

*Risk factors for the development and outcome  
of childhood psychopathology*

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

Het komt regelmatig voor dat psychiatrische klachten clusteren in families. Met andere woorden, familieleden van patiënten met psychopathologie hebben vaak een hoger risico om ook psychiatrische klachten te hebben of ontwikkelen. Deze familiale clustering wordt gedeeltelijk verklaard door de invloed van genetische factoren. Tweeling- en familiestudies hebben de invloed van genen op kinderpsychiatrische stoornissen geschat tussen de 40% voor o.a. depressiviteit en angst stoornissen en 80% voor o.a. aandachts- en tekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) of autisme. Voor psychiatrische klachten op de kinderleeftijd spelen omgevingsfactoren die door kinderen binnen een gezin worden gedeeld ook nog een rol. Deze verklaren tussen de 10 en 30% van de variatie voor de meeste psychiatrische stoornissen tijdens de kindertijd, behalve voor ADHD waar de gedeelde omgeving niet van invloed is en de erfelijkheid hoog. In de adolescentie en de volwassenheid verdwijnen deze effecten en zorgen alleen genetische factoren voor gelijkenissen tussen familieleden.

Hoewel er al veel tweeling- en familiestudies naar psychopathologie bij kinderen zijn gedaan, is een aantal zaken nog niet eerder onderzocht. Zo worden psychiatrische klachten bij kinderen doorgaans door derden gerapporteerd, bijvoorbeeld door de moeder, de vader of een lera(a)res. Als er slechts van één informant wordt uitgegaan kan de beoordeling van de klachten betreffende het kind beïnvloed worden door een beoordelaar-bias. Door de beoordelingen van moeder en vader tegelijkertijd te analyseren kan de invloed van genen en omgeving op verschillende psychiatrische klachten bij kinderen betrouwbaarder worden geschat. Vervolgens is er bekend dat er verschillen zijn tussen vaders en moeders in hoe ze hun kinderen beoordelen. In hoeverre de verschillen tussen vaders en moeders in de beoordeling van psychiatrische klachten bij een kind samenhangen met het geslacht, de leeftijd of de psychiatrische klachten van het kind en of deze verschillen in de beoordeling ook gezien worden tussen vrouwelijke of mannelijke leerkrachten is een open vraag. Voorts kunnen de schattingen van genetische en omgevingsinvloeden afhangen van de leeftijd van het kind. Voor normoverschrijdende gedragsproblemen in de kindertijd en adolescentie en antisociale persoonlijkheidsproblemen in de volwassenheid, is nog weinig onderzoek gedaan naar genetische en omgevingsinvloeden op de verschillende leeftijden. Evenmin naar de factoren die het voortbestaan van deze normoverschrijdende problematiek van kindertijd tot de volwassenheid beïnvloeden.

Over de oorzaken van familiale clustering van psychiatrische klachten binnen gezinnen waarvan een kind is aangemeld bij een polikliniek kinder- en

jeugdpsychiatrie is veel minder bekend dan over grote populaties. Wel weten we dat psychiatrische stoornissen in de familie van kinderen met een psychiatrische aandoening een risicofactor vormen voor het aanhouden van symptomen. Er is nog weinig bekend over de eventuele overeenkomsten van de psychiatrische klachten tussen vaders en moeders in deze gezinnen en of dit verschilt van de overeenkomsten tussen vaders en moeders in de algemene populatie. Nog minder is bekend over het voorkomen van meerdere psychiatrische stoornissen in families, terwijl familiale clustering vaak niet beperkt is tot slechts één stoornis omdat psychiatrische klachten vaak samen voortkomen, zogeheten comorbiditeit. Tevens richtte het merendeel van eerdere studies zich op zgn. internaliserende klachten (emotionele en psychosomatische klachten waar het individu zelf last van heeft) bij moeders en dan met name op depressiviteit. Er is nog nauwelijks onderzoek gedaan naar andere externaliserende (zoals ADHD of antisociale problematiek waar de omgeving voornamelijk last van heeft) psychiatrische klachten of naar psychopathologie bij de vaders van kinderen met psychiatrische problemen.

De hoofddoelen van dit proefschrift waren, met in achtname van bovenvermelde informatie, om de invloed van genen en de invloed van de omgeving op verschillende psychiatrische klachten bij kinderen te onderzoeken en de familiale clustering van psychiatrische klachten in families met een kind dat werd aangemeld bij een polikliniek kinder- en jeugdpsychiatrie. De studies in dit proefschrift maken hiervoor gebruik van de data van families met tweelingen die geregistreerd zijn bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR) alsook van data van families met een kind met psychopathologie die zijn aangemeld bij verschillende kinder- en jeugdpsychiatrische klinieken in Nederland. Een uitgebreide beschrijving van de tweede dataverzameling wordt gegeven in de *Appendix*, de NTR dataverzamelingen zijn uitgebreid gedocumenteerd op o.a. de NTR website.

*Deel I: De erfelijkheid van psychopathologie bij kinderen en het effect van de beoordelaar*

*Hoofdstuk 2* van dit proefschrift beschrijft een tweelingstudie waarin de invloed van genen, de gedeelde omgeving en de unieke omgeving op individuele verschillen in psychische klachten bij zevenjarigen wordt onderzocht. Het gaat om depressieve, angst-, somatische, ADHD-, oppositioneel en opstandige (ODD), normoverschrijdende gedrags- en obsessieve compulsieve (OCD) problemen. Zowel de moeder als de vader rapporteerden over de klachten van hun tweeling en waren het grotendeels met elkaar eens; de correlaties varieerden tussen de .6 en .75 voor

de verschillende probleemschalen. Het maakte hierbij niet uit of het kind een jongen of een meisje was. Moeders rapporteerden gemiddeld wel meer klachten over hun kind dan vaders. Dit gold voor iedere probleemschaal en voor jongens en meisjes. Genetische factoren verklaarden rond de 60% van de individuele verschillen tussen kinderen bij de psychiatrische klachten verklaarden, met uitzondering van ADHD waarbij 80% van de variatie door genen werd verklaard. Schattingen van de invloed van de gedeelde omgeving varieerden van 13% voor depressieve en ODD tot 37% voor normoverschrijdende gedragsproblematiek bij zevenjarige kinderen. Genetische factoren waren ook van invloed waren op het deel van de klachten van het kind die alleen door moeder of vader werden gerapporteerd. Zowel de moeder als de vader rapporteren dus unieke waardevolle informatie over de psychische klachten bij hun kinderen. Het is waarschijnlijk dat ze ook beiden enige bias in hun beoordeling hadden omdat, hetgeen ook de gedeelde omgeving van invloed was op het deel van de klachten in het kind die alleen door moeder of vader werden gerapporteerd. Deze resultaten suggereren dat er geen 'beste' ouder is om te raadplegen bij de beoordeling van psychopathologie bij een kind, beide voegen waardevolle unieke informatie toe. Omdat we bij zoveel gezinnen de gegevens van vader en moeder konden analyseren, vonden we, in tegenstelling tot eerdere studies, slechts een gering of soms totaal geen effect meer van de gedeelde omgeving. Deze studie laat onder andere zien dat in tweelingstudies waarbij sprake is van één beoordelaar het effect van de gedeelde omgeving op psychopathologie bij kinderen kan worden overschat.

In *hoofdstuk 3* zijn naast beoordelingen van moeders en vaders, ook de beoordelingen van vrouwelijke en mannelijke leraren van de psychische klachten bij 5, 7, 10 en 12-jarige kinderen onderzocht. Het doel van deze studie was om na te gaan of de verschillen tussen beoordelaars afhankelijk zijn van het geslacht van het kind, de leeftijd van het kind of de psychiatrische probleemschaal. Ook werd getest of de systematische verschillen in de beoordeling van psychiatrische klachten bij kinderen die gezien werden tussen moeders en vaders in hoofdstuk 2, ook werden gezien tussen vrouwelijke en mannelijke leerkrachten. In deze studie werden opnieuw significante verschillen gezien tussen de beoordelingen van ouders psychiatrische klachten van hun kinderen. Dit gold voor alle probleem schalen, voor zowel jongens als meisjes op alle leeftijden. Op 5 jarige leeftijd rapporteerden vaders meer problemen op het gebied van agressieve-, aandacht-, angst- en emotionele klachten dan moeders. Op de andere leeftijden waren de scores van moeders gemiddeld hoger dan van vaders voor depressieve, angst-, somatische, ADHD-, ODD- en normoverschrijdende gedragsproblemen. Deze verschillen werden niet

gezien tussen vrouwelijke en mannelijke leerkrachten, met uitzondering van de beoordeling van klachten bij 12 jarige jongens. Hier scoorden de vrouwelijke leerkrachten hoger dan de mannelijke. Het geslacht van de beoordelaar speelt dus alleen consistent een rol bij ouders bij hun beoordeling van psychiatrische klachten van hun kinderen. Bij leerkrachten is dat niet het geval. Het is van belang dat in onderzoek rekening wordt gehouden met deze systematische verschillen tussen moeders en vaders in de beoordeling van psychopathologie bij hun kind. Dit geldt eveneens voor hulpverleners in kinder- en jeugdpsychiatrische klinieken die van de beoordeling van ouders gebruik maken. Nader onderzoek is gewenst om de factoren te definiëren die een rol spelen bij het feit dat moeders en vaders systematisch verschillen in hun beoordeling terwijl vrouwelijke en mannelijke leraren dat niet doen. Zo kunnen tijdsduur of de omstandigheden waarin de beoordelaar en kind met elkaar doorbrengen een rol van betekenis spelen. Leerkrachten zien jongens en meisjes in eenzelfde omgeving.

*Hoofdstuk 4* beschrijft een longitudinale genetische analyse van normoverschrijdende gedragsproblematiek in de kindertijd en adolescentie en antisociale persoonlijkheidsproblemen in de volwassenheid. Er is onderzocht hoe genen, de gedeelde en unieke omgeving de individuele verschillen op de verschillende leeftijden beïnvloeden alsook de stabiliteit van de problemen van de kindertijd tot de volwassenheid. Mannen vertoonden significant meer normoverschrijdende gedragsproblemen dan vrouwen op alle leeftijden. Echter, de bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan het ontstaan van individuele verschillen was niet significant anders voor mannen en vrouwen en ook dezelfde genen leken een rol te spelen voor mannen en vrouwen. Het effect van genen en de gedeelde omgeving op de individuele verschillen in normoverschrijdende gedragsproblemen bij negen- en tienjarige kinderen was gelijk, beide verklaarden 44% van de variatie. In de adolescentie en volwassenheid daarentegen verdween het effect van de gedeelde omgeving en verklaarden alleen nog genetische en unieke omgevingsfactoren de verschillen in normoverschrijdend gedrag en antisociale persoonlijkheidsproblemen tussen mensen. De correlatie tussen gedragsproblemen in de kindertijd en adolescentie was .18, tussen de adolescentie en de volwassenheid .30 en tussen de kindertijd en adolescentie .22. Deze correlaties werden verklaard door stabiele genetische factoren. De genetische correlaties varieerden tussen de .39 en .67. Deze belangrijke rol van genetische factoren zowel normoverschrijdende gedragsproblematiek als in de verschillende psychiatrische klachten in kinderen zoals bestudeerd in hoofdstuk 2 benadrukt dat het belangrijk is om te blijven zoeken naar genetische varianten die verantwoordelijk zijn voor psychische klachten om

duidelijkheid te krijgen in de etiologie van deze klachten. De huidige trend in genetisch onderzoek laat zien dat hoe meer participanten geïncludeerd worden, hoe groter de kans op resultaat is.

### *Deel II: De familiale clustering van psychiatrische klachten in een klinisch sample*

In *hoofdstuk 5* worden de overeenkomsten in psychiatrische klachten tussen vaders en moeders van kinderen met psychiatrische stoornissen onderzocht en getest of deze verschillen van de overeenkomsten tussen vaders en moeders in de algemene populatie. Er werden correlaties berekend tussen scores van vaders en moeders voor depressieve, angst-, ontwijkende persoonlijkheids-, ADHD- en antisociale persoonlijkheidsproblemen. Alle correlaties waren significant groter dan nul, zowel in de gezinnen met een kind met een psychische stoornis als in de gezinnen uit de algemene populatie. De correlaties van de ouders met een kind met psychopathologie waren echter hoger, soms bijna twee keer zo hoog dan de correlaties van ouders in de algemene populatie. Verder was er een asymmetrie met betrekking tot het geslacht van de ouder in de klinische groep, maar niet in de algemene populatie. ADHD bij vaders correleerde namelijk hoger met alle psychiatrische problemen bij moeders dan ADHD bij moeders met de psychiatrische klachten bij vaders. Verder correleerde antisociale persoonlijkheidsproblemen bij moeders hoger met alle psychiatrische klachten bij vaders dan andersom. Tenslotte hadden ouders met een kind met psychopathologie significant meer psychiatrische klachten dan ouders in de algemene populatie. Deze resultaten laten zien dat ouders van wie een kind bij een kinder- en jeugdpsychiatrische kliniek aangemeld wordt, een verhoogd risico hebben om zelf psychiatrische klachten te ervaren. Deze ouders hebben ook een verhoogde kans op een partner met, niet perse dezelfde, psychiatrische klachten.

De studie in *hoofdstuk 6* toont de prevalenties, d.w.z. het aantal gevallen per honderd, van ouders met depressieve, angst-, ontwijkende persoonlijkheids-, ADHD- en antisociale persoonlijkheidsproblemen en de associaties van de ouderlijke klachten met de psychopathologie bij het kind. Ongeveer 10-15% van de ouders had een (sub)klinisch verhoogde score voor depressiviteit en ontwijkende persoonlijkheidsproblemen, ongeveer 10% had ADHD problemen en ongeveer 24% had een (sub)klinisch verhoogde score op minimaal één van de psychiatrische probleemschalen. Deze prevalenties verschilden niet tussen de moeder en de vader. De analyse van de ouder-kind associaties liet zien dat angstklachten bij de moeder samenhangen met alle internaliserende en externaliserende klachten bij het kind en

ADHD klachten bij de moeder met ADHD klachten bij het kind. Angstklachten bij de vader hielden verband met depressieve en angstklachten bij het kind en ADHD klachten bij de vader hingen samen met ADHD en oppositionele en opstandige problemen bij het kind. De associaties tussen ouders en kinderen verschilden niet tussen jongens of meisjes en werden niet verklaard door de overeenkomsten in psychiatrische klachten tussen de ouders zoals gevonden in hoofdstuk 5. Deze studie maakt duidelijk dat de prevalenties voor psychiatrische klachten bij ouders en de associaties van de ouderlijke klachten met de psychopathologie bij het kind niet verschillen tussen moeder en vader. Het is daarom belangrijk om ook vaders te betrekken in onderzoekstudies en zowel moeders als vaders te screenen op psychiatrische klachten wanneer een kind is aangemeld bij een polikliniek kinder- en jeugdpsychiatrie.

In *hoofdstuk 7* is onderzocht of er voorspellers zijn van ouderlijke psychopathologie in gezinnen waarvan een kind is aangemeld bij een polikliniek kinder- en jeugdpsychiatrie. Er werd hierbij gekeken naar kenmerken van de ouder, het kind en van de familiesituatie nl. naar de relatie status van de ouder, het opleidingsniveau van de ouder, de werkstatus van de ouder, de leeftijd van de ouder, het geslacht van de ouder, de leeftijd van het kind, de psychiatrische stoornis van het kind en co morbiditeit in het kind. In een multivariaat model werd getest of deze variabelen depressieve, angst-, ADHD-, ontwijkende persoonlijkheids- of antisociale persoonlijkheidsproblemen bij de ouder(s) konden voorspellen. Van de 1,805 moeders en 1,361 vaders van 1,866 kinderen met een psychiatrische stoornis diagnose bleken 35.7% van de moeders en 32.8% van de vaders (sub)klinisch verhoogd te scoren op tenminste één van de psychiatrische probleemschalen, voornamelijk voor depressieve of ADHD problemen en bij vaders ook voor vermijdende persoonlijkheidsproblemen. Deze verhoogde scores werden over het algemeen voorspeld door de werkstatus van de ouders. Depressieve en ADHD problemen werden voorspeld door depressiviteit en ADHD bij het kind alsook of de biologische ouders een relatie hadden of niet. Verder werden ontwijkende persoonlijkheidsproblemen bij de ouder voorspeld door autisme bij het kind. Deze resultaten duiden erop dat psychiatrische klachten bij ouders voornamelijk samen hangen met familie omstandigheden, namelijk met het wel of niet hebben van een baan en een relatie met de andere biologische ouder. Daarnaast hangen ouderlijke klachten deels samen met soortgelijke psychopathologie in hun kind. Deze resultaten wijzen er dus op dat er een groep kinderen is met een 'dubbel nadeel'. Zij hebben één of twee ouders met psychiatrische klachten en leven in familie omstandigheden

die nadelig kunnen zijn, zoals met een ouder zonder baan of ouders die niet meer samen zijn.

*Hoofdstuk 8* is een longitudinale studie naar de effecten van internaliserende en externaliserende psychiatrische klachten bij ouders op de uitkomst van latere psychopathologie bij het kind. De psychiatrische klachten bij ouder en kind werden voor de eerste keer gemeten op het moment dat het kind aangemeld werd bij de kinder- en jeugdpsychiatrische kliniek, de zogenaamde baseline meting. De klachten zijn tijdens de vervolgmeting, gemiddeld 1.7 jaar later, opnieuw gemeten. Zowel bij het kind als bij de ouder waren de klachten verminderd. Ook bij kinderen met ouders met psychopathologie verbeterden de klachten, maar ze scoorden bij de vervolgmeting nog steeds hoger dan de kinderen van ouders zonder psychopathologie. De belangrijkste voorspeller van de score bij de vervolgmeting was de score van het kind bij de eerste meting. Verder waren de psychiatrische klachten van de ouders bij de vervolgmeting geassocieerd met de uitkomst bij het kind. De scores van ouders bij de baseline meting waren niet voorspellend voor de scores van het kind bij de vervolgmeting. Dit betekent dat de hogere scores van kinderen met ouders met psychopathologie voornamelijk verklaard werden door de hogere scores op het moment van aanmelding bij de psychiatrische kliniek en door het verband met de psychiatrische klachten bij de ouder ten tijde van de vervolgmeting. De ouder-kind associaties waren weer hetzelfde voor de moeder en de vader en konden niet verklaard worden door overeenkomsten in psychiatrische klachten tussen de ouders. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat kinderen van ouders met psychiatrische klachten een slechtere uitkomst hebben wat betreft psychopathologie. Het is daarom belangrijk om de ouders te screenen op het moment dat een kind aangemeld wordt bij de kinder- en jeugdpsychiatrische kliniek en indien nodig een behandeling aan deze ouder(s) aan te bieden. Toekomstige studies moeten uitwijzen of de behandeling van de psychiatrische klachten bij de ouder(s) gunstig kan zijn voor de behandeling en uitkomst van psychopathologie bij het kind.