

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Zelfcontrole speelt een grote rol in ons dagelijks leven. We moeten ons concentreren op ons werk terwijl we worden afgeleid door sociale media, emoties reguleren bij het aangaan van nieuwe relaties en ongezonde snacks laten staan wanneer we op een dieet zijn. Zelfcontrole helpt ons met dit soort dagelijkse uitdagingen: het is de kracht om ons doen en laten onder controle te houden als er verleidingen op de loer liggen.

Niet iedereen heeft dezelfde hoeveelheid zelfcontrole. Sommige mensen vinden het erg lastig om zelfcontrole uit te oefenen, waardoor ze een groter risico hebben op talloze psychologische en fysiologische problemen. Mensen met weinig zelfcontrole lopen een groter risico op het verliezen van hun baan, vertonen vaker een ongezonde levensstijl (minder sport, meer obesitas, meer alcoholgebruik) en hebben meer kans op psychische problemen dan mensen met veel zelfcontrole (Caspi et al., 2016; de Ridder, Lensvelt-Mulders, Finkenauer, Stok, & Baumeister, 2012; Moffitt et al., 2011). Het is daarom belangrijk om factoren te identificeren die individuele verschillen in de mate van zelfcontrole verklaren.

Een veelvoud van factoren kan onze manier van doen bepalen, variërend van factoren op microniveau (bijvoorbeeld genen) tot factoren op macroniveau (bijvoorbeeld cultuur). Onderzoek doen naar deze factoren is complex, omdat ze zijn ingebed in individuen en contexten die elkaar wederzijds beïnvloeden (Bronfenbrenner, 1979). Lange tijd is er onderzoek gedaan naar contextuele invloeden, zoals de manier waarop familiefactoren individuele verschillen tussen mensen verklaren. In de laatste decennia, met de accumulatie van tweelingdata en de verlaagde kosten van DNA-testen, groeit de interesse in de rol van genetische invloeden op individuele verschillen. Terwijl in het verleden *nature versus nurture* het debat domineerde, is er tegenwoordig een toenemend besef dat *nature en nurture* gezamenlijk verklaren hoe individuele verschillen in de populatie ontstaan (Harold, Leve, & Sellers, 2017; Plomin, DeFries, Knopik & Neiderhiser, 2016).

Handige concepten om de wisselwerking tussen omgevings- en genetische factoren te begrijpen zijn gen-omgevingscorrelatie (rGE) en gen-omgevingsinteractie (G x E). Gen-omgevingscorrelatie beschrijft het proces waarbij iemands genotype samenhangt met de omgeving waarin hij/zij zich bevindt (Kendler & Eaves, 1986; Plomin, DeFries, & Loehlin, 1977). De associatie tussen opgroeien in een huishouden vol boeken en goed kunnen lezen is bijvoorbeeld niet noodzakelijk causaal. De associatie kan (gedeeltelijk)

verklaard worden door de samenhang tussen de genen die ouders doorgeven (bijvoorbeeld genen om goed te kunnen lezen) en de omgeving die ze creëren (bijvoorbeeld veel boeken in huis). Bij het onderzoeken van causaliteit is het daarom belangrijk om rekening te houden met gen-omgevingscorrelatie omdat dit mogelijk de relatie tussen blootstelling (het aantal boeken) en de uitkomst (goed kunnen lezen) beïnvloedt (D'Onofrio, Lahey, Turkheimer & Lichtenstein, 2013; Pingault et al., 2018).

Gen-omgevingsinteractie beschrijft het proces waarbij bepaalde genotypen variëren in hun gevoeligheid voor bepaalde omgevingen. Er wordt bijvoorbeeld verondersteld dat mensen een vergelijkbare stressvolle gebeurtenis kunnen ervaren, maar dat mensen met een genetische kwetsbaarheid meer kans hebben om psychische problemen te ontwikkelen als gevolg van deze blootstelling dan mensen met minder genetische kwetsbaarheid (Monroe & Simons, 1991).

Het is echter moeilijk om deze concepten empirisch te testen. Daarvoor zijn data nodig die zowel omgevings- als genetische informatie meet en statistische modellen moeten worden toegepast die met beide soorten informatie rekening kunnen houden (Jaffee, 2016). Hoewel er stappen in de juiste richting worden gezet (zoals het verzamelen van genetische data, de samenwerking tussen multidisciplinaire onderzoeksgroepen en de ontwikkeling van geavanceerde statistische modellen, Boomsma, Busjahn & Peltonen, 2002), zijn er tot dusver nog maar weinig studies die specifiek naar het dynamische samenspel tussen genen en de omgeving bij zelfcontrole hebben gekeken. Dit samenspel is echter belangrijk als we willen begrijpen hoe individuele verschillen in zelfcontrole in de populatie ontstaan.

Het doel van dit proefschrift is om factoren te identificeren die individuele verschillen in zelfcontrole verklaren. Het proefschrift bestaat uit twee delen. Het eerste deel onderzoekt de literatuur door systematisch na te gaan in welke mate omgevings- en genetische invloeden individuele verschillen in de mate van zelfcontrole verklaren. Het tweede deel richt zich specifiek op het *samenspel* tussen omgevings- en genetische factoren, en op de vraag of de causale factoren geïdentificeerd kunnen worden die verklaren waarom sommige mensen minder zelfcontrole hebben dan anderen.

Samenvatting van de literatuur

Veel onderzoekers richten hun onderzoek op de associatie tussen opvoeding in de vroege kinderjaren en zelfcontrole. Er is echter verrassend weinig consensus over de associatie tussen opvoeding en zelfcontrole bij adolescenten voor wie contexten buiten het gezin belangrijker worden (bijvoorbeeld school, vrienden,

eerste romantische relaties). Sommige onderzoekers stellen dat ouders alleen van belang zijn voor het ontwikkelen van zelfcontrole van hun kinderen wanneer ze jong zijn, terwijl andere onderzoekers stellen dat ouders een belangrijke rol blijven spelen tot laat in de adolescentie.

In Hoofdstuk 2 gebruiken we een grootschalige meta-analyse om de associatie tussen opvoeding en zelfcontrole tijdens de adolescentie te analyseren. In een meta-analyse wordt op basis van resultaten uit verschillende onderzoeken een robuustere uitspraak gedaan over een effect. Het voordeel van een meta-analyse is dat verschillende gemengde resultaten geanalyseerd kunnen worden. Daarmee kunnen hypothesen worden getoetst die niet te bevestigen zijn in een enkele studie. In Hoofdstuk 2 gebruiken we de resultaten van 191 studies. We vinden een significante associatie tussen opvoeding (positief oudergedrag, negatief oudergedrag, ouder-kindrelatie) en zelfcontrole. Deze associatie is constant tussen nationaliteiten, de leeftijd van adolescenten en het geslacht van adolescenten. Enkele methodologische factoren hebben een invloed op deze relatie: de associatie is sterker wanneer oudergedrag en zelfcontrole door de zelfde informant worden beoordeeld (bijvoorbeeld beide door de ouders of beide door het kind). Uniek aan deze meta-analyse is onze focus op mogelijke richtingen van het effect. Zo zien we dat oudergedrag een invloed heeft op de zelfcontrole van het kind, maar dat de zelfcontrole van het kind ook bepaald oudergedrag uitlokt.

In de literatuur wordt gesuggereerd dat familiegeweld een specifieke risicofactor is voor verminderde zelfcontrole (Finkenauer et al., 2015). Wij passen daarom in Hoofdstuk 3 een meta-analyse toe om de relatie tussen familiegeweld en zelfcontrole beter te kwantificeren. We includeren de resultaten van 27 gepubliceerde studies, en vinden een significante associatie. Deze associatie neemt af met leeftijd en is kleiner in longitudinale studies in vergelijking met cross-sectionele studies. De associatie is constant tussen nationaliteiten, het geslacht van adolescenten en informanten. Dit betekent dat gezinsgeweld en verminderde zelfcontrole samen voorkomen, vooral in de vroege adolescentie.

Samen impliceren de bevindingen van Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 dat oudergedrag significant geassocieerd blijft met de zelfcontrole van hun adolescenten, ook al brengen de adolescenten minder tijd door thuis met hun ouders en meer met vrienden. Belangrijk is dat kinderen en adolescenten geen passieve ontvangers zijn van hun omgeving. Ouders en kinderen beïnvloeden elkaar. Als ouder is het bijvoorbeeld veel makkelijker om liefdevol te reageren en constructieve feedback te geven aan een tiener die het goed doet op school

en op tijd thuis is na een nacht uitgaan, dan aan een tiener die veel spijbelt en stiekem alcohol drinkt. Dit benadrukt dat het algemeen veronderstelde idee dat ouders het gedrag van hun kind 'veroorzaken' te eenvoudig gesteld is, want kinderen 'veroorzaken' ook het gedrag van hun ouders.

We willen ons niet alleen op contextuele factoren richten (opvoeding in Hoofdstuk 2, familie geweld in Hoofdstuk 3). Daarom verzamelen we in Hoofdstuk 4 tweeling studies waarin de genetische invloeden op zelfcontrole wordt onderzocht. Tweelingstudies zijn een veelvoorkomend model binnen de gedragsgenetica om te begrijpen in hoeverre ons gedrag wordt verklaard door onze omgeving of door onze genen. Eeneiige tweelingen zijn genetisch vrijwel identiek, terwijl twee-eiige tweelingen gemiddeld 50% van hun genetische informatie delen (net als broers en zussen). In tweelingonderzoek wordt onderzocht in hoeverre eeneiige tweelingen meer op elkaar lijken dan twee-eiige tweelingen. Als de eeneiige-tweelinggelijkenis (de gelijkenis tussen een tweeling en zijn/haar tweelingbroer/zus) veel hoger is dan de twee-eiige tweeling gelijkenis, dan kan ervan uit worden gegaan dat genen een belangrijke rol spelen. Deze gelijkenis tussen tweelingen, en het verschil in gelijkenis tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen, wordt vervolgens gebruikt om een erfelijkheidspercentage te berekenen. Uit onze meta-analyse van 31 studies blijkt dat de erfelijkheid van zelfcontrole 60% is. Deze erfelijkheidsschatting is hetzelfde voor jongens en meisjes, maar is hoger wanneer de zelfcontrole van het kind wordt gerapporteerd door de ouders dan wanneer de zelfcontrole alleen door het kind zelf wordt gerapporteerd.

Het erfelijkheidspercentage houdt in dat, op een populatieniveau, individuele verschillen in de mate van zelfcontrole tussen mensen voor 60% wordt verklaard door genetische verschillen tussen deze individuen. Een erfelijkheid van 60% betekent niet dat zelfcontrole niet te beïnvloeden is want een genetische schatting is geen deterministisch gegeven (Johnson, Turkheimer, Gottesman, & Bouchard, 2009). Het suggereert echter dat het voor sommige individuen gemakkelijker is om zelfcontrole uit te oefenen dan voor anderen, zelfs wanneer ze worden blootgesteld aan dezelfde interventie of omgeving, en dit wordt gedeeltelijk verklaard door iemands genetische profiel (Harold, Leve, & Sellers, 2017). Daarom moet men niet alleen rekening houden met de context (bijvoorbeeld opvoeding), maar ook met genetische verschillen als we de oorsprong van verschillen in de mate van zelfcontrole in de populatie willen begrijpen.



Samenspel van genen en omgeving

Individuele verschillen in zelfcontrole kunnen dus verklaard worden door de omgeving [Hoofdstuk 2, Hoofdstuk 3] en verschillen in het DNA [Hoofdstuk 4]. Historisch gezien werden deze twee perspectieven als twee uitersten gezien. De gedachte dat individuele verschillen zijn geworteld in de blootstelling aan onze omgeving (*nurture*) stond tegenover de gedachte dat individuele verschillen worden verklaard door onze biologie (*nature*) (Tucker-Drob & Bates, 2016). Inmiddels weten we dat genetische en omgevingsinvloeden elkaar niet wederzijds uitsluiten: de variatie in de populatie is het resultaat van de wisselwerking tussen de twee.

Het is uitermate belangrijk om deze wisselwerking mee te nemen in onderzoek. De samenhang van het gedrag van de ouder en het gedrag van het kind kan het resultaat zijn van een directioneel effect, maar het kan ook verklaard worden door gemeenschappelijke genetische factoren die zowel de gezinscontext als het gedrag van het kind beïnvloeden (genetische pleiotropie of genetische confounding, Pingault et al., 2018). Wanneer geen rekening gehouden wordt met genetische pleiotropie loopt een onderzoeker het risico om causale conclusies te trekken, terwijl er geen causaal verband is. Als zodanig is het belangrijk om de associaties tussen de familiecontext en zelfcontrole verder te testen [Hoofdstuk 2, Hoofdstuk 3], rekening houdend met omgevings- en genetische factoren [Hoofdstuk 4].

Voor mijn promotieproject maak ik gebruik van de data van het Nederlands Tweelingen Register (NTR), een grote longitudinale populatiestudie die al meer dan 25 jaar tweelingen en hun ouders en broertjes en zusjes in Nederland volgt. De rijkdom van deze data biedt ons de mogelijkheid om een zelfcontroleschaal te maken en te valideren. In Hoofdstuk 5 testen we of de Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) valide is om zelfcontrole te meten. We selecteren acht items, en testen de validiteit van de ASEBA-zelfcontroleschaal (ASCS) voor kinderen en adolescenten. De schaal heeft een goede interne consistentie en we zien significante associaties tussen (1) de ASCS en variabelen waar zelfcontrole theoretisch mee samenhangt (bijvoorbeeld educatieve prestaties, welzijn, middelengebruik), (2) verschillende informanten (bijvoorbeeld rapportage van de moeder, vader, leraar of het kind zelf) en (3) verschillende leeftijden (bijvoorbeeld van zeven tot zestien jaar). Onze erfelijkheidsschattingen komen overeen met de erfelijkheidsschattingen van andere studies (ongeveer 60%, zie Hoofdstuk 4). In Hoofdstuk 9 tonen we aan dat deze schaal ook valide is voor volwassenen.

De validiteit van de ASCS bij kinderen, tieners en volwassenen biedt een breed scala aan mogelijkheden voor onderzoekers om individuele verschillen in de mate van zelfcontrole te bestuderen. Ten eerste is de schaal betrouwbaar voor ouder-, leerkracht- en zelfrapportage, waardoor zelfcontrole in meerdere contexten kan worden gemeten. Ten tweede is weinig zelfcontrole bij kinderen een voorspeller van weinig zelfcontrole bij tieners en volwassenen. Daar komt bij dat zelfcontrole correleert met allerlei negatieve levensuitkomsten (gezondheidsproblemen, financiële problemen, kleiner sociaal netwerk, etc. Caspi et al., 2016; Duckworth, Tsukayama, & Kirby, 2013; Moffitt et al., 2011; Tsukayama, Toomey, Faith & Duckworth, 2010). Het gebruik van deze schaal kan mogelijk helpen bij het tijdig opsporen van kinderen die het risico lopen op de ontwikkeling van problemen die samenhangen met weinig zelfcontrole. Ten derde biedt de schaal mogelijkheden voor secundaire data-analyses. De ASEBA is een internationaal gebruikte schaal; meerdere grote longitudinale familiestudies hebben ASEBA-gegevens direct beschikbaar (bijv. EGDS, TCHAD, TRAILS, Leve et al., 2013; Lichtenstein, Tuvblad, Larsson, & Carlström, 2007; Ormel et al., 2012). Het aggregeren van bestaande internationale data zou veel toekomstig onderzoek kunnen faciliteren, zoals interculturele analyses (bijvoorbeeld het vergelijken van voorspellers voor de mate van zelfcontrole in verschillende landen), generatievergelijkingen (bijvoorbeeld het vergelijken van niveaus van zelfcontrole bij jongeren uit de jaren '80 en jongeren uit de jaren '00), snelle replicatie (bijvoorbeeld validering van de bevindingen in meerdere datasets) en ontwikkeling van statistische methoden (bijvoorbeeld gebruikmakend van de grote steekproefgroottes en replicatiesets).

De validatie van de ASCS in de NTR-data maakt het mogelijk om de relatie tussen de familiecontext en zelfcontrole te onderzoeken terwijl we rekening houden met zowel genetische als omgevingsinvloeden. In Hoofdstuk 6 onderzoeken we of sterke familiebanden en zelfcontrole causaal gerelateerd zijn. We vinden een significante, maar kleine associatie, wat suggereert dat adolescenten die sterkere familiebanden ervaren, meer zelfcontrole hebben. De aard van deze associatie wordt echter voornamelijk verklaard door gemeenschappelijke genetische factoren. In eeniige tweelingparen (die 100% van hun genetica en familieomgeving delen) zien we dat de tweeling die sterkere familiebanden ervaart geen hogere zelfcontrole levels heeft dan de tweeling die mindere familiebanden ervoer. Dit houdt in dat, bij het interpreteren van de resultaten van de samenhang tussen familiebanden en zelfcontrole, men voorzichtig moet zijn bij de interpretatie van deze associaties als causaal.

In Hoofdstuk 7 onderzoeken we het verband tussen familieconflict en zelfcontrole tijdens de adolescentie, rekening houdend met zowel genetische als omgevingsfactoren. Hier testen we of de associatie tussen familieconflict en zelfcontrole wordt verklaard door: 1) gemeenschappelijke genetische factoren, 2) een bi-directionele invloed tussen familieconflict en zelfcontrole, 3) een directionele associatie van familieconflict die verminderde zelfcontrole veroorzaakt, of 4) een directionele associatie met verminderde zelfcontrole die familieconflicten verklaart. Door het zogenoemde 'Direction of Causation' model toe te passen (Duffy & Martin, 1994; Heath et al., 1993), tonen we aan dat er een directioneel effect bestaat waarbij familieconflict voor verminderde zelfcontrole zorgt, zelfs wanneer we rekening houden met genetische pleiotropie. Dus terwijl de associatie tussen positieve familieband en zelfcontrole waarschijnlijk niet causaal van aard is, lijkt het verband tussen familieconflict en zelfcontrole wél causaal te zijn. Lage zelfcontrole kan dus mede veroorzaakt worden door geweld in het gezin. Onderzoekers en behandelaars zouden hier rekening mee moeten houden wanneer ze verdere zelfcontroleproblemen willen begrijpen en voorkomen.

In tweelingstudies wordt onderzocht in hoeverre verschillen in de populatie worden verklaard door omgevings- of genetische factoren. Het maakt het bijvoorbeeld mogelijk om de algehele erfelijkheid van een eigenschap te onderzoeken (zie Hoofdstuk 3, 4), of om de rol van de omgeving op een uitkomst te onderzoeken terwijl we rekening houden met genetische pleiotropie (zie Hoofdstuk 6, 7). De tweelingmodellen gebruiken echter geen informatie over de specifieke genetische varianten die invloed hebben op ons gedrag. Binnen de moleculaire genetica wordt hier wel aandacht aan besteed. Zo wordt er met behulp van genombrede associatiestudies (Genome-wide association studies, GWAS) gezocht naar specifieke genetische codes die individuele verschillen verklaren.

Het doel van Hoofdstuk 8 is om moleculaire genetische informatie te gebruiken om de wisselwerking tussen genen en omgeving verder te onderzoeken. In overeenstemming met de diathese-stresstheorie wordt verondersteld dat iemands genetische risico interacteert met omgevingsstressoren (ook wel gen-omgevingsinteractie G x E genoemd, Kendler & Eaves, 1986; Monroe & Simons, 1991). Tot dusverre werd deze hypothese vooral getest met kandidaatgenstudies. Deze studies houden echter geen rekening met de polygenetische aard van complexe eigenschappen zoals zelfcontrole (Dick et al., 2015; Duncan & Keller, 2011). Daarom onderzoeken we de diathese-stresstheorie voor zelfcontrole, maar dan met polygenetische scores in plaats van kandidaatgeninformatie. We

zien dat een polygenetisch risico en stressvolle gebeurtenissen verminderde zelfcontrole voorspellen (weliswaar met een klein effect). We vinden echter geen significante interactie, dus we zien niet dat iemands genetische risico op verminderde zelfcontrole verder tot uiting komt wanneer iemand blootgesteld was geweest aan bepaalde omgevingsstressoren.

De diathese-stresshypothese is aantrekkelijk omdat het een theoretisch kader biedt dat verklaart hoe *nature* en *nurture* samen ons gedrag bepalen. Empirisch blijft het echter een uitdaging om statistisch bewijs voor deze hypothese te vinden. Er is meer onderzoek nodig om te begrijpen hoe we de interactie tussen genen en omgeving in kaart kunnen brengen. Misschien moeten we onze focus verleggen en ons meer richten op de correlatie tussen genen en omgeving (de associatie tussen ons genotype en de omgeving die we ervaren) in plaats van op de interactie tussen genen en omgevingen. De mate van zelfcontrole (gedeeltelijk erfelijk) van een persoon beïnvloedt namelijk de manier waarop we onze omgeving waarnemen, en hoe we onze omgevingen selecteren, wat resulteert in een associatie tussen onze genetische aanleg en onze omgeving.

Conclusie

De titel van dit proefschrift bestaat uit twee componenten. 'Out of Control' verwijst naar de individuele verschillen in de mate van zelfcontrole die we in de populatie zien, waarbij sommigen meer problemen hebben dan anderen om zelfcontrole te tonen. 'Oorzaken van individuele verschillen in zelfcontrole' verwijst naar het doel om te begrijpen welke factoren deze individuele verschillen verklaren. Met behulp van meta-analyses en tweelingmodellen tonen we aan dat zowel omgevingsfactoren (familiecontext) als genetische factoren (schatting van de erfelijkheid van 60%) een belangrijke rol spelen. Bovendien moeten onderzoekers en behandelaars zich ervan bewust zijn dat verminderde zelfcontrole kan voortvloeien uit de blootstelling aan geweld en conflicten in het gezin. In dit proefschrift benadrukken we dat het onderzoek naar de wisselwerking tussen genen en omgeving zeer complex is, maar noodzakelijk om de oorzaken van verschillen tussen mensen in hun mate van zelfcontrole te begrijpen. Zowel *nature* als *nurture* verklaren wie we zijn, maar achterhalen hoe deze wisselwerking precies werkt blijft een uitdaging die toekomstig onderzoek zal aangaan.

