



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Differential susceptibility to parenting: Exploring new approaches**

Windhorst, D.A.

### **Citation**

Windhorst, D. A. (2015, November 24). *Differential susceptibility to parenting: Exploring new approaches*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/36475>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/36475>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36475> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Windhorst, Dina Aafje (Dafna)

**Title:** Differential susceptibility to parenting : exploring new approaches

**Issue Date:** 2015-11-24

# APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING  
(SUMMARY IN DUTCH)

DANKWOORD  
(ACKNOWLEDGEMENTS)

CURRICULUM VITAE

LIJST VAN PUBLICATIES  
(LIST OF PUBLICATIONS)





## NEDERLANDSE SAMENVATTING (SUMMARY IN DUTCH)

### SAMENSPEL TUSSEN BIOLOGISCHE FACTOREN EN OPVOEDING IN DE ONTWIKKELING VAN KINDEREN: DIFFERENTIËLE ONTVANKELIJKHEID

De manier waarop ouders hun kinderen opvoeden beïnvloedt veel aspecten van de ontwikkeling van een kind, waaronder de sociaal-emotionele en cognitieve ontwikkeling. De invloed van de opvoedingsomgeving is echter niet voor alle kinderen even sterk. Dit kan (deels) verklaard worden door interactie tussen de omgeving en biologische kindfactoren. De eerste onderzoeken naar het samenspel van biologische factoren en omgevingsinvloeden waren voornamelijk gericht op risicofactoren. Verondersteld werd dat kinderen met bepaalde biologische factoren, zoals een bepaalde genetische variant of een negatief temperament, kwetsbaarder zouden zijn voor negatieve omgevingsinvloeden dan andere kinderen. Hierbij werd aangenomen dat er in een positieve omgeving geen onderscheid zou zijn tussen deze kinderen. Vanuit het perspectief van de evolutietheorie is dit echter niet aannemelijk. Op basis van evolutie-theoretisch perspectief werd een nieuwe theorie ontwikkeld: de Differentiële Ontvankelijkheidstheorie (*Differential Susceptibility*). Volgens deze theorie zijn sommige kinderen op basis van temperament, genotype of fysiologische factoren meer ontvankelijk voor zowel negatieve als positieve omgevingsinvloeden in vergelijking met andere kinderen. Gedurende de laatste jaren is het onderzoek naar differentiële ontvankelijkheid enorm in opkomst. De onderzoeken beslaan een breed scala aan omgevingsfactoren, uitkomstmaten en ontvankelijkheidsfactoren in verschillende leeftijdsgroepen en populaties. Naarmate er meer onderzoek verricht wordt naar differentiële ontvankelijkheid, zijn er ook ontwikkelingen in de methoden die hiervoor gebruikt worden, bijvoorbeeld in manieren om differentiële ontvankelijkheid statistisch te testen. Het doel van dit proefschrift is om een bijdrage te leveren aan het onderzoek naar het samenspel tussen opvoedingsomgeving en biologische factoren en de effecten hiervan op de ontwikkeling van kinderen en daarbij de Differentiële Ontvankelijkheidstheorie te testen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van veelgebruikte maar ook nieuwe onderzoeksmethoden.

### DIT PROEFSCHRIFT

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is uitgevoerd binnen de Generation R Studie in Rotterdam. Dit is een grootschalig prospectief cohortonderzoek, waarbij de groei, ontwikkeling en gezondheid van Rotterdamse kinderen wordt gevolgd en onderzocht vanaf de zwangerschap tot de jongvolwassenheid. De enorme variatie aan beschikbare data maakt de Generation R studie uitermate geschikt om differentiële ontvankelijkheid te onderzoeken. Daarnaast worden de kinderen gevolgd over de tijd, waardoor het mogelijk is om effecten over een langere periode te onderzoeken. In een subgroep van het Generation R cohort zijn aanvullende gedetailleerde metingen gedaan tijdens labbezoeken. Zo zijn er onder meer filmopnamen gemaakt van interacties tussen de moeders en

hun kinderen. Dit filmmateriaal is gebruikt voor het coderen van de sensitiviteit van de moeder: het vermogen van de moeder om signalen van haar kind op te pikken en hier snel en adequaat op te reageren. Daarnaast zijn er herhaaldelijk vragenlijsten verstuurd naar alle ouders van het gehele Generation R cohort. Deze vragenlijsten bevatten onder andere vragen over hardhandig opvoeden. Ook werden ouders in deze vragenlijsten bevroegd over het gedrag van hun kind, en werden diverse achtergrondkenmerken van de families uitgevraagd. Tot slot is er in deze studies gebruik gemaakt van biologische data, zoals concentraties van het stresshormoon cortisol en genetische informatie. In dit onderzoek hebben we ons geconcentreerd op genen van het dopamine-systeem. Dopamine is een neurotransmitter, een chemische stof die betrokken is bij signaaltransmissie in de hersenen. Het dopamine-systeem speelt een rol bij processen in de hersenen die gerelateerd zijn aan beloning, motivatie en aandacht. Van verschillende polymorfismen (locaties op genen die in verschillende varianten kunnen voorkomen) op dopamine-genen is aangetoond dat zij de samenhang tussen de opvoedingsomgeving en het gedrag van het kind kunnen modereren.

## DIFFERENTIËLE ONTVANKELIJKHEID OVER TIJD

Eén van de dopamine-polymorfismen die fungeert als een ontvankelijkheidsfactor, is een *variable number tandem repeat* (VNTR) polymorfisme op het dopamine receptor type D4 (DRD4) gen. Deze VNTR is een locatie op het DRD4 gen waar een DNA-sequentie van 48 baseparen een aantal keer herhaald wordt. Het aantal herhalingen kan variëren tussen twee en elf keer. De variant met zeven herhalingen (DRD4-7R) gaat samen met een verminderde dopamine-efficiëntie. Individuen met een DRD4-7R variant lijken meer ontvankelijk voor omgevingsinvloeden dan individuen met andere DRD4 varianten. Zo is in eerder onderzoek aangetoond dat jonge kinderen met de DRD4-7R variant meer ontvankelijk zijn voor de effecten van sensitiviteit van de moeder. Vergeleken met kinderen zonder DRD4-7R variant, lieten zij enerzijds meer externaliserend gedrag zien in het geval van minder sensitieve moeders, maar anderzijds minder externaliserend gedrag wanneer de moeder sensitief was. In voorgaande onderzoeken is vaak slechts naar één meetmoment van de omgeving en uitkomst gekeken, of zijn meerdere meetmomenten gecombineerd. Het is echter mogelijk dat interacties tussen genen en omgeving veranderen over de tijd.

In Hoofdstuk 2 hebben wij het interactie-effect van DRD4 genotype en sensitiviteit van de moeder op externaliserend gedrag van het kind onderzocht, waarbij we meerdere meetmomenten van zowel sensitiviteit als externaliserend gedrag in de analyses hebben betrokken. Sensitiviteit van de moeder is geobserveerd toen het kind 14, 36 en 48 maanden oud was en externaliserend gedrag van het kind is gerapporteerd door de primaire verzorger op de leeftijd van 18 maanden, 36 maanden en 5 jaar. De resultaten lieten zien dat DRD4 genotype de relatie tussen sensitiviteit op 14 maanden en externaliserend gedrag modereerde, zowel op 18 maanden als op 36 maanden. Het interactie-effect op 18 maanden was net als in eerdere studies consistent met het differentiële ontvankelijkheidsmodel. Kinderen met de DRD4-7R variant waren meer ontvankelijk voor de effecten van sensitiviteit, vergeleken met kinderen zonder DRD4-7R variant. Daarentegen was sensitiviteit op 48 maanden een

voorspeller van externaliserend gedrag op vijfjarige leeftijd ongeacht het genotype van het kind. In een aanvullende analyse zijn alle meetmomenten van sensitiviteit en externaliserend gedrag in een structureel model opgenomen. Voor kinderen met DRD4-7R variant vonden we een effect van het eerste meetmoment van sensitiviteit (14 maanden) op het laatste meetmoment van externaliserend gedrag (5 jaar), inclusief alle directe en indirecte effecten via tussenliggende tijdsmomenten. Dit effect werd niet gevonden voor kinderen zonder DRD4-7R variant. De resultaten van deze studie laten zien dat variaties in het DRD4 gen de ontvankelijkheid voor sensitiviteit kunnen beïnvloeden, maar dat dit effect mogelijk kan veranderen over de tijd. Het is daarom belangrijk om meerdere meetmomenten te includeren in studies naar differentiële ontvankelijkheid.

## VAN KANDIDAAT-GENEN NAAR GEN-SET ANALYSES

In het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties worden meestal maar één of enkele kandidaat-genen per studie onderzocht. Kandidaat-genen worden geselecteerd op basis van eerder aangetoonde associaties met de uitkomst en worden vaak gezien als indicatoren van grotere gen-systemen. Bij complexe eigenschappen, zoals externaliserend gedrag, zijn echter veel genen en gen-systemen betrokken. Kandidaat-genen verschaffen dan misschien wel te weinig inzicht in de processen die aan dat gedrag ten grondslag liggen. Een compleet andere aanpak wordt gebruikt in zogenaemde 'Genome Wide Environment Interaction' studies, waarbij alle genetische polymorfismen (voornamelijk *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) in het genoom één voor één worden getoetst zonder vooraf opgestelde hypothesen. Een groot nadeel van deze methode is dat er enorme aantallen participanten nodig zijn om de kleine effecten van de afzonderlijke SNPs te kunnen vinden. Een middenweg tussen deze uiteenlopende benaderingen is gen-set analyse. Hierbij wordt een set genen geselecteerd die biologisch of functioneel gerelateerd zijn. Het gezamenlijke effect van polymorfismen binnen deze genen op de uitkomst in kwestie wordt getest. Tot nu toe werd deze aanpak voornamelijk gebruikt bij het onderzoeken van genetische hoofdeffecten zonder rekening te houden met omgevingsfactoren. Het is echter ook een veelbelovende methode voor het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties.

In Hoofdstuk 3 gebruikten we deze methode om de associatie tussen een set dopamine genen en externaliserend gedrag op zesjarige leeftijd te onderzoeken, waarbij we de steekproef hebben gestratificeerd op basis van zelfrapportage van hardhandig opvoedingsgedrag (zoals uitschelden, dreigen het kind te slaan etc.) door de ouders toen de kinderen drie jaar oud waren. In de ene groep hadden de ouders geen hardhandig opvoedingsgedrag gebruikt in de twee weken voor de vragenlijst werd ingevuld, in de andere groep hadden ouders aangegeven minimaal 1 keer hardhandig te zijn geweest. We hebben apart gekeken naar hardhandig opvoeden door vaders, door moeders en door vaders en moeders. De resultaten waren echter overeenkomstig. Het verband tussen variantie in de dopamine gen-set en externaliserend gedrag van het kind was significant, of benaderde significantie, voor kinderen waarvan de ouders geen hardhandig opvoedingsgedrag hadden gerapporteerd. Voor kinderen waarvan de ouders hardhandig waren geweest, was deze associatie verre van significant. Deze resultaten suggereren dat er sprake is van samenspel van de dopamine gen-set

en de opvoedingsomgeving. Het is mogelijk dat hardhandig opvoeden genetische effecten op externaliserend gedrag kan overstemmen. De gen-set aanpak is nog niet geoptimaliseerd voor het testen van gen-omgevingsinteracties. Door het gebruik van de huidige software waren we beperkt tot het gebruik van een dichotome omgevingsmaat. Daarnaast was het niet mogelijk om op basis van deze uitkomsten uitspraken te doen over de richting van effecten van verschillende genotypen (welke genetische varianten resulteren in meer of mindere gevoeligheid). Het is daarom op dit moment nog niet mogelijk om gen-set analyses te gebruiken voor het testen van differentiële ontvankelijkheid. Onze resultaten laten echter wel zien dat gen-set analyse een veelbelovende aanpak is naast de huidige methoden om gen-omgevingsinteracties te onderzoeken. Mogelijk is deze aanpak in de toekomst ook bruikbaar in onderzoek naar differentiële ontvankelijkheid.

## HAARCORTISOL: EEN BIOMARKER VAN CHRONISCHE STRESS

Cortisol, een stresshormoon, is het eindproduct van de zogenoemde hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as. Wanneer een individu wordt blootgesteld aan stress, resulteert dit in een verhoging van de cortisolconcentratie. Daarnaast volgt het cortisolniveau in het lichaam ook een dagritme, gekarakteriseerd door een hoge concentratie bij het ontwaken in de ochtend gevolgd door een geleidelijke daling gedurende de dag. Voorheen werden cortisolconcentraties vaak gemeten in speeksel, urine, of bloed. Een relatief nieuwe methode is het meten van cortisolconcentraties in het haar. Hiervoor wordt een plukje haar afgeknipt van de achterkant van het hoofd. Vervolgens kunnen in dit plukje concentraties van verschillende hormonen waaronder cortisol en cortison, de inactieve vorm van cortisol, worden bepaald. Haarcortisol is gevalideerd als een biomarker van chronische stress, zowel in volwassenen als in kinderen. Omdat het meten van cortisolconcentraties in haar een relatief nieuwe methode is, hebben we eerst onderzocht welke achtergrondvariabelen van belang zijn om in acht te nemen bij het onderzoeken van haarcortisol en cortison concentraties. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in Hoofdstuk 4. Uit onze resultaten bleek dat het in studies naar haarcortisol- en cortison-concentraties belangrijk is om te controleren voor geslacht, BMI, etniciteit, sociaaleconomische variabelen zoals gezinsinkomen en het aantal personen in het huishouden, en voor haarkenmerken zoals haarkleur en hoe lang geleden de laatste haarwasbeurt plaatsvond.

## MILDE PERINATALE PROBLEMEN ALS ONTVANKELIJKHEIDSFACOR

In Hoofdstuk 5 hebben we onderzocht of de relatie tussen een hardhandige opvoeding door moeder toen het kind drie jaar oud was en haarcortisolconcentraties van het kind op zesjarige leeftijd beïnvloed wordt door een voorgeschiedenis van milde perinatale problemen van het kind. De definitie van lichte perinatale problemen was een late vroeggeboorte (prematuur, geboren tussen de 34e week en 37 weken + 6 dagen) of dismaturiteit (kinderen geboren vanaf 38 weken, met een te laag geboortegewicht). Lichte perinatale problemen hangen samen met fysiologische



kenmerken, waaronder een verhoogde stressreactiviteit. Vanwege deze fysiologische kenmerken kan men veronderstellen dat een voorgeschiedenis van milde perinatale problemen kan leiden tot een verhoogde ontvankelijkheid voor omgevingsinvloeden. Eerder onderzoek heeft laten zien dat kinderen met lichte perinatale problemen meer ontvankelijk waren voor de effecten van een leesinterventie vergeleken met kinderen zonder perinatale problemen. In deze studie onderzochten we deze ontvankelijkheidsfactor in de opvoedingscontext.

Voor kinderen met lichte perinatale problemen vonden we een negatieve relatie tussen hardhandig opvoeden en haarcortisolconcentraties op zesjarige leeftijd. Enerzijds hadden deze kinderen de hoogste cortisolniveaus wanneer hun moeders geen hardhandig opvoedingsgedrag hadden gerapporteerd, vergeleken met kinderen zonder perinatale problemen. Deze hogere cortisolconcentraties kunnen een reflectie zijn van verhoogde basale cortisolniveaus of van een verhoogde stressreactiviteit voor de omgeving als gevolg van de milde perinatale problemen. Vanuit het perspectief van de differentiële ontvankelijkheidstheorie kan een verhoogde reactiviteit gunstig zijn in een positieve omgeving, omdat kinderen dan meer openstaan voor de positieve omgevingsinvloeden. Anderzijds hadden kinderen met perinatale problemen de laagste cortisolconcentraties bij hogere rapportages van hardhandig opvoedingsgedrag. Deze lagere cortisolconcentraties waren mogelijk het resultaat van een neerwaartse regulatie van de HPA-as, als gevolg van chronische stress. Onze resultaten sluiten aan bij eerdere bevindingen dat lichte perinatale problemen kunnen functioneren als een ontvankelijkheidsfactor, die de ontvankelijkheid voor zowel positieve en negatieve omgevingsinvloeden vergroot.

## CONCLUSIE

In dit proefschrift is differentiële ontvankelijkheid voor effecten van de opvoedingsomgeving onderzocht. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van nieuwe benaderingswijzen door te kijken naar differentiële ontvankelijkheid op meerdere tijdstippen, naar het samenspel van de opvoedingsomgeving en een *set* dopamine-genen en naar lichte perinatale problemen als ontvankelijkheidsfactor.

Veel aspecten van differentiële ontvankelijkheid zijn nog niet bekend of onderzocht. De plasticiteit van differentiële ontvankelijkheid blijft vaak onderbelicht. Onderzoek naar onderliggende mechanismen van differentiële ontvankelijkheid is belangrijk als volgende stap: hoe verandert ontvankelijkheid over de tijd en welke factoren zijn hierbij van invloed? Studies naar verschillende ontvankelijkheidsfactoren kunnen hierbij geïntegreerd worden. Ook kan er meer onderzoek verricht worden naar de expressie van genen, aangezien de functionele significantie van genotypen hiervan afhangt. Experimentele studies kunnen meer inzicht geven in causale verbanden. In vervolgonderzoek is het van belang zorgvuldige metingen te gebruiken voor zowel ontvankelijkheidsfactoren als omgevingsinvloeden en uitkomstmaten. Tot slot is het van belang dat bevindingen worden gerepliceerd voordat er conclusies worden getrokken. Het onderzoek naar differentiële ontvankelijkheid heeft belangrijke implicaties, bijvoorbeeld voor interventies, zowel in de pedagogiek als in andere domeinen. Interventies hebben vaak slechts kleine gemiddelde effecten, mede door verschillen in ontvankelijkheid binnen de doelgroep. Het onderzoek naar ontvankelijkheid kan in de toekomst daarom mogelijkheden bieden voor een meer doelgerichte, op maat gesneden aanpak.

