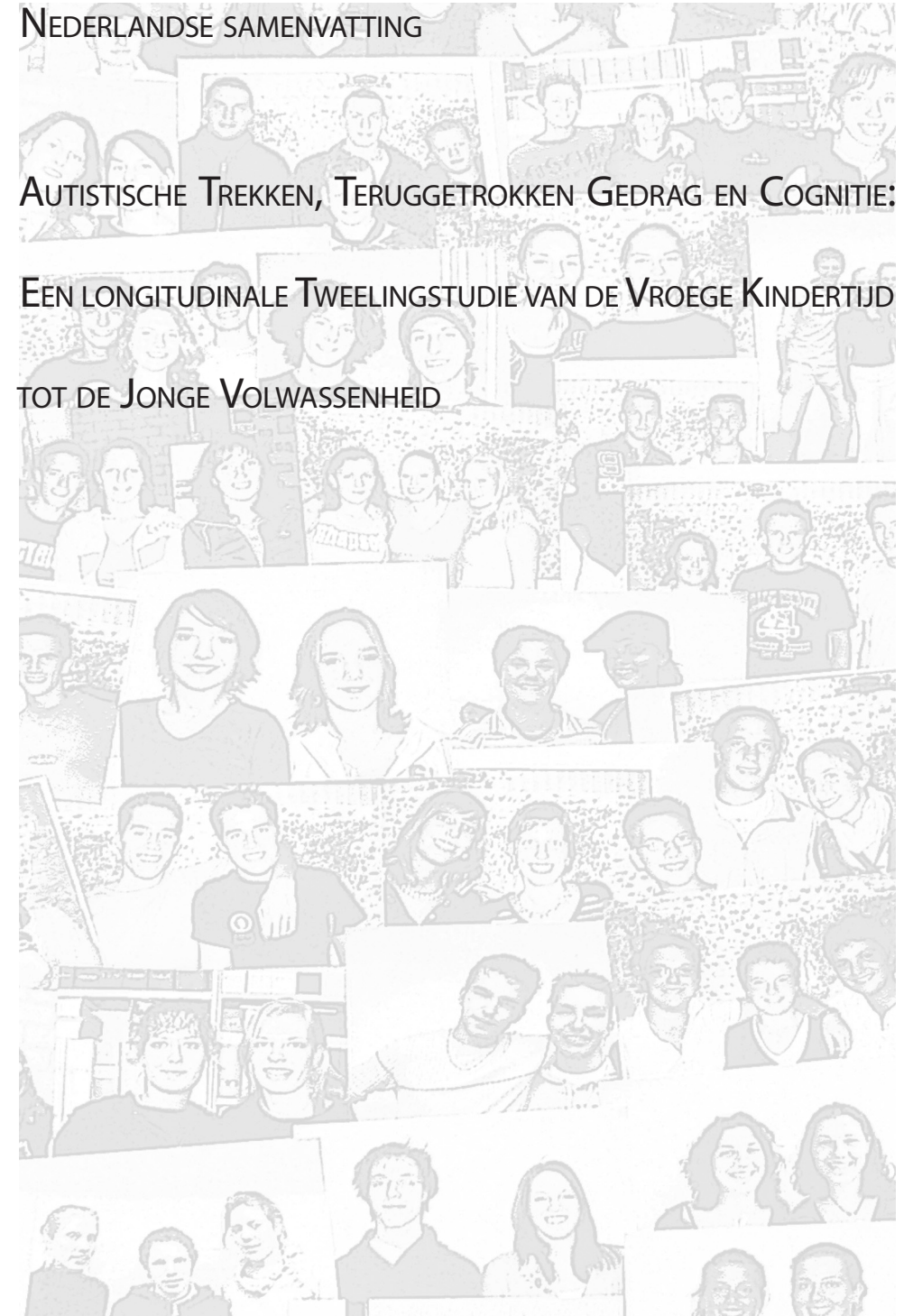


NEDERLANDSE SAMENVATTING

AUTISTISCHE TREKKEN, TERUGGETROKKEN GEDRAG EN COGNITIE:

EEN LONGITUDINALE TWEELINGSTUDIE VAN DE VROEGE KINDERTIJD

TOT DE JONGE VOLWASSENHEID



Waarom hebben sommige jongeren veel moeite met sociale interactie, terwijl anderen juist het liefst de hele dag met vrienden optrekken? Welke factoren beïnvloeden individuele verschillen in teruggetrokken gedrag? In tweeling- en familieonderzoek kan op dit soort onderzoeksvragen worden ingegaan. Eeneiige tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl twee-eiige tweelingen gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal delen, net als gewone broers en zussen. Als eeneiige tweelingen van elkaar verschillen kan dit alleen worden veroorzaakt door omgevingsinvloeden. Verschillen tussen twee-eiige tweelingen kunnen zowel door omgevingsinvloeden als door verschillen in genetische aanleg worden veroorzaakt. Dit geldt ook voor gewone broers en zussen, maar zij zijn daarnaast ook nog op een ander moment geboren en opgegroeid. Door het vergelijken van de gelijkenis van eeneiige tweelingen en twee-eiige tweelingen en hun eenling broers en -zussen kan worden onderzocht in hoeverre genetische invloeden en omgevingsinvloeden van belang zijn bij het verklaren van verschillen tussen mensen in bijvoorbeeld gedrag of intelligentie (Boomsma et al., 2002). De omgevingsfactoren kunnen worden onderscheiden in twee soorten invloeden. De gedeelde, of gezinsinvloeden, zijn de invloeden die voor ieder in het gezin hetzelfde zijn en doen gezinsleden meer op elkaar lijken. Voorbeelden hiervan kunnen zijn de buurt waarin het gezin woont, de opvoeding, of bepaalde eetgewoonten. Daarnaast zijn er omgevingsinvloeden die voor ieder gezinslid uniek zijn, zoals hobby's, verschillende leraren op school, of verschillende vrienden. Deze invloeden zorgen ervoor dat gezinsleden van elkaar verschillen.

Dit proefschrift beschrijft de bevindingen van familieonderzoek en richt zich op twee domeinen. Ten eerste worden de oorzaken van individuele verschillen in autistische trekken en teruggetrokken gedrag onderzocht. Daarnaast worden de resultaten van een langlopende studie naar de ontwikkeling van cognitieve vaardigheden beschreven. Voor dit onderzoek zijn data verzameld in een groep van 209 tweelingparen die geregistreerd staan bij het Nederlands Tweelingen Register. Deze tweelingen worden al sinds 1992 gevolgd en hebben meegedaan aan uitgebreid intelligentieonderzoek op 5-, 7-, 10-, 12- en 18-jarige leeftijd. Toen de tweelingen 18 jaar oud waren werden ook hun broers en zussen uitgenodigd mee te doen aan het onderzoek. Tijdens de laatste meting hebben de tweelingen en hun broers en zussen ook aanvullende cognitieve tests gedaan en gedragsvragenlijsten ingevuld. Op zowel 12- als 18-jarige leeftijd hebben de jongeren daarnaast speeksel verzameld, waarin cortisol- en testosteronconcentraties konden worden gemeten en vulden zij een puberteitsvragenlijst in.

Individuele verschillen in autistische trekken

In hoofdstuk 2 tot en met 4 van dit proefschrift wordt ingegaan op de individuele verschillen in autistisch gedrag en op de vraag in hoeverre autistische trekken samenhangen met andere gedragsproblemen. In hoofdstuk 2 wordt een studie naar de betrouwbaarheid en validiteit van de Nederlandse vertaling van de Autisme-Spectrum Quotient (AQ; Baron-Cohen *et al.*, 2001) beschreven. Deze vragenlijst heeft tot doel het vóórkomen van autistische trekken te kwantificeren en is gebaseerd op zelfrapportage. De vragenlijst is afgenomen in een groep mensen uit de algemene populatie, een grote groep studenten en in 3 kleine patiëntgroepen, te weten bij personen met een diagnose voor een autisme spectrum stoornis, een sociale angststoornis, of een obsessief compulsieve stoornis. Scores op de AQ bleken normaal verdeeld in de studentenpopulatie en in de algemene populatie, met aan het linker uiteinde van de verdeling mensen met erg weinig autistische trekken en aan het rechter uiteinde mensen met extreem veel autistische gedragingen. De Nederlandse vertaling van de AQ heeft goede testeigenschappen, met een test-hertest betrouwbaarheid van .78 en een interne consistentie van $\alpha = .79$. Mannen haalden gemiddeld een hogere AQ score dan vrouwen, dit komt overeen met resultaten uit eerder onderzoek waarin autistische trekken op een continue schaal zijn gemeten (Ronald *et al.*, 2006; Wakabayashi *et al.*, 2006) en is bovendien in lijn met de bevinding dat autisme vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen (Fombonne, 2003). Studenten die een technische of natuurwetenschappelijke studie volgen scoorden significant hoger op de AQ dan studenten aan de letteren of sociale wetenschappen faculteit. Deze bevinding is in overeenstemming met eerder onderzoek waarin is aangetoond dat familieleden van autistische personen vaker een beroep in de technische of natuurwetenschappelijke sector uitoefenen (Baron-Cohen *et al.*, 1997; Baron-Cohen *et al.*, 2007) en dat studenten met ouders in een natuurwetenschappelijk of technisch beroep hoger scoren op de AQ dan hun studiegenoten met ouders in andere beroepssectoren (Austin, 2005). Patiënten met een autisme spectrum stoornis scoorden significant hoger op de AQ dan de andere twee patiëntgroepen. Dit is een bevredigend resultaat, omdat het laat zien dat een hoge AQ score specifiek is voor patiënten met een autisme spectrum diagnose en niet voor gedragsproblemen in het algemeen. Binnen de groep patiënten met een autisme spectrum stoornis behaalden mensen met de diagnose voor autisme of het syndroom van Asperger de hoogste scores. Patiënten met een pervasieve ontwikkelingsstoornis-niet anders omschreven (PDD-NOS, een brede diagnostische categorie, met minder stringente criteria dan de criteria voor een autisme stoornis diagnose (American Psychiatric Association, 2000)) behaalden een score die tussen de scores van de autisme en Asperger groep en de scores van de andere twee patiëntgroepen in lag. De andere twee patiëntgroepen scoorden weer hoger dan de algemene populatie. Deze resultaten wijzen erop dat autisme niet een duidelijke

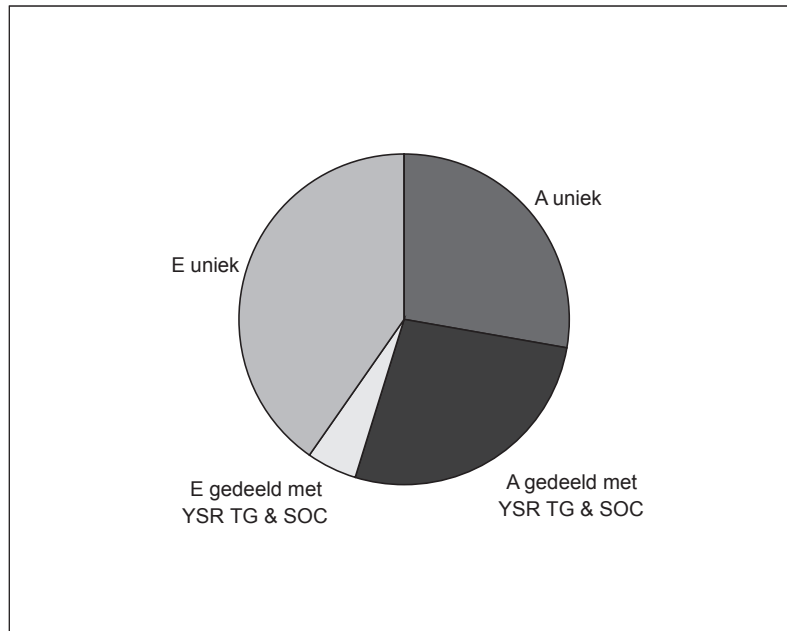
lijk te onderscheiden stoornis is die je wel of niet hebt, maar dat autistische trekken voorkomen in een spectrum en dat deze trekken een normaalverdeling volgen in de algemene populatie. De klinische diagnose autisme vormt in deze zienswijze het extreme uiteinde van de normaalverdeling. In hoofdstuk 2 is ook de factorstructuur van de AQ onderzocht. Met een factoranalyse kan worden bekeken of een vragenlijst één of juist meerdere dimensies (factoren) bestrijkt. In de AQ konden twee onderliggende factoren worden onderscheiden. De eerste factor bevat voornamelijk items die algemene problemen met sociale interactie weergeven. De tweede factor richt zich op een voorkeur en talent voor aandacht voor details. In het geheel laat hoofdstuk 2 zien dat de Nederlandse vertaling van de AQ een betrouwbaar instrument is om het voorkomen van autistische trekken te meten.

Hoofdstuk 3 beschrijft een familiestudie naar de genetische en omgevingsinvloeden op individuele verschillen in autistische trekken. Voor dit onderzoek is de Nederlandse vertaling van de AQ afgenomen bij 18-jarige tweelingen en hun broers en zussen. Individuele verschillen in autistisch gedrag bleken in belangrijke mate door genetische factoren te worden beïnvloed: 57% van de variantie kon aan genetische effecten worden toegeschreven. De overige variantie werd verklaard door unieke omgevingsinvloeden. Jongen-meisje tweelingen leken even sterk op elkaar als twee-eiige tweelingen van hetzelfde geslacht. Dit patroon wijst erop dat er geen sekse-specifieke genen zijn die de variantie in autistische trekken beïnvloeden. Tweelingen hebben niet meer of minder autistische trekken dan hun niet-tweeling broers en zussen, hun gemiddelde AQ scores waren gelijk. Eerder tweelingonderzoek heeft uitgewezen dat variatie in autistische trekken redelijk tot sterk erfelijk bepaald is in de kindertijd en vroege adolescentie (Constantino & Todd, 2000; Constantino & Todd, 2003; Ronald et al., 2005; Ronald et al., 2006). Het onderzoek in hoofdstuk 3 biedt een uitbreiding op dit onderzoek en laat zien dat deze eigenschappen ook onder genetische controle staan in de late adolescentie. Ten slotte is in hoofdstuk 3 onderzocht of mensen bij het kiezen van hun partner rekening houden met de autistische trekken van hun partner. Als mensen actief danwel passief op zoek gaan naar een partner met vergelijkbaar autistisch gedrag (“soort zoekt soort”) of juist naar een partner met tegenovergesteld gedrag (“tegenpolen trekken elkaar aan”), zou dit de resultaten uit ons tweelingonderzoek kunnen vertekenen. De AQ scores van 128 partners uit de algemene bevolking (allen getrouwd of samenwonend) werden met elkaar vergeleken. De correlatie tussen de partners (een maat voor de samenhang, een correlatie (r) van 0 wijst op de afwezigheid van samenhang, $r=1$ weerspiegelt een perfecte overeenkomst) was erg laag in niet significant ($r=.05$, $p=.59$) en indiceert dat er geen actieve danwel passieve partnersselectie is voor autistische trekken.

Hoofdstuk 4 beschrijft een onderzoek naar de covariantie tussen autistische trekken en andere gedrags- en emotionele problemen. Hiervoor werden, behalve AQ

data, ook gegevens over gedragsproblemen verzameld, door een grote groep 18-jarige tweelingen en hun broers en zussen te vragen de Youth Self Report vragenlijst (YSR; Achenbach & Rescorla, 2001; Verhulst et al., 1997) in te vullen. De YSR is een zelfrapportage vragenlijst en bestaat uit 8 syndroomschalen. Met stepwise backward regressie analyse is onderzocht welke YSR schalen een significante samenhang vertoonden met AQ scores. De schalen teruggetrokken gedrag (TG) en sociale problemen (SOC) bleken significante voorspellers en verklaarden, met sekse als derde predictor, 23% van de variantie in autistische trekken. Multivariaat genetische modellen wezen uit dat de overlap tussen de YSR schalen en de AQ voornamelijk toe te schrijven is aan genetische effecten. Ongeveer de helft van de genetische variantie in AQ scores was gedeeld met variantie in YSR TG en SOC scores. Dit wijst erop dat er overlappende genen zijn die beide gedragingen beïnvloeden. De overige genetische variantie was ongedeeld met de YSR schalen. Dit duidt er op dat er ook een set genen is die specifiek het voorkomen van autistische trekken beïnvloedt en geen effect heeft op ander probleemgedrag. De unieke omgevingsinvloeden op de AQ waren grotendeels specifiek, slechts 11% van de unieke omgevingsvariantie liet een overlap zien met de YSR scores. Dit hoofdstuk laat zien dat individuele verschillen in autistische trekken, als gemeten in een algemene populatiegroep, samenhangen met sociaal en teruggetrokken gedragsproblemen en dat deze problemen deels door eenzelfde set genen worden beïnvloed.

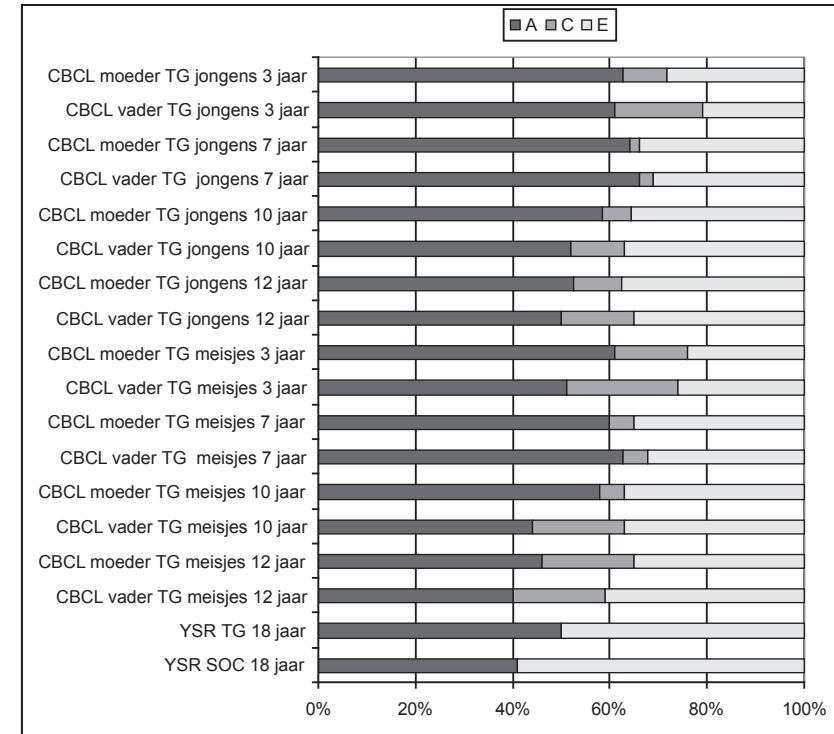
In figuur 1 worden de verschillende bronnen van variantie in autistische trekken samengevat. Additief genetische invloeden (A) verklaren 57% van de variantie in autistische trekken in de late adolescentie. De helft van deze genetische variantie wordt gedeeld met genetische variantie in teruggetrokken gedrag en sociale gedragsproblemen. De overige variantie wordt verklaard door unieke omgevingsinvloeden (E), waarvan een klein deel ook een invloed heeft op teruggetrokken en sociale gedragsproblemen. De test-hertest betrouwbaarheid van de AQ was .78. Dit duidt erop dat 39% ($(1 - .78^2) * 100\% = 39\%$) van de variantie in AQ scores niet stabiel is en mogelijk toegeschreven kan worden aan meetfouten. De invloed van meetfouten op de variantie wordt weergegeven in de unieke omgevingsfactoren. Een mogelijke meetfout van 39% laat dan nog maar weinig extra ruimte over voor “echte” unieke omgevingsinvloeden. Deze resultaten wijzen uit dat niet alleen de klinische diagnose sterk erfelijk is, maar dat genetische factoren ook een belangrijke rol spelen bij het verklaren van individuele verschillen in autistisch gedrag in de algemene populatie. Deze bevindingen zijn ook belangrijk voor linkage en associatie studies (onderzoek naar de specifieke genen betrokken bij autistisch gedrag). In plaats van een stringente scheiding van aangedane en niet-aangedane personen is het misschien beter om autistische trekken op een kwantitatieve schaal te meten en zo rekening te houden met de variatie in autistische trekken.



Figuur 1. Overzicht van de verschillende bronnen van variantie in autistische trekken.
 Noot: A = additieve genetische effecten; E = unieke omgevingsinvloeden; SOC = sociale gedragsproblemen; TG = teruggetrokken gedrag; YSR = Youth Self Report.

Teruggetrokken gedrag

Hoofdstuk 5 gaat over een langlopende studie naar teruggetrokken gedrag in de kindertijd. Voor dit onderzoek zijn zowel vaders als moeders gevraagd het teruggetrokken gedrag van hun tweeling te beoordelen toen de tweelingen 3, 7, 10 en 12 jaar oud waren. De mate van teruggetrokken gedrag werd gemeten met de schaal “teruggetrokken gedrag” uit de Child Behavior Checklist vragenlijst (CBCL; Achenbach & Rescorla, 2001; Verhulst et al., 1996). Omdat ouders kunnen verschillen in hun beoordeling van het gedrag van hun kinderen, zijn zowel de vader- als moederrapportages geanalyseerd. Zo kon een onderscheid worden gemaakt tussen beoordelaarspecifieke effecten en gedrag dat door beide beoordelaars werden opgemerkt. Individuele verschillen in teruggetrokken gedrag in de kindertijd bleken in belangrijke mate te kunnen worden toegeschreven aan genetische factoren (zie figuur 2). Genetische effecten verklaarden 50 tot 66% van de variantie in teruggetrokken gedrag tussen leeftijd 3 en 12 jaar in jongens en 40 tot 61% van de variantie in meisjes. Gedeelde omgevingsinvloeden (C) verklaarden een klein maar wel significant deel van de variantie (2-23%) en waren iets belangrijker in meisjes dan in jongens. Unieke omgevingsinvloeden verklaarden 21 tot 41% van de variantie in beide seksen en op alle leeftijden.



Figuur 2. Percentage van de totale variantie dat wordt verklaard door additief genetische invloeden (A), gedeelde omgevingsinvloeden (C) en unieke omgevingsinvloeden (E) in teruggetrokken gedrag (TG) en sociale problemen (SOC) op verschillende momenten in de ontwikkeling.
 Noot: CBCL = Child Behavior Checklist; YSR = Youth Self Report.

Met langlopend tweelingonderzoek kan ook worden onderzocht in hoeverre genetische of omgevingsinvloeden van belang zijn voor de continuïteit van gedrag. Teruggetrokken gedrag is een vrij stabiele eigenschap, de samenhang tussen de teruggetrokken gedragscores op verschillende leeftijden varieerde van .23 tot .29 voor de stabiliteit tussen leeftijd 3 en 12 jaar, tot een correlatie van .65 voor de stabiliteit tussen leeftijd 10 en 12 jaar. Genetische factoren waren erg belangrijk voor het verklaren van stabiliteit van teruggetrokken gedrag en verklaarden 74% van de stabiliteit in jongens en 65% van de stabiliteit in meisjes. Gedeelde omgevingsinvloeden waren ook van significant belang en verklaarden 8% van de stabiliteit in jongens en 18% van de stabiliteit in meisjes. De ouders waren het over het algemeen eens over het vóórkomen van het gedrag bij hun kind, wat erop wijst dat dit “echte” gedeelde omgevingsinvloeden zijn, en geen vertekening door het perspectief van de beoordelaar. Unieke omgevingsinvloeden verklaarden de rest van de continuïteit in teruggetrokken gedrag. Ook hier waren beide beoordelaars het meestal met elkaar eens, wat

aangeeft dat dit ware effecten zijn en niet zijn toe te schrijven aan onbetrouwbaarheid van de meetschaal. Uit enkele eerdere onderzoeken blijkt dat de stijl van opvoeden (bijvoorbeeld te sterke controle door de ouder) de stabiliteit van teruggetrokken gedrag kan beïnvloeden in jonge kinderen (Park et al., 1997; Rubin et al., 2002). Als de ouder deze opvoedingsstijl bij beide kinderen hanteert, is dit een gedeelde omgevingsinvloed. Een kindspecifieke opvoedingsstijl zou worden weergegeven in de unieke omgevingsinvloeden. De correlaties tussen genetische en gedeelde omgevingsinvloeden over de jaren heen waren erg hoog. Dit wijst erop dat de set genen en de gedeelde omgevingsinvloeden die teruggetrokken gedrag door de kinderjaren heen beïnvloeden vrijwel dezelfde blijven.

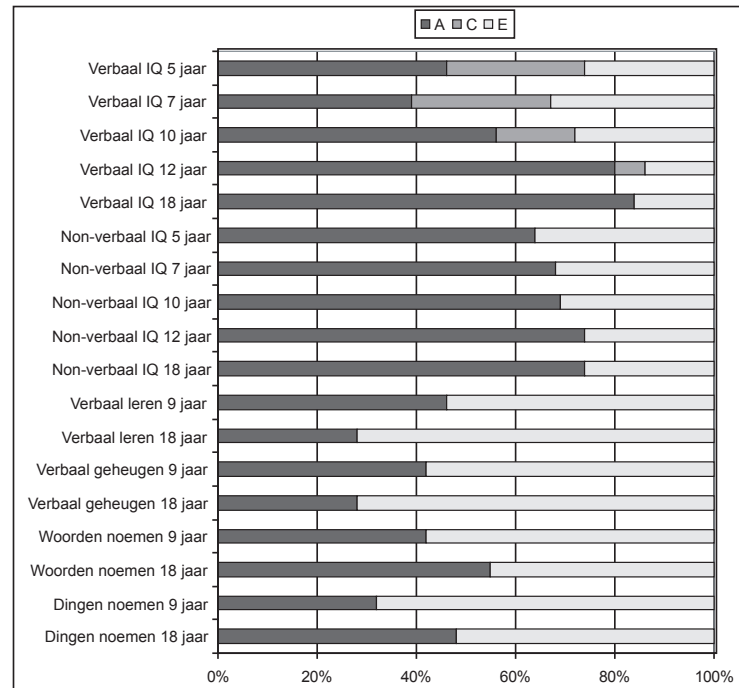
Het onderzoek naar de YSR zelfrapportage van teruggetrokken gedrag in 18-jarige tweelingen en hun broers en zussen (behandeld in hoofdstuk 4) geeft een beeld van het belang van genetische en omgevingsfactoren op teruggetrokken gedrag in de late adolescentie. De erfelijkheid van teruggetrokken gedrag werd geschat op 50%. Dit laat zien dat genen een belangrijke factor blijven voor het verklaren van individuele verschillen in teruggetrokken gedrag in een latere fase van de ontwikkeling. Gedeelde omgevingsinvloeden bleken niet van belang op deze leeftijd. Het aantal families betrokken in het onderzoek in de late adolescentie (424 families) is aanzienlijk lager dan het aantal families dat deelnam aan het onderzoek in de kindertijd (14.889). Het zou dan ook kunnen dat het onderzoek in de 18-jarigen te weinig statistische power had om gedeelde omgevingsinvloeden te kunnen detecteren. Echter, de tweelingcorrelaties voor teruggetrokken gedrag op 18-jarige leeftijd ($r=.55$ in een-eiige tweelingen; $r=.28$ in twee-eiige tweelingen) geven geen indicatie voor gedeelde omgevingsinvloeden op deze leeftijd. Hoewel de meeste tweelingen en hun broers en zussen nog bij hun ouders woonden ten tijde van het onderzoek (92% volgens de data uit ons vragenlijstonderzoek), lijken de omgevingsinvloeden op teruggetrokken gedrag dus vooral ongedeeld met de andere familieleden. Gedurende de adolescentie brengen westerse jongeren meer en meer tijd door op school en met vrienden en minder tijd binnen het gezin (Larson & Verma, 1999). Dit zou kunnen verklaren waarom de gedeelde omgevingsinvloeden op teruggetrokken gedrag verwaarloosbaar zijn in de late adolescentie.

In hoofdstuk 4 is ook gekeken naar de genetische en omgevingsinvloeden op zelfgerapporteerde sociale problemen. Genetische invloeden verklaarden 41% van de variantie, het grootste deel van de variantie (59%) werd verklaard door unieke omgevingsinvloeden. Het Nederlands Tweelingen Register verzameld sinds enkele jaren ook gegevens over gedragsproblemen wanneer de tweelingen 14 en 16 jaar oud zijn. Hiermee komen in de toekomst data beschikbaar van kinderen die van 3 tot 18-jarige leeftijd op meerdere meetmomenten in de kindertijd en de adolescentie zijn

gevolgd en wordt het mogelijk de stabiliteit van teruggetrokken gedrag en sociale gedragsproblemen in de adolescentie te onderzoeken.

Cognitieve vaardigheden

Binnen het onderzoek in de gedragsgenetica is relatief veel aandacht voor cognitieve vaardigheden. Er zijn in het verleden al veel onderzoeken gedaan naar de erfelijkheid van verschillende cognitieve vaardigheden en naar de ontwikkeling van cognitieve vaardigheden in de kindertijd. Tot nu toe heeft echter geen enkel onderzoek de ontwikkeling van cognitieve vaardigheden gevolgd van de kindertijd tot in de volwassenheid. In dit proefschrift wordt ingegaan op de ontwikkeling van verbale en non-verbale intelligentie van de vroege kindertijd tot de jonge volwassenheid en worden de genetische en omgevingsinvloeden op de overlap tussen verschillende verbale vaardigheden onderzocht op twee verschillende momenten in de ontwikkeling. In hoofdstuk 6 wordt een longitudinale studie beschreven waarin IQ data zijn verzameld in tweelingen toen zij 5, 7, 10, 12 en 18 jaar oud waren. Zowel verbaal als non-verbaal IQ was erg stabiel over de tijd, met correlatie coëfficiënten variërend van .47 tussen leeftijd 5 en 18 jaar, tot .80 voor kortere tijdsintervallen. Net als in eerdere studies (Bartels et al., 2002; Bishop et al., 2003; Petrill et al., 2004; Posthuma et al., 2002) bleek uit de multivariate longitudinale genetische analyses dat genetische invloeden op intelligentie toenemen met de leeftijd. Genetische invloeden verklaarden 48% (verbaal IQ) en 64% (non-verbaal IQ) van de variantie op 5-jarige leeftijd en 84% (verbaal IQ) en 74% (non-verbaal IQ) op 18-jarige leeftijd (zie figuur 3). Gedeelde omgevingsinvloeden waren alleen van belang voor het verklaren van individuele verschillen in verbaal IQ. In overeenstemming met eerder onderzoek namen deze invloeden af in de loop van de ontwikkeling en waren ze niet langer significant in de jonge volwassenheid. Genetische effecten waren het belangrijkste voor het verklaren van de stabiliteit van intelligentie. De continuïteit van non-verbaal IQ werd geheel verklaard door genetische factoren. Stabiliteit in verbale intelligentie werd verklaard door sterke genetische effecten en matige gedeelde omgevingsinvloeden. De gedeelde omgevingsinvloeden waren alleen van belang voor de stabiliteit in de vroege kindertijd, na 10-jarige leeftijd waren deze effecten niet meer van belang. Unieke omgevingsinvloeden hadden alleen tijdelijke effecten en droegen niet bij aan de stabiliteit van verbale en non-verbale intelligentie. De positieve samenhang tussen verbaal en non-verbaal IQ werd geheel verklaard door genetische effecten. De genetische correlatie tussen deze twee maten nam toe met de jaren, van .62 op 5-jarige leeftijd tot .73 op 18-jarige leeftijd. Dit correlatiepatroon suggereert dat de genetische overlap tussen verschillende cognitieve vaardigheden toeneemt in een latere fase van ontwikkeling.



Figuur 3. Percentage van de totale variantie dat wordt verklaard door additief genetische invloeden (A), gedeelde omgevingsinvloeden (C) en unieke omgevingsinvloeden (E) in verbaal en non-verbaal IQ en verschillende verbale vaardigheden op verschillende momenten in de ontwikkeling.

In hoofdstuk 7 wordt ingegaan op de erfelijkheid van verschillende verbale vaardigheden in de kindertijd en late adolescentie. In twee groepen tweelingfamilies, bestaande uit 9-jarige of 18-jarige tweelingen en hun broers en zussen, werden verschillende verbale tests afgenomen. Verbaal IQ werd bepaald met een uitgebreide intelligentietest, daarnaast werden tests afgenomen die verbaal leren, verbaal geheugen en spontane woordproductie meten. Verbaal leren en geheugen werd gemeten door de proefpersoon te vragen zoveel mogelijk woorden van een lijst te onthouden en deze meerdere keren te reproduceren. Om de spontane woordproductie te meten moesten de proefpersonen zoveel mogelijk woorden noemen beginnend met een bepaalde letter (“woorden noemen”) of behorend tot een bepaalde categorie (“dingen noemen”). In dit onderzoek kon de erfelijkheid van verschillende verbale vaardigheden worden onderzocht. Ook is bekeken in hoeverre de verschillende verbale vaardigheden met elkaar samenhangen en of deze overlap door genetische of door omgevingsinvloeden wordt veroorzaakt. Omdat het onderzoek is uitgevoerd op twee verschillende leeftijden, kon ook worden bekeken of de genetische en omgevingsinvloeden anders zijn in deze verschillende fasen van ontwikkeling. In beide onderzoeksgroepen bleken

twee-eiige tweelingen evenveel op elkaar te lijken als tweelingen op hun niet-tweeling broers en zussen. Dit wijst erop dat er geen tweelingspecifieke factoren een rol spelen bij individuele verschillen in verbale vaardigheden. De erfelijkheid van verbaal IQ was hoog in beide cohorten (82 en 84%), de erfelijkheid van de andere verbale maten was lager en varieerde van 28 tot 55% (zie figuur 3). Gedeelde omgevingsinvloeden waren niet van belang, noch in de kindertijd noch in de late adolescentie. Tegen de verwachting in was de erfelijkheid van verbaal leren en geheugen niet hoger in het oudere cohort. Waarschijnlijk komt dit doordat de taak waarmee verbaal leren en geheugen werd gemeten iets verschilde tussen de verschillende cohorten. De jonge kinderen moesten ongerelateerde woorden onthouden, terwijl de oudere groep gevraagd werd woorden uit 4 categorieën te onthouden. Eerder onderzoek heeft laten zien dat het leervermogen voor ongerelateerde woorden sterker erfelijk is dan het leren van gecategoriseerde woorden (Volk et al., 2006). Dit zou de relatief lage erfelijkheid van verbaal leren in het oudere cohort kunnen verklaren. De erfelijkheid van woordproductie was wel hoger in de adolescentie, dit gold voor zowel woorden noemen als dingen noemen. In beide cohorten werd de samenhang tussen de verschillende tests vooral verklaard door genetische factoren (70 en 74%), de overige covariantie werd verklaard door unieke omgevingsfactoren. Het voornaamste verschil tussen beide cohorten betrof de mate van samenhang tussen de verschillende verbale tests. De overlap was groter in het adolescenten cohort, zowel de samenhang tussen de tests zelf (de fenotypische correlatie) als de samenhang tussen de genetische factoren die de tests beïnvloedden (de genetische correlatie). De samenhang tussen verbale vaardigheden lijkt dus toe te nemen in een latere fase van ontwikkeling.

Het algemene beeld dat uit het onderzoek besproken in hoofdstuk 6 en 7 naar voren komt is dat de covariantie tussen verschillende cognitieve vaardigheden (zowel de samenhang tussen verbaal en non-verbaal IQ als de samenhang tussen verbaal IQ en meer specifieke verbale vaardigheden) vooral wordt veroorzaakt door genetische factoren. Unieke omgevingsinvloeden daarentegen zijn vooral van belang in het verklaren van testspecifieke variantie en hebben weinig effect op de samenhang tussen verschillende vaardigheden. De hoge genetische correlaties tussen verschillende cognitieve vaardigheden duiden op het bestaan van “algemene cognitieve genen”: genen die een brede invloed uitoefenen op verschillende cognitieve domeinen (Kovas & Plomin, 2006; Plomin & Kovas, 2005). De genetische correlaties tussen de verschillende tests namen toe met de leeftijd, zowel in het onderzoek in hoofdstuk 6 als in de studie beschreven in hoofdstuk 7. Enkele eerdere onderzoeken vonden ook lage genetische correlaties in heel jonge kinderen (Price et al., 2000), matige correlaties in de kindertijd en adolescentie (Alarcón et al., 1998; Alarcón et al., 1999) en hoge correlaties in de volwassenheid (Posthuma et al., 2001). Gecombineerd duiden deze resultaten op een toenemende samenhang tussen cognitieve vaardigheden op

genetisch niveau: terwijl in de jonge kindertijd de genen voor verschillende vaardigheden nog erg verschillen, lijkt in de jonge volwassenheid een meer eenduidige set genen verschillende vaardigheden te beïnvloeden.

Testosteron en puberteitsontwikkeling

In het laatste empirische hoofdstuk van dit proefschrift wordt ingegaan op de genetische en omgevingsinvloeden op testosteronniveaus in de vroege adolescentie en de samenhang tussen testosteronniveaus en puberteitsontwikkeling. Hiervoor is bij 12-jarige tweelingen het testosteronniveau gemeten in speekselmonsters en is hen gevraagd een puberteitsvragenlijst in te vullen om te meten hoe ver zij in de puberteit zijn. We richtten ons op de testosteronafhankelijke puberteitsontwikkeling: de ontwikkeling van schaamhaargroei (zowel jongens als meisjes) en de ontwikkeling van de genitaliën (alleen jongens). De genetische invloeden op individuele verschillen in testosteronniveaus waren even groot in meisjes als in jongens (52%). De rest van de variantie werd verklaard door unieke omgevingsinvloeden. De correlatie tussen testosteronniveaus in jongen-meisje tweelingen was relatief hoog en duidt erop dat (een deel van) de genen die testosteronniveaus beïnvloeden hetzelfde is in jongens en meisjes op deze leeftijd. In een eerdere studie in een oudere onderzoeksgroep (14 tot 21-jarigen) werd vrijwel geen samenhang gevonden tussen de testosteronniveaus van man-vrouw tweelingen en tussen de testosteronconcentraties van vaders en hun dochters en moeders en hun zonen (Harris et al., 1998). De resultaten uit ons onderzoek wijzen erop dat de sekseverschillen in genexpressie nog niet vol van kracht zijn in de vroege en prepuberteit. De testosteronniveaus als gemeten in het speeksel hingen positief samen met de puberteitsontwikkeling ($r=.31$), deze samenhang werd geheel door genetische invloeden verklaard.

Ten slotte

Gebaseerd op de resultaten van de onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven, kan worden vastgesteld dat genetische invloeden een belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling van de vroege kindertijd tot de jonge volwassenheid. Genen beïnvloeden individuele verschillen in autistische trekken, teruggetrokken gedrag en cognitieve vaardigheden in verschillende fasen van ontwikkeling. Bovendien zijn genen van groot belang voor de stabiliteit van gedrag en cognitie. Gedeelde omgevingsinvloeden zijn vooral van belang in de kindertijd, terwijl unieke omgevingsinvloeden op alle leeftijden vooral een tijdelijke invloed hebben en niet of weinig bijdragen aan de stabiliteit van gedrag en cognitie over tijd. Dit onderzoek laat tevens zien dat het de moeite waard is gedragsproblemen in een niet-klinische groep te onderzoeken. Patiënten met een diagnose voor een autisme spectrum stoornis vormen een erg heterogene groep, met zeer verschillend functioneringsniveau en ernst van de stoornis.

nis. Inzicht in de variatie van autistische trekken in de algemene populatie en in de genetische en omgevingsinvloeden op deze variatie kan ons mogelijk veel leren over de klinische stoornis zelf.

REFERENTIES

- ACHENBACH, T. M. & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, research Center for Children, Youth & Families.
- ALARCÓN, M., Plomin, R., Fulker, D. W., Corley, R., & DeFries, J. C. (1998). Multivariate path analysis of specific cognitive abilities data at 12 years of age in the Colorado Adoption Project. *Behavior Genetics*, 28, 255-264.
- ALARCÓN, M., Plomin, R., Fulker, D. W., Corley, R., & DeFries, J. C. (1999). Molarity not modularity: Multivariate genetic analysis of specific cognitive abilities in parents and their 16-year-old children in the Colorado Adoption Project. *Cognitive Development*, 14, 175-193.
- AMERICAN Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. (4th edn, Text Revision (DSM-IV-TR) ed.) Washington, DC: American Psychiatric Press.
- AUSTIN, E. J. (2005). Personality correlates of the broader autism phenotype as assessed by the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Personality and Individual Differences*, 38, 451-460.
- BARON-COHEN, S., Wheelwright, S., & Burtenshaw, A. Mathematical talent is genetically linked to autism. *Human Nature*, (in press).
- BARON-COHEN, S., Wheelwright, S., Scott, C., Bolton, P., & Goodyer, I. M. (1997). Is there a link between engineering and autism? *Autism*, 1, 101-108.
- BARON-COHEN, S., Wheelwright, S., Skinner, R., & Martin, C. E. (2001). The Autism Spectrum Quotient (AQ) : Evidence from Asperger Syndrome/High Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 5-17.
- BARTELS, M., Rietveld, M. J. H., Van Baal, G. C. M., & Boomsma, D. I. (2002). Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behavior Genetics*, 32, 237-249.
- BISHOP, E. G., Cherny, S. S., Corley, R., Plomin, R., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2003). Development genetic analysis of general cognitive ability from 1 to 12 years in a sample of adoptees, biological siblings, and twins. *Intelligence*, 31, 31-49.
- BOOMSMA, D. I., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3, 872-882.
- CONSTANTINO, J. N. & Todd, R. D. (2000). Genetic structure of reciprocal social behavior. *American Journal of Psychiatry*, 157, 2043-2045.
- CONSTANTINO, J. N. & Todd, R. D. (2003). Autistic traits in the general population: a twin study. *Archives of General Psychiatry*, 60, 524-530.
- FOMBONNE, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 365-382.
- HARRIS, J. A., Vernon, P. A., & Boomsma, D. I. (1998). The heritability of testosterone: a study of Dutch adolescent twins and their parents. *Behavior Genetics*, 28, 165-171.
- KOVAS, Y. & Plomin, R. (2006). Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 198-203.
- LARSON, R. W. & Verma, S. (1999). How children and adolescents spend time across the world: work, play, and developmental opportunities. *Psychological Bulletin*, 125, 701-736.
- PARK, S. Y., Belsky, J., Putnam, S., & Crnic, K. (1997). Infant emotionality, parenting, and 3-year inhibition: exploring stability and lawful discontinuity in a male sample. *Developmental Psychology*, 33, 218-227.
- PETRILL, S. A., Lipton, P. A., Hewitt, J. K., Plomin, R., Cherny, S. S., Corley, R. et al. (2004). Genetic and environmental contributions to general cognitive ability through the first 16 years of life. *Developmental Psychology*, 40, 805-812.
- PLOMIN, R. & Kovas, Y. (2005). Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*, 131, 592-617.
- POSTHUMA, D., De Geus, E. J. C., & Boomsma, D. I. (2001). Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors. *Behavior Genetics*, 31, 593-602.
- POSTHUMA, D., De Geus, E. J. C., & Boomsma, D. I. (2002). Genetic Contributions to Anatomical, Behavioral, and Neurophysiological Indices of Cognition. In *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era* (pp. 141-161).
- PRICE, T. S., Eley, T. C., Dale, P. S., Stevenson, J., Saudino, K., & Plomin, R. (2000). Genetic and environmental covariation between verbal and nonverbal cognitive development in infancy. *Child Development*, 71, 948-959.
- RONALD, A., Happe, F., Bolton, P., Butcher, L. M., Price, T. S., Wheelwright, S. et al. (2006). Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 691-699.
- RONALD, A., Happe, F., & Plomin, R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Developmental Science*, 8, 444-458.
- RUBIN, K. H., Burgess, K. B., & Hastings, P. D. (2002). Stability and social-behavioral consequences of toddlers' inhibited temperament and parenting behaviors. *Child Development*, 73, 483-495.
- VERHULST, F. C., Van der Ende, J., & Koot, H. M. (1996). *Handleiding voor de CBCL/4-18 [Dutch manual for the CBCL/4-18]*. Rotterdam, the Netherlands: Academic Medical Centre Rotterdam / Erasmus University, Sophia Children's Hospital, Department of Child Psychiatry.
- VERHULST, F. C., Van der Ende, J., & Koot, H. M. (1997). *Handleiding voor de Youth Self Report (YSR) [Dutch manual for the YSR]*. Rotterdam, the Netherlands: Academic Medical Centre Rotterdam / Erasmus University, Sophia Children's Hospital, Department of Child Psychiatry.
- VOLK, H. E., McDermott, K. B., Roediger, H. L. L., & Todd, R. D. (2006). Genetic influences on free and cued recall in long-term memory tasks. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 623-631.
- WAKABAYASHI, A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Tojo, Y. (2006). The Autism-Spectrum Quotient (AQ) in Japan: A Cross-Cultural Comparison. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 263-270.