonder aura. Hoewel deze traditioneel als twee verschillende aandoeningen worden gezien laat NTR-onderzoek zien dat er geen duidelijk onderscheid is. De hoofdpijnsymptomen zijn bij beide groepen patiënten dezelfde.

Opmerkelijk genoeg gaat migraine vaak samen angst en depressie. Migraine komt bij depressieve personen maar liefst twee keer zo vaak voor als bij niet-depressieve personen. De symptomen zijn bij beide groepen ongeveer dezelfde, maar bij depressieve patiënten is de migraine vaak ernstiger van aard. Ook depressie is deels erfelijk bepaald. Uit het onderzoek met een- en twee-eiige tweelingen bleek dat migraine en depressie voor een deel beïnvloed worden door dezelfde genen. De onderzoekers vermoeden dat bij een bepaalde groep patiënten migraine kan optreden als 'bijverschijnsel' van een depressie. Mogelijk kan dit inzicht bijdragen tot een meer gerichte behandeling van beide aandoeningen.

De erfelijkheid van migraine werd ook op moleculair niveau onderzocht in een grote meta-analyse van DNA-varianten, waaraan diverse groepen onderzoekers uit Nederland (VU, VUmc, Erasmus MC, LUMC) en IJsland (University of Iceland) deelnamen. Er werden aanwijzingen gevonden dat genen die bijdragen aan een zeldzame en ernstige vorm van migraine ook een rol kunnen spelen bij gewone migraine. Ook enkele genen die niet eerder bekend waren spelen mogelijk een rol.

41. Teslovich TM et al. [Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids](#). *Nature*, 466:707-713, 2010

Genen voor cholesterolgehalte

Cholesterolgehalte wordt mede bepaald door erfelijkheid: Niet alleen wat we eten - vet of juist mager, gezond of ongezond - bepaalt het cholesterolgehalte in het bloed. Ook welke genen we hebben geërfd van onze ouders bepalen in een belangrijke mate hoe hoog of hoe laag het cholesterolgehalte is. Deze kennis is van groot belang omdat het cholesterolgehalte een risicofactor is bij het ontstaan van hart- en vaatziekten.

Door het genoom van honderdduizend mensen (waaronder deelnemers aan het NTR-onderzoek) te onderzoeken kon een internationaal team van onderzoekers plaatsen op het genoom aanwijzen die het cholesterolgehalte beïnvloeden. Sommige van de genen die zich daar bevinden bleken via een te hoog cholesterolgehalte de kransslagaders te verstopten. Dit is een veel voorkomende oorzaak van hart- en vaatziekten. In totaal werden bijna 100 genvarianten gevonden.

Met aanvullend onderzoek is voor een aantal genen aangetoond dat die genen echt het cholesterolgehalte verhogen of verlagen (dat is afhankelijk van de versie van het gen dat je erft). Zo rollen er aangrijpingspunten voor nieuwe medicijnen uit dit onderzoek.

42. Distel MA, Middeldorp CM, Trull TJ, Derom CA, Willemsen G, Boomsma DI. [Life events and borderline personality features: the influence of gene-environment interaction and gene-environment correlation](#). *Psychological Medicine*, 41:849-860, 2011

Genetische aanleg voor borderline persoonlijkheidsstoornis

Borderline persoonlijkheidsstoornis (BPS) wordt gekenmerkt door sterke wisselingen in emoties, gedachten en impulsief gedrag. Mensen met BPS zijn impulsief, reageren extreem en hebben moeite met het onderhouden van relaties. Deze kenmerken kunnen variëren op een continuüm, van laag naar hoog. Wanneer er sprake is van veel symptomen wordt de diagnose BPS gesteld. Een belangrijke vraag is of verschillen tussen mensen in borderline persoonlijkheidskenmerken verklaard kunnen worden door verschillen in erfelijke aanleg. Om deze vraag te beantwoorden is een groot onderzoek verricht onder tweelingfamilies uit Nederland, België en Australië. Meer dan 15.000 tweelingen en hun familieleden vulden een vragenlijst in over borderline persoonlijkheidskenmerken. De scores op deze vragenlijst lieten inderdaad een grote variatie van laag naar hoog zien. Genetische aanleg bleek een belangrijke rol te spelen in het verklaren van deze verschillen tussen mensen. Dit geldt zowel voor mannen als vrouwen. Naast genen spelen bij sommige mensen ook omgevingsinvloeden een rol, zoals ernstige, stressvolle gebeurtenissen (een geweldsmisdrijf, een scheiding of het verbreken van een relatie bijvoorbeeld). Mensen met veel borderline persoonlijkheidskenmerken hadden vaker stressvolle gebeurtenissen meegemaakt. Mensen die het slachtoffer zijn van een seksueel misdrijf lopen een bijzonder groot risico op BPS, bij hen spelen genetische factoren zelfs in mindere mate een rol dan bij mensen die deze traumatische gebeurtenis niet hebben meegemaakt.

43. Geels LM, Bartels M, Beijsterveldt CEM van, Willemsen G, Aa N van der, Boomsma DI, Vink JM. [Trends in adolescent alcohol use: Effects of age, sex and cohort on prevalence and heritability](#). *Addiction*, 107:518-527, 2012

Genetische architectuur van adolescent alcoholgebruik

Het alcoholgebruik van jongeren tussen de dertien en negentien jaar in 1993 is vergeleken met dat van jongeren van dezelfde leeftijd in 2005-2008. Zowel in 1993 als in 2005-2008 is aan adolescenten tweelingen die meedoen aan vragenlijstonderzoek van het Nederlands Tweelingen Register gevraagd naar initiatie en frequentie van alcoholgebruik en naar de hoeveelheid alcohol die ze drinken. Zowel in het eerste cohort (3269 deelnemers) als het tweede cohort (8207 deelnemers) is gekeken naar de antwoorden op deze vragen in drie leeftijdsgroepen (13-14, 15-16 en 17-19 jaar). In beide cohorten neemt alcoholgebruik toe met leeftijd en drinken jongens meer en vaker dan meisjes. Tussen 1993 en 2005-2008 is een toename te zien in zowel initiatie (het aantal drinkende jongeren) als in frequentie en hoeveelheid alcoholgebruik.

Omdat de onderzoeksgroep bestaat uit een- en twee-eiige tweelingen was het mogelijk om na te gaan in welke mate individuele verschillen in adolescent drinkgedrag verklaard worden door genetische en omgevingsfactoren. Hierbij is rekening gehouden met effecten van cohort en sekse binnen de drie verschillende leeftijdsgroepen. De genetische architectuur van adolescent alcoholgebruik was niet verschillend tussen de beide cohorten en er waren ook geen verschillen tussen jongens en meisjes. Genetische factoren verklaarden 31% van de verschillen in initiatie in 13-15 jarigen. Voor frequentie van alcohol gebruik liep de erfelijkheid op van 21% in 13-15 jarigen naar 47% in 18-21 jarigen. De variatie in de hoeveelheid die werd gedronken was voor 55% (16-17 jarigen) en 36% (18-21 jarigen) erfelijk bepaald.

44. Polderman TJC, Huizink AC, Verhulst FC, Beijsterveldt CEM van, Boomsma DI, Meike Bartels. [A genetic study on attention problems and academic skills: results of a longitudinal study in twins](#). *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20:22-34, 2011

Aandachtsproblemen en IQ-score

Zijn aandachtsproblemen van jonge kinderen voorspellend voor IQ-scores en schoolprestaties later in de kindertijd? Kinderen met aandachtsproblemen op vijfjarige leeftijd hebben een iets lagere IQ-score op twaalfjarige leeftijd dan kinderen zonder aandachtsproblemen. Het is dus belangrijk om aandachtsproblemen vroegtijdig te signaleren

omdat kinderen die kwetsbaar zijn voor aandachtsproblemen mogelijk ook gevoelig zijn voor problemen op cognitief gebied, zoals het leren op school.

45. Rietveld M, Beijsterveldt CEM van, Boomsma DI. [Seksse van de leerkracht en probleemgedrag bij leerlingen](#). *Pedagogische Studiën*, 88:59-72, 2011

Gedragsproblemen en geslacht van de leerkracht

Juffen en meesters zijn het met elkaar eens als zij gedragsproblemen van jongens en meisjes in kaart brengen. Het beeld dat juffen het gedrag van jongens als problematischer ervaren dan meesters, is onjuist. De jongens vertonen bij een juf niet meer (of minder) gedragsproblemen dan bij een meester.

Deze resultaten komen uit recent NTR-onderzoek. Aanleiding voor het onderzoek vormt de maatschappelijke discussie omtrent feminisering van het onderwijs. De toename en aanwezigheid van het aantal juffen in het basisonderwijs wordt vaak in een negatief daglicht geplaatst. Ruim 80% van de leerkrachten in het basisonderwijs is vrouw. Deze getalsmatige dominantie van de juffen zou leiden tot vervrouwelijking van het onderwijs waarbij samenwerken, taalvaardigheid en communicatie prioriteiten zijn geworden. Dit zou botsen met het natuurlijke gedrag van jongens, niet met het natuurlijke gedrag van meisjes. Jongens zouden daarom in het nadeel zijn met een juf als leerkracht. Dit nadeel zou zich dan vertalen in gedragsproblemen waarvoor de juf als verklaring wordt aangedragen.

Door in het onderzoek een koppeling te maken tussen gedragsproblemen van leerlingen en het geslacht van hun leerkracht werd onderzocht of jongens inderdaad een nadeel ondervinden van een juf. Er werd daarbij vooral gevraagd naar gedragsproblemen die vaker voorkomen bij jongens dan bij meisjes en waarvan gesuggereerd wordt dat een juf daar moeite mee heeft. Juffen en meesters beoordeelden gedragsproblemen op het gebied van ADHD en agressiviteit bij hun leerlingen, zowel jongens als meisjes. De resultaten bevestigen dat jongens dit probleemgedrag vaker en ernstiger vertonen dan meisjes. Juffen en meesters zijn het hierover met elkaar eens. Jongens vertonen dus evenveel gedragsproblemen bij de juf als bij de meester. Dat geldt trouwens ook voor meisjes.

In populaire media wordt met enige regelmaat gesuggereerd dat de dominante aanwezigheid van juffen in de basisschool een negatieve rol speelt bij gedragsproblemen van jongens. Dit onderzoek bevestigt deze suggestie echter niet. Opvallend in het onderzoek is de betrokkenheid van ouders. Ouders hebben het gedrag van hun eigen kinderen beoordeeld aan de hand van meer dan 100 vragen. De ouders wisten bij het geven van deze beoordelingen niet dat leerlingen van juffen en meesters met elkaar vergeleken zouden worden. Ook volgens de ouders blijkt de aanwezigheid van de juf, in vergelijking tot de meester, niet te leiden tot een verandering in de aard of de ernst van gedragsproblemen van hun kinderen. Het maakt niet uit of de beoordeling door de moeder of vader is gedaan.

46. Vink JM, Boomsma DI. [Interplay between heritability of smoking and environmental conditions? A comparison of two birth cohorts](#). *BMC Public Health*, 11:316, 2011

Rookgedrag beïnvloed door erfelijke aanleg en/of omgevingsfactoren?

Roken zorgt wereldwijd nog steeds voor veel gezondheidsproblemen. De afgelopen jaren zijn er in veel landen, waaronder Nederland, maatregelen getroffen om het roken te ontmoedigen. Sinds 2002 staan er waarschuwingen op pakjes sigaretten en sinds 2009 is roken verboden in horecagelegenheden. Ondanks deze maatregelen rookt in Nederland nog steeds ongeveer 27% van de bevolking (cijfers CBS, 2009). Gegevens van tweelingen bieden de unieke mogelijkheid om in kaart te brengen in welke mate individuele verschillen in rookgedrag worden beïnvloed door erfelijke aanleg en/of door (gedeelde) omgevingsfactoren. Uit onderzoek van het NTR is gebleken dat beginnen met roken zowel beïnvloed wordt door genetische factoren (36-44%) als door gedeelde omgevingsfactoren (51-56%). Deze schattingen komen overeen met de resultaten van andere tweelingstudies wereldwijd.

In de huidige studie zijn gegevens beschikbaar van 18-25 jarige tweelingen uit 1993-1995 (n=2305) en uit 2009-2010 (n=2513). In de groep uit 1993-1995 rookte 40-51% terwijl in de groep uit 2009-2010 maar 22-23% rookte. We hebben onderzocht of een afname in de prevalentie ook zorgt voor een verschuiving in de relatieve bijdrage van genetische factoren. Dit was niet het geval, de invloed van erfelijke factoren was gelijk in beide groepen: 55% van de variatie in roken wordt verklaard door erfelijke factoren, 23% door gedeelde omgevingsinvloeden en 21% door unieke omgevingsinvloeden.

47. Beijsterveldt CEM van, Bartels M, Boomsma DI. [Comparison of naturally conceived and IVF-DZ twins in the Netherlands Twin Registry: A developmental study](#). *Journal of Pregnancy*, 1-9, 2011

IVF-tweelingen doen het net zo goed als natuurlijke tweelingen

Onderzoekers van het Nederlands Tweelingen Register hebben bij een groot aantal tweelingparen de ontwikkeling vergeleken van tweelingen geboren na IVF en tweelingen waarbij de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand is gekomen. Het blijkt dat IVF-tweelingen het net zo goed doen als natuurlijke tweelingen. In het onderzoek zijn de geboorte, groei, motorische en gedragsontwikkeling van 1500 tweelingparen door IVF (in-vitrofertilisatie) vergeleken met tweelingen geboren na een spontane zwangerschap. De gegevens over de kinderen zijn afkomstig van hun ouders en leerkrachten. Bestaande onderzoeken over de ontwikkeling van IVF-kinderen zijn vooral gericht op eenlingen. Een aanzienlijk deel van de IVF-behandelingen resulteert echter in een tweelingzwangerschap. We weten al dat tweeling-zwangerschappen een hoger risico op complicaties kennen dan eenling-zwangerschappen. Daarom is het belangrijk om te onderzoeken hoe de ontwikkeling van twee- en meerlingen geboren na IVF verloopt. De onderzoekers vonden enkele verschillen: IVF-tweelingen werden vaker geboren na een keizersnede (36%) dan spontane tweelingen (27%). Ook zijn IVF-tweelingen na de geboorte iets lichter. De belangrijkste uitkomst van het onderzoek is echter dat de ontwikkeling van IVF-tweelingen hetzelfde is als die van 'spontane' tweelingen. De leeftijd waarop kinderen gaan kruipen, zitten en lopen is vergelijkbaar tussen de twee groepen. Ook de groei tot en met twaalfjarige leeftijd is hetzelfde. Zowel ouders als leerkrachten rapporteren niet meer gedrags- en emotionele problemen voor IVF-tweelingen dan voor de tweelingen in de natuurlijke groep.

48. Groen-Blokhuis MM, Middeldorp CM, Beijsterveldt CEM van, Boomsma DI. [Evidence for a causal association of low birth weight and attention problems](#). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50:1247-1254, 2011

ADHD bij kinderen met laag geboortegewicht

ADHD komt vaker voor bij kinderen met een laag geboortegewicht. Onderzoek van het NTR laat zien dat dit verband waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een direct effect van een laag geboortegewicht zelf en niet door andere omstandigheden. Er kunnen verschillende verklaringen zijn voor een verband tussen laag geboortegewicht en ADHD. Een verminderde groei in de baarmoeder kan direct een verhoogd risico op ADHD tot gevolg hebben, terwijl een alternatieve verklaring is dat het samen voorkomen van laag geboortegewicht en ADHD het gevolg is van een derde factor die zowel het lage geboortegewicht als het risico op ADHD beïnvloedt. Zo'n gedeelde risicofactor zou bijvoorbeeld roken door de moeder tijdens de zwangerschap kunnen zijn. Ook genen of andere factoren bij de moeder zouden het verband kunnen verklaren. Een slechte groei in de baarmoeder hoeft dan op zichzelf geen risico te vormen voor het krijgen van ADHD. Om te achterhalen wat de oorzaak is van het verband tussen ADHD en geboortegewicht is gekeken naar tweelingparen waarbij de kinderen een verschillend geboortegewicht hebben. Zulke tweelingen delen omstandigheden als zwangerschapsduur, rookgedrag en alcoholgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap en de gezinssituatie na de bevalling. Daarnaast delen tweelingen een deel van hun erfelijk materiaal. Bij eeneiige tweelingen is al hun erfelijk materiaal identiek en bij twee-eiige tweelingen wordt gemiddeld de helft van het erfelijk materieel gedeeld. Als een laag geboortegewicht rechtstreeks het risico op ADHD doet toenemen is de verwachting dat zowel bij een- als twee-eiige tweelingparen het kind met laagste geboortegewicht het kind met hoogste ADHD-risico is. Als bij tweelingparen waarvan een van de kinderen een laag geboortegewicht heeft het risico op ADHD echter bij beide kinderen even hoog is, moet worden gezocht naar andere verklaringen. Kinderen met een lager geboortegewicht dan hun tweelingbroer of -zus bleken inderdaad meer ADHD-symptomen te vertonen. Dit maakt het waarschijnlijk dat het verband tussen laag geboortegewicht en ADHD wordt veroorzaakt door een direct effect van een slechte groei en niet door andere omstandigheden. In de toekomst zal duidelijk moeten worden hoe een slechte groei in de baarmoeder tot een verhoogd risico op ADHD leidt. Dit zou bijvoorbeeld te maken kunnen hebben met de invloed van slechte groei op hersenstructuren of met het aan- en uitschakelen van bepaalde genen onder invloed van slechte groei.

49. Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, Suchiman HE, Eline Slagboom P, Boomsma DI, Heijmans BT. [Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs](#). *Aging Cell*, 11:694-703, 2012

Epigenetica: veranderingen in genfunctie zonder wijzigingen in de DNA-sequentie

Epigenetica is het vakgebied binnen de genetica dat de invloed bestudeert van de veranderingen in genfunctie die optreden zonder dat er sprake is van wijzigingen in de DNA-sequentie (de volgorde van de baseparen). De epigenetica beschrijft modificaties van het DNA die ingrijpende effecten kunnen hebben op de genexpressie en daarmee op kenmerken als gewicht, lengte of aanleg voor bepaalde aandoeningen. Wat er dan gebeurt, is dat er soms aan een van de vier DNA-letters – aan de C, die staat voor de chemische stof cytosine – een methylgroep (CH₃) wordt toegevoegd. Als er genoeg cytosineletters in het gen gemethyleerd worden, neemt de expressie van dat gen af of wordt deze zelfs helemaal stil gelegd. Dit is een normaal proces en een van de voornaamste manieren waarop de genexpressie wordt gereguleerd. Niet alle genen functioneren natuurlijk voortdurend in alle weefsels. Als dat zo was zouden alle weefsels er hetzelfde uitzien. Ontwikkeling en veroudering zijn het gevolg van de differentiële expressie van de genen in de verschillende weefsels door het leven heen: sommige genen worden 'ingeschakeld' en andere juist weer 'uitgeschakeld'. De epigenetica is daarom ook interessant, omdat het een mogelijke verklaring biedt voor de verschillen die we soms tussen eeneiige tweelingen zien en die voor sommige eigenschappen toenemen als tweelingen ouder worden. Bij deze studie werd naar epigenetische processen gekeken bij 230 monozygote (MZ) tweelingparen tussen de 18 en 90 jaar oud. Er werd gekeken naar DNA methylation in een aantal genen waarvan wordt verondersteld dat ze veelvoorkomende ziekten beïnvloeden. Voor bijna alle genen vonden we dat DNA methylation meer voorkwam bij oudere dan bij jongere deelnemers. Bovendien waren de verschillen binnen tweelingparen groter bij oudere MZ-paren. Er waren echter ook oudere MZ-paren die zeer veel op elkaar bleven lijken (dit bleek zowel uit de cross-sectionale als uit de longitudinale resultaten).

50. Ehli EA, Abdellaoui A, Hu Y, Hottenga JJ, Kattenberg M, Beijsterveldt CEM van, Bartels M, Althoff RR, Xiao XJ, Scheet P, Geus EJC de, Hudziak JJ, Boomsma DI, Davies GE. [De novo and inherited CNVs in MZ twin pairs selected for discordance and concordance on Attention Problems](#). *European Journal of Human Genetics*, 20:1037-1043, 2012

Copy Number Variations bij kinderen met een aandachtsstoornis

Identieke tweelingen kunnen subtiele verschillen in hun DNA-sequenties hebben die samenhangen met verschillen in eigenschappen zoals bijvoorbeeld ADHD en daarmee een verklaring vormen voor het feit dat eeneiige tweelingen kunnen verschillen in eigenschappen die (sterk) erfelijk bepaald zijn. NTR-onderzoekers keken naar zogenaamde DNA-copy number variations (CNVs). Deze CNVs zijn stukjes DNA die een variabel aantal keren aanwezig zijn op een chromosoom en de werking van verschillende genen kunnen beïnvloeden. CNVs leveren daarmee een belangrijke bijdrage aan de genetische variatie. De onderzoekers bekeken of CNVs vaker voorkwamen bij kinderen met een aandachtsstoornis en of ze verschilden binnen eeneiige tweelingparen waarvan een van de twee kinderen een aandachtsstoornis had en het andere kind niet.

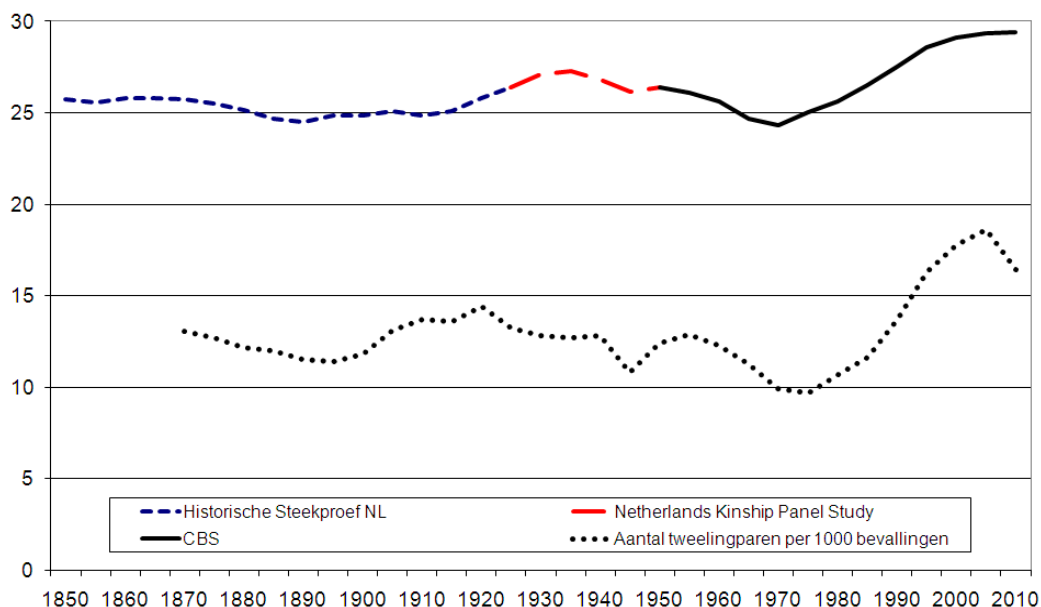
Genetische analyses lieten op de chromosomen 4 en 17 verschillen zien binnen eeneiige tweelingparen. Bovendien hadden kinderen met een aandachtsstoornis gemiddeld grotere CNVs verspreid over het genoom. Deze studie bevestigt dat CNVs onze aandacht waard zijn. Het is opmerkelijk dat er sterke aanwijzingen zijn uit andere onderzoeken dat de plekken in het DNA waar wij verschillen binnen tweelingparen zien, betrokken zijn bij allerlei psychiatrische aandoeningen. Meer onderzoek is nodig om te begrijpen hoe CNVs de kans op ADHD verhogen en hoe vaak deze genetische verschillen bij identieke tweelingparen voorkomen. Deze bevindingen kunnen ons in de toekomst mogelijk in staat stellen om risico's voor aandachtsproblemen bij kinderen vroegtijdig te identificeren.

51. Glasner TJ, van Beijsterveldt CE, Willemsen G, Boomsma DI. [Meerlinggeboorten in Nederland](#). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157:A5962, 2013

Meerlinggeboorten in Nederland

Het aantal tweelinggeboorten is sinds 2005 met meer dan 10% gedaald. Met name het aantal twee-eiige tweelingen neemt sinds enkele jaren sterk af. De belangrijkste oorzaak van deze ontwikkeling is de daling van het aantal tweelingzwangerschappen na in-vitro fertilisatie (IVF) en andere

vruchtbaarheidsbehandelingen. Doordat de kans op een succesvolle zwangerschap na IVF sinds de invoering van deze technieken in de jaren 80 sterk is verbeterd, kiezen artsen er steeds vaker voor om slechts een embryo terug te plaatsen in de baarmoeder, terwijl eerder juist meerdere embryo's werden geplaatst om de kans van slagen te verhogen. Het aantal twee- en drielingzwangerschappen steeg in de jaren 90 dan ook met meer dan 30 procent. Naast de invloed van vruchtbaarheids-behandelingen speelde ook de gestegen leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind kregen een rol. De kans op het krijgen van een tweeling is voor moeders ouder dan 35 jaar naar schatting twee en een half keer zo hoog als voor moeders jonger dan 25 jaar. In de figuur op de volgende pagina geeft de bovenste lijn weer op welke leeftijd Nederlandse moeders gemiddeld hun eerste kind krijgen en kregen. Deze gegevens komen uit verschillende historische en meer recente onderzoeken. Daaronder staat aangegeven hoeveel tweelingparen (per 1000 bevallingen) er sinds ongeveer 1860 worden geboren.



In de figuur is te zien dat bijvoorbeeld in het jaar 2000 ongeveer achttien op de duizend bevallingen een tweelingbevalling was, wat betekent dat in dat jaar iets meer dan 1 op de 30 pasgeborenen kinderen deel uitmaakte van een twee- of meerling. In 1970 was minder dan 1 op de 50 pasgeborenen deel van een twee- of meerling. In diezelfde jaren lag de gemiddelde leeftijd van de moeders bij de geboorte van hun eerste kind op 29,1 (2000) en 24,3 (1970) jaar.

In de afgelopen 20 jaren is er, naast de fluctuaties in het aantal twee-eiige paren (de meeste kinderen die worden geboren na IVF zijn twee-eiig), een lichte stijging van het aantal eeneiige tweelingen te zien. In de periode 1993-2012 lag het aantal eeneiige tweelingen gemiddeld op 5,3 per 1000 bevallingen, terwijl dit 3,9 was in de periode 1904-1992. Over de oorzaken van het ontstaan van eeneiige tweelingen is weinig bekend. Tot nu toe wordt ervan uitgegaan dat het hierbij min of meer om een toevallige gebeurtenis gaat, mits de zwangerschap op natuurlijke wijze is ontstaan. Er zijn echter aanwijzingen dat ook de kans op het krijgen van een eeneiige tweeling toeneemt na ovulatie-inductie en na IVF. Ook nieuwere vormen van vruchtbaarheids-behandelingen, vooral intracytoplasmatische sperminjectie (ICSI), zijn in verband gebracht met meer eeneiige tweelingen. Het risico op doodgeboorte of zuigelingensterfte is nog steeds groter bij meerling-zwangerschappen dan bij eenling-zwangerschappen en ook worden tweelingen en vooral hogere meerlingen gemiddeld enkele weken eerder geboren dan eenlingen. Gelukkig blijkt uit het onderzoek van het NTR dat de meeste meerlingen hun groeiachterstand in de loop van hun jeugd zonder schade inhalen.

52. Abdellaoui A, Hottenga JJ, Xiao X, Scheet P, Ehli EA, Davies GE, Hudziak JJ, Smit DJA, Bartels M, Willemsen G, Brooks A, Sullivan PF, Smit JH, de Geus EJC, Penninx BWJH, Boomsma DI. [Association Between Autozygosity and Major Depression: Stratification Due to Religious Assortment](#). *Behavior Genetics*, 43:455-67 (zie ook Abdellaoui A et al. Population structure, migration, and diversifying selection in the Netherlands. *European Journal of Human Genetics*, 21: 1277-1285

Genetische verschillen tussen bevolkingsgroepen in Nederland

In hun onderzoek naar genetische varianten die bijdragen aan het ontstaan van depressie ontdekten de onderzoekers van het NTR dat het belangrijk is om rekening te houden met in Nederland aanwezige genetische verschillen tussen bevolkingsgroepen die terug gaan op oude demografische trends. De grootste genetische verschillen binnen Nederland worden gezien tussen Noord- en Zuid-Nederlanders. Deze verschillen zijn hoogstwaarschijnlijk in stand gehouden zijn door de relatief sterke segregatie van het katholieke zuiden en protestantse noorden gedurende de laatste eeuwen. In de afgelopen 50 jaar is in Nederland een grote toename te zien van het aantal mensen dat niet langer actief gelovig is. Zij huwen vaker dan de religieuze groepen met een partner die van verder weg komt en die niet dezelfde genetische achtergrond heeft als hun eigen voorouders. Hierdoor hebben niet-gelovigen significant meer genetische variatie dan katholieken of protestanten. Dit blijkt gevolgen te hebben voor genetische studies naar eigenschappen die met religie samenhangen.

Als voorbeeld laten de onderzoekers zien dat een studie naar de effecten van genetische varianten, waarbij dezelfde genetische variant van beide ouders wordt geërfd (het nageslacht is dan homozygoot), de indruk kan wekken dat homozygote varianten samenhangen met depressie. Deze observatie kan echter verklaard kan worden doordat religieuze mensen gemiddeld minder depressief zijn en vaker drager zijn van homozygote varianten, omdat ze meer verre voorouders met elkaar delen dan niet-religieuze mensen.

Dit soort studies worden gedaan door een groot gedeelte van het genoom in kaart te brengen en vervolgens het aantal homozygote varianten te vergelijken tussen verschillende groepen. Wij laten zien dat je bij dat soort studies rekening moet houden met historische en sociale factoren die ervoor kunnen zorgen dat er genetische verschillen ontstaan tussen groepen die in feite niks met de ziekte te maken hebben.

53. L. Ligthart, J.J. Hottenga, C.M. Lewis, A.E. Farmer, I.W. Craig, G. Breen, G. Willemsen, J.M. Vink, C.M. Middeldorp, E.M. Byrne, A.C. Heath, P.A.F. Madden, M.L. Pergadia, G.W. Montgomery, N.G. Martin, B.W.J.H. Penninx, P. McGuffin, D.I. Boomsma and D.R. Nyholt. [Genetic risk score analysis indicates migraine with and without comorbid depression are genetically different disorders](#). *Human Genetics*, 133(2): 173-186, 2014

Migraine én depressie genetisch gezien andere aandoening dan migraine

Mensen met migraine hebben vaker dan gemiddeld een depressie. Daarom werd altijd vermoed dat ernstige migraine ertoe leidt dat mensen depressief worden. Dat is een redelijke veronderstelling, want ernstige migraine is een aandoening met grote invloed op het dagelijks functioneren. Wat echter pleitte tegen deze verklaring is dat mensen met depressie ook vaker dan anderen last krijgen van migraine. Om te onderzoeken hoe het verband tussen migraine en depressie te verklaren is, werd gekeken naar het "genetische profiel" van mensen met migraine en depressie. Zo'n profiel kan worden geschat op basis van grote studies naar risicogenen voor migraine. Als migraine inderdaad depressie veroorzaakt zou je verwachten dat het hebben van "migraine-genen" ervoor zorgt dat je een grotere kans hebt om depressief te worden.

De uitkomsten waren verrassend. Mensen die zowel migraine als depressie hadden leken genetisch gezien niet op mensen met alleen migraine. Wel vertoonden ze sterke genetische overeenkomsten met mensen met een depressie. Dit onderzoek vindt dus dat het hebben van migraine-genen niet je kans op een depressie verhoogt, het hebben van depressie-genen zorgt er juist voor dat je een grotere kans hebt om migraine te krijgen. Met andere woorden, het lijkt het erop dat mensen die depressief zijn, migraine

kunnen krijgen als bijverschijnsel van de depressie.

Hoewel migraine die samengaat met depressie dezelfde kenmerken heeft als gewone migraine, lijkt het genetisch gezien dus een andere aandoening te zijn. Mogelijk kan dit inzicht in de toekomst bijdragen aan een meer gerichte behandeling van de klachten.

54. Benke KS, Nivard MG, Velders FP, Walters RK, Scheet PA, Xiao X, Ehli EA, Palmer LJ, Whitehouse AJO, Verhulst FC, Jaddoe VW, Rivadeneira F, Groen-Blokhuis MM, van Beijsterveldt CEM, Davies GE, Hudziak JJ, Lubke GH, Boomsma DI, Pennell CE, Tiemeier H, Middeldorp CM for the EAGLE consortium. [Genome-wide Association Meta-analysis of Preschool Internalizing Problems](#). *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry*, 53: 667-676, 2014

Angstig en teruggetrokken gedrag bij driejarigen

In dit artikel worden de resultaten beschreven van de eerste speurtocht bij kinderen naar genen die problemen beïnvloeden die te maken hebben met angstig en teruggetrokken gedrag ('internaliserende' problemen). Er werd gekeken naar een groot aantal genetische varianten die verspreid liggen over het hele genoom en gezocht naar associatie van die varianten met internaliserende problemen bij driejarigen. Voor dit project zijn gegevens gebruikt van kinderen uit het Raine onderzoek (Australië), Generation R uit Rotterdam en het Nederlands Tweelingen Register. Analyses van alle varianten gezamenlijk lieten zien dat ze minimaal 15% van de genetische variantie verklaren. De effecten van de afzonderlijke varianten waren te klein om in deze groepen van kinderen te detecteren. Daarvoor zijn nog grotere groepen kinderen nodig. Een tweede belangrijke bevinding is dat alle genetische varianten waarvan in eerdere studies was gevonden dat zij van invloed zijn op andere (kinder)psychiatrische aandoeningen zoals ADHD of schizofrenie, gemeenschappelijk ook bij internaliserende problemen op deze jonge leeftijd al een significant signaal lieten zien. Dit sluit aan bij eerdere studies die ook vonden dat verschillende psychiatrische stoornissen door dezelfde genetische varianten worden beïnvloed.

55. van Beijsterveldt CE, Overbeek LI, Rozendaal L, McMaster MT, Glasner TJ, Bartels M, Vink JM, Martin NG, Dolan CV, Boomsma DI. [Chorionicity and Heritability Estimates from Twin Studies: The Prenatal Environment of Twins and Their Resemblance Across a Large Number of Traits](#). *Behavior Genetics*, 46(3):304-314, 2016

Monochoriale en dichoriale tweelingen

Er zijn drie soorten eeneiige (monozygote, ofwel MZ) tweelingen:

- 1) MZ-tweelingen die samen één binnen- en één buitenvlies hebben gedeeld tijdens de zwangerschap
- 2) MZ-tweelingen die samen één buitenvlies (één placenta) hebben gedeeld, maar ieder een eigen vruchtzak hebben gehad
- 3) MZ-tweelingen die ieder een eigen buitenvlies (twee placenta's) en eigen vruchtzak hebben gehad (net zoals twee-eiige tweelingen). Het delen van een buitenvlies wordt ook wel monochoriaal genoemd en het hebben van twee buitenvliezen dichoriaal. Sommige onderzoekers menen dat MZ-tweelingen meer op elkaar lijken omdat ze tijdens de zwangerschap samen de buitenste vlies (en de placenta) hebben gedeeld, waardoor hun prenatale omstandigheden meer gelijk zijn dan bij tweelingen die ieder een eigen vlies hebben gehad. Maar klopt dit? Om dit te onderzoeken hebben we voor 66 eigenschappen onderzocht of MZ-tweelingen die samen een buitenvlies gedeeld hebben (monochoriaal) meer op elkaar lijken dan MZ-tweelingen die ieder in een aparte vlies (dichoriaal) hebben gezeten. Dankzij de toestemming van duizenden moeders hebben we voor meer dan 9000 NTR-tweelingparen een koppeling kunnen maken met de gegevens uit de database van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Hierdoor hebben we informatie verkregen over het aantal vliezen dat tweelingen hebben gedeeld tijdens de zwangerschap, zoals beoordeeld door de patholoog anatoom. Vervolgens hebben we onderzocht of monochoriale MZ-tweelingen meer op elkaar lijken dan dichoriale MZ-tweelingen voor verschillende eigenschappen zoals, gewicht, lengte, motorische mijlpalen, probleemgedrag, cognitief functioneren, welzijn en persoonlijkheid. Voor slechts enkele eigenschappen

zijn er verschillen gevonden tussen monochoriale en dichoriale MZ-tweelingen. Monochoriale tweelingen lijken juist minder op elkaar wat betreft geboortegewicht en enkele eigenschappen die hiermee sterk samenhangen (zoals gewicht en lengte bij jonge kinderen). Voor slechts drie eigenschappen vonden we dat monochoriale tweelingen iets meer op elkaar lijken dan dichoriale tweelingen. Onze conclusie is dat voor de meeste eigenschappen monochoriale en dichoriale tweelingen evenveel op elkaar lijken. Voor de methodologen onder ons: de veronderstelling dat de prenatale omgeving van monochoriale en dichoriale MZ-tweelingen gelijk is, is grotendeels houdbaar.

56. Swagerman, S.C., van Bergen, E., Dolan, C., de Geus, E.J.C., Koenis, M.M.G., Hulshoff Pol, H.E., Boomsma, D.I. [Genetic transmission of reading ability](#). *Brain and Language*, Article in Press

Lezen: zo ouder, zo kind?

Mensen met dyslexie lezen extreem traag en hebben meestal ook moeite met spellen. Een derde van de kinderen met een dyslectische ouder heeft later leesproblemen. Andersom hebben snel lezende ouders dikwijls snel lezende kinderen. Hoe komt dat?

Over het algemeen zie je dat kinderen van goed lezende ouders opgroeien met vollere boekenkasten thuis, ze hun ouders vaker zien lezen en ze vaker worden voorgelezen. Gemiddeld genomen wordt het lezen bij kinderen van dyslectische ouders minder gestimuleerd. Je zou nu kunnen denken dat het allemaal komt door de opvoeding. Maar let op, we weten ook dat leesvaardigheid behoorlijk erfelijk is: 75% van de verschillen tussen kinderen kan worden toegeschreven aan genetische verschillen.

Ruim 400 gezinnen met tweelingen, andere broers en zussen en hun ouders gaven we een leeskaart met rijen woorden. Ze kregen één minuut de tijd om zoveel mogelijk woorden op te lezen. De leesvaardigheid van gezinsleden leek inderdaad redelijk op elkaar. En nu de hamvraag: lijken ouders en kinderen op elkaar door genen of opvoeding? Het antwoord op die vraag is: door de genen!

Het lijkt er dus op dat kinderen die veel woorden voorgelezen daar niet betere lezers van worden. Hoef je daarom je kroost niet meer voor te lezen? Nee, want voorlezen is goed voor de taalontwikkeling en schept een warme band tussen ouder en kind, en het is gewoon gezellig!

Reviews tweelingonderzoek (alle artikelen zijn beschikbaar op www.tweelingenregister.org):

- J van Dongen, EP Slagboom, HHM Draisma, NG Martin, DI Boomsma. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nature Reviews Genetics*, 13:640-53, 2012
- Zwijnenburg PJ, Meijers-Heijboer H, Boomsma DI. Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. *American Journal of Medical Genetics B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B:1134-1149, 2010
- Franić S, Middeldorp CM, Dolan CV, Ligthart L, Boomsma DI. Childhood and adolescent anxiety and depression: beyond heritability. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:820-829, 2010
- Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW. Dizygotic twinning. *Human Reproduction Update*, 14:37-47, 2008
- Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Human Brain Mapping*, 28:464-473, 2007
- Grootheest DS van, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, 8:450-458, 2005
- Middeldorp CM, Cath DC, Van Dyck R, Boomsma DI. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychological Medicine*, 35:611-624, 2005
- Ijzerman RG, Boomsma DI, Stehouwer CD. Intrauterine environmental and genetic influences on the association between birthweight and cardiovascular risk factors: studies in twins as a means of testing the fetal origins hypothesis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 19(S1):10-14, 2005
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nature Review Genetics*, 3:872-882, 2002