



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

My dopamine has been busy: Research on gene by environment interactions in child externalizing behavior

Chhangur, R.R.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Chhangur, R. R. (2016). *My dopamine has been busy: Research on gene by environment interactions in child externalizing behavior*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

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.

SUMMARY

Elevated levels of externalizing behavior in the early years of life might forecast a variety of problems later in childhood. Left untreated, externalizing behavior often worsens with age and might develop into persistent patterns of severe externalizing behavior. These patterns generate substantial social and economic costs to families and society and underscore the need to learn more about the causes of externalizing behavior in childhood. Negative parenting behavior is considered to be one of the strongest potentially modifiable risk factors that contributes to the development of child externalizing behavior. Recent research suggests that the likelihood to develop externalizing behavior as a consequence of negative parenting behavior, depends in part on children's genetic make-up (i.e., $G \times E$). However, $G \times E$ findings have raised criticism and serious concerns regarding mixed findings and replications, making it difficult to draw conclusions. One important challenge is to fill in the details in neurobiological processes that link genes and environment to child externalizing behavior. The dopaminergic system is considered to be such a neurobiological component because of its link with reward-based learning and reward sensitivity. Another challenge pertains to $G \times E$ confounders. Many $G \times E$ studies used correlational designs that do not permit causal inferences and are unable to rule out alternative interpretations, like passive gene-environment correlations (rGE). Experimental studies can overcome these concerns by design. The aim of this thesis was to clarify $G \times E$ interactions in child externalizing behavior based on multiple genetic polymorphisms influencing the dopamine system.

SUMMARY

In chapter 2, we conducted a longitudinal study to predict $G \times E$ in severe externalizing behavior over time. More specifically, we investigated whether negative parenting behavior (high psychological control and low support) longitudinally predicted the development of delinquent behavior and whether the likelihood to develop such behavior, as a consequence of negative parenting behavior, depended in part on genetic variation in two dopamine-related genes (*DRD2*, *DRD4*). In this study, we controlled for passive genetic effects (i.e., parents' genotype, Parents' Genotype \times Adolescents' Genotype, and Parents' Genotype \times Parenting). Data ($N = 308$; $M_{age} = 13.4$, $SD = .51$; 47% boys) were derived from the 5-wave longitudinal Dutch survey study *Family and Health*, which investigates family processes in relation to various health behaviors in adolescence. Main effects of parenting behavior illustrated that adolescents showed higher levels of delinquent behavior at baseline in response to low parental support, and relatively high but decreasing delinquency across late adolescence in response to high psychological control. In addition to these main effects of parenting behavior, we found evidence for $G \times E$ interactions. More specifically, the *DRD2* A2A2 genotype interacted with low parental support. This interaction was curvilinear, in that adolescents carrying the A2A2 genotype showed steeper increases in delinquent behavior across early to mid-adolescence followed by quicker decreases across late adolescence in response to low parental support. The *DRD4* 7-repeat allele interacted with high psychological control – however, when accounting for passive rGE , this interaction was no longer significant. In addition, no significant interactions emerged for *DRD4* \times Parental Support nor for *DRD2* \times Psychological Control.

Second, an intervention study was carried out in which the parenting environment was experimentally manipulated (chapters 3-7). In this study, we again considered negative parenting behavior to be a risk factor that contributes to the development of externalizing behavior. Data ($N = 387$; $M_{age} = 6.21$, $SD = 1.33$; 55.3 % boys) were derived from ORCHIDS study (Observational Randomized Controlled Trial on Childhood Differential Susceptibility) conducted in The Netherlands. The ORCHIDS study addresses differential effectiveness—across children with varying genetic characteristics—of the Incredible Years (IY) parent training in reducing externalizing behavior in 4-8-year-old children showing moderate-to-high levels of such problems by enhancing a warm parent-child relationship through child directed play, praise and rewards, social and emotional coaching, and effective limit setting and handling (e.g., ignoring and time-out techniques).

In chapter 3, we described the study protocol for project ORCHIDS and delineated the hypotheses about genetic moderation of intervention efficacy. However, $G \times E$ research—and the incorporation of genetic data in intervention studies in particular—is fraught with difficulties and raises several serious ethical questions. In chapter 4, we made some of these ethical questions explicit, discussing specifically whether it is ethically responsible to withhold an effective treatment; to what extent or under which circumstances genetic data should be disclosed; whether researchers should be allowed to collect genes of both children and parents; and what costs and benefits of personalized interventions are based on (genetic) screening.

In chapter 5, we investigated the effectiveness of the IY parent program and effects of previously suggested sociodemographic and intervention-based moderator variables (i.e., initial severity of externalizing behavior, child gender, social economic status, family composition, number of sessions parents attended). Using full intention-to-treat analyses, questionnaire and observation data from 387 parents and children ($M_{age} = 6.21$, $SD = 1.33$; 55.3 % boys) across pretest, posttest, and follow-up were used, correcting for multiple testing. IY proved successful in decreasing parent-reported child externalizing behavior, decreasing parent-reported negative parenting behavior, and increasing parent-reported and observed positive parenting behavior. No intervention effects were found for observed child externalizing behavior, observed negative parenting behavior, and parent-reported and observed child prosocial behavior. Out of 40 tested moderation effects (i.e., eight outcomes times five moderators) only three significant moderation effects appeared, indicating that no systematic evidence emerged for moderation of IY effects by these factors.

In chapter 6, we investigated whether children ($N = 341$) scoring higher on a polygenic plasticity index, based on 5 dopaminergic genes (*DRD4*, *DRD2*, *DAT1*, *MAOA*, *COMT*), benefited the most from the IY parent program. IY proved most effective in decreasing parent-reported (but not observed) externalizing behavior in boys (but not girls) carrying more rather than fewer dopaminergic polymorphisms. This gene- \times -intervention effect was most pronounced in the case of boys whose parents' manifested the most positive change in parenting in response to the intervention. Moreover, results proved robust

across a variety of sampling specifications (e.g., intention-to-treat, ethnicity). Thus, we showed that some children were more sensitive to intervention-induced positive parenting than others based on genetic characteristics related to the dopaminergic system.

In chapter 7, we built on results of our prior report documenting genetic moderation of intervention efficacy in the case of boys ($N = 190$). In this study, we sought to gain insight into which of the polymorphisms related to three dopaminergic subsystems—receptor (*DRD4*, *DRD2*), transport (*DAT1*) and/or enzyme (*MAOA*, *COMT*)—might be principally responsible for the moderation effect detected in chapter 6. Latent growth modelling revealed that the originally detected polygenic-moderation effect was specifically caused by the subset of enzyme genes. Boys carrying more enzyme-related polymorphisms (but not boys carrying fewer of such polymorphisms) decreased significantly in externalizing behavior as a result of their parents' involvement in the IY intervention. This effect remained even when we controlled for other dopaminergic subsets.

The overall results chronicled in this thesis demonstrated that the dopamine system can be considered to be an important underlying neurobiological system in explaining the association between children's sensitivity to, respectively, positive and negative parenting behavior. Notably, we illustrated that complex behavioral traits, like externalizing behavior, are likely to be influenced by multiple rather than single dopaminergic genes. However, we also found mixed findings regarding the genetic variants (*DRD2* A2 allele vs. A1 allele) contributing to externalizing behavior, making it difficult to investigate cumulative effects of dopaminergic genes. Moreover, the hypothesized $G \times E$ interactions were not systematically found across the models tested, emphasizing that replication is essential to confirm the present evidence. Also, different patterns of $G \times E$ interactions were found. Rather than finding differential susceptibility, we found a diathesis-stress and a vantage sensitivity type interaction. Although this remains speculation, perhaps a differential susceptibility type interaction would have been obtained if externalizing behavior was measured along a continuum from dysfunction to competence rather than from dysfunction to its absence (chapter 2) or within a clinical sample that included more severe externalizing behavior and/or more severity in environment context (chapters 6 and 7). In addition, we included multiple genes influencing the dopamine system, but did not investigate complex interrelations of the dopamine system with other neurotransmitter systems, other reward-related neurotransmitters, and other less well-known dopaminergic genes.

Thus, although the present thesis has made an important contribution to the field of $G \times E$ research by focusing on a specific underlying neurobiological system and conducting a longitudinal and experimental study, more research is needed to better understand specific endophenotypic processes that could explain how the complex dopamine network made some children seemingly more sensitive to parenting behavior than others.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een verhoogd niveau van externaliserend probleemgedrag bij jonge kinderen kan leiden tot vele problemen op latere leeftijd. Wanneer niet vroegtijdig ingegrepen wordt kunnen deze gedragsproblemen toenemen met leeftijd en leiden tot hardnekkige vormen van ernstig externaliserend probleemgedrag. Deze hardnekkige vormen van dergelijk gedrag zorgen voor grote sociale en economische kosten voor gezin en samenleving en onderstrepen het belang van onderzoek naar de oorzaak hiervan. Negatief opvoedingsgedrag wordt gezien als één van de sterkste potentieel veranderbare risicofactoren die bijdraagt aan de ontwikkeling van externaliserend probleemgedrag. Recent onderzoek laat zien dat sommige kinderen op basis van hun genetische opmaak gevoeliger kunnen zijn voor negatief opvoedingsgedrag en daardoor eerder de kans hebben op het ontwikkelen van externaliserend probleemgedrag. Er is echter veel kritiek op de resultaten van onderzoek naar de interactie tussen genen en omgeving ($G \times E$). Resultaten van $G \times E$ studies zijn vaak tegenstrijdig en moeilijk te repliceren, waardoor het trekken van een eenduidige conclusie moeilijk is. Een belangrijke uitdaging is het zicht krijgen op onderliggende neurobiologische processen die genen en omgeving koppelen aan externaliserend probleemgedrag. Het dopaminesysteem wordt gezien als een belangrijk neurobiologisch component, omdat dopamine verbonden is aan beloningsgevoeligheid en beloningsgericht leren. Een andere uitdaging heeft te maken met variabelen die de interpretatie van $G \times E$ resultaten kunnen verstoren. Veel $G \times E$ studies gebruiken een correlatieve onderzoekopzet, waarbij het niet mogelijk is om causale gevolgtrekkingen te onderzoeken, hierdoor kunnen alternatieve interpretaties, zoals passieve gen-omgeving correlaties (r_{GE}), niet helemaal uitgesloten worden. Experimentele studies kunnen deze problemen met het interpreteren van $G \times E$ bevindingen ondervangen. Het doel van dit proefschrift was om $G \times E$ interacties met betrekking tot externaliserend probleemgedrag te verduidelijken, waarbij specifiek gekeken is naar verschillende genetische polymorfismen die het dopaminesysteem beïnvloeden.

In hoofdstuk 2 hebben we een longitudinale studie uitgevoerd om te onderzoeken of $G \times E$ interacties de ontwikkeling van ernstig externaliserend probleemgedrag kunnen voorspellen. Specifiek, hebben we onderzocht of negatief opvoedingsgedrag (hoge psychologische controle en lage ouderlijke steun) de ontwikkeling van delinquent gedrag longitudinaal voorspelde. Daarnaast hebben we onderzocht of dit effect van negatief opvoedingsgedrag op delinquent gedrag afhankelijk was van genetische variatie in twee dopamine gerelateerde genen (*DRD2*, *DRD4*). In deze studie hebben we gecontroleerd voor passieve genetische effecten (genotype ouders, Genotype Ouder \times Genotype Adolescenten en Genotype Ouder \times Opvoeding). Data ($N = 308$; Mage = 13,4, SD = .51; 47% jongens) werden gebruikt van de Nederlandse *Familie en Gezondheid* studie die bestaat uit 5-jaarlijkse meetrondes. Deze dataset richt zich op familieprocessen die verschillende gezondheidsgedragingen in de adolescentie kunnen beïnvloeden. Als hoofdeffect van opvoeding vonden we dat adolescenten meer delinquent gedrag (bij aanvang van de studie) lieten zien in reactie op lage ouderlijke steun. In reactie op hoge psychologische controle, lieten adolescenten een relatief hoge maar vooral een sterke afname in delinquent gedrag zien gedurende late

adolescentie. Naast deze hoofdeffecten van opvoeding vonden we bewijs voor $G \times E$ interacties. Specifiek vonden we een interactie tussen het *DRD2* A2A2 genotype en lage ouderlijke steun. De interactie was curvi lineair, dat betekent dat adolescenten met het A2A2 genotype een grotere toename in delinquent gedrag lieten zien in vroege tot midden adolescentie gevolgd door een snellere afname in late adolescentie, maar alleen in reactie op lage ouderlijke steun. Ook vonden we een interactie tussen het *DRD4*-repeat allel en hoge psychologische controle – echter, wanneer we controleerden voor passieve rGE, vonden we dat de interactie niet langer significant was. Er werden geen significante interacties voor *DRD4* \times Ouderlijke Steun en *DRD2* \times Psychologische Controle gevonden.

Daarna werd er een interventiestudie uitgevoerd waarbij de opvoedingsomgeving experimenteel gemanipuleerd was (hoofdstukken 3-7). In deze studie hebben we weer gekeken of negatief opvoedingsgedrag een risicofactor was die bijdroeg aan de ontwikkeling van externaliserend probleemgedrag, maar ook of het één van de sterkste potentieel veranderbare factoren was. Data ($N = 387$; $Mage = 6.21$, $SD = 1.33$; 55.3% jongens) werden gebruikt van de ORCHIDS studie (Observational Randomized Controlled Trial on Childhood Differential Susceptibility) uitgevoerd in Nederland. De ORCHIDS studie richt zich op de vraag of sommige kinderen op basis van specifieke genetische eigenschappen meer gevoelig zijn voor de oudercursus Incredible Years (IY), waarbij wordt gestreefd om externaliserend probleemgedrag bij kinderen van 4-8-jaar te verminderen die al matige tot hoge niveaus van dergelijke problemen laten zien. Dit wordt gedaan door het verbeteren van een positieve en warme ouder-kind relatie, door middel van spelen met het kind, prijzen en belonen, sociaal en emotioneel coachen, effectieve grenzen stellen en het leren omgaan met probleemgedrag (bijv. negeren en time-out technieken).

In hoofdstuk 3 hebben we het studieprotocol voor het ORCHIDS project beschreven en hebben we de hypothesen/verwachtingen over de genetische moderatie van het interventie-effect afgebakend. Echter, het gebruik van genetische data in interventie studies is beladen en kan leiden tot ethische vragen. In hoofdstuk 4, hebben we een aantal ethische vragen expliciet gemaakt, waarbij specifiek besproken werd in hoeverre het ethisch verantwoord was om een effectieve behandeling te onthouden; in welke mate en onder welke omstandigheden genetische gegevens moeten worden verstrekt aan ouders en kinderen; of onderzoekers genen van zowel kinderen als ouders zouden mogen verzamelen; en wat de kosten en baten zijn van eventuele gepersonaliseerde interventies op basis van een (genetische) screening.

In hoofdstuk 5 hebben we onderzoek gedaan naar de effectiviteit van de IY-oudercursus. Ook hebben we gekeken of de effectiviteit van IY beïnvloed werd door uit eerder onderzoek gesuggereerde sociaal-demografische en interventie-gebaseerde moderatoren (initiële ernst van de gedragsproblemen, geslacht kind, sociaaleconomische status, gezinssamenstelling en het aantal sessies die ouders in de interventie hebben bijgewoond). Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een

volledige “intention-to-treat-analyse”, vragenlijsten en observatiegegevens van 387 ouders en kinderen ($Mage = 6.21$, $SD = 1.33$; 55.3% jongens). Deze data werden verzameld op een voormeting, nameting en follow-up. In deze studie hebben we gecorrigeerd voor de meerdere toetsen die we hebben uitgevoerd. IY bleek succesvol in het verminderen van ouder-gerapporteerd externaliserend probleemgedrag, het verminderen van ouder-gerapporteerd negatief opvoedingsgedrag en het toenemen van ouder-gerapporteerd en geobserveerd positief opvoedingsgedrag. Er werden geen interventie-effecten gevonden voor geobserveerd externaliserend probleemgedrag, geobserveerd negatief opvoedingsgedrag en ouder-gerapporteerd en geobserveerd prosociaal gedrag in kinderen. Van de 40 moderatie-effecten die we getoetst hebben (acht uitkomsten keer vijf moderatoren) waren slechts drie effecten significant, dit betekent dat er geen systematisch bewijs werd gevonden waaruit blijkt dat bovengenoemde moderatoren de IY-effecten daadwerkelijk beïnvloedden.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of kinderen ($N = 341$) die een hogere score hadden op een polygene plasticiteitsindex, gebaseerd op 5 dopaminegenen (*DRD4*, *DRD2*, *DAT1*, *MAOA*, *COMT*), het meest profiteerden van het IY-ouderprogramma. IY bleek het meest effectief in het verminderen van ouder-gerapporteerd (maar niet geobserveerd) externaliserend probleemgedrag bij jongens (maar niet bij meisjes) die meer in plaats van minder dopaminerge polymorfismen droegen. Het gen- \times -interventie effect was het meest uitgesproken in het geval van jongens waarvan de ouders de meeste positieve verandering in opvoedingsgedrag lieten zien in reactie op de interventie. Bovendien bleken deze resultaten robuust in verschillende steekproef specificaties (‘intention-to-treat-analyse’, etniciteit). Met andere woorden, we hebben aangetoond dat sommige kinderen gevoeliger zijn voor de door de interventie veroorzaakte positieve verandering in opvoedingsgedrag, omdat zij specifieke genetische kenmerken hebben die verband houden met het dopaminesysteem.

In hoofdstuk 7 zijn we dieper ingegaan op het onderzoek waarin we een genetische moderatie van het interventie-effect in jongens vonden ($N = 190$). In deze studie wilden we te weten komen welke polymorfismen gerelateerd aan drie dopaminergische subsystemen—receptor (*DRD4*, *DRD2*), transporter (*DAT1*) en/of enzym (*MAOA*, *COMT*)—voornamelijk verantwoordelijk waren voor de genetische moderatie van het interventie-effect in hoofdstuk 6. Een latent groeimodel liet zien dat het oorspronkelijk gevonden polygene-moderatie effect specifiek werd veroorzaakt door de subset van enzymgenen. Jongens met meer enzym-gerelateerde polymorfismen (maar niet jongens met minder van dergelijke polymorfismen) lieten een significante afname zien in externaliserend probleemgedrag als gevolg van hun ouders’ deelname aan de IY-interventie. Dit effect bleef zelfs significant toen we controleerden voor de andere dopamine subsets.

De algehele resultaten in dit proefschrift lieten zien dat het dopaminesysteem kan worden beschouwd als een belangrijk onderliggend neurobiologisch systeem dat het verband tussen de gevoeligheid van kinderen voor, respectievelijk, positief en negatief

opvoedingsgedrag kan verklaren. Met name hebben we aangetoond dat complexe gedragskenmerken, zoals externaliserend probleemgedrag, kunnen worden beïnvloed door de samenhang van meerdere-, in plaats van enkele, dopaminegenen. Toch vonden we ook tegenstrijdige bevindingen met betrekking tot genetische varianten (*DRD2* A2 allel vs. A1 allel) die bijdroegen aan externaliserend probleemgedrag, waardoor het moeilijk was om cumulatieve effecten van de dopaminegenen te onderzoeken. Bovendien werden de veronderstelde $G \times E$ interacties niet systematisch gevonden voor de modellen die we getest hebben, wat benadrukt dat replicatie belangrijk is om huidige onderzoekgegevens te bevestigen. Ook vonden we verschillende vormen van $G \times E$ interacties. In plaats van het vinden van een 'differential susceptibility' type interactie, vonden we een diathese-stress en een 'vantage sensitivity' type interactie. Hoewel het speculeren blijft, zou het kunnen dat we een 'differential susceptibility' type interactie hadden kunnen vinden als externaliserend probleemgedrag gemeten was langs een schaal van dysfunctie tot competentie in plaats van dysfunctie en de afwezigheid hiervan (hoofdstuk 2). Daarnaast hadden we wellicht een dergelijk type interactie kunnen vinden als we een klinische steekproef met meer ernstige gedragsproblemen hadden gehad of er meer ernst in de opvoedingsomgeving had gezeten (hoofdstuk 6 en 7). Tevens hebben we de invloed van meerdere genen gerelateerd aan het dopaminesysteem onderzocht, maar niet gekeken naar complexe onderlinge verbanden van het dopaminesysteem met andere neurotransmittersystemen, andere beloning gerelateerde neurotransmitters en andere minder bekende dopaminegenen.

Samengevat, hoewel dit proefschrift een belangrijke bijdrage heeft geleverd op het gebied van $G \times E$ onderzoek door het zich te richten op een specifiek onderliggend neurologisch systeem en het uitvoeren van longitudinaal en experimenteel onderzoek, is er meer onderzoek nodig naar specifieke endofenotypische processen die kunnen verklaren hoe het complexe dopaminenetwerk ervoor zorgt dat sommige kinderen schijnbaar gevoeliger zijn voor opvoeding dan anderen.