

In dit proefschrift, getiteld “**De genetica van aandacht en executief functioneren**”, zijn de genetische invloeden op aandachtsproblemen, aandacht, executief functioneren en intelligentie onderzocht. Daarnaast is gekeken naar de mate waarin aandachtsproblemen, executief functioneren en intelligentie (IQ) onderling genetisch correleren. De data voor dit onderzoek zijn verzameld in een groep tweelingen die geregistreerd staan bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR). De eerste meting vond plaats toen de kinderen 5 jaar oud waren (N = 237 tweelingparen), de tweede meting vond zeven jaar later plaats, toen ze 12 jaar oud waren (N = 177 tweelingparen). Bij de tweede meting werden ook broertjes en zusjes tussen de 8 en 15 jaar oud uitgenodigd (N = 55 broertjes/zusjes). Het tweelingdesign is een veelgebruikt onderzoeksdesign in gedragsgenetisch onderzoek. Eeneiige, of monozygote tweelingen zijn genetisch identiek terwijl twee-eiige, of dizygote tweelingen en broertjes en zusjes ongeveer de helft van hun genetisch materiaal delen. Door gebruik te maken van dit gegeven kan een onderscheid gemaakt worden tussen genetische en omgevingsgerelateerde invloeden die verschillen en overeenkomsten tussen kinderen (in bepaalde gedragingen of eigenschappen) veroorzaken. Genetische invloeden kunnen additief zijn of dominant (interactief). Omgevingsinvloeden kunnen kinderen van een gezin op elkaar doen lijken (bijvoorbeeld de opvoeding van de ouders) of kinderen van een gezin van elkaar doen verschillen (bijvoorbeeld gebeurtenissen die het ene kind wel heeft ervaren en het andere kind niet). Deze invloeden worden respectievelijk gedeelde- en unieke omgevingsinvloeden genoemd (Boomsma et al. 2002).

Aandachtsproblemen

Aandachtsproblemen werden op 5 en 12 jaar gemeten met vragenlijsten die door ouders, leerkrachten en de kinderen zelf (12 jaar) werden ingevuld. Genetische studies over leerkrachtrapportages zijn vrij zeldzaam bij 5-jarige kinderen. Hoofdstuk 3 van dit proefschrift beschrijft een genetisch onderzoek bij 5-jarige tweelingparen naar acht probleemschalen van de Teacher Report Form (TRF, Achenbach, 1991a) waaronder een

aandachtsprobleemschaal. De resultaten laten zien dat tweelingparen die bij elkaar in de klas zitten minder gedragsproblemen hebben en meer op elkaar lijken dan tweelingparen die niet bij elkaar in de klas zitten. De reden dat tweelingparen die door dezelfde leerkracht beoordeeld zijn meer op elkaar lijken heeft te maken met het feit dat leerkrachten in hun beoordelingen een eigen stijl hanteren. Sommige leerkrachten zijn bijvoorbeeld streng en vinden een kind al snel druk of ongehoorzaam terwijl een andere leerkracht ditzelfde kind als 'normaal' beschouwt. Uit de genetische analyses bleek dat individuele verschillen tussen kinderen voor de diverse probleemschalen verklaard konden worden door genetische invloeden en unieke omgevingsinvloeden. Voor aandachtsproblemen waren deze bijdragen respectievelijk 63% en 27%.

Hoofdstuk 2 gaat over een longitudinaal onderzoek naar aandachtsproblemen, zoals gerapporteerd door ouders en leerkrachten. Ouders vulden de verkorte Devereux Child Behavior Rating Scale (DCB, Spivack & Spotts, 1966) in toen hun kinderen 5 jaar oud waren, en de Child Behavior Checklist (CBCL, Achenbach, 1991b) toen de kinderen 12 jaar oud waren. Op beide meetmomenten werd door de leerkracht van de kinderen een TRF ingevuld. Individuele verschillen in aandachtsproblemen zoals gerapporteerd door de ouders werden voornamelijk veroorzaakt door genetische invloeden. De invloeden verklaarden 59% (5 jaar) en 67% (12 jaar) van de variantie. Wanneer aandachtsproblemen werden gerapporteerd door de leerkracht was de bijdrage van genetische invloeden 81% (5 jaar) en 71% (12 jaar). Unieke omgevingsinvloeden verklaarden op beide leeftijden het andere deel van de variantie.

Toen de kinderen 12 jaar oud waren werd door de ouders ook de Strengths and Weakness of ADHD symptoms and Normal behavior Scale (SWAN, Swanson, 2006) ingevuld. Deze gegevens werden gecombineerd met SWAN data die verzameld waren in een parallel onderzoek bij het NTR naar aandachtsproblemen. De SWAN is een vragenlijst met 18 items die gebaseerd zijn op de DSM-IV criteria voor Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Negen items gaan over Hyperactiviteit en negen items gaan over Aandachttekort. Elk item kan gescoord worden van 1 (ver beneden gemiddeld) tot 7 (ver

boven gemiddeld). De SWAN meet dus het hele spectrum van aandacht, variërend van ernstige aandachtsproblemen tot excellente aandachtsvaardigheden. De resultaten van dit onderzoek lieten zien dat aandacht als gemeten met de SWAN een normaal verdeelde eigenschap is in de populatie. De erfelijkheidsschattingen (genetische invloeden) waren 90% voor Hyperactiviteit en 82% voor Aandachttekort.

Over de verzamelde gegevens van een aantal andere vragenlijsten die in de groep tweelingen op leeftijd 5 en 12 zijn afgenomen, zijn nog geen publicaties verschenen. Dat zijn op leeftijd 5 de Conner's Rating Scale (Conners, 2001) ingevuld door de leerkrachten, en de Aandachtstekortstoonis met Hyperactiviteitlijst (Gunning, 1992) ingevuld door ouders en leerkrachten. Bij de tweede meting hebben alle tweelingen en broertjes en zusjes die meededen een Youth Self Report (YSR, Achenbach, 1991c) ingevuld. Tabel 1 geeft een overzicht van tweelingcorrelaties van deze vragenlijstgegevens. Wanneer aanwezig worden ook tweelingcorrelaties van al gepubliceerde data over deze vragenlijsten (gemeten in andere NTR cohorten) gerapporteerd.

Tabel 1: Overzicht van monozygote (MZ) en dizygote (DZ) tweelingcorrelaties van aandachtsproblemen verzameld met gedragsvragenlijsten in het huidige cohort en in andere cohorten van het NTR.

Leeftijd 5	N tweelingparen	MZ	DZ
DCB M ¹	228	0.60	0.04
DCB M Van Beijsterveldt et al (2004)	7679	0.62	0.05
ASH M	234	0.77	0.15
TRF L ¹	209	0.80	0.48
ASH L	209	0.73	0.33
Conners (oude versie) L	209	0.72	0.39
Leeftijd 12			
CBCL M	198	0.68	0.08

CBCL M Rietveld et al (2004)	1516	0.72	0.26
CBCL M Derks et al (in revision)	2850	0.75	0.34
Conners M	181	0.79	0.10
Conners M Derks et al (in revision)	2443	0.84	0.38
SWAN/Hyperactiviteit M	561 ²	0.91	0.43
SWAN/Aandachttekort M	561 ²	0.85	0.38
TRF L	94	0.72	0.25
Conners L	90	0.63	0.24
YSR K ¹	172	0.51	0.33

Noot¹: M = moeders, L = leerkrachten, K = kinderen

Noot²: data van originele groep tweelingen aangevuld met SWAN data die ook verzameld zijn door het NTR

Er bestaat evidentie dat het *SNAP-25* gen is geassocieerd met aandachtsproblemen en de stoornis ADHD. Wij voerden daarom een associatiestudie uit naar dit gen en aandacht zoals gemeten met de SWAN. De resultaten (hoofdstuk 5) lieten zien dat één Single Nucleotide Polymorfisme (SNP) van het *SNAP-25* gen een significante relatie vertoonde met de SWAN scores voor Aandachttekort en twee SNPs een bijna significante relatie. De significante SNP was eerder gerelateerd aan IQ in deze groep 12-jarige tweelingen.

Executieve functies

De cognitieve ontwikkeling van kinderen wordt gekarakteriseerd door een toename van het werkgeheugen en de selectieve aandacht, een afname van impulsieve reacties en een groeiend vermogen om de aandacht te richten op een bepaald doel of bepaalde opdracht (Diamond, 1990). Samen worden deze eigenschappen executieve functies genoemd.

Executief functioneren is essentieel in het dagelijkse leven, bijvoorbeeld voor het plannen van activiteiten en het nemen van beslissingen, maar ook voor het volgen van een gesprek.

Onderzoek heeft uitgewezen dat het prefrontale deel van de hersenen een belangrijke bijdrage levert aan executief functioneren (Fuster, 1997), en dit deel van de hersenen lijkt ook een rol te spelen bij aandachtsproblemen (Durstun et al. 2006). In dit proefschrift zijn de genetische invloeden op drie belangrijke executieve functies onderzocht. Dit zijn werkgeheugen, selectieve aandacht, en volgehouden aandacht. Hoofdstuk 6 beschrijft de genetische achtergrond van, en de genetische relatie tussen de snelheid van het werkgeheugen en de capaciteit van het werkgeheugen. De snelheid van het werkgeheugen geeft aan hoe snel informatie opgemerkt en verwerkt wordt, en de capaciteit geeft aan hoe veel informatie opgeslagen en verwerkt kan worden. Genetische invloeden bleken een bijdrage van ongeveer 50% te leveren aan de variantie van de beide componenten van werkgeheugen. De genetische correlatie tussen snelheid en capaciteit van werkgeheugen was 54%; een deel van de genen die een rol speelden bij de snelheid van het werkgeheugen speelden dus ook een rol bij de capaciteit. Omdat IQ en werkgeheugen sterk samenhangen werd onderzocht of de genetische correlatie tussen de snelheid en de capaciteit van het werkgeheugen verklaard kon worden door IQ. Dit bleek voor een deel het geval te zijn. De genetische invloeden op het werkgeheugen en selectieve- en volgehouden aandacht werden ook geanalyseerd in een longitudinaal design. Bij 5-jarigen bleek de relatieve bijdrage van genetische invloeden te variëren tussen 28% en 59%. Bij 12-jarigen was de genetische bijdrage op variatie in executief functioneren hoger, namelijk tussen de 42% en 73%. De stabiliteit van de executieve functies werd uitsluitend veroorzaakt door genetische factoren. Er kon op leeftijd 12 dan ook een onderscheid gemaakt worden tussen genetische invloeden die al aanwezig waren op leeftijd 5 en dus stabiel bleven over de jaren heen, en genetische invloeden die tot expressie kwamen op leeftijd 12. Tabel 2 geeft een overzicht van tweelingcorrelaties die voor executief functioneren zijn gevonden in de huidige groep tweelingen.

Tabel 2: Overzicht van monozygote (MZ) en dizygote (DZ) tweelingcorrelaties van IQ, en executief functioneren op leeftijd 5 en 12.

Leeftijd 5	N	MZ	DZ
	tweelingparen		
IQ	237	0.68	0.54
Werkgeheugen	235	0.55	0.35
Selectieve aandacht	233	0.50	0.35
Volgehouden aandacht	237	0.60	0.28
Age 12			
IQ	176	0.81	0.43
Werkgeheugen	171	0.73	0.54
Selectieve aandacht	171	0.60	0.48
Volgehouden aandacht	172	0.61	0.49
Stroop RT	170	0.80	0.39
Stroop effect	170	0.52	0.15
Flanker RT	157	0.43	0.38
Flanker effect	157	0.18	0.26
Simon RT	156	0.51	0.28
Simon effect	156	0.19	0.10

Noot: RT = Reactietijd

Aandachtsproblemen, executief functioneren en intelligentie

In hoofdstuk 2 van dit proefschrift worden de genetische invloeden op individuele verschillen in IQ tijdens de kindertijd gerapporteerd. Wanneer kinderen 5 jaar oud zijn spelen zowel genetische factoren als gedeelde omgevingsinvloeden een belangrijke rol. Wanneer kinderen 12 jaar oud zijn verdwijnen de invloeden van de gedeelde omgeving en zijn het uitsluitend genetische invloeden, en voor een klein deel unieke omgevingsfactoren, die de

variatie in IQ bepalen. Er werd onderzocht welke eigenschappen, die gemeten waren toen de kinderen 5 jaar waren, goede voorspellers waren voor IQ scores wanneer deze kinderen 12 jaar oud waren. Executief functioneren bleek een slechte voorspeller te zijn; de correlaties tussen werkgeheugen, selectief- en volgehouden aandacht op leeftijd 5 en IQ op leeftijd 12 varieerden tussen 0.10 en 0.16. De genetische correlaties tussen executief functioneren op leeftijd 5 en IQ op leeftijd 12 waren ook laag, behalve voor selectieve aandacht ($r = 0.31$). Aandachtsproblemen (gerapporteerd door ouders en leerkrachten) correleerden veel sterker met IQ op latere leeftijd ($r = -0.28$ en -0.36 , respectievelijk). Met andere woorden, aandachtsproblemen op jonge leeftijd kunnen voorspellend zijn voor IQ scores zeven jaar later. De genetische correlaties waren ongeveer -0.40 ; er is dus een genetische factor die zowel aandachtsproblemen op leeftijd 5 als IQ scores op leeftijd 12 beïnvloedt. Zoals verwacht was IQ gemeten op leeftijd 5 de beste voorspeller voor IQ op leeftijd 12. De longitudinale correlatie was 0.51 en de genetische correlatie 0.81. Executieve functies zoals gemeten op leeftijd 5 hadden onderling zeer hoge genetische correlaties (0.80-0.90), en de genetische correlaties met IQ op deze leeftijd lagen tussen de 0.36 en 0.70. Executief functioneren en aandachtsproblemen zoals gerapporteerd door de leerkracht hadden op deze leeftijd een genetische correlatie tussen de -0.31 en -0.38 . De genetische correlaties tussen executief functioneren en aandachtsproblemen gerapporteerd door de moeder waren echter laag ($r = -0.17 - 0.08$).

Conclusie

Aandacht is een normaal verdeelde eigenschap in de populatie met excellente aandachtsvaardigheden aan de ene kant van de verdeling en ernstige aandachtsproblemen aan de andere kant van de verdeling. Individuele verschillen in aandacht en aandachtsproblemen worden, onafhankelijk van vragenlijst, informant, en leeftijd van de proefpersonen, sterk bepaald door genetische factoren. Executief functioneren bij jonge kinderen wordt voor ongeveer 50% bepaald door genetische invloeden, bij jonge

adolescenten is dit ongeveer 60%. De stabiliteit van het executief functioneren tijdens de kindertijd wordt bepaald door genetische factoren. Executief functioneren op leeftijd 5 is een matige voorspeller voor IQ scores op leeftijd 12. Een betere voorspeller blijken aandachtsproblemen op 5-jarige leeftijd te zijn. Tevens is er een gedeelde genetische component die zowel aandachtsproblemen op leeftijd 5 als IQ scores op leeftijd 12 verklaard. In de huidige groep tweelingen is het *SNAP-25* gen zowel geassocieerd met IQ (Gosso et al. 2006) als met aandachtsproblemen. Toekomstig onderzoek in een grotere groep kinderen kan mogelijk uitwijzen of het *SNAP-25* gen een deel van de correlatie tussen aandachtsproblemen en IQ kan verklaren.

Referenties

Achenbach, T. M. (1991a). *Manual for the Teacher's Report Form*. Burlington, VT. University of Vermont, Department of Psychiatry.

Achenbach, T. M. (1991b). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18*. Burlington, VT. University of Vermont, Department of Psychiatry.

Achenbach, T. M. (1991c). *Manual for the Youth Self Report*. Burlington, VT. University of Vermont, Department of Psychiatry.

Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Review Genetics*, 3, 872-882.

Conners, C. K. (2001). *Conners' Rating Scales-Revised*. New York and Toronto: Multi-Health Systems, Inc.

Diamond, A. (1990). Developmental time course in human infants and infant monkeys, and the neural bases, of inhibitory control in reaching. In A. Diamond (Ed.), *The development and neural bases of higher cognitive functions* (pp. 394-426). New York: Annals of the New York Academy of Sciences.

Durston, S., Mulder, M., Casey, B. J., Ziermans, T., & van Engeland, H. (2006). Activation in Ventral Prefrontal Cortex is Sensitive to Genetic Vulnerability for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1062-1070.

Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, Physiologie, and Neuropsychology of the frontal lobe*. Lapincott-Raven, New York.

Gunning, J. (1992). Aandachttekort Stoornis met Hyperactiviteit. In F. C. Verhulst, & F. Verheij (Eds.) *Kinder en Jeugd Psychiatrie, onderzoek en diagnostiek* (pp. 500-510). Assen: Van Gorcum.

Gosso, M. F., De Geus, E. J., Van Belzen, M. J., Polderman, T. J., Heutink, P., Boomsma, D. I., & Posthuma, D. (2006). The *SNAP-25* gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Molecular Psychiatry*, 11, 878-886.

Rietveld, M. J., Hudziak, J. J., Bartels, M., van Beijsterveldt, C. E., & Boomsma, D. I. (2004). Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*, 577-588.

Spivack, G., & Spotts, J. (1966). *The Devereux Child Behavior (DCB) Rating Scale*. Devon, A: The Devereux Foundation.

Swanson, J. M., Schuck, S., Mann, M., Carlson, C., Hartman, K., Sergeant, J. A., Clevinger, W., Wasdell, M., & McCleary, R. (2006). Categorical and dimensional definitions and evaluations of symptoms of ADHD: The SNAP and SWAN Rating Scales. Internet Communication: www.ADHD.net.

Van Beijsterveldt, C. E., Verhulst, F. C., Molenaar, P. C., & Boomsma, D. I. (2004). The genetic basis of problem behavior in 5-year-old Dutch twin pairs. *Behavior Genetics*, *34*, 229-242.