

Dit proefschrift, met als titel: "Meetproblemen en de genetische invloed op concentratie-problemen, hyperactiviteit en aanverwante stoornissen" bestaat uit drie delen. Deze drie delen corresponderen met drie verwante onderzoeksdoelen: 1) Het onderzoeken van sekseverschillen in concentratie-problemen, hyperactiviteit en attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); 2) Het ontwikkelen van statistische methoden voor de analyse van de verzamelde gegevens met betrekking tot ADHD; 3) Het onderzoeken van genetische en omgevingsinvloeden op individuele verschillen in ADHD en daaraan gerelateerde gedragsproblemen.

1) Sekseverschillen in concentratie-problemen, hyperactiviteit en attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Sekseverschillen in ADHD werden onderzocht in de hoofdstukken 3, 4 en 5. De nadruk van deze drie hoofdstukken lag vooral op de rol van het geslacht van het kind bij de beoordeling van de mate van zijn/haar gedragsproblemen door de ouder of leraar.

In hoofdstuk 3 heb ik onderzocht of de hogere prevalentie van ADHD in jongens het gevolg is van werkelijke verschillen in de mate van gedragsproblemen tussen jongens en meisjes. Een andere mogelijkheid is namelijk dat de prevalentie hoger is doordat de manier waarop de items van een meetinstrument ingevuld worden niet onafhankelijk is van het geslacht van het kind. Bijvoorbeeld, een item dat zou luiden: "gedraagt uw kind zich drukker dan andere kinderen wanneer hij/zij met auto's speelt" zal misschien eerder positief worden beantwoord door een leraar van een jongen met ADHD dan een leraar van een meisje van ADHD, ongeacht de mate van gedragsproblemen. Wanneer de score op een item afhangt van het geslacht van een kind, spreken we van schending van meetinvariantie. In hoofdstuk 3 heb ik de meetinvariantie onderzocht voor 4 schalen van de Conners Rating Scale: oppositioneel gedrag, cognitieve problemen-inattentie, hyperactiviteit en de ADHD-index. Deze vragenlijst werd ingevuld door de leraren van 1511 tweelingparen. Uit deze analyses bleek dat de 4 schalen meetinvariant zijn m.b.t. geslacht. Met andere woorden, de score op deze schalen wordt beïnvloed door de mate van ADHD en niet door het geslacht van het kind. Uit dit onderzoek bleek verder dat de erfelijkheid van de 4 schalen (56-71%) gelijk is voor jongens en meisjes. Wel werd gevonden dat er specifieke genen zijn die alleen een rol spelen bij jongens of bij meisjes.

In hoofdstuk 4 onderzocht ik de invloed van het geslacht op de associatie tussen de Child Behavior Checklist (CBCL) score op concentratie-problemen en de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) diagnose van ADHD. Van de kinderen met een lage CBCL score had 96% geen ADHD. Van de kinderen met een hoge CBCL score had 36% van de meisjes ADHD in vergelijking tot 59% van de jongens. De CBCL score voorspelde ADHD diagnose significant beter in jongens dan meisjes. Dit resultaat suggereert dat een meisje met concentratie-problemen minder snel gediagnosticeerd wordt dan een jongen met dezelfde mate van concentratie-problemen. Aangezien een besluit tot behandeling vaak genomen wordt op basis van een DSM-diagnose zou dit kunnen leiden tot onderbehandeling van meisjes met concentratie-problemen. Op deze mogelijke onderbehandeling van meisjes in vergelijking tot jongens werd dieper ingegaan in hoofdstuk 5.

Meer specifiek gesteld, hoofdstuk 5 concentreerde zich op het feit dat de ratio jongens:meisjes met ADHD veel hoger is in klinische populaties (9:1) dan in niet-klinische populaties (3:1). Deze discrepantie suggereert dat meisjes met ADHD minder vaak verwezen worden voor behandeling van hun klachten dan jongens met ADHD. Op basis van klinische interviews met 504 moeders van tweelingen constateerde ik dat meisjes met ADHD inderdaad minder vaak een klinische instelling (b.v. een kinderpsychiater of een RIAGG) bezoeken dan jongens met ADHD. Daarnaast wordt aan meisjes met ADHD minder vaak medicatie voorgeschreven dan aan jongens met ADHD. Een aantal mogelijke verklaringen voor deze bevindingen werd onderzocht. Jongens en meisjes met ADHD bleken evenveel overige psychiatrische stoornissen te hebben en ze vertoonden evenveel leerproblemen op school (zoals blijven zitten en het volgen van speciaal onderwijs). Ook was de mate van concentratieproblemen en agressie hetzelfde volgens beoordelingen van de moeder. Beoordelingen van de leraar wezen echter uit dat jongens met ADHD op school meer concentratieproblemen en agressief gedrag vertonen dan meisjes met ADHD. We kunnen concluderen dat sekseverschillen afhankelijk zijn van de context waarin een kind zich bevindt: jongens met ADHD vertonen op school meer gedragsproblemen dan meisjes met ADHD maar thuis is dit verschil niet terug te vinden. Het feit dat jongens op school meer gedragsproblemen vertonen zou kunnen verklaren dat ze vaker doorverwezen worden voor behandeling.

2) Het ontwikkelen van statistische methoden voor de analyse van tweelingdata

De analyse van gegevens die zijn verzameld in het kader van tweelingstudies van gedragsproblemen wordt gekenmerkt door een aantal interessante statistische problemen. Het doel van het simulatieonderzoek in hoofdstuk 6 was om te onderzoeken wat het optimale selectie design is voor de situatie waarin een goedkope meting (X) is afgenomen in een grote, representatieve steekproef tweelingparen en een duurdere meting (Y) is afgenomen in een uit de steekproef geselecteerde groep. Deze simulatie is belangrijk voor mijn eigen studie waarin ik interview data heb verzameld in een deel van de totale tweelingpopulatie voor wie vragenlijsten beschikbaar waren. De scores op X worden gebruikt om vast te stellen welke tweelingparen het meest informatief zijn voor de detectie van genetische en omgevingsinvloeden op de variantie van Y. Zes verschillende selectie mogelijkheden werden vergeleken, bij elk van deze werd 12% van de totale steekproef geselecteerd. Ten eerste stelde ik vast dat de selectie van informatieve paren het meest effectief is wanneer de correlatie tussen X en Y hoog is. Verder was de afname in statistische power als gevolg van de selectie relatief klein. Een design waarin geselecteerd wordt op individueel niveau in plaats van op paarniveau is het beste selectiedesign. Het Extreem Concordant en Discordant Design (EDAC) heeft de voorkeur wanneer een additioneel doel van de studie is om specifieke genen te lokaliseren.

Gedragsproblemen worden vaak weergegeven aan de hand van sommatie van de scores op items. Deze somscores zijn over het algemeen niet normaal verdeeld. In hoofdstuk 7 onderzocht ik het effect van schending van normaliteit van de verdeling (scheefheid en kurtosis) op het schatten van genetische en omgevingsinvloeden met behulp van "normal theory Maximum Likelihood". Ik maakte een onderscheid tussen additieve genetische invloeden (A), niet-additieve genetische invloeden (D),

gedeelde omgevingsinvloeden (C) en niet gedeelde omgevingsinvloeden (E). Wanneer een ACE model wordt gepast op niet-normaal verdeelde data wordt A correct geschat, C wordt onderschat en E wordt overschat. De bias bleef gelijk wanneer een worteltransformatie werd uitgevoerd op de scheef verdeelde data en bleef ook onveranderd bij het gebruik van een sterk normaliserende transformatie (normal score transformatie). Wanneer een ADE model wordt gepast op niet-normaal verdeelde data wordt A onderschat terwijl D en E worden overschat. In beide modellen werden de parameters correct geschat wanneer categorische data analyse werd gebruikt. De statistische power om A, D en C te detecteren nam echter wel af bij het gebruik van categorische data-analyse.

Een essentiële aanname in tweelingonderzoek is dat twee-eiige tweelingen net zo gelijk worden behandeld als een-eiige tweelingen. In hoofdstuk 8 verkende ik de mogelijkheden om in multivariate fenotypische data een schending van deze "Equal Environment Assumption" (EEA) te detecteren. De identificatie binnen dit model en de statistische power om schending van de EEA te detecteren werden onderzocht. Verder bestudeerde ik de mate van bias als gevolg van het negeren van schending van de EEA. De EEA kan zowel worden onderzocht in bivariate als in trivariate modellen. Het aantal tweelingparen dat nodig is om schending van de EEA te detecteren met een statistische power van .80 ($\alpha=.05$) varieerde tussen 508 en 3576. De bias in de schattingen varieerde tussen de 5 en 34% voor A, en tussen de 4-34% voor C. De schatting van E werd niet beïnvloed door schending van de EEA. Toepassing op empirische data liet zien dat de EEA niet geschonden wordt voor eigenschappen zoals spatiële vaardigheden en agressie.

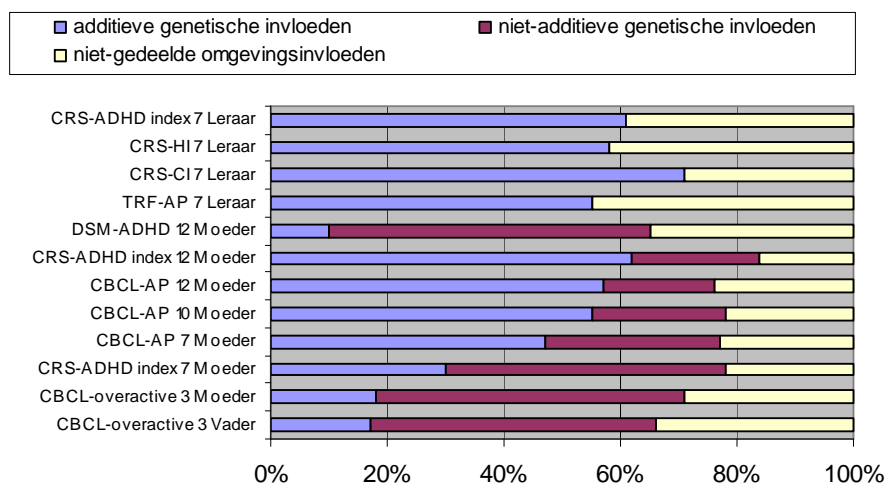
3) Het onderzoeken van genetische en omgevingsinvloeden op individuele verschillen in ADHD en daaraan gerelateerde gedragsproblemen

In hoofdstukken 3, 9, 10 en 11 onderzocht ik de bijdragen van A, D en E tot individuele verschillen in concentratie-problemen, hyperactiviteit en ADHD. Hierbij maakte ik gebruik van data verkregen van verschillende informanten (moeder, vader en leraar) en met verschillende meetinstrumenten. De beoordeelde tweelingen varieerden in leeftijd. Figuur 1 geeft een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek. Ook heb ik de resultaten van het onderzoek van Hudziak et al. (2005) toegevoegd aangezien in deze studie gebruik gemaakt werd van data van het Nederlandse Tweelingen Register.

Genetische invloeden verklaren het grootste deel van de individuele verschillen in beoordelingen door de ouders van de kinderen (66-84%). Niet-gedeelde omgevingsinvloeden verklaren de overige individuele verschillen. De erfelijkheid van beoordelingen door leerkrachten is ietwat lager en varieert tussen de 55 en 71%. Figuur 1 laat verder zien dat de totale genetische invloed (A+D) nauwelijks verschilt tussen de verschillende leeftijden. Bijvoorbeeld, de erfelijkheid van de CBCL-AP schaal ingevuld door de moeder is 77% op leeftijd 7, 78% op leeftijd 10 en 76% op leeftijd 12. De relatieve invloeden van de additieve en niet-additieve genetische invloeden variëren wel als een functie van leeftijd en instrument. Op leeftijd 3 bestaat de genetische invloed vooral uit niet-additieve effecten. Wanneer kinderen ouder worden neemt de invloed van de niet-additieve effecten af en neemt de invloed van de additieve effecten toe. De DSM-ADHD symptoom scores vormen een

uitzondering. Ook op leeftijd 12 wordt de variatie in DSM-beoordelingen vooral verklaard door niet-additieve genetische effecten.

Figuur 1 Het percentage variantie verklaard door additieve genetische effecten (A), niet-additieve genetische effecten (D) en niet-gedeelde omgevingsinvloeden (E) in 3, 7, 10 en 12-jarige kinderen



Note: CRS=Conners Rating Scale; TRF=Teacher Report Form; DSM=Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; CBCL=Child Behavior Checklist; AP=concentratie-problemen, HI=hyperactiviteit, ADHD=attention deficit hyperactivity disorder, CI=cognitieve problemen-inattentie

In hoofdstuk 9 onderzocht ik de mate waarin genetische en omgevingsinvloeden afhankelijk zijn van de informant (vader/moeder) in een steekproef van 9689 3-jarige tweelingparen. Vijf CBCL-schalen werden onderzocht: agressief, oppositioneel, overactief, teruggetrokken en angstig/depressief gedrag. Individuele verschillen in de vader- en moederbeoordelingen worden deels beïnvloed door dezelfde aspecten van het gedrag van de kinderen maar ook voor een deel door aspecten die uniek zijn voor de beoordelingen van vaders en moeders. Individuele verschillen op alle 5 CBCL schalen worden gekenmerkt door relatief grote genetische invloeden. Gedeelde en niet-gedeelde omgevings invloeden zijn ook aanwezig, maar zijn minder belangrijk. Alleen overactief gedrag wordt niet beïnvloed door gedeelde omgevingsinvloeden.

In hoofdstuk 10 werden genetische en omgevings invloeden op individuele verschillen in moeder- en leraarbeoordelingen van concentratie-problemen onderzocht. Leraren vulden de Teacher Report Form (TRF) in (N=2259 paren) en moeders vulden de CBCL in (2057 paren) toen de kinderen 7 jaar oud waren. De correlaties van de leraar-beoordelingen waren hoger wanneer de 2 leden van een tweelingpaar door dezelfde leerkrachten werden beoordeeld dan wanneer de 2 leden door verschillende leraren werden beoordeeld. Dit kan enerzijds veroorzaakt worden doordat een leraar een bepaald idee heeft over welk soort gedrag afwijkend is en welk gedrag niet. Anderzijds kan de hogere correlatie ook het gevolg zijn van de invloed die een leraar heeft op het gedrag van de kinderen in zijn klas. Deze twee mogelijkheden kunnen met de huidige data en statistische modellen

niet onderscheiden worden. Verder bleek dat 41% van de variatie in moeder- en leraar-beoordelingen het gevolg is van een gedeelde factor. De erfelijkheid van deze gedeelde factor is 78%. Verder zijn er ook beoordelaar-specifieke factoren. De erfelijkheid van deze factoren is 76% voor moeders en 39% voor leraren. Het feit dat de beoordelaar-specifieke factoren door genetische effecten beïnvloed worden laat zien dat moeders en leraren unieke aspecten van het gedrag van het kind beoordelen.

Het doel van hoofdstuk 11 was om te onderzoeken in welke mate individuele verschillen in drie verschillende instrumenten die AP en ADHD meten dezelfde genetische en omgevingsinvloeden reflecteren. Deze drie instrumenten werden afgenomen bij de moeders van tweelingen. De totale steekproef waarin tenminste 1 meting beschikbaar was, bestond uit 10916 kinderen afkomstig uit 5458 families. CBCL beoordelingen waren beschikbaar voor 10018, 6565 en 5780 kinderen op de leeftijden 7, 10 en 12 jaar. De Conners Rating Scale (4887 kinderen) en het DSM-interview (1006 kinderen) werden afgenomen op leeftijd 12. De fenotypische correlaties op leeftijd 12 varieerden tussen .45 tot .77. De varianties en covarianties werden vooral verklaard door genetische invloeden. De genetische correlaties van de metingen afgenomen op leeftijd 12 varieerden tussen de .61 en 1.00. Deze correlaties laten zien dat de genetische overlap tussen de verschillende instrumenten hoog is. Dit impliceert dat onderzoek naar de specifieke genen die een rol spelen bij ADHD gebruik kan maken van vragenlijst data en niet noodzakelijkerwijs van diagnostische interviews. Dit kan de kosten van zulke studies reduceren.

In hoofdstuk 12 werden de specifieke omgevingsinvloeden onderzocht welke mogelijk een rol spelen bij ADHD. Tweelingen werden vanaf de geboorte longitudinaal gevolgd. Vragenlijsten werden ingevuld door de moeder (op leeftijd 1, 2, 3, 7, 10 en 12 jaar van het kind), door de leraren (op leeftijd 7, 10 en 12 jaar van het kind) en door de tweelingen zelf (op leeftijd 12 jaar). Bij de moeders werd tevens een klinisch interview afgenomen. Uit deze grote longitudinale steekproef, selecteerden we discordante eeneiige tweelingparen, m.a.w., tweelingparen waarvan 1 lid van de tweeling hoog scoorde op ADHD en de andere laag. Deze werden gematched met concordante tweelingparen, m.a.w. tweelingparen waarbij beide kinderen hoog of juist laag scoorden. Kind-specifieke omgevingsvariabelen (b.v. duur in couveuse) werden vergeleken tussen de aangedane en niet-aangedane kinderen binnen de discordante paren. Omgevingsfactoren die gedeeld worden door de twee leden van een tweelingpaar (b.v. roken van de moeder tijdens de zwangerschap) werden vergeleken tussen de discordante paren en de concordante paren. De aangedane leden van de discordante tweelingparen scoorden hoger dan de niet-aangedane leden op een groot aantal metingen van concentratie-problemen, ADHD en andere gedragsproblemen zowel volgens de moeder, de leraar en de tweeling zelf. De aangedane leden hadden tevens een lager geboortegewicht en een slechtere vroege motorische ontwikkeling. Verschillen werden gevonden tussen de discordante groep, de concordant-hoge groep en de concordant-lage groep m.b.t. het roken door de moeder, het slapen in verschillende kamers, en het percentage 1-ouder gezinnen. Het roken door de moeder kwam meer voor in de concordant-hoge groep dan in de concordant-lage groep. De discordante tweelingen verschilden niet van beide groepen. Het slapen in verschillende kamers kwam meer voor bij discordante paren dan bij concordant-lage paren op de leeftijden 2-6 jaar. Meer

concordant-hoge paren woonden in 1-ouder gezinnen dan concordant-lage paren of discordante paren.

Reference List

Hudziak, J. J., Derks, E. M., Althoff, R. R., Rettew, D. C., & Boomsma, D. I. (2005). The genetic and environmental contributions to attention deficit hyperactivity disorder as measured by the Conners' Rating Scales - Revised. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1614-1620.