

THE GENETICS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL INDICES OF BRAIN ACTIVITY. AN EEG STUDY IN ADOLESCENT TWINS

Samenvatting

Tot nu toe was weinig bekend over de genetische en omgevingsinvloeden van individuele verschillen van het centraal zenuwstelsel (CZS). In dit proefschrift wordt beschreven in hoeverre genetische en omgevingsfactoren van invloed zijn op individuele verschillen in het functioneren van het CZS. Om een indicatie van het functioneren van het centraal zenuwstelsel (CZS) te krijgen is met behulp van een electroencefalogram (EEG) de elektrische hersenactiviteit aan de buitenkant van het hoofd gemeten. De EEG-registraties zijn gemaakt tijdens rust en tijdens het uitvoeren van een eenvoudige taak, een oddball-taak. Van het EEG zijn drie electrofysiologische maten afgeleid: EEG-power, EEG-coherentie en de P300. EEG-power geeft de globale hersenactiviteit weer en geeft informatie over de verschillende frequenties (delta, theta, alpha en beta) waaruit het EEG-signaal is opgebouwd. EEG-coherentie is gebruikt om de samenhang van de hersenactiviteit tussen de verschillende gebieden weer te geven. De P300 geeft de hersenactiviteit tijdens de taak weer. Het is een component van een 'Event Related Potential' (ERP). Een ERP is een verandering van de elektrische hersenactiviteit die samenhangt met de verwerking van een stimulus.

Kennis over de genetische en omgevingsinvloeden op individuele verschillen in CZS kan bijdragen tot meer inzicht in de genetische determinanten van complex gedrag. Voor een groot aantal eigenschappen, zoals cognitieve vaardigheden, persoonlijkheidseigenschappen en psychopathologisch gedrag (Plomin et al. 1990), is bekend dat genetische factoren een belangrijke rol spelen. Het is echter moeilijk om de genetische determinanten te bepalen omdat deze eigenschappen waarschijnlijk beïnvloed worden door meer dan één gen en tot stand komen in interactie met de omgeving. Omdat de hersenen een mediërende rol spelen bij dit soort complexe gedragingen, kan de bestudering van het CZS mogelijk een bijdrage leveren aan het bepalen van de genetische determinanten van complex gedrag.

Om de bijdrage van genetische en omgevingsfactoren te bepalen is de tweelingmethode gebruikt. Deze methode vergelijkt de overeenkomst voor een bepaalde eigenschap, zoals bijvoorbeeld de hersenactiviteit tussen monozygote (MZ) tweelingen en dizygote tweelingen (DZ) om een schatting van de erfelijkheid te krijgen. MZ tweelingen zijn genetisch identiek en verschillen tussen twee leden van een tweelingpaar moeten dus veroorzaakt worden door unieke omgevingsfactoren. Bij DZ tweelingen is het erfelijk materiaal gemiddeld 50% gelijk. Indien de overeenkomst voor bijvoorbeeld hersenactiviteit groter is in MZ- dan DZ-tweelingen dan is dit een eerste indicatie dat erfelijke factoren een rol spelen. Als de mate van overeenkomst in MZ- en DZ-tweelingen gelijk is dan spelen gemeenschappelijke omgevingsfactoren een rol.

Na een algemene introductie in hoofdstuk 1, wordt in hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van tweeling- en familiestudies die de oorzaken van individuele verschillen in EEG en ERPs onderzocht hebben. Hoewel de meeste studies weinig proefpersonen gebruikten, kan geconcludeerd worden dat genetische factoren de belangrijkste determinanten zijn van individuele verschillen in het EEG. De invloed van erfelijke factoren op ERPs is minder duidelijk, maar waarschijnlijk speelt een geringere betrouwbaarheid van een ERP-meting hierin een rol. In

de meeste tweelingstudies over EEG en ERPs zijn correlaties tussen familieleden gebruikt om een schatting van de erfelijkheid te geven. Weinig onderzoeken hebben gebruik gemaakt van de meer geavanceerde methode van 'model fitting'. Hoewel er duidelijke verschillen zijn in de structuur en functie van verschillende hersengebieden, hebben weinig onderzoeken de invloed van dezelfde genetische factoren op meerdere gebieden onderzocht. Hetzelfde geldt voor verschillen tussen jongens en meisjes, niet eerder zijn sekse verschillen in de genetisch architectuur van het CZS onderzocht. In dit proefschrift is model fitting toegepast voor alle drie electrofysiologische maten, zijn sekseverschillen in genetische architectuur onderzocht en is bekeken in hoeverre dezelfde genetische factoren van invloed zijn op verschillende hersengebieden.

Op twee tijdstippen is de hersenactiviteit gemeten in 213 tweeling paren, eenmaal op 16-jarige leeftijd en de tweede keer op 17.5-jarige leeftijd. Om sekse-afhankelijke effecten te onderzoeken zijn naast MZ en DZ tweelingen van gelijk geslacht ook DZ tweelingen van ongelijk geslacht opgenomen in het onderzoek. Sekseverschillen kunnen tot uiting komen in zowel de grootte van de effecten (verschillende mate van erfelijkheid voor jongens en meisjes) als in de aard van de effecten (andere genetische en/of omgevingsfactoren). De hersenactiviteit is geregistreerd over meerdere hersengebieden. Bovendien zijn dezelfde tweelingen herhaald gemeten, zodat ook de stabiliteit van de genetische en omgevingsinvloeden onderzocht kan worden. In de appendix zijn gegevens over de betrouwbaarheid en stabiliteit van beide metingen weergegeven.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten besproken van de genetische analyses van de EEG-power gemeten in 16-jarige jongens en meisjes. De karakteristieken van de EEG-power zijn afhankelijk van de gedragstoestand waarin de persoon zich bevindt en van het hersengebied waarin wordt gemeten. Uit de resultaten blijkt dat de bijdrage van genetische factoren aan individuele verschillen in de EEG-power in alle hersengebieden hoog is, gemiddeld 80% van de variantie wordt verklaard door genetische factoren. De invloed van erfelijke factoren was iets kleiner voor de delta-frequentie (lage frequenties) in de frontale hersengebieden, mogelijk veroorzaakt door interferentie met de oogbewegingen. Er zijn bijna geen sekseverschillen gevonden in genetische architectuur van de EEG-power. Slechts voor enkele hersengebieden van delta, theta en beta (enkele banden van frequenties van de EEG-power) was de proportie door genetische factoren verklaarde variantie groter in jongens dan meisjes, deze verschillen waren echter erg klein.

Dus, in tegenstelling tot de anatomische en functionele verschillen van de hersengebieden, is de erfelijkheid van de EEG power bijna even hoog in de verschillende gebieden van de cortex. Hoewel er aanwijzingen zijn dat de morfologische variatie groter is (en de erfelijkheid lager) in de jongere, frontale hersengebieden (Meshkova & Ravich-Shcherbo, 1982; Markowitsh, 1988) wordt dit niet weerspiegeld in de genetische factoren die EEG-power beïnvloeden.

Met behulp van multivariate genetische modellen is het mogelijk om te kijken naar de oorzaken van de covariantie tussen de verschillende hersengebieden en kan de vraag beantwoord worden in hoeverre de covariantie tussen de verschillende hersengebieden beïnvloed wordt door dezelfde genetische factoren en/of omgevingsfactoren. Een hoge genetische correlatie ontstaat wanneer de genetische factoren die de afzonderlijke variabelen beïnvloeden gecorreleerd zijn. Dit suggereert dat dezelfde genen een rol spelen. Multivariate modellen zijn

gebruikt om na te gaan of de dezelfde genetische factoren de covariantie tussen hersengebieden in de linker en rechter hersenhelft verklaren. Uit de resultaten blijkt dat de covariantie tussen de twee hersenhelften voornamelijk wordt bepaald door dezelfde genen, dit geldt voor alle hersengebieden (behalve Fp1-Fp2) van alle frequentiebanden. Vervolgens is per hersenhelft gekeken of de covariantie tussen de verschillende hersengebieden bepaald wordt door dezelfde genetische factoren. Voor de alpha-frequentie waren de genetische correlaties tussen de verschillende schedellocaties binnen een hersenhelft erg hoog. Voor de overige frequentiebanden zijn de fenotypische (geobserveerde) correlaties tussen de verschillende hersengebieden ook hoog. Waarschijnlijk worden de verschillende hersengebieden van deze frequentiebanden beïnvloed door dezelfde genetische factoren.

In hoofdstuk 4 zijn de resultaten van de P300 besproken. Tijdens een 'oddball' taak is de hersenenactiviteit gemeten. In deze taak werden series plaatjes aangeboden, waarbij de 'targets' minder frequent worden aangeboden dan de 'nontargets'. Bovendien moesten de targets geteld worden. De P300 treedt met name op als hersenrespons op de targets. De P300 wordt meestal geïnterpreteerd als een index van stimulevaluatie en/of hoeveelheid informatie die wordt verwerkt. De hersenactiviteit is over meerdere gebieden gemeten en sekseverschillen in de genetische architectuur zijn onderzocht. De resultaten van de genetische analyses zijn echter minder eenduidig dan de resultaten van de EEG-power. Hoewel er een duidelijke familiale overeenkomst werd gevonden binnen tweelingparen, was het niet mogelijk om te bepalen of deze overeenkomst veroorzaakt werd door genetische verwantschap of door het feit dat ze opgroeien en leven in hetzelfde gezin. Waarschijnlijk is dit probleem ontstaan door een gebrek aan voldoende statistische power. Bovendien was de proportie door erfelijke/gemeenschappelijke omgevingsfactoren verklaarde variantie van de P300 kleiner (varieert van 25% tot 40%) dan de proportie verklaarde variantie van de EEG-power (gemiddeld 80%).

De relatieve bijdrage van de familiale factoren was verschillend in jongens en meisjes. Echter, een interpretatie van deze sekseverschillen in termen van verschillende genetische of omgevingsinvloeden is moeilijk te geven in verband met het gebrek statistische power.

De proportie verklaarde variantie door familiale factoren voor de verschillende hersengebieden was iets lager in de centrale en parietale gebieden dan in de occipitale gebieden. Uit de multivariate genetische analyse blijkt dat dezelfde genetische/omgevingsfactoren een rol spelen in de verschillende gebieden. Dit geldt zowel voor de targets als de nontargets. Daarnaast was er een tweede factor die hoog laadde op de occipitale gebieden. Deze factor zou een mogelijke aanwijzing kunnen zijn voor meer dan één neurale generator van de P300. Vervolgens werd bekeken of de covariantie tussen beide soorten stimuli beïnvloed werd door dezelfde genetische en/of omgevingsfactoren. Gevonden werd dat dezelfde genetische/omgevingsfactor de targets en nontargets beïnvloedde, maar daarnaast werd er een tweede genetisch/omgevingsfactor gevonden die alleen invloed had op de nontargets. Dit impliceert een interactie tussen de psychologische test conditie en de genetische/omgevingsfactoren: de mate van beïnvloeding door genetische/ omgevingsfactoren is afhankelijk van informatieverwerkende processen.

In hoofdstuk 5 is een beschrijving gegeven van de uitkomsten van de genetische analyses van de EEG-coherentie. EEG-coherentie is een EEG-index welke is toegesneden op de meting van de

samenhang in hersenactiviteit tussen verschillende hersengebieden. Korte en lange cortico-corticale verbindingen zouden ten grondslag liggen aan de coherente activiteit van de verschillende hersengebieden. Een hoge EEG-coherentie tussen twee hersengebieden zou de mate van 'verbindingen' reflecteren. Omdat dit het eerste onderzoek is naar de genetische beïnvloeding van EEG-coherentie, is er een inventarisatie gemaakt van genetische/omgevingsinvloeden over paren van electrodecombinaties over langere en korter afstanden in verschillende frequenties.

Uit de resultaten blijkt dat 40 tot 60% van de variantie in EEG-coherentie verklaard wordt door genetische factoren. De grootste invloed van genetische factoren werd gevonden voor de electrode-combinaties van de alpha-frequentie. De laagste genetische invloed werd voor delta-frequentie over de langere afstanden gevonden.

Voor alle frequenties werd op fenotypisch niveau een significant hoofdeffect van sekse gevonden. Voor de meeste combinaties van elektrodenparen was de EEG-coherentie hoger in meisjes dan jongens. Een sekseverschil werd niet teruggevonden in de genetische beïnvloeding.

In hoofdstuk 6 wordt naast de samenvatting ook de statistische power, de betrouwbaarheid en de fenotypische en genetische stabiliteit besproken.

Statistische power. De statistische power van een tweelingonderzoek is afhankelijk van een aantal factoren, zoals het aantal tweelingen en de grootte van de werkelijke genetische invloed in de populatie. Indien de variantie in een bepaalde eigenschap voor 80% wordt bepaald door genetische factoren dan zijn ongeveer 50 tweelingen (25 MZ en 25 DZ tweeling paren) voldoende om een statistische power van 80% te bereiken. Echter, om kleinere genetische effecten te detecteren is een groter aantal tweelingen nodig, bijvoorbeeld bij een erfelijkheid (h^2) van 60% zijn er 180 tweelingen nodig, bij een h^2 van 40% zijn er 597 tweelingen nodig. Voor de P300 amplitude was de hoeveelheid variantie verklaard door familiale overeenkomst ongeveer 40%. Er was niet voldoende statistische power om de overeenkomst binnen tweelingparen toe te wijzen aan genetische of aan gemeenschappelijke omgevingsfactoren. Hiervoor zou een grotere steekproef nodig zijn. Een alternatieve oplossing om de statistische power te vergroten is om de meetfout te betrekken in de genetische analyse.

Betrouwbaarheid. De betrouwbaarheid van een meting vormt de bovengrens van de grootte van de erfelijkheid (Falconer, 1981). Erfelijkheid wordt berekend als de variantie verklaard door genetische factoren gedeeld door de totale variantie (is de som van erfelijke en unieke omgevingsfactoren). Het gedeelte van de unieke omgevingsvariantie bestaat uit individuele specifieke omgevingsinvloeden en mogelijke meetfout. Een hoge meetfout zal daarom een vertekend beeld van de erfelijkheid opleveren. In dit proefschrift is de erfelijkheid van de EEG-power, EEG-coherentie en P300-amplitude geschat met traditionele genetische modellen, waarin de meetfout is inbegrepen in de variantie van de unieke omgevingsfactor. Het opnemen van de betrouwbaarheid in het genetische model zou het mogelijk maken om de meetfout van de werkelijke unieke omgevingsinvloeden te scheiden en mogelijk een hogere schatting van de genetische factoren opleveren. De split-half correlaties van de EEG/ERP maten geven een indicatie van de betrouwbaarheid (zie appendix). Een hoge split-half correlatie wijst op een lage meetfout. De meetfout is hoger voor de P300-amplitude en EEG-coherentie, daardoor is het mogelijk dat voor deze maten de erfelijkheid is onderschat.

Stabiliteit van de fenotypische waarden. De stabiliteit wordt weergegeven door de test-hertest correlaties, die berekend zijn tussen twee metingen met een tussenliggende periode van anderhalf jaar. Een lage stabiliteit is een indicatie voor veranderingen die optreden als het gevolg van maturatie van het brein. Uit test-hertest correlaties van alle EEG/ERP maten blijkt er weinig evidentie voor maturatie.

Stabiliteit van genetische invloeden. De invloed van erfelijke factoren heeft geen constante waarde maar kan tijdens het leven veranderen. De relatieve bijdrage van erfelijke factoren kunnen bij het ouder worden toenemen (zoals b.v. bij het IQ) of afnemen (zoals in het geval van de bloeddruk). Dit hoeft geen verandering op moleculair niveau te zijn, maar kan een gevolg zijn van een kleinere of grotere invloed van omgevingsfactoren. Daarentegen kan de erfelijkheid gelijk blijven, maar kunnen verschillende genen een rol gaan spelen. In de appendix zijn de tweelingcorrelaties van twee metingen weergegeven om een eerste indruk te geven van de stabiliteit van genetische/omgevingsfactoren. Op het eerste gezicht vertonen de tweelingcorrelaties van de drie electrofysiologische maten geen grote verschillen tussen de meting op 16- en 17.5 jarige leeftijd. Alle drie electrofysiologische maten vertoonden een hoge genetische stabiliteit.

In het proefschrift werd de nadruk gelegd op de genetische analyse van EEG/ERP maten gemeten in 16 jaar oude tweelingen. Uit de resultaten blijkt dat de individuele verschillen in EEG maten voornamelijk beïnvloed worden door genetische factoren, met name EEG-power is erg erfelijk. Met een erfelijkheid van 80% is de EEG-power een van de meest erfelijke eigenschappen. Dit vertelt uiteraard niets over welke genen een rol spelen bij hersenfuncties. Om genen te identificeren zijn 'linkage' (=koppeling) onderzoeken nodig, die gebruik maken van zowel de recente ontwikkelingen in de moleculaire genetica en DNA technologie alswel de recente ontwikkelingen in statistische technieken om linkage technieken toe te passen op complexe eigenschappen. In het algemeen zijn er grote aantallen (DZ) tweelingen nodig om 'linkage' te detecteren tussen een quantitative trait locus (QTL = plaatsen op het chromosoom die een bepaalde eigenschap beïnvloeden) en een DNA marker, vooral als de erfelijkheid klein is. De kans op 'linkage' kan vergroot worden door multivariate fenotypen te gebruiken of door individuele genotypische waarden te schatten (Boomsma, 1996). Omdat in het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, zowel multivariate fenotypen geanalyseerd zijn als een hoge erfelijkheid van het EEG is gevonden, is de uitgangspositie om te zoeken naar genen die de hersenactiviteit beïnvloeden gunstig en daardoor mogelijk ook een veelbelovend uitgangspositie voor het onderzoek naar de genetische determinanten van complexe gedragingen.