

## GENETISCHE VARIATIE EN COGNITIEVE VAARDIGHEDEN

De twee voornaamste doelen van het onderzoek waarop dit proefschrift is gebaseerd waren: (1) het bepalen van de erfelijkheid van cognitieve vaardigheden in een Nederlands jong volwassen en ouder volwassen leeftijdscohort en (2) het onderzoeken welke hersenfuncties en -structuren cognitieve vaardigheden onderliggen.

Om deze beide doelen optimaal te verwezenlijken is gebruik gemaakt van een zogenaamd *extended twin design*. In dit design zijn de deelnemers tweelingen en broers en zussen van tweelingen. Een dergelijk onderzoeksdesign is statistisch zeer krachtig en biedt de mogelijkheid om een aantal aannames van het klassieke tweelingenmodel te onderzoeken. Eén van die aannames is dat tweelingen niet systematisch verschillen van 'eenlingen'. Er wordt wel eens gezegd dat deze aanname onterecht is en dat tweelingpopulaties niet geheel representatief zijn voor de normale, niet-tweeling populatie. Het is bijvoorbeeld bekend dat slechte omstandigheden in de baarmoeder negatieve effecten op latere leeftijd kunnen hebben. Daar tweelingen altijd samen in de baarmoeder zitten zouden ze gemiddeld genomen in slechtere baarmoederlijke omstandigheden verkeren dan eenlingen. Wanneer tweelingen systematisch verschillen van eenlingen, gelden erfelijkheidsschattingen gebaseerd op tweelingpopulaties, niet zonder meer voor de 'normale' populatie.

### Eenlingen en tweelingen zijn even slim

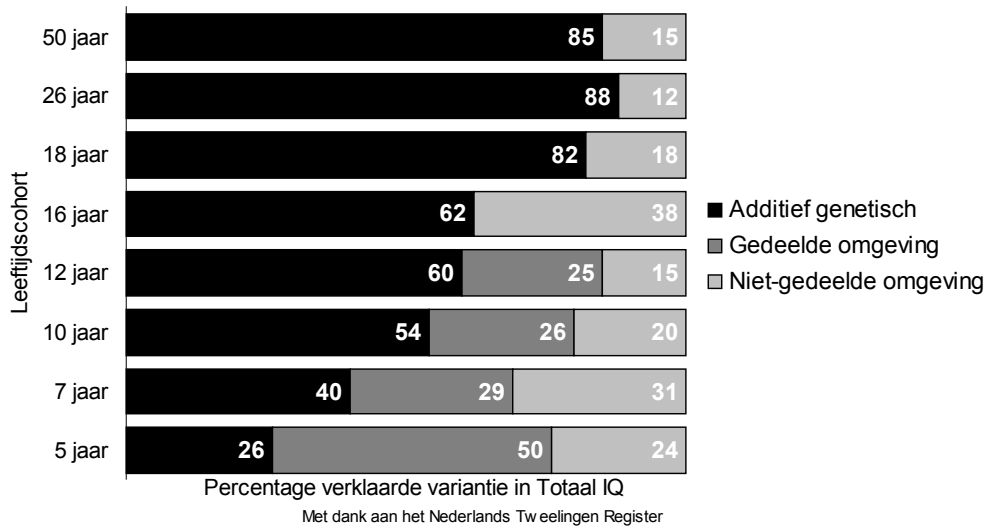
In een aantal buitenlandse studies is het IQ van tweelingen vergeleken met het IQ van eenlingen. In deze studies werd gevonden dat tweelingen een significant lager IQ hebben dan eenlingen. Echter, in deze eerdere studies werden tweelingen vergeleken met eenlingen uit een *ander* gezin. Dit is echter geen optimale vergelijking; naast het verschil tweeling-eenling zijn er nog meer factoren die de verschillen in IQ zouden kunnen verklaren. De situatie van gezinnen waar een tweeling voorkomt kan in meerdere opzichten anders zijn dan die van gezinnen met alleen eenlingen. Pas wanneer tweelingen en eenlingen uit *hetzelfde* gezin met elkaar worden vergeleken kan worden onderzocht of het 'zijn van een tweeling' invloed heeft op een eigenschap als IQ.

Het *extended twin design* is een optimaal design om tweelingen en eenlingen te vergelijken. De gewone broers en zussen groeien op in hetzelfde gezin als de tweeling en hebben zelfs in dezelfde baarmoeder gezeten (al is het niet op hetzelfde tijdstip). In de huidige studie deden 688 mensen mee die allemaal deel waren van een gezin met daarin een tweeling. Deze 688 mensen kwamen uit 271 gezinnen, waarvan 149 gezinnen behoorden tot het 'jong volwassenen cohort' (gemiddeld 26.2 jaar) en 122 gezinnen tot het 'ouder volwassen cohort' (gemiddeld 50.4 jaar). Met zo'n grote dataset kunnen zelfs zeer kleine verschillen in IQ-scores tussen tweelingen en eenlingen worden aangetoond. De volwassen tweelingen en hun volwassen broers en zussen in de huidige studie verschilden niet in gemiddeld IQ. We kunnen dus concluderen dat erfelijkheidsschattingen van IQ die worden gedaan op grond van tweelingpopulaties representatief zijn voor de gehele populatie.

### Is intelligentie erfelijk in Nederlandse volwassenen?

In de studie waarop dit proefschrift is gebaseerd werd tevens onderzocht in welke mate individuele verschillen in cognitieve vaardigheden kunnen worden toegeschreven aan verschillen op genetisch niveau. Cognitieve vaardigheden werden gemeten door middel van de score op de nieuwste versie van de Nederlandse vertaling van de WAISIII, wereldwijd de meest gebruikte IQ test. De erfelijkheid van de IQ-score in Nederlandse jonge volwassenen en oudere volwassenen was zeer hoog. Voor de jonge volwassenen werd 88% van de verschillen tussen mensen in IQ score verklaard door verschillen op genetisch niveau. Bij de oudere volwassenen was dat 85%.

De erfelijkheidsschattingen uit de huidige studie kunnen we combineren met erfelijkheidsschattingen voor cognitieve vaardigheden in Nederlandse jonge kinderen en tieners uit voorgaand onderzoek in het Nederlandse Tweeling register. Wanneer we dit doen ontstaat een mooi beeld van een toename van de invloeden van genetische factoren en een afname van de invloed van omgevingsfactoren met de leeftijd (zie Figuur 1).



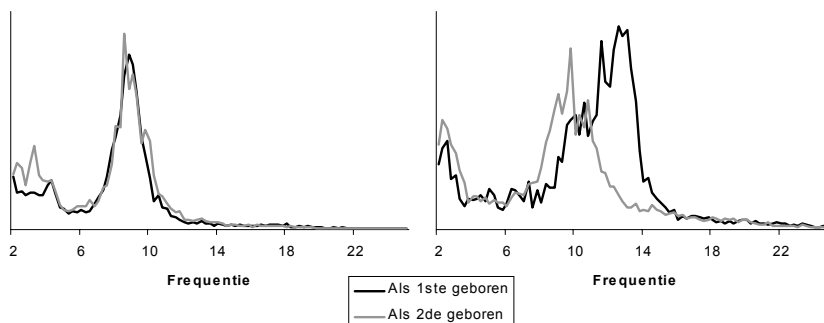
*Figuur 1:*  
Percentage verklaarde variantie in IQ.

### De erfelijkheid van eigenschappen die mogelijk samenhangen met IQ

Tevens werd de erfelijkheid van een aantal andere eigenschappen, die mogelijk samenhangen met de IQ-score, onderzocht. De onderzochte eigenschappen kunnen worden onderverdeeld in twee domeinen, waarvan vooraf werd verwacht dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan cognitieve vaardigheden. De domeinen zijn *Snelheid* en *Werkgeheugen/Aandacht*.

#### Alpha Piek Frequentie

*Snelheid* werd ondermeer gemeten met de Alfa Piek Frequentie. De Alfa Piek Frequentie is de dominante frequentie van de electroencefalografische (EEG) activiteit die te zien is tijdens een rust situatie waarbij de ogen gesloten zijn. Het is tevens de frequentie die het meest afneemt wanneer de ogen geopend worden. Bij de meeste mensen ligt deze frequentie rond de 10 Herz, maar hierin bestaan grote individuele verschillen. De Alfa Piek Frequentie wordt wel vergeleken met de kloksnelheid van een computer processor. Een hogere kloksnelheid zou er dan voor zorgen dat er meer eenheden kunnen worden opgenomen in het geheugen.



*Figuur 2:*  
Links het EEG frequentie spectrum van een eeneiig tweelingpaar, rechts het EEG frequentie spectrum van een twee-eiig tweelingpaar.

In Figuur 2 is te zien dat de twee mensen van een eeneiig tweeling paar een vrijwel identiek frequentie spectrum (en Alfa Piek Frequentie) hebben, terwijl de leden van een twee-eiig tweelingpaar veel minder op elkaar lijken. Een dergelijk patroon is indicatief voor een hoge erfelijkheid, omdat eeneiige tweelingen genetisch identiek zijn en twee-eiige tweelingen

gemiddeld voor 50% in genetisch opzicht op elkaar lijken. Uit de huidige studie bleek dan ook dat de Alfa Piek Frequentie zeer erfelijk is (71% in het jong volwassen cohort en 83% in het oudere volwassen cohort). In onze studie vonden we echter geen enkel verband tussen de Alfa Piek Frequentie en de IQ-score. De hoge erfelijkheid van zowel de Alfa Piek Frequentie als de totale IQ-score, maar tegelijkertijd de afwezigheid van een verband tussen beide, impliceren dat *verschillende* genen van belang zijn voor Alfa Piek Frequentie en IQ.

### ***Inspectietijd***

Een andere, gedragsmatige maat, waarmee *Snelheid* werd gemeten was de inspectietijd. Dit is de tijd die iemand nodig heeft om een simpele beslissing te nemen. In de huidige studie werd dit gemeten door middel van een  $\pi$ -paradigma waarbij besloten moest worden welke poot van de  $\pi$ -figuur het langst was. De aanbiedingstijd van de  $\pi$  was variabel. Inspectietijd bleek redelijk erfelijk te zijn (46% voor beide leeftijdsgroepen) en bleek tevens een relatie met IQ te hebben. Het belangrijkste was echter dat deze relatie geheel toe te schrijven was aan erfelijke factoren. Er zijn dus genen die zowel inspectietijd als IQ beïnvloeden.

### ***Inhibitievermogen***

Voor *het domein Werkgeheugen* werd de Eriksen Flanker Taak gebruikt, waarmee het vermogen om irrelevante informatie te negeren (*inhibitievermogen*) kan worden gemeten, een belangrijke component van het werkgeheugen. Het aantal fouten dat als gevolg van de aanwezigheid van irrelevante stimuli werd gemaakt, bleek door genetische aanleg te worden beïnvloed. Opnieuw bleek dat deze genetische aanleg voor een deel overlapt met de genetische aanleg die de IQ-score beïnvloedt.

### ***Breinvolume***

Bij een deel van de deelnemers is, dankzij een samenwerking met de onderzoeksgroep van Prof. Kahn van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, tevens gekeken naar anatomische eigenschappen van het brein

De gemeten *Brein volumes* zijn intracraniaal volume, grijze massa van de grote hersenen, witte massa van de grote hersenen en het volume van het cerebellum (de kleine hersenen). We vonden dat deze brein volumes zeer erfelijk zijn (80-90%) en dat ze een positieve relatie met de IQ-score hebben. Deze relatie tussen brein volume en IQ-score kon geheel worden toegeschreven aan genen die zowel van invloed zijn op de grootte van het brein als de hoogte van de IQ-score, en niet door omgevingsfactoren die beide beïnvloeden.

### **Tot Slot**

Samenvattend kan worden gezegd dat cognitieve vaardigheden op volwassen leeftijd zeer erfelijk zijn en dat een aantal van de genen die van invloed zijn op deze vaardigheden tevens van invloed zijn op brein volume, inspectietijd en de mate waarin iemand in staat is om de aandacht niet te laten afleiden. Het blootleggen van onderliggende verschillen in hersenfunctie en structuur is van belang omdat het helpt bij de zoektocht naar genen voor (stoornissen in) cognitieve vaardigheden. Deze onderliggende eigenschappen (ook wel 'endofenotypes' voor cognitieve vaardigheden genoemd) geven aan welke van de vele genen als mogelijke kandidaat-genen voor cognitieve vaardigheden kunnen worden beschouwd. De endofenotypes die uit het huidige onderzoek naar voren zijn gekomen suggereren dat genen verantwoordelijk voor de groei van de hersenen en de snelheid waarmee de zenuwen informatie in het brein verwerken van belang zullen zijn voor IQ. Een aantal van deze genen is reeds via dier-experimenteel onderzoek geïdentificeerd en zullen in vervolgonderzoek worden getoetst op hun mogelijke relatie tot cognitieve vaardigheden in de mens. Onderzoek in tweelingfamilies is hierbij opnieuw een zeer krachtige aanpak. In dit proefschrift werd een statistische methode besproken waarmee een mogelijke associatie tussen kandidaat-genen en een IQ-score kan worden onderzocht in tweelingfamilies. Via deze methode hopen we in de toekomst daadwerkelijk de genen te identificeren die van belang zijn om individuele verschillen in cognitieve vaardigheden te verklaren.