

Tijdschrift van de Vereniging voor Kinder- en Jeugdpsychotherapie

39^e jaargang, nummer 1, 2012

Colofon

Tijdschrift

Kinder- en Jeugdpsychotherapie
verschijnt vier maal per jaar

Redactie

Alex Kolman (voorzitter)
Renske Leskes-Kraan
Ramón Lindauer
Francien Posthuma
Chris Roosen
Nathalie Schlattmann
Ieke van Tilburg

Eindredactie

Regine zum Vörde sive Vörding

Secretariaat

Vereniging voor

Kinder- en Jeugdpsychotherapie

Mia Smit-Breitenbach, bureauhoofd

Bezoek- en postadres:

Maliebaan 50b, 3581 CS Utrecht

Tel. 030-2965348

Fax. 030-2966549

e-mail: vkjp@hetnet.nl

website: www.vkjp.nl

Gironummer 3158027

Bereikbaar:

ma. t/m do. van 10.00 - 14.30

Redactiesecretariaat

Susanne van der Poel

Maliebaan 50b

3581 CS Utrecht

e-mail: redactie@vkjp.nl

Losse nummers

te bestellen via www.vkjp.nl of via
het secretariaat van de VKJP (zie boven).

Kopij

dient via e-mail aangeleverd te worden
en verzonden aan het redactiesecretariaat.
Zie voor suggesties de richtlijnen voor
auteurs op de laatste pagina.

Inhoud

Redactioneel	3
Comeback van de (kinder- en jeugd)psychotherapie: doorstart of stuiptrekking? <i>Fop Verheij</i>	6
De toekomst van de kinder- en jeugdpsychotherapie vanuit een genetisch perspectief <i>Christel M. Middeldorp</i>	21
Psychotherapie en haar toekomst. Enkele gedachten ter overweging <i>Max Güldner</i>	32
Doelmatigheidsonderzoek in de jeugd-GGZ: Op weg naar volwassenheid <i>Leona Hakkaart-van Roijen & Siok Swan Tan</i>	39
Intercultureel en interdisciplinair hulpverleners: de toekomst? <i>Suzanne van Veen</i>	47
Boekbespreking Supervisie in de GGZ (<i>R. Beunderman & F. van der Maas</i>) <i>Max Güldner</i>	60
Boekbespreking Kortdurende videohometraining bij jonge kinderen (<i>M. Eliëns & B. Prinsen</i>) <i>Femke van Trier-Klijnsma</i>	63
Aanbevelen ADHD bij kinderen (<i>A. Eenhoorn</i>) <i>Max Güldner</i>	69

De toekomst van de kinder- en jeugdpsychotherapie vanuit een genetisch perspectief

Christel M. Middeldorp

Inleiding

Het is in de afgelopen decennia duidelijk geworden dat psychiatrische aandoeningen voor een deel beïnvloed worden door genetische factoren. Dit geldt evenzeer voor psychische stoornissen die ontstaan in de volwassenheid, als voor psychische aandoeningen die al eerder in het leven tot uiting komen. Zijn hiermee de dagen van de kinder- en jeugdpsychotherapie geteld en zullen over enkele tientallen jaren psychische aandoeningen geheel worden behandeld door middel van biologische interventies? In dit artikel zet ik uiteen waarom dit niet te verwachten valt. Eerst bespreek ik de erfelijkheid van de verschillende aandoeningen op de kinderleeftijd en de rol van gen-omgevingscorrelatie en gen-omgevingsinteractie. Vervolgens ga ik in op de betekenis van deze invloeden voor de kinder- en jeugdpsychotherapeutische praktijk. Tot slot stip ik een aantal nieuwe ontwikkelingen in het genetisch onderzoek aan, die in de toekomst van belang zouden kunnen zijn voor de kinder- en jeugdpsychotherapie.

Erfelijkheid van psychische aandoeningen op de kinderleeftijd

De erfelijkheid van psychische aandoeningen wordt voornamelijk onderzocht met behulp van tweelingstudies. De methode is gebaseerd op het feit dat monozygote tweelingen 100% van hun genetische materiaal delen, waar dizygote tweelingen gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal delen (net als 'gewone' broers en zussen). Hieruit volgt dat als monozygote tweelingen meer op elkaar lijken dan dizygote tweelingen voor een bepaalde eigenschap, genetische factoren hierop van invloed zijn. Als monozygote en dizygote tweelingen evenveel op elkaar lijken, dan speelt de gedeelde omgeving een rol. Verschillen tussen monozygote tweelingen worden verklaard door 'unieke' omgevingsfactoren waaraan de ene helft van de tweeling wel wordt blootgesteld en de andere helft niet. (Voor een uitgebreidere beschrijving van

de achtergronden van het tweelingonderzoek, zie bijvoorbeeld Boomsma e.a., 2002 of Posthuma e.a., 2003).

In het Nederlands Tweeling Register (NTR) (www.tweelingenregister.org) kunnen tweelingen bij de geboorte worden ingeschreven. Vervolgens ontvangen hun ouders (tot de tweeling 13 is) of de tweelingen zelf (vanaf 14 jaar) om de twee á drie jaar een vragenlijst met onder andere vragen over emotionele of gedragsproblemen. Uit dit onderzoek is gebleken dat alle psychische problemen op de kinderleertijd deels erfelijk zijn, maar dat de mate van erfelijkheid afhankelijk is van de problematiek en de leeftijd. Attentieproblemen en ADHD zijn zo tussen de 70 en 80% erfelijk (Hudziak e.a., 2005b; Rietveld e.a., 2003). Voor gedragsproblemen, zoals opstandig en agressief gedrag, liggen de schattingen rond de 60% (Derks e.a., 2007; Hudziak e.a., 2005a; Van Beijsterveldt e.a., 2003). De erfelijkheid van angst en depressie ligt rond de 40 á 50% (Boomsma e.a., 2007; Lamb e.a., 2010).

Opvallend is dat de gedeelde omgeving geen (bij ADHD) of een kleine rol lijkt te spelen. Slechts 10-20% van de verschillen tussen kinderen in gedragsproblemen en internaliserende problemen worden tot en met het 12e jaar verklaard door de gedeelde omgeving. Bovendien lijkt het effect van de gedeelde omgeving, na het 12e jaar, in ieder geval bij angst en depressie, te verdwijnen (Lamb e.a., 2010).

Bij attentieproblemen zijn er aanwijzingen dat de erfelijkheid lager is bij jong volwassenen, nl zo'n 40% (Van den Berg e.a., 2006). Autistische trekken zijn in het NTR alleen gemeten bij tweelingen van 18 jaar en hun broers en zussen. Op die leeftijd zijn autistische trekken ongeveer 60% erfelijk (Hoekstra e.a., 2007).

Deze schattingen zijn in overeenstemming met wat er in andere tweelingstudies wordt gevonden (voor reviews, zie Biederman & Faraone, 2005; Ronald & Hoekstra, 2011; Rapee e.a., 2009; Rice, 2009). Verder blijkt uit internationale studies dat bij klassiek autisme genetische factoren een grote rol spelen met erfelijkheidsschattingen van rond de 80% (Ronald & Hoekstra, 2011).

Gen-omgevingcorrelatie en gen-omgevinginteractie

In de hierboven genoemde studies wordt ervan uitgegaan dat de genetische make-up van een individu en de omgeving waaraan dit individu wordt blootgesteld, onafhankelijk van elkaar zijn. Ook wordt aangenomen dat de effecten van genen en omgeving bij elkaar optellen (additief zijn). Het is echter mogelijk dat deze twee aannames niet altijd correct zijn. Dat wil niet zeggen

dat psychische klachten niet beïnvloed worden door genetische factoren, maar het betekent wel dat het samenspel van genetische en omgevingsfactoren wellicht ingewikkelder is dan hoe het in deze studies wordt gemodelleerd.

Van gen-omgevingcorrelatie wordt gesproken wanneer genetische factoren ertoe leiden dat het individu vaker in een bepaalde omgeving verkeert (Eaves, 1987; Kendler & Eaves, 1986; Rutter & Plomin, 1997). In dat geval zijn dus de genetische make-up van een individu en zijn omgeving niet onafhankelijk van elkaar, maar hangen zij juist met elkaar samen (correleren).

Er worden drie vormen van gen-omgevingcorrelatie onderscheiden. Er is sprake van *passieve gen-omgevingcorrelatie* als de genen die ouders doorgeven aan hun kind samenhangen met de omgeving waaraan deze ouders hun kind blootstellen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan ouders die hun genen doorgeven waarmee het risico op een depressie bij hun kind wordt verhoogd en die, ten gevolge van hun depressie, een opvoedstijl hanteren die eveneens het risico op een depressie bij het kind verhoogt. *Reactieve gen-omgevingcorrelatie* wil zeggen dat kinderen met een bepaalde genetische make-up een reactie uitlokken waardoor ze vaker in een bepaalde omgeving verkeren. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan kinderen die vanuit hun genetische aanleg tot moeilijk te hanteren, agressief gedrag negatieve reacties uitlokken bij hun ouders en leerkrachten. Ten slotte kan iemand op basis van zijn genetische aanleg een soort omgeving verkiezen, dat is *actieve gen-omgevingcorrelatie*. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan jongeren met aanleg voor opstandig gedrag die vrienden uitkiezen die hetzelfde gedrag vertonen.

Van gen-omgevinginteractie wordt gesproken wanneer de expressie van genetische factoren afhangt van omgevingsfactoren of omgekeerd (Eaves, 1987; Kendler & Eaves, 1986; Rutter & Plomin, 1997). De mate van erfelijkheid van een aandoening is dan niet constant, maar is afhankelijk van de omgeving waarin de onderzochte kinderen verkeren.

Gen-omgevingcorrelatie kan worden onderzocht door in een tweelingstudie te berekenen wat de erfelijkheid is van blootstelling aan een 'omgevingsfactor'. De bevindingen van deze onderzoeken zijn samengevat in een overzichtsartikel van Kendler & Baker (2006). Hieruit blijkt dat omgevingsfactoren zoals *life events*, opvoeding, de gezinsomgeving, sociale steun, omgang met leeftijdgenoten en de kwaliteit van een huwelijk zo'n 7 tot 39% erfelijk zijn. Een gewogen erfelijkheidsschatting van alle omgevingsfactoren kwam uit op 27%. Hieruit blijkt dus duidelijk dat omgevingsfactoren voor een groot deel door de omgeving worden bepaald, maar daarnaast ook voor een substantieel deel samenhangen met iemands erfelijk materiaal.

Gen-omgevingscorrelatie kan ook worden onderzocht in adoptiestudies. O'Connor en anderen (1998) lieten bijvoorbeeld zien dat geadopteerde kinderen die, op basis van het gedrag van de biologische moeder, een hoger genetisch risico hadden op gedragsproblemen, vaker werden blootgesteld aan een negatieve opvoedstijl dan kinderen die dit genetische risico niet hadden. Er was dus sprake van reactieve gen-omgevingscorrelatie. Hierbij dient te worden opgemerkt dat een tweelingstudie naar mishandeling uitwees dat mishandeling van een kind door de ouders grotendeels beïnvloed wordt door de gedeelde gezinsomgeving en maar voor een klein deel door erfelijke factoren bij het kind (Jaffee e.a., 2004). Dit geeft aan dat het afhangt van de omgevingsfactor die je onderzoekt in hoeverre er sprake is van reactieve gen-omgevingscorrelatie.

De rol van gen-omgevingsinteractie bij probleemgedrag op de kinderleeftijd is eveneens onderzocht. Verschillende studies laten zien dat de erfelijkheid van internaliserende en externaliserende problemen inderdaad afhankelijk is van de omgeving waarin je verkeert (Vendlinski e.a., 2011). Het effect is hier bij niet altijd hetzelfde. Blootstelling aan sommige omgevingsfactoren verhoogt de erfelijkheid, terwijl blootstelling aan andere omgevingsfactoren de erfelijkheid juist verlaagt. In het eerste geval betekent het dat de genen die leiden tot probleemgedrag vaker tot expressie komen in een risicovolle omgeving en minder in een beschermende omgeving. In het andere geval betekent het dat bij blootstelling aan een risicovolle omgeving de genetische make-up van een individu juist minder van belang is.

Daarnaast zijn er uiteraard ook de studies die hebben gekeken of het effect van bepaalde genetische varianten afhangt van de omgeving waaraan een individu is blootgesteld. Het beroemdste voorbeeld hiervan is de landmark studie van Caspi e.a. (2003) waarin werd geconcludeerd dat het effect van variatie in het serotonine-transporter-gen afhangt van het al dan niet zijn blootgesteld aan *life events*. Tot op de dag van vandaag is er discussie over dergelijk onderzoek naar gen-omgevingsinteractie in het algemeen en over deze bevinding in het bijzonder (Caspi e.a., 2010; Duncan & Keller, 2011; Risch e.a., 2009). Deze discussie geeft aan dat er veel haken en ogen aan dergelijke studies kleven. Dat wil niet zeggen dat gen-omgevingsinteractie geen rol speelt, maar dat het ingewikkeld is om de effecten aan te tonen.

Belang voor de kinder- en jeugdpsychotherapie

Bovenstaande bevindingen zijn descriptief: ze vatten op populatieniveau samen wat, in grote groepen, de effecten zijn van genotype en andere factoren bij het verklaren van verschillen tussen kinderen. Ze zijn daarmee niet zonder meer te

betrekken op het kind en zijn ouders in de spreekkamer. Verschillen tussen 12-jarige kinderen in het aantal symptomen dat ze laten zien voor angst en depressie, worden bijvoorbeeld gemiddeld genomen voor 48% verklaard door erfelijke factoren, voor 18% door omgevingsfactoren die worden gedeeld door kinderen die opgroeien in hetzelfde gezin, en voor de overige 34% door unieke omgevingsfactoren (Boomsma e.a., 2007). Hoe hoger de bijdrage van een factor (zoals gezinsomgeving) aan de verklaarde variatie, hoe groter de kans dat deze factor iets zegt over individuele gevallen (hetzij beschermend, hetzij risicoverhogend).

Echter, de invloed van deze factoren bij het kind in de spreekkamer zijn uiteindelijk niet te kwantificeren. Bij het ene kind zou de erfelijke aanleg een veel grotere rol kunnen spelen of juist de invloed van de gedeelde omgevingsfactoren. De schattingen in grote populaties kunnen wel een kader geven van waaruit een behandeling wordt gestart. Bij ADHD is bijvoorbeeld de *a priori* kans dat de oorzaak van de klachten in de gezinsomgeving ligt, zeer klein. Bij een drukke, chaotische vader met een zoon met soortgelijke problematiek is het verleidelijk het gedrag van het kind toe te schrijven aan de omgeving. De observatie dat ADHD vaak slechts één kind in een gezin treft, geeft echter al aan dat de kans groter is dat deze gelijkenis wordt veroorzaakt doordat vader zijn genen heeft overdragen aan zijn zoon dan dat dit gedrag bij zijn zoon direct wordt veroorzaakt door het drukke chaotische gedrag van vader. Bij verschillen tussen kinderen in een gezin ligt het meer voor de hand dat genetische factoren deze verschillen verklaren dan de omgeving.

Ook suggereren de bevindingen van het onderzoek naar gen-omgevingscorrelatie dat een negatieve opvoedstijl van een ouder kan zijn uitgelokt door de gedragsproblemen van een kind, in plaats van dat de gedragsproblemen het gevolg zijn van de negatieve opvoedstijl (O'Connor e.a., 1998). Dit wordt eveneens vaak ondersteund door het feit dat het ene kind in het gezin anders wordt behandeld dan zijn broertjes of zusjes. Algemeener gesteld, op het moment dat een kind en zijn ouders bij een behandelaar komen, ziet de behandelaar het 'eindproduct' van een proces dat is beïnvloed door de genetische aanleg van ouders en kind alsmede door de interacties tussen ouder en kind, waarbij zowel het gedrag van de ouder een reactie kan zijn op het gedrag van het kind als andersom.

Het onderzoek naar gen-omgevingsinteractie laat zien dat het wel zinnig kan zijn om de omgeving aan te passen zodanig dat de genen die het probleemgedrag veroorzaken minder makkelijk tot expressie komen. Dat kan gaan over de omgeving in de klas (Lamb e.a., 2012) alsmede over de omgang tussen ouder en kind (Vendlinski e.a., 2011). Dat is in feite precies wat er op

dit moment ook al wordt gedaan bij psychotherapie, bijvoorbeeld bij het aanbieden van meer structuur en regelmaat aan een kind met ADHD.

Het gedragsgenetisch onderzoek maakt echter ook duidelijk dat het soms voor ouders moeilijk kan zijn om een bepaalde omgeving voor hun kind te creëren vanwege hun eigen aanleg voor psychische klachten. Het ligt daarom voor de hand dat een individuele behandeling van de ouder voor zijn of haar *eigen* klachten, de behandeling van het kind ten goede kan komen. Er is inmiddels meer aandacht voor de relatie tussen het beloop van de klachten van ouders en die van hun kind, waarbij moet worden opgemerkt dat ook dit effect twee kanten uitgaat: de klachten van kinderen verminderen als de klachten van hun moeder verminderen en de klachten van moeders verminderen als de klachten van hun kinderen verminderen (Kennard e.a., 2008; Weissman e.a., 2006). Ik verwacht dan ook dat er in de toekomst bij aanmelding van een kind of een ouder meer aandacht zal zijn voor het feit dat de kans vergroot is dat andere gezinsleden ook klachten hebben en dus eveneens behandeling behoeven, bijvoorbeeld in de vorm van standaard screening van psychische klachten van gezinsleden gevolgd door zo nodig verdere diagnostiek en behandeling.

Er is vanzelfsprekend ook een zoektocht gaande naar de specifieke genen die van invloed zijn op psychopathologie, waarbij er bijvoorbeeld voor ADHD veelbelovende bevindingen lijken te zijn (Stergiakouli e.a., 2012). Toch is het niet te verwachten dat dit op korte termijn zal leiden tot grote veranderingen in de therapie voor psychische stoornissen, gezien de complexiteit van de genetische architectuur. Ook als een stoornis geheel genetisch is, kan een interventie gericht op de omgeving nog steeds zeer effectief zijn. Zie bijvoorbeeld phenylketonurie, één van de stofwisselingsziekten waarvoor wordt gescreend met het hielprikje. Dit is een aandoening die 100% genetisch is, maar die wordt behandeld door middel van een dieet.

Recente ontwikkelingen en de betekenis voor de toekomst van de kinderen jeugdpsychotherapie

Zeer recentelijk is de eerste studie verschenen waarin werd gekeken of het resultaat van psychotherapie afhankelijk is van het genotype (Eley e.a., 2012). Zij vinden dat variatie in het serotonine transporter-gen het succes voorspelt van cognitieve gedragstherapie. Dit is dezelfde genetische variant die mogelijk samenhangt met een hoger risico op depressieve klachten na een ernstige gebeurtenis. De auteurs suggereren dat dit in overeenstemming is met de hypothese dat er genetische varianten zijn die niet alleen het risico verhogen op

klachten in een hiervoor predisponerende omgeving, maar die ook het risico op klachten verlagen in een beschermende omgeving. Er is dan geen sprake van kwetsbaarheidsgenen, maar van ‘plasticiteitsgenen’ (Belsky e.a., 2009). Deze genen beïnvloeden de sensitiviteit van het individu voor de omgeving, zowel in positieve als in negatieve zin. Het is denkbaar dat een hogere sensitiviteit voor de omgeving ook zal samengaan met een grotere ontvankelijkheid voor het effect van psychotherapie.

Als deze hypothese klopt, zou dit van betekenis kunnen zijn voor de toekomst van de psychotherapie. Niet zozeer in de vorm van genetische tests. Recente genetische studies bij volwassenen hebben laten zien dat psychiatrische aandoeningen worden bepaald door veel genen, ieder met een zeer klein effect (Demirkan e.a., 2010; Purcell e.a., 2009). Het is niet te verwachten dat variatie in de sensitiviteit voor de omgeving bepaald zal worden door een kleiner aantal genetische varianten met een groter effect en dat het bepalen van deze genotypes klinische relevantie zal hebben. Het is wel mogelijk dat de voorgeschiedenis van een kind aanwijzingen kan geven voor plasticiteit. Iedere behandelaar kent bijvoorbeeld kinderen waarvan de voorgeschiedenis wordt gekenmerkt door grote verschillen in het functioneren op school, waarbij deze verschillen lijken samen te hangen met verschillende leerkrachten. Wellicht zijn dit kinderen met meer ‘plasticiteitsgenen’, waarbij psychotherapie een grotere kans van slagen heeft. Dit is uiteraard volkomen speculatief maar het is een interessante invalshoek waarvan het de moeite waard lijkt om verder onderzoek naar te doen.

Conclusies

Het feit dat psychische aandoeningen op de kindertijd voor een belangrijk deel erfelijk zijn, sluit niet uit dat psychotherapie effectief kan zijn. Kennis over de stand van zaken van genetisch onderzoek is wel van belang voor een psychotherapeut, omdat het een kader kan geven over welke etiologische factoren een rol kunnen spelen bij de klachten en hoe deze etiologische factoren gezamenlijk hun invloed hebben. Verder geven deze bevindingen het belang aan van het onderkennen van psychische klachten bij ouders. Ten slotte zou het bestaan van zogenaamde ‘plasticiteitsgenen’ een mogelijkheid kunnen geven om beter te kunnen voorspellen welke kinderen baat hebben bij psychotherapie.

Samenvatting

De erfelijkheid van psychische aandoeningen op de kinderleeftijd varieert tussen de 40% voor angst en depressie en de 80% voor ADHD en autisme. Daarnaast hangen genen en omgeving ook met elkaar samen (gen-omgevingscorrelatie) en kan het effect van de omgeving afhankelijk zijn van iemands genotype (gen-omgevingsinteractie). Dit maakt dat op het moment dat een kind en zijn ouders bij een behandelaar komen, de behandelaar het 'eindproduct' ziet van een proces dat is beïnvloed door de genetische aanleg van ouders en kind alsmede door de interacties tussen ouder en kind. Het is hierbij niet in eerste instantie niet mogelijk om te bepalen of het gedrag van de ouder een reactie is op het gedrag van het kind of andersom.

Door middel van psychotherapie kunnen ouders en kinderen leren de omgeving zo in te richten dat de genetische kwetsbaarheid van het kind minder makkelijk tot uiting komt. Gezien de hogere kans bij ouders hebben om zelf ook psychische klachten te hebben en de samenhang tussen klachten van ouders en kinderen, is het van belang om ouders ook te behandelen.

Recent onderzoek heeft laten zien dat een bepaalde genetische variant de kans op succes van psychotherapie vergroot. De hypothese hierbij is dat sommige individuen gevoeliger zijn voor de omgeving dan anderen, zowel ten goede als ten kwade. Deze hypothese dient nog nader te worden onderzocht. Als deze klopt, zou het in de toekomst wellicht mogelijk zijn om te voorspellen wie wel en wie geen baat hebben bij psychotherapie.

Dr. Christel M Middeldorp werkt als universitair docent bij de afdeling Biologische psychologie, Vrije Universiteit Amsterdam en de afdeling kind- en jeugdpsychiatrie, AMC, Amsterdam. Daarnaast werkt zij als kind- en jeugdpsychiater bij de afdeling Jeugd en jongeren, GGZ inGeest/partner van VU medisch centrum Amsterdam. c.middeldorp@ggzingeest.nl

Literatuur

- Beijsterveldt, C.E. van, Bartels, M., Hudziak, J.J., & Boomsma, D.I. (2003). Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: a longitudinal genetic analysis in Dutch twins. *Behavior Genetics*, 33, 591-605.
- Berg, S.M. van den, Willemsen, G., Geus, E.J. de, & Boomsma, D.I. (2006). Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood. *American Journal of Medical Genetics, Part B. Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 55-60.

- Biederman, J. & Faraone, S.V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 366, 237-248.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews. Genetics*, 3, 872-882.
- Boomsma, D.I., van Beijsterveldt, C.E.M., Bartels, M., & Hudziak, J.J. (2007). Genetic and environmental influence on anxious/depression: A longitudinal study in 3 to 12 year old children. In J.J. Hudziak (Ed.), *Genetic and environmental influences on developmental psychopathology and wellness*. Washington: American Psychiatric Association.
- Caspi, A., Hariri, A.R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T.E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry*, 167, 509-527.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., e.a. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Derks, E.M., Dolan, C.V., Hudziak, J.J., e.a. (2007). Assessment and etiology of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in boys and girls. *Behavior Genetics*, 37, 559-566.
- Duncan, L.E. & Keller, M.C. (2011). A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1041-1049.
- Eaves, L.J. (1987). Including the environment in models for genetic segregation. *Journal of Psychiatric Research*, 21, 639-647.
- Hoekstra, R.A., Bartels, M., Verweij, C.J., & Boomsma, D.I. (2007). Heritability of autistic traits in the general population. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161, 372-377.
- Hudziak, J.J., Derks, E.M., Althoff, R.R., e.a. (2005a). The genetic and environmental contributions to oppositional defiant behavior: a multi-informant twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 907-914.
- Hudziak, J.J., Derks, E.M., Althoff, R.R., e.a. (2005b). 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.
- Jaffee, S.R., Caspi, A., Moffitt, T.E., e.a. (2004). The limits of child effects: evidence for genetically mediated child effects on corporal punishment but not on physical maltreatment. *Developmental Psychology*, 40, 1047-1058.

- Kendler, K.S. & Baker, J.H. (2006). Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychology Medicine*, 1-12.
- Kendler, K.S. & Eaves, L.J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 143, 279-289.
- Lamb, D.J., Middeldorp, C.M., Beijsterveldt, C.E. van, e.a. (2010). Heritability of anxious-depressive and withdrawn behavior: age-related changes during adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 248-255.
- O'Connor, T.G., Deater-Deckard, K., Fulker, D., e.a. (1998). Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting. *Developmental Psychology*, 34, 970-981.
- Posthuma, D., Beem, A.L., Geus, E.J. de, e.a. (2003). Theory and practice in quantitative genetics. *Twin Research*, 6, 361-376.
- Rapee, R.M., Schniering, C.A., & Hudson, J.L. (2009). Anxiety disorders during childhood and adolescence: origins and treatment. *Annual Review Clinical Psychology*, 5, 311-341.
- Rice, F. (2009). The genetics of depression in childhood and adolescence. *Current Psychiatry Reports*, 11, 167-173.
- Rietveld, M.J., Hudziak, J.J., Bartels, M., e.a. (2003). Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *American Journal of Medical Genetics, Part B. Neuropsychiatric Genetics*, 117B, 102-113.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., e.a. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 301, 2462-2471.
- Ronald, A. & Hoekstra, R.A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics, Part B. Neuropsychiatric Genetics*, 156B, 255-274.
- Rutter, M. & Plomin, R. (1997). Opportunities for psychiatry from genetic findings. *British Journal of Psychiatry*, 171, 209-219.
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., e.a. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169, 186-194.
- Vendliniski, M.K., Lemery-Chalfant, K., Essex, M.J., & Goldsmith, H.H. (2011). Genetic risk by experience interaction for childhood internalizing

problems: converging evidence across multiple methods. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 607-618.