



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

How do genes get outside the skin? Mechanisms underlying Gene×Environment interactions in child externalizing problems

Weeland, J.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Weeland, J. (2016). *How do genes get outside the skin? Mechanisms underlying Gene×Environment interactions in child externalizing problems.*

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse Samenvatting



Hoe Gedragen Genen zich Buiten het
Lichaam? Mechanismen Onderliggend
aan GenxOmgeving Interacties in
Externaliserend Probleemgedrag van
Kinderen

Externaliserend probleemgedrag verwijst naar gedragspatronen die negatieve effecten hebben op de omgeving van kinderen en hen belemmeren in hun dagelijks functioneren, zoals dwars en opstandig gedrag, agressie, aandacht-, en hyperactiviteit-problemen. Er is steeds meer bewijs dat gedragsproblemen worden veroorzaakt door een samenspel van risicofactoren zowel binnen (bijvoorbeeld genetisch) als buiten het kind (bijvoorbeeld opvoeding). We weten dat sommige risicofactoren belangrijker zijn voor sommige kinderen dan voor anderen, bijvoorbeeld doordat dat de genetische opmaak van kinderen bijdraagt aan hoe sterk zij reageren op risicofactoren of doordat risicofactoren “onder de huid kruipen” waarbij ze neurobiologische processen beïnvloeden en hiermee indirect beïnvloeden hoe kinderen op de omgeving reageren. Toch zijn risicofactoren binnen en buiten het kind lange tijd apart van elkaar onderzocht. Een poging om dit te veranderen is onderzoek naar interacties tussen kandidaat-genen en de omgeving (cG×E) in de ontwikkeling van externaliserend gedrag over tijd.

De term “kandidaat-gen” verwijst naar een specifiek gen dat direct en/of in interactie met de omgeving gerelateerd is aan problematiek, waaronder externaliserende problemen. Deze genen hebben veelvoorkomende varianten, ofwel polymorfismen, die invloed op de expressie van dit gen hebben. Voorbeelden daarvan zijn polymorfismen van de *DRD4*, *DRD2*, *5-HTT*, *MAOA* en *COMT* genen. Polymorfismen kunnen ofwel varianten zijn in het aantal herhalingen van een korte DNA sequentie (‘variable number of tandem repeat polymorphism’ ofwel VNTR) of een variatie in een enkele DNA bouwsteen (nucleotide) (‘single nucleotide polymorphism’ ofwel SNP). Een voorbeeld van een intensief onderzocht polymorfisme is die in het *MAOA*-gen. Het *MAOA* gen codeert voor het *MAOA*-enzym dat onder meer dopamine en serotonine afbreekt. Dit gen heeft een VNTR polymorfisme bestaande uit een kort of “actief” en een lang of “minder actief” allel. Uit eerder onderzoek is gebleken dat—in vergelijking met het actieve allel—het minder actieve allel gerelateerd is aan lagere genexpressie en daarmee met minder *MAOA*-enzym, meer dopamine en serotonine in de hersenen. Vervolgens is het minder actieve allel gerelateerd aan meer agressie wanneer dragers van dit allel worden blootgesteld aan risicofactoren uit de omgeving. De afgelopen 15 jaar hebben we veel geleerd over specifieke kandidaat-genen die mogelijk bijdragen aan hoe sterk het gedrag van kinderen wordt beïnvloed door de omgeving.

Hoewel onderzoek naar cG×E in de ontwikkeling van gedragsproblemen met veel enthousiasme werd ontvangen, wordt het op dit moment zwaar bekritiseerd. Belangrijke punten van kritiek zijn dat onderzoek naar cG×E geen betrouwbare en repliceerbare resultaten heeft opgeleverd en het ons hiermee weinig toepasbare kennis voor de klinische praktijk heeft opgeleverd. Eén van de belangrijkste kritieken is dat de meeste studies gebruik maken van een correlatieve studieopzet, waarbij gekeken wordt hoe genetica, de omgeving en gedrag op één bepaald tijdstip, of over tijd, met elkaar samenhangen. Bij een correlatieve studieopzet zijn causale gevolgtrekkingen niet mogelijk en kunnen

alternatieve verklaringen voor de gevonden interacties niet uitgesloten worden. Omdat kinderen en ouders een deel van hun genen delen is het bijvoorbeeld mogelijk dat negatief opvoedgedrag van ouders, en dwars en opstandig gedrag van kinderen verklaard worden door dezelfde (erfelijke) onderliggende genetica. Ook zou het kunnen dat kinderen specifiek opvoedgedrag bij hun ouders uitlokken als gevolg van bepaalde aangeboren neigingen. Correlationale studies kunnen niet aantonen dat het gedrag van het kind daadwerkelijk door genen en opvoeding wordt *veroorzaakt*, en kunnen bijvoorbeeld niet uitsluiten dat opvoeding door het gedrag van het kind wordt veroorzaakt.

Naast bovengenoemde beperkingen van eerder onderzoek weten we ook nog weinig over *hoe* cG×E interacties precies werken: de onderliggende mechanismen. Inzicht in hoe genen zich buiten het lichaam uitdrukken in gedrag is belangrijk: enerzijds geef het ons inzicht in verschillende ontwikkelingspaden die kunnen leiden naar externaliserende gedragsproblemen en anderzijds kan het ons informatie geven over wat verschillende kinderen of gezinnen nodig hebben om dit gedrag te verminderen of te voorkomen.

De belangrijkste doelen van dit proefschrift waren daarom: (1) Het geven van een overzicht van cG×E studies met betrekking tot gedragsproblemen en bijdragen aan deze literatuur met de ‘Observational Randomized Trial on Childhood Susceptibility’, ofwel de ORCHIDS studie. (2) Het opstellen van hypothesen over mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan cG×E. (3) Het testen van deze hypothesen met behulp van experimenteel onderzoek. In deze samenvatting geef ik eerst een overzicht van de empirische methoden gebruikt om onze hypothesen te toetsen. Daarna zal ik in deel 1 bevindingen bespreken met betrekking tot cG×E uit zowel eerder onderzoek als de ORCHIDS studie. In deel 2 bespreek ik kort de hypothesen die zijn opgesteld voor mogelijk aan cG×E onderliggende mechanismen. En in deel 3 bespreek ik de bevindingen uit experimentele toetsing van twee van deze mechanismen.

Methode

Dit proefschrift beschrijft resultaten van drie verschillende onderzoeken: een literatuuroverzicht, een (experimentele) interventie-studie, en een experiment. Het onderzoeken van cG×E met experimentele studies—waarbij de omgeving in het experiment wordt gemanipuleer—heeft twee belangrijke voordelen ten opzichte van correlatieel onderzoek. Ten eerste, omdat kinderen in een experiment willekeurig aan een bepaalde omgeving worden toebedeeld (bijvoorbeeld wel/geen interventie), hangt deze omgeving niet samen met de genen van kinderen. Hierdoor worden alternatieve verklaringen voor cG×E, zoals een samenhang tussen genen en omgeving, uitgesloten. Ten tweede, omdat de experimentele groep waarbij iets veranderd vergeleken wordt met de groep waarbij niets veranderd (controlegroep) kunnen we causale verbanden toetsen. Een verandering in de

veranderde variabele (bijvoorbeeld opvoeding) veroorzaakt een verandering in de uitkomst variabele (bijvoorbeeld gedrag van het kind). Ten derde, doordat met de interventie de verschillen tussen kinderen en gezinnen worden vergroot, is de kans groter dat we dergelijke verschillen ook aan kunnen tonen met behulp van statistische analyses.

De ORCHIDS studie

De ORCHIDS studie, staat centraal in dit proefschrift. Hoofdstuk 3 en 4 beschrijven deze studie. **Hoofdstuk 3** beschrijft het onderzoeksprotocol en de hypothesen die we, met het oog op transparantie, al in 2012 hebben gepubliceerd. De studie staat geregistreerd bij het Nederlands Trial Register (NTR-TC-3594). In 2013 (cohort 1) en 2014 (cohort 2) hebben we vervolgens in samenwerking met de GGD ruim 20.000 gezinnen met kinderen tussen de 4 en 8 jaar oud aangeschreven en uiteindelijk 5.876 gezinnen gescreend op gedragsproblemen bij de kinderen. Gezinnen met de 25% hoogst scorende kinderen werden uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Dit resulteerde in een steekproef van 387 ouders en hun kind (55,3% jongens, Mleeftijd = 6,31). De steekproef bestond voornamelijk uit ouders en kinderen geboren in Nederland (97,4% van de kinderen en 80% van de ouders zijn geboren in Nederland).

De ORCHIDS studie bestond uit drie meetmomenten (voormeting, nameting na 6 maanden en follow-up na 10 maanden) waarbij ouders hebben gerapporteerd over hun opvoedgedrag en het gedrag van hun kind met behulp van vragenlijsten, en we tijdens een huisbezoek dit gedrag tevens hebben geobserveerd. Ook is van alle kinderen een beetje wangslimvlies afgenomen om te bepalen welke variant van de *5-HTT*, *MAOA*, *DRD4*, *DRD2*, *COMT* en *DAT1* genen zij dragen. Na de voormeting zijn alle gezinnen willekeurig verdeeld over een controlegroep (geen interventie) en een interventiegroep. In de interventiegroep kregen ouders de training The Incredible Years (IY of Pittige Jaren in het Nederlands) aangeboden. IY is een bewezen effectieve oudertraining in opvoedingsvaardigheden voor ouders van jonge kinderen met gedragsproblemen en/of behoefte aan ondersteuning in de opvoeding. Door het opvoedgedrag van ouders te veranderen verandert de training indirect het gedrag van het kind. IY wordt gegeven aan een groep van 6 tot 16 ouders en bestaat uit 14 wekelijkse bijeenkomsten van 2 uur en een “booster sessie”. IY werkt met bestaande videofragmenten, groepsdiscussie en rollenspelen, waardoor ouders beter in staat zijn om oplossingen te bedenken voor het ongewenst gedrag van hun kind. Ouders stellen hun eigen doelen op in de training en worden gestimuleerd om zelf oplossingen voor lastige situaties te bedenken. De trainer begeleidt dit proces en moedigt ouders aan om zich nieuwe vaardigheden eigen te maken.

Hoofdstuk 4 laat zien dat IY in onze studie succesvol is in het verminderen van door ouders gerapporteerd negatief opvoedgedrag, evenals dwars en opstandig gedrag van hun kind. Ook rapporteerden ouders na de training meer positief opvoedgedrag, wat

ook in de observaties werd teruggezien. De training had geen invloed op door de ouders gerapporteerde of door de onderzoekers geobserveerd (pro)sociaal gedrag van kinderen, en op door onderzoekers geobserveerd dwars en opstandig gedrag bij kinderen en negatief opvoedgedrag. Al met al laat onze studie zien dat IY effectief is in het vergroten van het gebruik van positieve opvoedstrategieën en het verminderen van de hoeveelheid door ouders ervaren dwars en opstandig gedrag van kinderen. Hiermee is het een effectieve methode voor de preventie van gedragsproblemen bij jonge kinderen.

Experiment

Naast de grote trial studie, met een brede opvoedinterventie, is er ook een experiment uitgevoerd om een specifiek kenmerk van opvoeding te onderzoeken, namelijk de uitdrukking van emoties. Dit experiment vond plaats in de zomervakantie van 2013 in onderzoeksmuseum NEMO (Amsterdam). In totaal hebben 521 kinderen (52,5% jongens, Mleeftijd = 9,72 jaar) en één van hun ouders deelgenomen. De deelnemende kinderen zijn willekeurig toegewezen aan een blijde, boze of neutrale conditie en deden mee aan een voormeting en nameting. Tussen de metingen door kregen kinderen videofragmenten te zien waarin twee mannen en twee vrouwen van een neutrale gezichtsuitdrukking langzaam naar een uitdrukking van een emotie gingen, waarbij ook bijbehorende geluiden werden afgespeeld (bijvoorbeeld een lach bij blij of grommend geluid bij boos). Hoe kinderen op deze emoties reageerden is gemeten aan de hand van door henzelf-gerapporteerde negatieve en positieve emoties en spierspanning van gezichtsspieren (dat wil zeggen meting van de activiteit van de zygomaticus of “lachspier” en de corrugator of “fronsspier”). Zoals verwacht, toonden de kinderen in de blijde conditie de sterkste glimlach en de hoogste score voor positieve emoties, maar de laagste score voor negatieve emoties. Kinderen in de boze conditie toonden de sterkste frons en de laagste score voor positieve emoties, maar de hoogste score voor negatieve emoties. Al met al laten deze resultaten zien dat de kinderen in de studie geneigd zijn op de emoties te reageren met zowel hun eigen gezichtsuitdrukking als hun eigen emoties.

Deze twee experimentele studies zijn vervolgens gebruikt om te onderzoeken of sommige kinderen op basis van hun genetische opmaak sterker reageren op veranderingen in hun omgeving, teweeggebracht door de experimenten, dan anderen (cG×E, **hoofdstuk 5 en 6**) en hoe we dit kunnen verklaren (onderliggende mechanismen, **hoofdstuk 5-7**).

Deel 1: Interacties tussen genen en omgeving in gedragsproblemen. Bevindingen van eerder onderzoek en ORCHIDS.

Hoofdstuk 2 geeft een systematisch overzicht van de resultaten van 53 studies naar cG×E in externaliserende probleemgedrag gepubliceerd tussen 2002 en 2015. Uit dit overzicht blijkt dat de bevindingen voor de polymorfismen van de *5-HTT*, *MAOA*, *DRD4*, *DRD2*, *COMT* en *DAT1* genen tegenstrijdig zijn. Ter illustratie: er zijn 12 studies gevonden die onderzoeken of mensen met het *5-HTTLPR* korte (S) allel meer externaliserende problemen vertonen wanneer zij zijn blootgesteld aan risicofactoren binnen het gezin, dan mensen met het lange (L) allel. Vier van de 12 studies vinden geen interactie tussen de gezinsomgeving en de *5-HTTLPR*. Vier van de 12 studies vinden dat mensen met het minder actieve korte (S) allel meer externaliserende gedragsproblemen vertonen wanneer zij worden blootgesteld aan risicofactoren. En vier van de 12 studies vinden dat mensen met het meer actieve lange (L) allel meer externaliserende gedragsproblemen vertonen wanneer zij worden blootgesteld aan risicofactoren. Echter, de *MAOA* lijkt een uitzondering op de regel. De gevonden studies met de *MAOA* tonen een redelijk constante interactie tussen het lage activiteit allel bij mannen en kindermishandeling.

In dit proefschrift hebben we drie van deze eerder gevonden cG×E interacties tussen opvoeding en polymorfismen getoetst, namelijk met polymorfismen van de *5-HTT*, *COMT* en *MAOA* genen. Echter, we vonden geen significante interactie tussen opvoeding (hetzij verbeterd door IY of “normaal ontwikkelende” opvoeding in de controle conditie) en het *COMT* Val/Met polymorfisme (**hoofdstuk 5**). Hoe sterk kinderen reageerden op opvoeding, of op veranderingen in opvoeding na de IY training, was niet afhankelijk van hun *COMT* genotype. Ook met het *5-HTTLPR* polymorfisme vonden we geen interactie wanneer we naar dwars en opstandig gedrag van kinderen keken (**hoofdstuk 6**). Hoe sterk kinderen reageerden op veranderingen in opvoeding na de IY training, was niet afhankelijk van hun *5-HTTLPR* genotype. Al met al onderstrepen deze empirische bevindingen in dit proefschrift de eerdere gevonden uiteenlopende resultaten met betrekking tot de *COMT* en *5-HTTLPR* genotypen.

Echter, in lijn met eerdere studies, vonden we wel een interactie tussen opvoeding en het *MAOA* polymorfisme in het voorspellen van externaliserende gedrag van jongens (maar niet van meisjes). Jongens met het lage-activiteit allel van de *MAOA* profiteerden meer van IY en lieten een grotere afname in dwars en opstandig gedrag zien dan jongens zonder dit allel (**hoofdstuk 5**). Deze jongens lijken dus meer ontvankelijk voor (veranderingen in) het opvoedgedrag van hun ouders. Echter, een vraag die tot op heden onbeantwoord blijft is *waardoor* deze jongens meer ontvankelijk zijn. Hoe verloopt het samenspel tussen gen en omgeving? In hoofdstuk 2 hebben we met behulp van bestaande literatuur over genetica, (neuro)biologie en psychologie drie hypothesen opgesteld over mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan cG×E.

Deel 2: Hypothesen over mogelijke mechanismen

Onze literatuurstudie in deel 2 van **hoofdstuk 2** laat zien dat literatuur over genetica, (neuro)biologie en psychologie vele aanwijzingen geeft over mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan cG×E. In dit proefschrift vormden we drie hypothesen over mogelijke mechanismen, te weten 1) emotionele reactiviteit; 2) beloningsgevoeligheid, en 3) strafgevoeligheid.

Emotionele reactiviteit

Een centraal aspect van opvoeding is emotie. Sommige kinderen reageren echter sterker op emoties dan anderen. Eerdere literatuur laat zien dat serotonine betrokken is bij hoe hevig we reageren op andermans emoties. Kinderen met een hogere en minder stabiele beschikbaarheid van serotonine (bijvoorbeeld dragers van het *5-HTTLPR* S-allel) worden mogelijk meer geprikkeld door andermans emoties en lopen risico op een verhoogde emotionele reactiviteit. Onze hypothese is dat deze kinderen vaker een boze/prikkelbare stemming hebben, in vergelijking met kinderen die opgroeien zonder deze genetische aanleg, in het bijzonder wanneer ze worden blootgesteld aan negatieve emoties, zoals die van een boze ouder. Deze verhoogde emotionele reactiviteit zorgt voor een verhoogde ontvankelijkheid voor emoties en is vervolgens een risico factor voor dwars en opstandig gedrag in reactie op negatief ouderschap.

Beloningsgevoeligheid

Veel van de opvoedtechnieken die gebruikt worden in oudertrainingen zijn er op gericht om gewenst gedrag te belonen (in plaats van ongewenst gedrag te bestraffen). Hierbij leren ouders om negatief gedrag van hun kinderen (bijvoorbeeld ruzie maken om speelgoed) te verminderen door het 'positief tegenovergestelde' gedrag (bijvoorbeeld samen spelen) van hun kinderen te belonen. Echter, niet elk kind reageert even sterk op beloning. Eerdere literatuur laat zien dat dopamine is gerelateerd aan de effecten van beloning. Kinderen met lage dopamine-activiteit (bijvoorbeeld dragers van het *COMT* Val-allel, *MAOA* high-activiteit allel, *DRD4* 7-repeat-allel, *DRD2* A1-allel, en *DAT* 10-repeat-allel) zijn mogelijk minder gevoelig voor dagelijkse beloningen. Onze hypothese is dat deze kinderen meer riskant, en sensatiezoekend gedrag vertonen, in vergelijking met kinderen die opgroeien zonder deze genetische aanleg, in het bijzonder wanneer de huidige omgeving ze niet de nodige belonende stimuli biedt. Deze verminderde beloningsgevoeligheid zorgt voor een verminderde ontvankelijkheid voor opvoedstrategieën die gericht zijn op kleine en/of uitgestelde beloning en is vervolgens wellicht een risico voor het ontwikkelen van dwars en opstandig gedrag.

Strafgevoeligheid

Ouders van kinderen met dwars en opstandig gedrag vallen vaak terug op veel, zwaar en/of inconsequent straffen. Echter, mogelijk is niet elk kind even ontvankelijk voor straf. Eerdere literatuur laat zien dat serotonine de “motivatie-tegenhanger” is van dopamine. Serotonine is namelijk betrokken bij de effecten van straf in plaats van beloning. Kinderen met een laag en stabiel niveau van serotonine beschikbaarheid vertonen mogelijk een afgestompte reactiviteit op negatieve emoties en straf. Onze hypothese is dat deze kinderen zich minder goed laten corrigeren in hun gedrag dan kinderen zonder deze genetische aanleg, in het bijzonder wanneer ouders veel gebruik maken van hard en/of inconsequent straffen, in plaats van het belonen van het gewenste gedrag. Deze verlaagde strafgevoeligheid vermindert de ontvankelijkheid voor opvoedstrategieën die gebaseerd zijn op straf en verhoogt daarmee het risico op negatieve interactiepatronen met ouders, escalatie van straffen door frustratie bij ouders, en vervolgens op dwars en opstandig gedrag bij kinderen.

Deel 3: Experimentele toetsing van onderliggende mechanismen

In dit proefschrift hebben we twee van de hierboven beschreven mechanismen experimenteel getest, namelijk beloningsgevoeligheid en emotionele reactiviteit. Beloningsgevoeligheid hebben we getest met behulp van de ORCHIDS studie (hoofdstuk 5). In **hoofdstuk 5** is getoetst of de jongens met het *MAOA* lage-activiteit allel in het bijzonder profiteren van IY, omdat zij in hogere mate profiteren van een toename in de mate waarin ouders gewenst gedrag belonen. Onze resultaten lieten zien dat de cursus IY inderdaad heeft geleid tot een grote toename in het gebruik van complimenten door ouders. Echter, deze toename was niet verantwoordelijk voor de afname in dwars en opstandig gedrag bij hun kinderen (met of zonder het *MAOA* minder actieve allel). We hebben hiermee geen steun voor de beloningsgevoeligheidshypothese gevonden.

Emotionele reactiviteit hebben we getoetst met behulp van de ORCHIDS studie en het experiment. In **hoofdstuk 6** is getoetst of kinderen met het *5-HTTLPR* S-allel en/of die een temperament hebben dat gekenmerkt wordt door negatieve affectiviteit meer profiteren van een toename in positieve emoties en/of een afname in negatieve emoties bij hun ouders na de IY cursus dan kinderen zonder dit allel/met een ander temperament. Onze resultaten tonen aan dat deelname aan IY zorgt voor een toename in positieve emoties bij ouders. Echter, deze toename was niet verantwoordelijk voor de afname in dwars en opstandig gedrag bij hun kinderen, onafhankelijk van het temperament of *5-HTTLPR* genotype van deze kinderen. We hebben daarmee geen steun voor de emotionele reactiviteitshypothese gevonden. Echter, onze resultaten suggereren wel dat er na het volgen van de cursus verschillende processen werkzaam zijn bij verschillende gezinnen. Het *5-HTTLPR* genotype van kinderen beïnvloedde de effecten van de cursus op negatief opvoedgedrag van

hun ouders. Deze bevinding kan op verschillende manieren worden geïnterpreteerd. Ten eerste kan het betekenen dat sommige ouders meer ontvankelijk zijn voor IY dan anderen. Bijvoorbeeld, ouders en kinderen delen wellicht bepaalde “ontvankelijkheidskenmerken” doordat zij door overerving dezelfde polymorfismen delen. Ten tweede kan het betekenen dat de werkelijke veranderingen in het opvoedingsgedrag van ouders na de interventie niet alleen gevormd wordt door de IY interventiesessies, maar gevormd worden door wederzijdse invloeden van het gedrag van ouder en kind. Verschillende reacties van kinderen op veranderingen in opvoedingsgedrag van ouders dienen wellicht als feedbackmechanisme voor verdere veranderingen in het opvoedingsgedrag. Bijvoorbeeld, als ouders zien dat het gebruik van bepaalde ouderschapstechnieken juist bij hun emotioneel reactievere kind goed werkt, zullen ze deze technieken meer gaan gebruiken. En als een bepaalde techniek aanvankelijk weerstand oproept bij kinderen, zullen ouders deze techniek misschien niet verder toepassen. Mogelijk zijn de uitkomsten van de IY cursus voor ouders verschillend door deze verschillende reacties van hun kinderen op de geleerde technieken.

In **hoofdstuk 7** bleek dat hoe sterk kinderen reageerden op de filmfragmenten met emoties in het experiment, met hun eigen gezichtsuitdrukking of emoties, niet afhankelijk was van hun *5-HTTLPR* genotype: kinderen met het S-allel reageerden niet sterker op de emoties dan kinderen met het L-allel. Ook in deze studie vinden we dus geen steun voor de emotionele reactiviteitshypothese.

Conclusie

Onderzoek naar de interactie tussen omgeving en genetica is een zeer uitdagend onderzoeksveld. Dit proefschrift laat zien dat er geen eenvoudige antwoorden zijn op vragen over de rol van kandidaat-genen in de ontwikkeling van externaliserende probleemgedrag bij kinderen. Sterker nog, hoe meer we weten, hoe minder we lijken te begrijpen. De meest eenvoudige conclusie van dit proefschrift, die ook in lijn is met eerdere empirische bevindingen, is dat de oudertraining *The Incredible Years* effectief is in het verminderen van gedragsproblemen. De training blijkt specifiek effectief in het verminderen van dit gedrag bij jongens die de minder actieve variant van het *MAOA* gen dragen. Bevindingen over de rol van andere genen (*5-HTTLPR* en *COMT*) in gedragsproblemen van kinderen waren meer complex, maar suggereren dat er verschillende mechanismen aan het werk zijn in verschillende kinderen en gezinnen. De vraag ‘wat werkt voor wie?’ blijkt voor de klinische praktijk daarom belangrijk. Bij opvoedinterventies is deze vraag mogelijk niet alleen belangrijk met betrekking tot de kinderen (wat werkt voor welke kinderen) maar ook met betrekking tot de ouders (wat werkt voor welke ouders).

Wat echter onduidelijk blijft is of en hoe we de informatie over deze genetische verschillen in de praktijk kunnen toepassen, bijvoorbeeld in het afstemmen van interventies

op verschillende kinderen en gezinnen. Voordat we zover zijn moeten deze verschillen eerst betrouwbaar en repliceerbaar blijken en moeten we beter begrijpen hoe genetische verschillen leiden tot verschillende reacties op een interventie. Onze resultaten laten zien dat de mechanismen onderliggend aan deze verschillende reacties mogelijk zeer specifiek en complex zijn. Los daarvan roept toepassing van genetica in de klinische praktijk ook ethische bezwaren op. Genetische screening is duur en ingrijpend en zou kunnen leiden tot onjuiste (deterministische) aannames over de ontwikkeling van gedrag (bijvoorbeeld 'bij dit kind werkt toch niets omdat het niet ontvankelijk is'), welke de houding van ouders en professionals ten opzichte van een kind kan beïnvloeden. Dit alles maakt het moeilijk om effectief gebruik te maken van onze kennis over cG×E. Tegelijkertijd kunnen we niet negeren dat er een overvloed aan bewijs is dat er wel degelijk belangrijke verschillen zijn tussen kinderen en gezinnen in hoe (sterk) zij reageren op interventie. Een "one size fits all" aanpak waarbij alle gezinnen dezelfde hulp ontvangen lijkt hiermee niet langer verdedigbaar. Een doel voor toekomstig onderzoek is dan ook het zoeken naar toepasbare indicatoren voor dergelijke verschillen in ontvankelijkheid voor specifieke interventies, evenals naar de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Gezien de complexe bevindingen met genetische indicatoren zou toekomstig onderzoek zich kunnen richten op indicatoren die gedragspatronen, temperamentkenmerken, neuropsychologische of psychofysiologische functies, of andere gezins- of kindkenmerken betreffen. Met dergelijke toepasbare indicatoren kunnen we in de toekomst wellicht onze interventiestrategieën voor de aanpak van gedragsproblemen verder personaliseren.