

Nederlandse samenvatting

Een studie naar cognitie in pre-adolescente tweelingen

Woordenlijst

constructen eigenschappen die niet direct zichtbaar en dus niet direct te meten zijn
culturele transmissie ouders geven omgeving door aan hun kinderen
endohentotype een deelcomponent of –element die bijdraagt aan de variabiliteit van een trek waar veel genen bij betrokken zijn

endofenotypering het bestuderen van cognitieve deelcomponenten of –elementen (dit kunnen ook fysiologische eigenschappen zijn) die bijdragen aan de variabiliteit van trekken waar zeer veel genen bij zijn betrokken zoals intelligentie

fenotypische selectie actieve partnerselectie: partners kiezen elkaar uit gebaseerd op elkaars intelligentie of een eigenschap die daar aan gerelateerd is

genetische transmissie ouders geven genen door aan hun kinderen

gen-omgevingsinteractie mensen met een bepaald genotype zijn meer kwetsbaar voor een bepaalde omgeving

kortetermijngeheugen het vermogen om informatie voor een korte periode te onthouden in de afwezigheid van andere aandachtvragende cognitieve processen

partnerselectie mensen gaan actief of passief op zoek naar een partner met dezelfde dan wel tegenovergestelde eigenschappen

passieve GE-correlatie ouders geven passief ervaringen door aan hun kinderen die gecorreleerd zijn met hun eigen genetische eigenschappen: ouders die intelligent zijn, geven intelligentie via hun genen door aan hun kinderen, maar door hun intelligentie zouden ze ook een omgeving kunnen creëren die de intelligentie van hun kinderen stimuleert

psychometrisch IQ intelligentie bepaald met behulp van een intelligentietest

selectieve aandacht het besteden van aandacht aan relevante stimuli in de aanwezigheid van afleidende stimuli

sociale homogeniteit passieve partnerselectie: partners ontmoeten elkaar in een omgeving die gecorreleerd is met intelligentie

stimulus incongruentie effecten verlies van tijd en/ of accuratesse als gevolg van conflicterende stimuli

test-hertest onderzoek een onderzoeksopzet om de stabiliteit van een test over de tijd te bepalen. Als uit een test twee tot drie weken na afname iets heel anders komt, is de test niet betrouwbaar

unieke omgevingseffecten omgevingseffecten die niet hetzelfde zijn voor kinderen die in hetzelfde gezin opgroeien

verwerkingssnelheid de tijd die nodig is om bepaalde informatie te verwerken

werkgeheugen het systeem dat nodig is om simultaan informatie op te slaan en te bewerken

In mijn proefschrift heb ik de eerste fase beschreven van een longitudinale tweelingstudie naar cognitie, hersenstructuur en hormoonwaarden gedurende de adolescentie. De data zijn verzameld in negen jaar oude tweelingen en hun negen tot veertien jaar oude broers en zussen die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Dit proefschrift behandelt de resultaten van het cognitieonderzoek en de relatie tussen cognitieve parameters en hersenstructuur. Hieronder worden de bevindingen van de voorgaande hoofdstukken samengevat en besproken.

Hoofdstuk 2: Endofenotypen voor intelligentie in kinderen

Hoofdstuk 2 beschrijft een onderzoek waarin een strategie wordt aangereikt voor het vinden van genen die verschillen in intelligentie tussen kinderen veroorzaken. Uit eerder onderzoek is gebleken dat verschillen in intelligentie voor een groot gedeelte worden veroorzaakt door verschillen in genotype. Voor kinderen is dat voor 25-50% het geval en voor volwassenen voor zo'n 70%. Tot op heden is het echter nog niet gelukt genen aan te wijzen die betrokken zijn bij verschillen in intelligentie in de algemene populatie. Een mogelijk reden hiervoor is dat bij intelligentie zoveel genen zijn betrokken, dat ieder gen maar een klein effect sorteert. Hierdoor zijn deze genen moeilijk op te sporen. Een manier om dit probleem te ondervangen, is het concept van intelligentie op te delen in componenten die bijdragen aan intelligentie. Hierbij moet men bijvoorbeeld denken aan geheugen en reactiesnelheid. De achterliggende aanname hiervoor is dat hoe beter het geheugen en / of hoe hoger de reactiesnelheid is, hoe intelligenter de persoon is. Als een kleinere set genen bijdraagt aan verschillen in deze eigenschappen, is het mogelijk dat genen voor deze eigenschappen makkelijker op te sporen zijn. Deze strategie heet *endofenotypering*. In hoofdstuk 2 worden een aantal *endofenotypen* onderzocht op hun bruikbaarheid in genonderzoek naar intelligentieverschillen in kinderen.

In volwassenen is er al een kleine verzameling van endofenotypen voor intelligentie beschikbaar. In kinderen is er minder bekend over de bruikbaarheid van deze cognitieve maten als endofenotypen voor intelligentie. Hoofdstuk 2 heeft voor toekomstige genetische studies in kinderen en adolescenten veelbelovende endofenotypen voor intelligentie geïdentificeerd. De cognitieve taken zijn gekozen op basis van een voor volwassenen al beschikbare verzameling van endofenotypen voor intelligentie en omvatten de domeinen *werkgeheugen*, *verwerkingssnelheid* en *selectieve aandacht*.

In kinderen en adolescenten is de verzameling taken afgenomen in een *test-hertest onderzoek*. Vervolgens is de relatie van deze taken tot intelligentie onderzocht. De testbatterij bestond uit de 'n-back task' (2 en 3 terug; voor werkgeheugen), de Eriksen flanker taak (voor selectieve aandacht) en de π -inspectie taak (voor verwerkingssnelheid). In kinderen waren alle test-hertest correlaties 0,60 of hoger, behalve voor accuratesse en *stimulus incongruentie effecten* gemeten met de flanker taak. Voor adolescenten gold hetzelfde, met uitzondering van de 2-back ($r = 0,16$) en de π -inspectie taak ($r = 0,58$). In zowel kinderen als adolescenten waren prestaties op de n-back significant gerelateerd aan IQ: betere prestaties op de n-back waren gerelateerd aan hogere IQ scores. Tevens werd gevonden dat alleen in kinderen reactiesnelheid op de congruente en incongruente sessies van de flanker significant gerelateerd was aan IQ: hoe langer de reactietijd, hoe lager het IQ. Daarnaast bleken, zowel in kinderen als adolescenten, incongruentie effecten op reactietijd, accuratesse gedurende de congruente en incongruente sessies, en ook de incongruentie effecten op accuratesse niet gerelateerd aan IQ. Ten slotte was inspectietijd in kinderen, maar niet in adolescenten, gerelateerd aan IQ: hoe korter de inspectietijd, hoe hoger het IQ.

Hiermee lijkt werkgeheugen in kinderen en adolescenten geschikt als endofenotype voor intelligentie: het kan betrouwbaar gemeten worden met de n-back taak en correleert met intelligentie. In kinderen en adolescenten is verwerkingssnelheid geen optimaal endofenotype voor intelligentie. Als verwerkingssnelheid gecorrigeerd wordt voor werkgeheugen, is er slechts een kleine bijdrage aan de variabiliteit in intelligentie. In geen van beide leeftijdsgroepen is selectieve aandacht, tenminste zoals gemeten aan de hand van incongruentie-effecten op reactietijd en accuratesse op de flanker taak, geschikt als endofenotype voor intelligentie.

Tabel 1 Erfelijkheid van cognitieve maten

Maat	erfelijkheid
IQ (Raven) ^a	0,67
IQ (WISC-III) ^a	0,75
Leesvaardigheid (OMRT) ^a	0,83
Verbaal IQ (WISC-III) ^b	0,81
Verbaal begrip (WISC-III) ^a	0,79
Perceptuele organisatie (WISC-III) ^a	0,56
Verwerkingssnelheid (WISC-III) ^a	0,58
Verbaal leren (AVLT) ^b :	0,46
Leersnelheid ^c	0,43
Vergeetsnelheid ^c	0,20*
Lettervloeiendheid (COWA) ^b	0,40
Categorievloeiendheid (COWA) ^b	0,29
Verbaal STM (DSF) ^a	0,47
Visuospatieel STM (Corsi) ^a	0,47
Verbaal WM (DSB) ^a	0,35
Visuospatieel WM (2-back) ^a	0,47

Voetnoot. tussen haakjes de gebruikte testen, WISC = Wechsler intelligentie schalen voor kinderen; OMRT = één minuut leestest; AVLT = auditieve verbale leertaak; COWA = gecontroleerde mondelinge woordassociatie; DSF = cijferreeksen vooruit; DSB = cijferreeksen achteruit; *erfelijkheid alleen voor tweelingen, voor broers en zussen 0,30; ^agebaseerd op data-analyse in dit proefschrift; ^bHoekstra et al., (in revisie); ^cVan Soelen et al. (in revisie)

Hoofdstuk 3: De genetische structuur van geheugen

In hoofdstuk 3 en 4 wordt de erfelijkheid van verscheidene cognitieve maten onderzocht. In tabel 1 staan de erfelijkheidsschattingen voor deze maten en *psychometrisch IQ* weergegeven, gebaseerd op de analyses in dit proefschrift en gepubliceerd door anderen op grond van deze longitudinale studie. Erfelijkheidsschattingen varieerden tussen 0,20 en 0,83. Dus verschillen tussen mensen in prestatie op deze cognitieve taken werden voor 20-

83% verklaard door verschillen in genotype. De hoogste erfelijkheidsschattingen werden gevonden voor IQ (totaal en verbaal) en leesvaardigheid.

In hoofdstuk 3 werd de oorsprong van de samenhang tussen werkgeheugen (WM) en kortetermijngeheugen (STM) bestudeerd door in een ontwikkelingsstudie de genetische en de omgevingsrelaties tussen verbaal en visuospatieel WM en STM te onderzoeken. Wordt de samenhang verklaard doordat er genen zijn die zowel STM als WM beïnvloeden, zijn er omgevingsinvloeden die op beide eigenschappen invloed uitoefenen, of wordt de samenhang verklaard door een combinatie van genen en omgevingsinvloeden? Verder is er in deze studie gekeken of de invloeden van genen en omgeving veranderen gedurende de loop van de ontwikkeling.

Ondanks dat veel studies op het gebied van individuele verschillen zich gericht hebben op WM en STM in zowel volwassenen als kinderen, is de mate waarin verbaal en visuospatieel WM en STM verschillende of dezelfde constructen meten nog onduidelijk. Daarnaast is onduidelijk hoe de relatie tussen WM en STM gedurende de ontwikkeling verloopt. Deze vragen zijn beantwoord door WM en STM te bestuderen in de negenjarige tweelingen en hun broers en zussen en in een cohort van 186 families van jongvolwassen tweelingen en hun broers en zussen. Daarvoor zijn de Corsi blokkentaak, de 'n-back' taak en cijferreeksen voor- en achteruit afgenomen.

In het jong-volwassen cohort werd de relatie tussen de vier variabelen het best beschreven door een model bestaande uit twee gecorreleerde factoren die alle genetische variatie verklaarden (één voor verbaal en één voor visuospatieel geheugen) en een specifieke omgevingsfactor voor iedere variabele. Dus twee groepen van genen zijn verantwoordelijk voor de samenhang tussen verbaal en visuospatieel WM en STM: één groep van genen beïnvloedt verbaal geheugen en één groep beïnvloedt visuospatieel geheugen. Deze twee groepen genen hangen met elkaar samen. Ook in het kindercohort werd de samenhang tussen verbaal en visuospatieel WM en STM verklaard door een genetische factor voor verbaal en een genetische factor voor visuospatieel geheugen. Desondanks lieten de resultaten van de kinderen ten opzichte van het jong volwassenen cohort ook significante verschillen in de genetische structuur zien: in kinderen werden STM en WM ook beïnvloed door specifieke genetische factoren. Dus bij kinderen spelen ook genen een rol die elk van de vier geheugen maten afzonderlijk beïnvloeden. Gezien vanuit een genetisch standpunt, kan men zeggen dat STM en WM deel uitmaken van eenzelfde

systeem, en dat verbale en visuospatieële informatie door gedeeltelijk overlappende geheugenpaden worden verwerkt. Bovendien verdwijnen genetische factoren die specifiek zijn voor bepaalde eigenschappen in de loop van de ontwikkeling.

Hoofdstuk 4: De genetische structuur van leesvaardigheid

Hoofdstuk 4 onderzocht de genetische relatie tussen leesvaardigheid, intelligentie en verbaal en visuospatieel WM en STM. Intelligentie werd gemeten met behulp van de Wechsler Intelligentie Schalen voor Kinderen (WISC). Als maat voor leesvaardigheid werd prestatie op de één minuut leestaak gebruikt. Als maat voor verbaal en visuospatieel WM en STM werden de geheugentaken beschreven in hoofdstuk 3 gebruikt.

De relatie tussen leesvaardigheid en intelligentie is aangetoond in groepen kinderen met en zonder leesproblemen. De relatie tussen leesproblemen en geheugen is echter nog onderwerp van discussie. Literatuur over de genetische relatie tussen geheugen en leesvaardigheid is zeldzaam. Als de herkomst van de relatie tussen intelligentie, geheugen en leesvaardigheid wordt gevonden, geeft dit duidelijkheid of geheugen- en intelligentieproblemen in kinderen met leesvaardigheidproblemen een teken zijn van de ernst van de leesproblemen of slechts een symptoom van de leesproblemen op zichzelf.

De geobserveerde correlatie tussen leesvaardigheid en intelligentie was ,42 en tussen leesvaardigheid en de geheugenmaten varieerde deze tussen de 0,24 en de 0,44. De geobserveerde correlaties tussen IQ, STM, WM en leesvaardigheid werden geheel verklaard door genen: genen zorgen ervoor dat IQ, STM, WM en leesvaardigheid met elkaar samenhangen, omgevingsinvloeden spelen geen rol in deze samenhang. Het model dat de onderlinge relaties het beste verklaarde, bestond uit een gedeelde genetische factor voor alle variabelen; een gedeelde genetische factor voor visuospatieel STM en verbaal en visuospatieel WM; een gedeelde genetische factor voor verbaal geheugen en leesvaardigheid; een specifieke genetische factor voor visuospatieel WM; en een specifieke genetische factor voor leesvaardigheid. De specifieke genetische factor verklaarde ongeveer de helft van de genetische variantie. In andere woorden, de helft van de genetische verschillen die gevonden werden voor leesvaardigheid, waren ook van invloed op IQ, WM en STM. De andere helft van de genetische verschillen in leesvaardigheid waren alleen van invloed op leesvaardigheid.

Deze studie toont aan dat leesvaardigheid is gerelateerd aan intelligentie, WM en STM en dat deze relatie volledig gemedieerd wordt door genetische invloeden: er is een set genetische factoren die leesvaardigheid en intelligentie, WM en STM beïnvloedt en een set genen die alleen leesvaardigheid en verbaal geheugen beïnvloedt. Dit suggereert dat er ten minste drie groepen kinderen zijn met leesvaardigheidproblemen: kinderen die minder intelligent zijn en daardoor meer moeite hebben met lezen; kinderen die gemiddeld of hoger scoren op een IQ-test, maar problemen hebben met verbaal geheugen en daardoor ook problemen met lezen ondervinden; en tenslotte kinderen met een lager IQ en problemen met verbaal geheugen. Deze groep kinderen ondervindt de meeste leesproblemen.

Hoofdstuk 5: Intelligentie

In hoofdstuk 5 werd de aanwezigheid van *partnerselectie*, *gen-omgevingsinteractie* (GE-interactie) en de erfelijkheid van intelligentie bij kinderen onderzocht door gebruik te maken van een studieopzet die bestond uit 9-jarige tweelingenparen, hun broers en zussen en hun ouders. Met behulp van deze onderzoeksopzet konden *culturele* en *genetische transmissie* worden bestudeerd terwijl er rekening gehouden werd met gelijkenis tussen partners (de ouders van de tweelingen). Twee concurrerende hypothesen over de herkomst van partnergelijkenis werden geëvalueerd: *sociale homogeniteit* en *fenotypische selectie*. De gevolgen van deze twee typen van partnerselectie voor de erfelijkheidsschatting van intelligentie werden ook onderzocht. Intelligentie werd gemeten met behulp van de Raven IQ test in zowel de ouders als de kinderen.

De correlatie voor Raven IQ tussen de partners was 0,33, de correlatie tussen de eeneiige tweelingparen 0,63 en de correlaties tussen de twee-eiige tweelingparen, tussen tweelinghelften en broer/zus en tussen ouders en kinderen varieerden tussen 0,25 en 0,38. Een model met alleen genetische effecten en *unieke omgevingseffecten* verklaarde de correlatie tussen de familieleden het beste: verschillen in intelligentie worden verklaard door verschillen in genen en omgevingsinvloeden die voor ieder lid van een gezin uniek zijn. Verder bleek dat partners elkaar uitkiezen op grond van elkaars intelligentieniveau of een eigenschap die daaraan gerelateerd is.

Daarnaast liet het onderzoek zien dat ouders intelligentie niet via de omgeving aan hun kinderen doorgaven, maar alleen via de genen: culturele transmissie droeg niet significant bij aan verschillen in intelligentie. Doordat culturele transmissie afwezig is, is er

ook geen sprake van *passieve gen-omgevingscorrelatie* (GE-correlatie). De studieopzet van dit hoofdstuk was niet geschikt om reactieve of actieve GE-correlatie te detecteren. Wat we echter wel weten is, dat als er sprake is van GE-correlatie, het waarschijnlijker is dat reactieve of actieve GE correlatie van belang is. Dit zou betekenen dat de rol van de ouders is beperkt tot reageren op behoeftes en interesses zoals die aangegeven worden door het kind.

Om GE-interactie te detecteren en te schatten werd in eenige tweelingen de relatie tussen de som in intelligentiescores van een tweelingpaar en het verschil tussen de scores binnen een tweelingpaar onderzocht. De schatting van de correlatie tussen de som van de intelligentiescores en het verschil daartussen was $-0,30$. Een negatieve correlatie tussen somscores en absolute verschillen in intelligentiescores suggereert dat de omgeving relatief belangrijker is om individuele verschillen te verklaren in groepen mensen met een erfelijke aanleg voor een lager IQ dan in groepen mensen met een erfelijke aanleg voor een hoger IQ.

Hoofdstuk 6: Intelligentie en hersenvolume

In de studie van hoofdstuk 6 werd onderzocht in hoeverre verschillen in hersenvolumes samenhangen met verschillen in intelligentie bij kinderen. Verder is er gekeken of deze samenhang verklaard wordt door genetische factoren die zowel hersengrootte en intelligentie beïnvloeden of door omgevingsfactoren die beide maten beïnvloeden. Daarvoor is in hoofdstuk 6 gebruik gemaakt van multivariate tweelinganalyse waarin de relatie tussen totaal hersenvolume, grijze en witte stof volume enerzijds en intelligentie (gemeten met de Raven IQ test), verbaal begrip, perceptuele organisatie en verwerkingssnelheid (alle drie gemeten met de WISC) anderzijds onderzocht werd.

De geobserveerde correlaties tussen de hersenvolumes en de intelligentiematen varieerden tussen de $0,20$ en de $0,33$. Verwerkingssnelheid en hersenvolume correleerden niet met elkaar. De relatie tussen hersenvolume en intelligentie werd volledig verklaard door genen die zowel intelligentie als hersenvolume beïnvloeden.

Als de geobserveerde correlaties tussen witte stof volume en grijze stof volume en de intelligentiematen gecorrigeerd werden voor totaal hersenvolume, verdween de relatie tussen witte en grijze stof volume en intelligentie. Dit toont aan dat er geen relatie is tussen intelligentie en globale grijze stof/witte stof verhouding.

De genetische en omgevingscorrelaties in hoofdstuk 6 geven een aanwijzing in welke richting een oorzakelijk verband tussen intelligentie en hersenvolume gezocht moet worden bij kinderen. De erfelijkheidsschattingen voor totaal hersenvolume, grijze en witte stof volume bevinden zich rond de 90%. De variabiliteit in intelligentie wordt voor ongeveer 60% door genetische variatie verklaard. Als intelligentie hersenvolume beïnvloedt, zou dit zowel in de genetische als de omgevingscorrelaties tussen de hersenvolumes en intelligentie gereflecteerd moeten worden: alle genetische en omgevingsfactoren die intelligentie beïnvloeden, zouden ook via de oorzakelijke keten hersenvolume moeten beïnvloeden. Hoofdstuk 6 toonde echter aan dat alleen de genetische correlaties tussen de hersenvolumes en intelligentie significant zijn. Feitelijk wordt 85-100% van de covariatie tussen hersenvolume en intelligentie door gedeelde genetische factoren veroorzaakt bij kinderen. Daarom is het minder waarschijnlijk dat intelligentie invloed heeft op hersenvolume. Meer waarschijnlijk is dat grotere hersenvolumes leiden tot een hogere intelligentie, of dat er genen zijn die zowel hersenvolume als intelligentie beïnvloeden (pleiotropie).

Hoofdstuk 7: Scheiding van tweelingparen in het basisonderwijs

Op dit moment is nog nauwelijks onderzoek gedaan waarin gekeken is wat het effect is van apart naar school gaan van tweelingen in de basisschooltijd. Het is niet duidelijk of tweelingparen die gescheiden naar school gaan meer of minder probleemgedrag en betere of slechtere schoolprestaties vertonen dan tweelingparen die in dezelfde klassen naar school gaan, ondanks het feit dat het beleid van scholen vaak is om tweelingen van elkaar te scheiden. Daarom zijn in hoofdstuk 7 de korte- en langetermijneffecten van klassenscheiding van tweelingen op gedragsproblemen en schoolprestaties onderzocht. De tweelingparen kwamen uit het Nederlands Tweelingen Register. Kortetermijneffecten werden bekeken op leeftijd zeven in tweelingen die op vijfjarige leeftijd apart of samen naar school gingen, en lange termijneffecten op leeftijd twaalf in tweelingen die voor het merendeel van hun schoolperiode samen of apart naar school waren gegaan. Gedragsproblemen werden door moeders en leerkrachten op de CBCL en TRF vragenlijsten gescoord. Schoolprestaties werden gemeten aan de hand van de score op de Cito-toets.

Op leeftijd zeven 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. Alleen in het geval van de internaliserende problemen die aangegeven werden door de moeder, konden deze problemen toegeschreven worden aan de scheiding zelf en niet aan al bestaande gedragsproblemen. Op 3-jarige leeftijd. Ook op lange termijn waren er significant meer internaliserende en externaliserende problemen bij kinderen die gescheiden naar school gegaan waren ten opzichte van kinderen die samen naar school gegaan waren. Deze kunnen echter 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. Alle bevindingen laten echter slechts kleine effecten van tweelingscheiding zien. Verder zijn deze effecten op twaalfjarige leeftijd verdwenen. Er waren geen verschillen in schoolprestatie tussen tweelingen die wel en niet samen naar school gingen.