

## RISICOFACTOREN VOOR PROBLEEMGEDRAG TIJDENS DE JEUGD EN ADOLESCENTIE: STUDIES IN TWEELINGEN EN DRIELINGEN

Dit proefschrift bundelt vijf studies die risicofactoren voor probleemgedrag bij kinderen en jongeren onderzoeken. Er wordt onderscheid gemaakt tussen *Internaliserende problemen*, zoals angstig, depressief en teruggetrokken gedrag, en *externaliserende problemen*, zoals normafwijkend en agressief gedrag. Uit eerdere gedragsgenetische studies was al bekend dat tijdens de kindertijd en adolescentie, probleemgedrag erfelijk is, waarbij de mate van erfelijkheid afhankelijk is van de leeftijd en het geslacht van het kind. Het was minder goed bekend hoe omgevingsfactoren de erfelijkheid van probleemgedrag beïnvloeden of hoe het effect van omgevingsfactoren kan afhangen van genen. Vaak gedragen kinderen zich in de ene situatie anders dan in de andere. Het is mogelijk dat dit komt doordat in een risico-omgeving het genetisch profiel van het kind meer tot uiting komt. Wanneer een risico-omgeving zorgt voor gemiddeld meer probleemgedrag plus een *hogere* erfelijkheid van dit gedrag, dan wordt dit in de gedragsgenetica beschreven als het diathesis-stress model. Dus de aanleg voor ziekte (diathesis) komt tot uiting bij stress. Het tweede model is het bio-ecologische model. In dit model wordt gesteld dat in een risico-omgeving meer probleemgedrag, maar juist een *lagere* erfelijkheid van dit gedrag gevonden wordt. De eerste drie studies in dit proefschrift onderzoeken deze gen-omgevingsinteractie, waarbij omgeving breed gespecificeerd is als leeftijd, de schoolse omgeving (leerkracht/klas), formele kinderopvang, en sociaaleconomische status (SES) van de ouders.

In de laatste twee studies in dit proefschrift worden factoren die van invloed zijn op drielinggeboortegewicht onderzocht. De meeste kinderen komen als eenling ter wereld en bij deze kinderen is er een verband aangetoond tussen laaggeboortegewicht, prematuriteit, en probleemgedrag. De geboorte van een drieling is veel unieker. De meeste drielingen worden prematuur geboren en hebben een laag tot zeer laag geboortegewicht. Wat zijn factoren die het geboortegewicht bij drielingen in gunstige of ongunstige zin kunnen beïnvloeden? Er is gekeken naar de effecten van roken en alcoholconsumptie tijdens de drielingzwangerschap, vruchtbaarheidsbehandelingen, zwangerschapsduur, sekse, geboortevolgorde, zygositeit en de chorioniciteit van de drielingen.

In al deze studies is gebruik gemaakt van gegevens verzameld door het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Het NTR volgt al meer dan 25 jaar meerlingen met het doel een bijdrage te leveren aan het onderzoek naar de effecten van genen en omgeving op probleemgedrag tijdens de jeugd en adolescentie en aan het onderzoek naar de groei en ontwikkeling van meerlingen.

**Hoofdstuk 2.** In het tweede hoofdstuk worden zelfrapportage data van adolescente tweelingen over angstig/depressief en teruggetrokken gedrag geanalyseerd met een bivariaat genetisch model. Uit de resultaten blijkt dat de erfelijkheid van het gedrag leeftijdsafhankelijk is, waarbij de erfelijkheid toeneemt tussen 12 en 16 jaar. Dit is een aanwijzing voor gen-leeftijdsinteractie. Daarnaast bleek dat de omgeving die tweelingen delen (zoals bijvoorbeeld de familie of de sociaaleconomische status van het gezin) nog wel van invloed is op internaliserend gedrag op leeftijd 12, maar niet meer op latere leeftijd. Er was geen verschil in de erfelijkheid van angstig/depressief en teruggetrokken gedrag tussen jongens en meisjes. De scores op angstig/de-

pressief gedrag en teruggetrokken gedrag nemen bij zowel jongens als meisjes toe. Wel scoren meisjes gemiddeld hoger dan jongens.

**Hoofdstuk 3.** De studie beschreven in het derde hoofdstuk laat zien dat de leerkracht en/of de klas waarin een kind zit tijdens de basisschool, van invloed is op de mate waarin het genetisch profiel van een kind tot expressie komt. Tweelingen die in dezelfde klas zitten en door dezelfde leerkracht werden beoordeeld vertoonden meer overeenkomst in probleemgedrag dan kinderen die door verschillende leerkrachten werden beoordeeld. De grotere overeenkomst kon niet verklaard worden doordat leerkrachten de kinderen door elkaar haalden of door een mogelijk vooroordeel van de leerkracht. Gen-omgevingsinteractie was wel een passende verklaring. Voor kinderen in dezelfde klas was de erfelijkheid van probleemgedrag rond de 70 procent, voor kinderen in verschillende klassen was dit rond de 30 procent.

**Hoofdstuk 4.** In dit hoofdstuk is onderzocht of formele kinderopvang en sociaaleconomische status van de ouders een effect hebben op de erfelijkheid van internaliserend en externaliserend gedrag op de leeftijden 3, 5 en 7 jaar. Verder is er gekeken of de erfelijkheid toe- of afnam in de risico-omgeving, dat wil zeggen, was er sprake van een diathesis-stress dan wel bio-ecologisch model. Het bleek dat kinderen die naar formele kinderopvang gingen iets hoger scoorden op externaliserend gedrag. Het effect van sociaaleconomische status was echter iets sterker, kinderen uit families met een laag sociaaleconomische status scoorden hoger op externaliserend gedrag.

Verder werd er gevonden dat kinderen uit families met een laag sociaaleconomische status meer beïnvloed werden door omgevingsinvloeden, dus de erfelijkheid was lager in die groepen. Deze effecten waren het sterkst op leeftijd 7. De resultaten ondersteunen een bio-ecologisch model.

**Hoofdstuk 5.** In de studie beschreven in dit hoofdstuk worden risicofactoren voor een laag geboortegewicht van drielingen onderzocht. Er werden effecten gevonden van roken tijdens de zwangerschap, de zwangerschapsduur, sekse, genetische aanleg en de zygositeit van het kind. Kinderen van rokende moeders, die vroeg geboren, monozygoot en van vrouwelijk geslacht zijn hebben het laagste geboortegewicht. Er zijn geen effecten gevonden van vruchtbaarheidsbehandelingen en alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap op het geboortegewicht van drielingen. Monozygote drielingen leken in geboortegewicht meer op elkaar dan dizygote drielingen, wat een indicatie is voor een effect van erfelijke factoren op het geboortegewicht van drielingen.

**Hoofdstuk 6.** In het zesde hoofdstuk is vervolgens het effect van chorioniciteit op drielinggeboortegewicht onderzocht. Data van 346 NTR drielingen zijn gekoppeld aan chorioniciteitsdata van stichting PALGA (een Nederlands nationaal netwerk en register voor histo- en cytopathologie). Monozygote en monochorionische drielingen hadden een lager gemiddeld geboortegewicht dan dizygote en dichorionische drielingen. Bij de dizygote trio's hadden de kinderen die een monozygoot paar vormden gemiddeld een lager geboortegewicht dan hun dizygote broertje of zusje. Geconcludeerd kan worden dat het delen van een chorion een belangrijkere risicofactor is voor laag geboortegewicht bij drielingen dan monozygositeit.

## Discussie

Uit dit proefschrift blijkt dat wanneer erfelijkheid als risicofactor voor probleemgedrag tijdens de jeugd en adolescentie wordt onderzocht, het belangrijk is om onderscheid te maken tussen het soort probleemgedrag (internaliserend dan wel externaliserend), effecten van de omgeving, en de leeftijd van de kinderen. De invloed van het genoom op probleemgedrag is dynamisch tijdens de jeugd en adolescentie. Dit geldt ook voor de omgeving. Tweelingenregisters zoals het NTR die meerlingen al meer dan 25 jaar volgen dragen bij aan het onderzoek naar hoe genen en omgeving van invloed zijn op groei en ontwikkeling tijdens de jeugd. De focus van dit proefschrift ging verder dan de simpele erfelijkheidsbepaling en keek naar gen-omgevingsinteractie, waarbij de "omgeving" breed gespecificeerd was als leeftijd, leerkracht /klas, formele kinderopvang en sociaaleconomische status van de ouders.

De bevinding uit hoofdstuk 2 dat de erfelijkheid van internaliserend gedrag hoger is in de adolescentie dan op 12-jarige leeftijd en dat op die leeftijd de invloed van de omgeving die tweelingen delen nog wel aanwezig is, komt overeen met eerdere studies. Een nieuwe bevinding is dat de toename van de erfelijkheid na 12-jarige leeftijd en de start van de pubertijd plaatsvindt. Dus, gedeelde omgeving is ook na de start van de pubertijd nog steeds van invloed. Daarnaast is in dit proefschrift aangetoond dat genen die van invloed zijn op angstig/depressief gedrag grotendeels overlappen met genen die teruggetrokken gedrag beïnvloeden.

In hoofdstuk 3 en 4 worden gen-leeftijdsinteractie en gen-omgevingsinteractie onderzocht. De mate waarin genetische effecten van invloed zijn op probleemgedrag tijdens de jeugd is afhankelijk van leeftijd en omgeving. Daarom is het dus niet verstandig om over leeftijden en verschillende omgevingen te generaliseren. In eerdere studies zijn voor externaliserend gedrag aanwijzingen gevonden voor een diathesis-stress model. Daarnaast rapporteerden andere studies voor internaliserend gedrag al indicaties voor een bio-ecologisch model. In dit proefschrift werd gevonden dat de invloed van genen relatief kleiner is bij kinderen die naar formele kinderopvang zijn geweest en uit gezinnen komen met een lagere sociaaleconomische status. Dit werd gevonden voor zowel internaliserend als externaliserend gedrag, maar het effect was het sterkst voor externaliserend gedrag. Deze bevinding ondersteunt een bio-ecologisch model en is ook in overeenstemming met eerdere bevindingen met betrekking tot de sociaaleconomische status van de buurt waarin kinderen wonen.

Onderzoek naar gen-omgevingsinteractie is niet alleen van belang voor het begrip van de *oorzaak* van probleemgedrag tijdens de jeugd. Hoofdstuk 3 toont aan dat een praktische implicatie is dat het effect van een leerkracht of klas op probleemgedrag afhankelijk is van een kinds genetisch profiel. Met deze kennis lijkt het nuttig om op basisscholen interventies tegen probleemgedrag te ontwikkelen die vormgegeven worden afhankelijk van het kind, en er inzicht is dat één uniforme benadering mogelijk niet zal werken.

Het was al bekend dat een lage sociaaleconomische status van het gezin waarin kinderen opgroeien een risicofactor is voor meer probleemgedrag. Hoofdstuk 4 toont aan dat effecten van sociaaleconomische status deels lopen via een toename van omgevingsinvloeden op probleemgedrag en niet via het meer tot uiting komen van een genetische kwetsbaarheid. Voor kinderen uit families met een laag sociaaleconomische status is er meer variatie in omgevingsfactoren die probleemgedrag beïnvloeden dan bij kinderen uit families met een hoog sociaal-

economische status. Vervolgonderzoek moet zich richten op de identificatie van deze specifieke risicofactoren binnen de groepen met een lagere sociaaleconomische status.

Hoofdstuk 5 toont aan dat risicofactoren voor laag geboortegewicht van één- en tweelingen ook van toepassing zijn voor laag geboortegewicht van drielingen. Omdat een drieling-zwangerschap risicovol is, zouden rokende moeders nog sterker moeten worden aangeraden te stoppen met roken. Daarnaast werd in hoofdstuk 6 gevonden dat monochorioniciteit een voorspeller is van lager geboortegewicht, dus zou het verstandig zijn om de monochorionische drielingen nog beter onder controle te houden.

In eenlingen is aangetoond dat een laag geboortegewicht een predictor is voor problemen tijdens de ontwikkeling. In dit proefschrift is beschreven dat het geboortegewicht van drielingen gemiddeld 1900 gram is. Het is daarom van belang om in toekomstig onderzoek te bepalen hoe het geboortegewicht van drielingen en de ontwikkeling van probleemgedrag en cognitie geassocieerd zijn. Om dit te onderzoeken is het noodzakelijk om longitudinaal het gedrag van drielingen te volgen. De appendix van dit proefschrift beschrijft de start van de data-verzameling bij drielingen die meedoen binnen het NTR. Aan hun ouders is gevraagd de "Child Behavior Check List" in te vullen. Leerkrachten hebben de "Teacher Report Form" ontvangen. Daarnaast heeft het NTR ook de CITO score voor drielingen op leeftijd 12 verzameld. Het is interessant dat hierbij duidelijk is geworden dat op leeftijd 12, 50% van de ouders van drielingen rapporteert dat de kinderen nog niet in groep 8 zitten. Wanneer genoeg data beschikbaar zijn kan onderzocht worden hoe het geboortegewicht en mogelijk genetische factoren van invloed zijn op het gedrag en de schoolprestaties van drielingen.

Andere belangrijke vragen voor toekomstig onderzoek is of het lage geboortegewicht van drielingen van invloed is op het gemiddeld niveau van probleemgedrag en cognitie van deze kinderen. Zijn drielingen een risicogroep door hun laaggeboortegewicht en prematuriteit? Een belangrijke aanname in het tweelingenonderzoek is dat resultaten gebaseerd op tweelingen ook naar de algehele (voornamelijk éénling) populatie kan worden gegeneraliseerd. Tweelingen en drielingen hebben een verhoogd risico op prematuriteit. Vijftien tot twintig procent van alle prematuur geboren kinderen zijn een meerling. Daarnaast hebben meerlingen door zowel de prematuriteit als door het delen van de baarmoeder gemiddeld een lager geboortegewicht. Een tweelingzwangerschap duurt gemiddeld 36 weken met een afgerond gemiddeld geboortegewicht van 2400 gram voor monozygote en 2500 gram voor dizygote tweelingen. Voor eenlingen geldt dat een laag geboortegewicht een indicator is voor een minder goed verlopen ontwikkeling tijdens de zwangerschap. Zowel korte zwangerschapsduur als een laag geboortegewicht zijn geassocieerd met later probleemgedrag. Voor tweelingen lijkt het lagere geboortegewicht en de kortere zwangerschapsduur geen nadelige effecten met zich mee te brengen. Maar drielingen zijn nog lichter en worden nog vroeger geboren dan tweelingen. Het is dus de vraag hoe het geboortegewicht mogelijk een vertekenend beeld geeft wanneer probleemgedrag van drielingen wordt onderzocht.

Een tweede vraag is hoe genetische factoren en geboortegewicht, probleemgedrag en de cognitie van drielingen beïnvloeden. De modellen die gen-omgevingsinteractie onderzoeken en die beschreven zijn in dit proefschrift zouden ook op data van drielingen kunnen worden toegepast, hoewel geboortegewicht natuurlijk niet als een pure omgevingsfactor kan worden beschouwd.

*Nederlandse samenvatting (Dutch Summary)*

Een derde vraag is of het ook mogelijk is dat drielingstatus interacteert met genetische invloeden op probleemgedrag en cognitie. De thuissituatie en/of het gedrag van een ouder naar een drieling zou bijvoorbeeld anders kunnen zijn dan voor een eenling. Vanaf 2012 hebben ouders van drielingen, naast de Child Behavior Check List, ook een vragenlijst over de opvoeding, ouderschap en welbevinden van de drieling ontvangen (zie appendix IV van dit proefschrift). Daarnaast ontvangen drielingen vanaf leeftijd 14 zelf een vragenlijst. Vanaf die leeftijd worden broertjes en zusjes van twee- en drielingen ook benaderd voor deelname aan het vragenlijstonderzoek. Gevraagd wordt onder andere hoe meerlingen en hun broertjes en zusjes hun leefomgeving ervaren. Deze data zullen een belangrijke bijdrage leveren aan toekomstig onderzoek dat verder gaat dan slechts bepalingen van de erfelijkheid van probleemgedrag tijdens de jeugd en adolescentie, maar ook gen-omgevingscorrelatie en interactie onderzoekt