

Samenvatting



Dit proefschrift beschrijft de resultaten van twee longitudinale en een cross-sectioneel onderzoek. Het eerste longitudinale onderzoek betrof de ontwikkeling van probleemgedrag bij kinderen. Informatie was beschikbaar voor meer dan 10.000 kinderen op leeftijd 3 en 7, voor 6000 kinderen op leeftijd 10 en voor 3000 kinderen op leeftijd 12. Deze informatie werd verkregen door ouders via vragenlijsten het gedrag van hun kinderen te laten beoordelen. Ten tweede is de ontwikkeling van cognitieve vaardigheden bestudeerd. Bij 400 kinderen zijn de cognitieve vaardigheden (IQ) gemeten op vier leeftijden 5, 7, 10, en 12. Een extra maat voor cognitie is verzameld in de vorm van de CITO toets. De uitslag van de CITO toets is verzameld in een groep van 1495 kinderen. Het cross-sectionele onderzoek betrof een kleinere steekproef van de twaalfjarige kinderen waarbij speeksel verzameld was voor de bepaling van cortisol gehalten over de dag.

Het longitudinale karakter van de data biedt de mogelijkheid om de ontwikkeling van cognitief functioneren en gedragsproblemen in kaart te brengen en inzicht te verkrijgen in de oorzaken van stabiliteit en verandering in deze fenotypen tijdens de ontwikkelingen van jonge kinderen (3 jaar) tot kinderen in de prepuberale/puberale leeftijd (12 jaar).

Voor het bestuderen van deze oorzaken is gebruik gemaakt van het zogenaamde klassieke tweelingen design. In dit design wordt de overeenkomst tussen kinderen van monozygote, eeneiige, (MZ) tweelingen vergeleken met de overeenkomst tussen kinderen van dizygote, twee-eiige, (DZ) tweelingen. MZ tweelingen ontstaan als een bevruchte eicel zich in tweeën splitst. MZ tweelingen zijn genetisch identiek en dus ook altijd van hetzelfde geslacht. DZ tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broertjes of zusjes, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben.

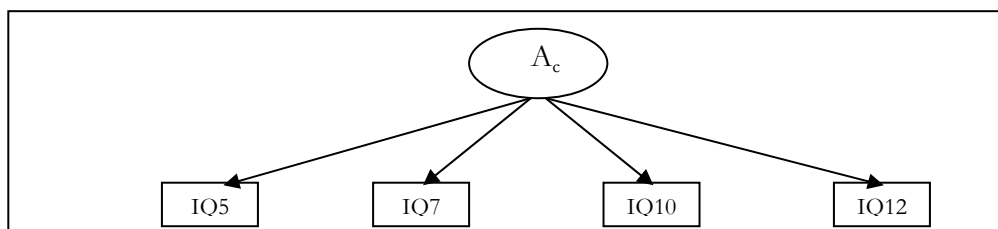
Een grotere overeenkomst tussen kinderen van MZ dan DZ tweelingen voor een bepaalde eigenschap is een eerste indicatie dat individuele verschillen in deze eigenschap mede worden bepaald door erfelijke aanleg (heritability, A). Naast deze genetisch invloed kunnen ook invloeden uit de omgeving een rol spelen. De invloeden uit de omgeving worden onderverdeeld in omgevingsinvloeden die gedeeld worden door kinderen uit een zelfde gezin (gedeelde omgeving; common environment, C) en omgevingsinvloeden die uniek zijn voor het individu (unieke omgeving; nonshared environment, E). De mate waarin MZ tweelingen en DZ tweelingen op elkaar lijken geeft informatie over het relatieve belang van A, C en E.

MZ tweelingen die in hetzelfde gezin opgroeien zijn genetisch identiek en delen dezelfde gezinsomgeving. De overeenkomst tussen MZ tweelingen is dus een functie van $A + C$; de invloed van erfelijke aanleg plus de invloed van de gezinsomgeving. Verschillen tussen twee kinderen van een MZ tweeling worden verklaard door invloeden die zij niet delen; de unieke omgevingsinvloeden (E). Voor DZ tweelingen die samen opgroeien geldt

ook dat zij de gezinsomgeving delen. Zij delen echter gemiddeld maar de helft van hun genetisch materiaal. De overeenkomst in DZ tweelingen is dus een functie van $\frac{1}{2}A + C$.

Op grond van het patroon van MZ en DZ correlaties kan het relatieve belang van erfelijke en omgevingsinvloeden geschat worden. Als de twee kinderen van een tweeling paar (zowel MZ als DZ) niet op elkaar lijken dan speelt bij de eigenschap noch erfelijke aanleg noch hun gemeenschappelijke omgeving een rol. De individuele verschillen in gedrag of cognitie worden dan bepaald door unieke omgevingsinvloeden zoals vrienden, unieke aspecten in de relatie met de ouders, vrije tijdsbesteding etc. Als MZ en DZ tweelingen evenveel op elkaar lijken dan wordt de bestudeerde eigenschap waarschijnlijk beïnvloed door de gedeelde omgeving (zoals eetgewoonten binnen het gezin, de buurt, de school etc) en niet door hun genetische verwantschap. Wanneer de gelijkenis tussen MZ tweelingen groter is dan tussen DZ tweelingen dan is dat een sterke aanwijzingen dat genetische factoren van invloed zijn.

Figuur I. Het 'common factor' model



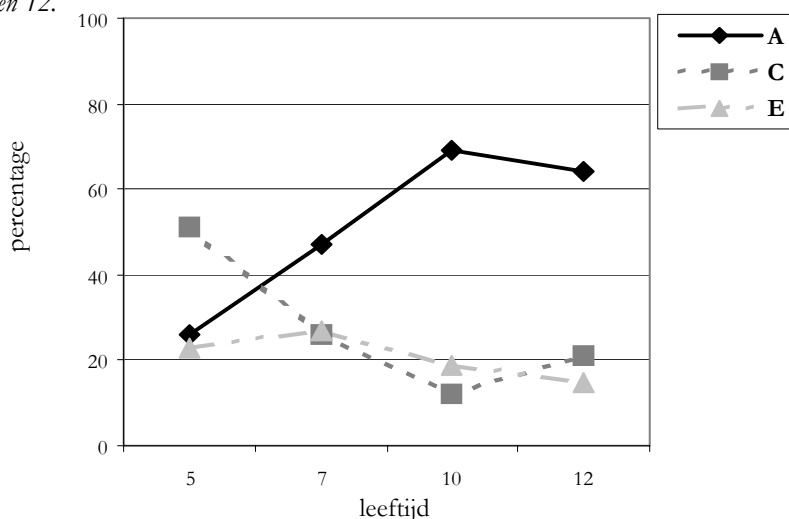
Het longitudinale onderzoek naar de oorzaken van individuele verschillen in cognitieve vaardigheden tijdens de ontwikkeling van leeftijd 5 tot 12.

Cognitieve vaardigheden zijn erg stabiel over de tijd, wat weergegeven wordt door een sterke samenhang tussen cognitie gemeten in hetzelfde kind op verschillende leeftijden. Deze samenhang kan worden weergegeven door middel van een correlatie coëfficiënt (r =een getal tussen 0 en 1, waarbij 1 een perfecte samenhang weergeeft en 0 de afwezigheid van samenhang). De correlaties voor cognitieve vaardigheden over tijd zijn ongeveer .6-.7 voor tijdsintervallen van 2 tot 7 jaar. Stabiliteit in cognitieve vaardigheden blijkt voornamelijk veroorzaakt te worden door genetische factoren. Tweeënzeventig procent van de samenhang over tijd kan verklaard worden door genetische invloeden (A). De overgebleven 28% wordt veroorzaakt door omgevingsinvloeden die door beide kinderen van het tweelingpaar gedeeld worden (C). Uit de resultaten blijkt verder dat het dezelfde groep genen is die cognitieve vaardigheden op verschillende leeftijden beïnvloedt, een zogenaamde common factor structuur (zie figuur I). Echter het belang van deze groep genen neemt toe naarmate de kinderen ouder worden (zie Figuur II). De

omgevingsinvloeden die gedeeld worden door beide kinderen van een tweelingpaar, de zogenaamde gedeelde omgevingsinvloeden, worden minder belangrijk naarmate een kind ouder wordt. Het ontwikkelingspatroon voor deze gedeelde omgeving invloeden kan ook het beste beschreven worden met een 'common factor' structuur. Naast deze constante invloed van dezelfde gedeelde omgevingsfactoren blijken ook leeftijdsspecifieke gedeelde omgevingsfactoren een rol te spelen. Aangezien deze omgevingsfactoren alleen belangrijk zijn op een bepaalde leeftijd dragen ze bij aan veranderingen in cognitief functioneren over de tijd. Omgevingsinvloeden die uniek zijn voor ieder kind vertonen geen continuïteit en dragen alleen bij aan verandering van cognitieve vaardigheden over de tijd.

Figuur II.

Grafische representatie van de bronnen voor individuele verschillen in cognitieve vaardigheden op leeftijd 5, 7, 10 en 12.



In figuur II is te zien dat er sprake is van een toename van genetische invloeden op cognitie naarmate men ouder wordt. Op leeftijd 5 wordt 26% van de individuele verschillen in cognitief functioneren verklaard door verschillen in genetische aanleg. Echter, op leeftijd 10 wordt 69% van de verschillen in cognitief functioneren verklaard door genetische factoren.

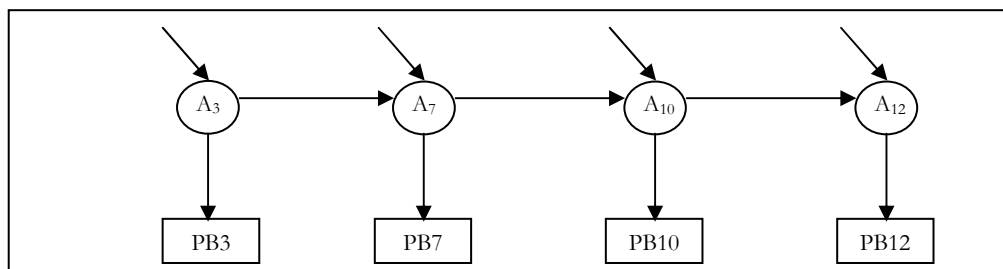
In het onderzoek is een sterke samenhang gevonden tussen cognitief functioneren op leeftijd 5, 7, 10 en 12 en de uitslag van de CITO toets. Deze samenhang van ongeveer .5 wordt verklaard door genetische factoren (A) en gedeelde omgevingsinvloeden (C). Individuele verschillen in de uitslag van de CITO toets blijken voor 60% verklaart te kunnen worden door verschillen op genetisch niveau. Significante invloeden van gedeelde

omgeving verklaren 25% van de totale variantie. De overgebleven 15% kan toegeschreven worden aan omgevingsinvloeden uniek voor ieder individu.

Het longitudinale onderzoek naar de oorzaken van individuele verschillen in gedragsproblemen in kinderen tijdens de ontwikkeling van leeftijd 3 tot 12.

De prevalentie van gedragsproblemen in Nederlandse kinderen in de leeftijd van 3 tot 12 jaar is erg hoog (5 tot 15%). De prevalentie is afhankelijk van het soort gedragsproblemen, de beoordelaar van de gedragsproblemen, en de leeftijd en geslacht van het kind. Internaliserende gedragsproblemen (angstig/depressief gedrag, teruggetrokken gedrag) komen meer voor bij meisjes terwijl Externaliserende gedragsproblemen (agressief gedrag, regelbrekend gedrag) meer voorkomen bij jongens. Wanneer ouders het gedrag van hun kinderen beoordelen rapporteren moeders meer gedragsproblemen dan vaders. De prevalentie van gedragsproblemen, gerapporteerd door de ouders, neemt af naarmate het kind ouder wordt.

Figuur III. Het 'simplex' model

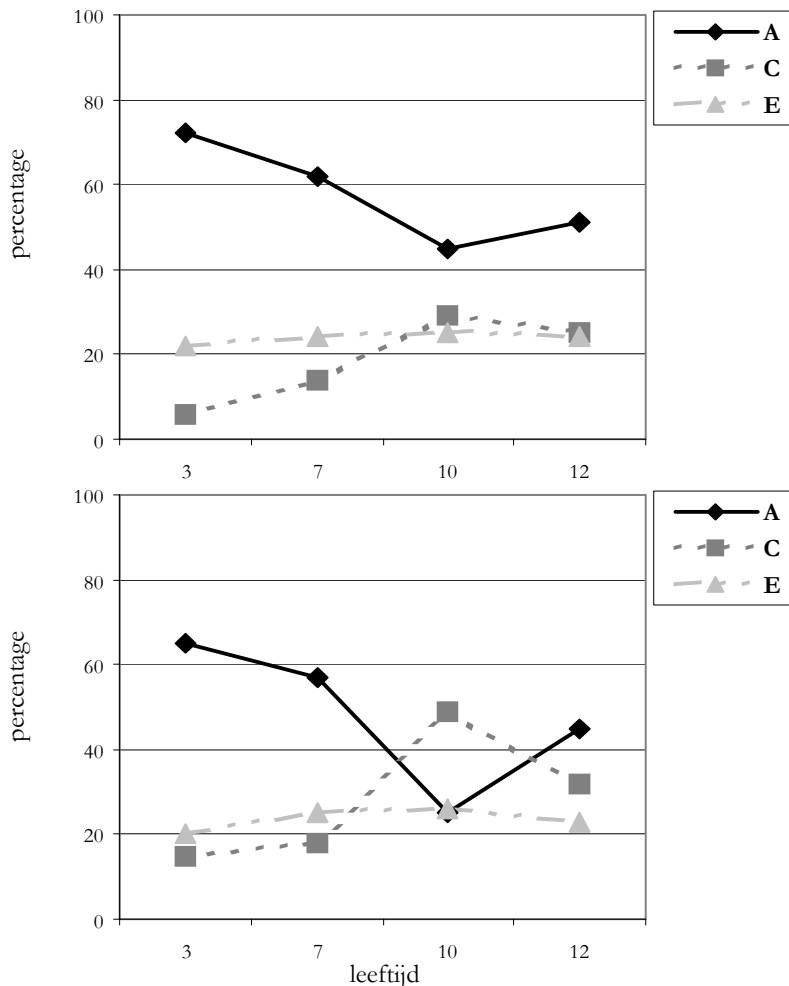


Net als voor cognitieve vaardigheden, is er gevonden dat Internaliserende en Externaliserende gedragsproblemen redelijk stabiel zijn over de tijd. De correlaties voor Internaliserende gedragsproblemen over tijd zijn: $r_{(3-7)}=.37$; $r_{(3-10)}=.33$; $r_{(3-12)}=.30$. De correlaties voor Externaliserende gedragsproblemen over tijd zijn: $r_{(3-7)}=.55$; $r_{(3-10)}=.49$; $r_{(3-12)}=.48$, waarbij de getallen tussen haakjes de leeftijdsintervallen weergeven.

Stabiliteit in gedragsproblemen kan verklaard worden door genetisch en omgevingsinvloeden. Stabiliteit in Internaliserende gedragsproblemen in jongens wordt voor 65%, 26%, en 9% verklaard door genetische (A), gedeelde omgevings (C) en unieke omgevingsinvloeden (E). Zevenenveertig procent van de stabiliteit in Internaliserende problemen in meisjes kan verklaard worden door verschillen op genetisch niveau. Gedeelde omgevingsinvloeden en unieke omgevingsinvloeden verklaren 43% en 10% van de stabiliteit in Internaliserende gedragsproblemen over tijd.

Figuur IV.

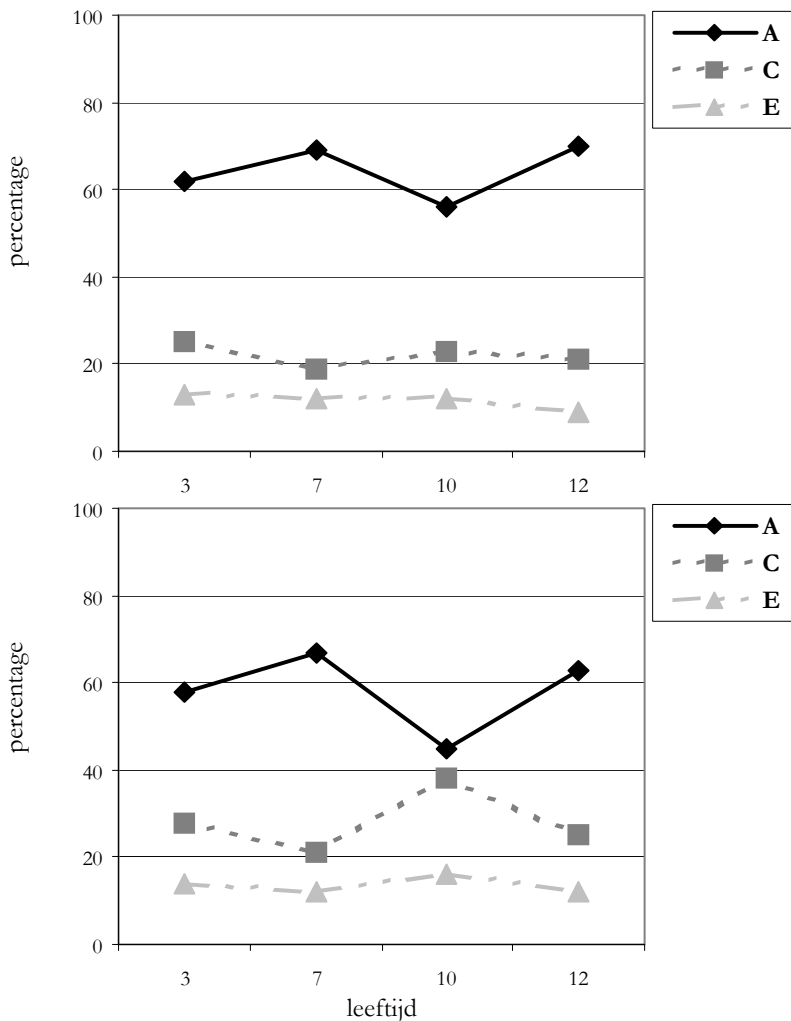
Grafische representatie van de bronnen voor individuele verschillen in Internaliserende gedragsproblemen in jongens (bovenste figuur) en meisjes (onderste figuur) op leeftijd 3, 7, 10 en 12.



Genetische invloeden blijken de belangrijkste verklarende factor voor stabiliteit in Externaliserende gedragsproblemen in jongens (73%). Negentien procent van de stabiliteit wordt verklaard door gedeelde omgevingsinvloeden en slechts 5% van de stabiliteit wordt verklaard door omgevingsfactoren uniek voor ieder individu. Voor stabiliteit in Externaliserende gedragsproblemen in meisjes blijken zowel genetische factoren als gedeelde omgevingsinvloeden een rol van betekenis te spelen. Deze factoren verklaren respectievelijk 62% en 31% van de stabiliteit over de tijd. De resterende 7% wordt verklaard door unieke omgevingsfactoren.

Figuur V.

Grafische representatie van de bronnen voor individuele verschillen in Externaliserende gedragsproblemen in jongens (bovenste figuur) en meisjes (onderste figuur) op leeftijd 3, 7, 10 en 12.



Het ontwikkelingspatroon van genetische en omgevingsinvloeden op Internaliserende en Externaliserende gedragsproblemen wordt het best beschreven met een zogenaamd simplex model (zie figuur III). Dit wil zeggen dat invloeden worden doorgegeven van en bepaalde leeftijd naar de volgende leeftijd. Naast dit transmissie proces komen er op iedere leeftijd nieuwe invloeden (innovaties) tot expressie.

Een afname van genetische invloeden en een toename van gedeelde omgevingsinvloeden op Internaliserende gedragsproblemen is zichtbaar in figuur IV. Voor genetische en omgevingsinvloeden op Externaliserende gedragsproblemen is minder verandering over de tijd zichtbaar. (Zie figuur V). Voor zowel Internaliserende als Externaliserende gedragsproblemen blijken de invloeden van unieke omgevingsinvloeden stabiel te blijven over tijd.

Conclusie van de longitudinale onderzoeken

Uit beide longitudinale onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de ontwikkelingsprocessen van genetische en omgevingsfactoren op de verschillende fenotypes (cognitieve vaardigheden en gedragsproblemen) een verschillende patroon vertonen. Terwijl een zelfde groep genen cognitieve vaardigheden van leeftijd 5 tot en met leeftijd 12 beïnvloedt, beschrijft een transmissie proces, met genetische innovaties, de genetische invloeden op gedragsproblemen in kinderen tijdens de ontwikkeling van 3 naar 12 jaar. Verder blijkt de sterkte van de genetische en omgevingsinvloeden te veranderen over de jaren, met een toename van genetische invloeden op cognitieve vaardigheden, een afname van genetische invloeden op Internaliserende gedragsproblemen en relatief stabiele genetische invloeden op Externaliserende gedragsproblemen.

De beoordeling van gedragsproblemen

Een betrouwbare en bruikbare methode voor het verzamelen van informatie over het gedrag van kinderen is aan de hand van gestandaardiseerde vragenlijsten, waarmee ouders het gedrag van hun kind kunnen beoordelen. De overeenstemming tussen moeders en vaders over het gerapporteerde probleemgedrag is ongeveer .6. De hoogte van het verband suggereert dat ouders in staat zijn het gedrag van hun kind met enige betrouwbaarheid te beoordelen. De overeenstemming is echter niet perfect. Uit dit onderzoek blijkt dat verschillen tussen beoordelingen door moeders en vaders niet alleen het resultaat zijn van onbetrouwbaarheid van meten of enige vorm van 'rater bias' (b.v. het overschatten of onderschatten van bepaald gedrag, het hanteren van verschillende normatieve standaarden, het gebruik van een bepaalde style van antwoorden), maar dat iedere ouder, vanuit zijn eigen perspectief, informatie over het gedrag van zijn/haar kind verschaft.

Deze specifieke informatie van moeders en vaders blijkt geen continuïteit over de tijd te vertonen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat deze ouder-specifieke informatie belangrijk is voor het bestuderen van gedragsproblemen op cross-sectioneel niveau, maar niet van significante waarde is voor het bestuderen van stabiliteit in de ontwikkeling van gedragsproblemen over de tijd.

Het blijkt dat 20% van de stabiliteit die geobserveerd wordt voor Internaliserende en Externaliserend gedrag het gevolg is van de eerder genoemde 'rater bias'. Met andere woorden, een deel van de geobserveerde stabiliteit wordt veroorzaakt door karakteristieken van de beoordelaar in plaats van stabiliteit in gedrag van het kind. De werkelijke stabiliteit in probleem gedrag is dus lager dan op grond van longitudinale studies met één beoordelaar gevonden zal worden. Deze bevinding benadrukt het belang van het gebruik van meerdere beoordelaars in het onderzoeken naar de oorzaken van individuele verschillen in de ontwikkeling van gedragproblemen.

Cortisol

Cortisol is een hormoon dat wordt afgescheiden door de bijnieren. Cortisol is vooral bekend door de rol die het speelt in de reactie op fysieke en emotionele stress. Het is echter mogelijk dat cortisol ook van invloed is op gedrag en al een rol van betekenis speelt in de vroege kinderjaren. Doordat cortisol in de prenatale of postnatale fase van invloed zou kunnen zijn op de ontwikkeling van de hersenen, zouden individuele verschillen in het cortisol gehalte mogelijk een deel van de individuele verschillen in gedragsproblemen en cognitieve vaardigheden kunnen verklaren. In een dergelijk geval wordt cortisol beschouwd als een *endophenotype* voor het onderzoeken van individuele verschillen in cognitieve vaardigheden en gedragsproblemen. Eerst moet aangetoond worden dat cortisol gehalte in verband staat met cognitie en gedrag, dat beide beïnvloed worden door genetische factoren en dat de genen die een rol lijken te spelen in cortisol gehalte tevens een rol spelen in cognitief functioneren en gedragsprobleem

Eerdere studies tonen aan dat er een verband bestaat tussen cortisol en cognitie of tussen cortisol en gedragsproblemen. Verder is het inmiddels algemeen bekend dat genetische invloeden een rol spelen in zowel cognitief functioneren als gedragsproblemen. Er is echter slechts weinig onderzoek gedaan naar de oorzaken van individuele verschillen in cortisol gehalte en de onderzoeken die zijn gedaan zijn uitgevoerd in volwassenen. Het was dus belangrijk om eerst meer inzicht te verkrijgen in de etiologie van de individuele verschillen in cortisol gehalte in kinderen.

Voor het bepalen van cortisol gehalte in kinderen is vier keer per dag op twee verschillende dagen speeksel verzameld. Resultaten tonen aan dat genen een belangrijke rol spelen in de variantie in cortisol gehalte. De erfelijkheid was gelijk voor jongens en meisjes en was het hoogst (60%) voor het cortisol gehalte in de ochtend, ongeveer 45 minuten na het opstaan.

In dit onderzoek is tot op heden echter geen significante samenhang gevonden tussen cortisol gehalte op leeftijd 12 en gedragsproblemen op leeftijd 3, 7, 10 of 12 en cognitieve vaardigheden op leeftijd 5, 7, 10 en 12. Een vervolg onderzoek zal nodig zijn om de aan of

afwezigheid van deze samenhang nader te onderzoeken en cortisol als endophenotype te gebruiken in de zoektocht naar genen die verschillen tussen kinderen in cognitief functioneren en gedragsproblemen kunnen verklaren.

Algemene conclusie

Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, kan geconcludeerd worden dat genetische invloeden belangrijk zijn tijdens de ontwikkeling van kinderen. Genen beïnvloeden cognitief functioneren, gedragsproblemen en cortisol gehalte. Genen blijken ook erg belangrijk te zijn voor zowel stabiliteit als verandering van cognitie en gedragsproblemen tijdens de ontwikkeling.

Dit onderzoek laat zien dat gedraggenetische studies niet alleen belangrijk zijn voor het schatten van erfelijke en omgevingsinvloeden, maar dat dit soort studies een belangrijke aanvulling zijn op fenotypische studies bij het in kaart brengen van de ontwikkeling van jonge kinderen tot adolescenten. Het is bijvoorbeeld mogelijk om naast informatie over genetische invloeden ook inzicht te verkrijgen in de wijze waarop omgevingsinvloeden ontwikkeling beïnvloeden. Daarnaast leveren deze studies informatie op over hoe om te gaan met verschillen en overeenkomsten tussen ouderlijke beoordelingen van probleem gedrag.