

Nieuwe inzichten in gedragsstoornissen bij kinderen

Walter Matthys

Nieuwe inzichten in gedragsstoornissen bij kinderen

Afscheidsrede

uitgesproken door Prof. dr. Walter Matthys,
bijzonder hoogleraar in de ‘studie naar psychologische en biologische
determinanten van agressief gedrag bij kinderen’ aan de Universiteit Utrecht,
faculteit Sociale Wetenschappen, afdeling Gedragwetenschappen

dinsdag 13 december 2011

Utrecht 2011

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,

Kinderen geven hun ouders wel eens een grote mond als ze hun zin niet krijgen en een ander kind slaan of schoppen is evenmin uitzonderlijk. Maar van een psychiatrische stoornis is pas sprake als meerdere van deze gedragsproblemen gedurende langere tijd samen voorkomen en leiden tot nadelige gevolgen zoals afgewezen worden door leeftijdgenoten. De twee meest relevante stoornissen hier zijn de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en de Gedragsstoornis. De afgelopen jaren is ons inzicht in deze twee gedragsstoornissen gegroeid. Over deze nieuwe inzichten zal ik het hebben. Zij hebben betrekking op de aard van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, de neurobiologie van de gedragsstoornissen, de diagnostiek van jonge kinderen en de behandeling van gedragsstoornissen.

Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis: een gemengde stoornis van gedrag en emotie

Tot voor kort werden de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en de Gedragsstoornis gezien als sterk aan elkaar verwante stoornissen. In de meeste onderzoeken, ook die welke ik zal bespreken, wordt het onderscheid tussen deze twee gedragsstoornissen niet gemaakt. Er is inderdaad een overeenkomst tussen de symptomen van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis zoals ruziemaken met volwassenen en anderen met opzet ergeren, en die van de Gedragsstoornis zoals beginnen met vechtpartijen en stelen. Deze symptomen zijn storend voor de omgeving en worden daarom externaliserende symptomen genoemd. Evenzo worden de stoornissen ook wel aangeduid met de term externaliserende stoornissen. Maar de symptomen verschillen ook van elkaar in ernst waarbij die van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis milder zijn dan die van de Gedragsstoornis. Onderzoek in de jaren tachtig en begin van de jaren negentig van de vorige eeuw liet zien dat bij de meeste kinderen met een Gedragsstoornis eerder de diagnose van Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis kan worden gesteld (1). In het systeem voor rubriekdiagnosen DSM-IV (2) wordt de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis daarom een mogelijke voorloper van de Gedragsstoornis genoemd. Ook bleek uit dit onderzoek dat de meeste kinderen met een Gedragsstoornis de verschijnselen van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis blijven vertonen (1). Daarom werd in DSM-IV de beslissingsregel opgenomen dat bij het voorkomen van beide stoornissen alleen de diagnose Gedragsstoornis wordt gesteld. DSM-IV bracht aldus een hiërarchische relatie aan tussen deze stoornissen waarbij de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis een ondergeschikte positie kreeg toebedeeld.

Sinds de publicatie van DSM-IV in 1994 levert onderzoek nieuwe inzichten op over de overeenkomsten en verschillen tussen deze stoornissen, ook met betrekking tot hun beloop in de volwassenheid. Op grond van de criteria alleen al hoeft het ons niet te verbazen dat deze stoornissen deels een verschillend beloop gedurende het leven kennen. De symptomen van de Gedragsstoornis zijn alle eenduidig externaliserend van aard. De symptomen van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, echter, zijn heterogeen en kunnen volgens een Brits en een Amerikaans onderzoek worden opgedeeld in twee of drie groepen. Enerzijds is er een groep van vijf gedragsymptomen die verwijzen naar dwars en uitdagend gedrag: opstandig zijn, ruzie maken met volwassenen, anderen met opzet ergeren, anderen de schuld geven, hatelijk en wraakzuchtig zijn (3). Anderzijds is er een groep van drie emotionele symptomen die verwijzen naar een boze en prikkelbare stemming: vaak boos, prikkelbaar en driftig zijn (3,4). In het Britse onderzoek staan 'hatelijk en wraakzuchtig zijn' los van beide groepen symptomen (4).

Het beloop van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis hangt samen met deze verschillende groepen symptomen. Op korte termijn lopen kinderen met een Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis niet alleen een risico voor de ontwikkeling van de Gedragsstoornis maar ook van een angst- of depressieve stoornis (5, 6). De ontwikkeling van de Gedragsstoornis hangt samen met het cluster symptomen dwars en uitdagend gedrag en met de symptomen hatelijk en wraakzuchtig. De ontwikkeling van een angst- of depressieve stoornis hangt samen met het cluster symptomen die verwijzen naar een boze en prikkelbare stemming; een andere term hiervoor is negatieve emotionele reactiviteit (5). Op langere termijn, in de volwassenheid, kan een Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis zowel resulteren in internaliserende stoornissen zoals angst- en depressieve stoornissen als in externaliserende stoornissen zoals misbruik van en verslaving aan alcohol of andere middelen (3).

Op grond van de heterogene aard van de symptomen en het beloop stel ik dan ook voor om de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis te beschouwen als een gemengde stoornis van gedrag én emotie. Voor de psychiatrie is deze stoornis van groot belang aangezien werd aangetoond dat het risico voor het ontwikkelen van één van de vele andere stoornissen in de volwassenheid geringer wordt wanneer de symptomen dusdanig afnemen dat de diagnose Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis niet meer hoeft te worden gesteld (7). Het is dan ook nodig om deze vaak voorkomende stoornis tijdig te diagnosticeren en te behandelen.

Wanneer ik de betekenis deze stoornis voor de psychiatrie onder de aandacht breng mag niet ongenoemd blijven dat de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis vaak samengaat met een Aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD); dit geldt ook voor de Gedragsstoornis. De percentages van zogenaamde comorbiditeit liggen tussen 40 en 60 % (8). Ook de samenhang tussen de symptomen is groot: de correlatiecoëfficiënt tussen de symptomen van de gedragsstoornissen en de symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit bij kinderen van 2 – 5 jaar is 0.79 (9), de correlatiecoëfficiënt tussen de symptomen van de Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en de symptomen van hyperactiviteit bij kinderen van 6 – 18 jaar is 0.67 (10). In wetenschappelijk onderzoek en in de patiëntenzorg van ADHD en van de gedragsstoornissen dient dan ook altijd oog te zijn voor de comorbide stoornis.

De neurobiologie van gedragsstoornissen

Toen ik tussen 1974 en 1976 hier in Utrecht opgeleid werd tot kinder- en jeugdpsychiater raakte ik gefascineerd door het werk van de Amerikaanse psychiaters Thomas en Chess. Ongunstige omgevingsinvloeden werden toen als de belangrijkste oorzaak van gedragsstoornissen gezien. Ook nu nog is een ‘slechte opvoeding’ de grote boeman, althans dat is de hardnekkige misvatting die nog steeds leeft in onze maatschappij. Toch is het alweer meer dan vijftig jaar geleden dat Thomas en Chess tegen deze eenzijdige op de omgeving gerichte visie in het geweer kwamen. In 1956 startten zij hun longitudinale onderzoek naar de inbreng van het kind zelf in de ontwikkeling van gedragsstoornissen. Hun observaties van het temperament van kinderen vanaf de geboorte bracht een reeks onderzoeken op gang naar het vroeg onderkennen van gedragskenmerken als risicofactoren voor gedragsstoornissen (11). Deze onderzoeken laten zien dat baby’s, peuters en kleuters die vaak huilen, heftig emotioneel reageren, prikkelbaar zijn, dwars, rusteloos en druk, en die een korte aandachtsboog vertonen, een verhoogd risico hebben voor de ontwikkeling in de schoolleeftijd zowel van oppositioneel, agressief en antisociaal gedrag, als van hyperactiviteit en aandachtsproblemen (12, 13, 14, 15).

Dankzij de ontwikkeling van nieuwe onderzoeksmethoden kan de eigen inbreng van het kind in het ontstaan en in stand houden van gedragsstoornissen in toenemende mate vanuit neurobiologisch oogpunt onderzocht worden. De onderzoeksresultaten bij kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen op het gebied van onder andere het autonome zenuwstelsel, de hypothalamus-hypofyse-bijnier as, de neurotransmissie en de hersencircuits zijn echter vaak verwarrend. Daarom hebben twee neurowetenschappers aan deze universiteit, Louk Vanderschuren en Dennis Schutter, met mij een ordening aangebracht door drie functies te onderscheiden welke uitgeoefend worden door drie min of meer separate neurobiologische circuits (16). De functies in dit heuristische model zijn: 1. de verwerking van negatieve en straffende signalen; 2. de verwerking van positieve en belonende signalen; 3. de cognitieve controle. Deze benadering biedt de mogelijkheid om het gedrag in relatie tot het functioneren van onze hersenen te bezien in samenhang met de omgeving. Immers, de negatieve en positieve signalen zijn afkomstig uit de omgeving.

Verwerking van negatieve en straffende signalen

Normaal gesproken leren kinderen vanaf het tweede levensjaar de koppeling te maken tussen ongewenst gedrag en straf of dreiging met straf. Dit wordt ook wel angstconditionering genoemd, een belangrijke bouwsteen voor de ontwikkeling van het geweten. Ouders keuren ongewenst gedrag af door kinderen te berispen, te wijzen op de negatieve gevolgen voor henzelf en anderen, te dreigen met straf, of daadwerkelijk te straffen. Deze negatieve signalen leiden bij het kind tot angst, schuldgevoel en wroeging. Inderdaad, wanneer kinderen er over denken iets ongewenst te doen, dan worden ze hiervan weerhouden door de koppeling of associatie tussen ongewenst gedrag en dreigende negatieve gevolgen. En als ze toch zijn overgegaan tot het ongewenste gedrag, dan leidt deze koppeling tussen ongewenst gedrag en negatieve gevolgen tot schuldgevoel en wroeging.

Longitudinaal onderzoek laat zien dat een geringe angstconditionering zoals blijkt uit de huidgeleiding respons op stimuli die angst oproepen, een risicofactor is voor later agressief gedrag en criminaliteit. Een geringe angstconditionering gemeten op de leeftijd van drie, vier, vijf, zes en acht jaar vormt een risico voor agressief gedrag op de leeftijd van acht jaar (17); evenzo vormt een geringe angstconditionering gemeten op de leeftijd van drie jaar een risico op crimineel gedrag op de leeftijd van 23 jaar (18). Ook een lage basale huidgeleiding wordt beschouwd als een aanwijzing voor een geringere gevoeligheid voor straf. Zowel bij kleuters met agressief gedrag die een verhoogd risico lopen voor de ontwikkeling van gedragsstoornissen als bij kinderen in de schoolleeftijd met gedragsstoornissen vonden we een lagere basale huidgeleiding in vergelijking met hun leeftijdgenoten (19, 20).

In de hersenen is de amygdala of amandelkern betrokken bij de verwerking van negatieve stimuli, bij het toekennen van een betekenis aan deze stimuli en, hiermee samenhangend, bij angstconditionering. Bij adolescenten met gedragsstoornissen werden in structureel beeldvormend hersenonderzoek geringere volumes vastgesteld van de amygdala (21, 22). Bij kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen werd ook een geringere activiteit van de amygdala aangetoond bij het verwerken van negatieve emotionele stimuli (23).

De amygdala vervult een rol in het op gang brengen van een fysiologische reactie op stress door activering van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Stress leidt aldus tot een verhoging van de cortisolspiegel. Kinderen met gedragsstoornissen die op onze afdeling werden onderzocht

reageerden op stress met een geringere stijging van de cortisolspiegel dan hun zich gunstig ontwikkelende leeftijdgenoten (24, 25). Belangrijk hierbij is dat kinderen met ADHD zich hierin niet onderscheiden van hun leeftijdgenoten (26). Met andere woorden een geringere gevoeligheid voor stress of voor negatieve signalen is kenmerkend voor kinderen met gedragsstoornissen.

Verwerking van positieve en belonende signalen

In vergelijking met de problemen in de verwerking van negatieve en straffende signalen heeft onderzoek naar de verwerking van positieve en belonende signalen minder aandacht gekregen. Toch is al meer dan vijftig jaar geleden een hypothese geformuleerd die op het volgende neerkomt (27). Wanneer kinderen en adolescenten belonende signalen minder goed verwerken leidt dit bij hen tot een gevoel van ontevredenheid en verveling. Als gevolg hiervan zoeken zij spanningsvolle prikkels op om zich prettiger te voelen. Kinderen gaan bijvoorbeeld grenzen opzoeken van afgesproken regels en adolescenten gaan in groepsverband delinquent gedrag vertonen of middelen misbruiken.

Hartslag in rust hangt voor een deel samen met de verwerking van belonende signalen (28). Uit een longitudinaal onderzoek blijkt dat jongens die met 11 jaar een lage hartslag hebben, later, met 16 jaar, regelovertrekend gedrag vertonen. De relatie tussen de lage hartslag en het latere regelovertrekende gedrag kon voor een deel verklaard worden door het opzoeken van spanning (29). Het opzoeken van spanning en opwinding zou dus uitgelokt kunnen worden door een algemeen onprettig of onbevredigend gevoel omdat de alledaagse, sociale interacties als onvoldoende bevredigend en positief worden ervaren. Adolescenten zouden in delinquentie en middelenmisbruik de bevrediging zoeken die ze niet vinden in de gebruikelijke sociale interacties.

Problemen in de verwerking van belonende signalen kunnen ook een verklaring bieden voor het feit dat kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen moeite hebben met het aanleren van gewenst gedrag. Naast de verwerking van negatieve signalen speelt de amygdala ook een rol in de verwerking van positieve signalen, namelijk in het maken van de koppeling tussen gewenst gedrag en beloning. Tijdens een taak waarin adolescenten moeten leren het onderscheid te maken tussen stimuli die beloond worden en stimuli die bestraft worden werd een verminderde activiteit van de amygdala vastgesteld bij adolescenten met gedragsstoornissen (30). Bij het maken van de associaties tussen gewenst gedrag en beloning is ook de orbitofrontale hersenschors betrokken middels verbindingen met de amygdala via de uncinata fasciculus. Verschillende beeldvormende hersenonderzoeken hebben aangetoond dat belonende signalen minder goed verwerkt worden door de orbitofrontale cortex (30, 31).

Dopamine is bij uitstek de neurotransmitter die een rol speelt bij beloning. Er zijn aanwijzingen dat agressie en antisociaal gedrag samenhangen met polymorfismen (of alternatieve vormen) van genen van het dopaminerge systeem: het dopamine D4 receptor gen en het gen voor COMT, een enzym dat betrokken is bij de metabolisatie van dopamine (32, 33, 34). Verder is er indirect bewijs voor een verminderd dopaminerg functioneren afkomstig van onderzoek naar het effect van psychostimulantia zoals methylfenidaat. Bij kinderen met ADHD wordt de dopaminerge functie, die bij hen verminderd is, versterkt door psychostimulantia zoals methylfenidaat, leidend tot een afname van symptomen. Ook agressief gedrag en symptomen van de gedragsstoornissen nemen af onder invloed van methylfenidaat, vooral in het geval van comorbiditeit met ADHD (35, 36, 37, 38, 39). Uit beeldvormend hersenonderzoek blijkt nu dat een versterking van de

dopaminerge functie door methylfenidaat leidt tot een toename in de motivatie om een taak uit te voeren: de taak wordt namelijk als aantrekkelijker ervaren (40). Het is me als praktiserend psychiater vaak opgevallen dat ouders van kinderen die goed reageren op methylfenidaat aangeven dat hun kind meer open staat voor aanwijzingen en gewilliger is. Het gunstige effect van methylfenidaat op de symptomen van gedragsstoornissen kan het gevolg zijn van een toename in waardering van de positieve signalen uit de omgeving.

Cognitieve controle

De hele dag door lopen wij aan tegen kleine of grote problemen die we moeten oplossen. Bij die probleemoplossing zijn een aantal cognitieve functies betrokken zoals het onderdrukken of inhiberen van inadequate oplossingen, het soepel schakelen naar een andere oplossing (ook wel cognitieve flexibiliteit genoemd) en het gebruik maken van feedback op mogelijke oplossingen. Deze functies worden executieve of cognitieve controlefuncties genoemd en worden uitgevoerd door de prefrontale hersenschors.

Kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen blijken problemen te hebben met het onderdrukken van inadequate oplossingen, vooral als beloning en straf in het geding zijn. Zo toonden we aan dat kinderen met gedragsstoornissen moeite hebben om gedrag, dat onder invloed van beloning eenmaal op gang is gebracht, te stoppen in reactie op signalen van straf. Deze kinderen gaan maar door met het vertonen van het beloonde gedrag, ze kunnen niet stoppen; dit wordt respons perseveratie genoemd (41, 42). Response perseveratie kan ertoe leiden dat personen moeite hebben met het loskomen van oplossingen die weliswaar op korte termijn veel winst opleveren, maar op langere termijn ook veel verlies. Als gevolg hiervan kunnen problemen ontstaan in de affectieve besluitvorming, dit is het snel nemen van beslissingen op grond van de intuïtie welke oplossing de meeste winst oplevert op korte termijn, terwijl ook rekening wordt gehouden met verlies op lange termijn (43). Als die afweging onvoldoende gebeurt worden risicovolle beslissingen genomen. Wij vonden dat de middelenafhankelijkheid of verslaving van adolescenten met gedragsstoornissen samenhangt met de risicovolle beslissingen die ze nemen (43).

Deze cognitieve processen vinden in belangrijke mate plaats in de orbitofrontale cortex. Beeldvormend onderzoek laat een verminderde verwerking van zowel straffende als belonende signalen zien in dit hersengebied (30, 31, 44). Als gevolg hiervan is er een verhoogd risico voor het maken van foute beslissingen over welke oplossing de voordelige is en welke de nadelige, des te meer als ook vanuit de amygdala minder informatie wordt doorgespeeld over de associaties tussen responsen en te verwachten positieve of negatieve gevolgen (30). Daarnaast kunnen problemen in de verwerking van belonende signalen ook leiden tot foute verwachtingen van beloningen en, als gevolg hiervan, frustratie resulterend in reactieve agressie (45), zoals prikkelbaarheid en driftbuien bij kinderen.

Ook kunnen problemen met de aandacht ten grondslag liggen aan het maken van fouten zoals blijkt uit het minder goed functioneren van temporo-parietale gebieden tijdens een taak waarin aandacht en inhibitie met elkaar zijn gecombineerd (46). Deze gebieden functioneren ook minder wanneer feedback wordt gegeven op inhibitiefouten (47) terwijl temporo-parietale en occipitale gebieden minder goed functioneren tijdens een taak voor cognitieve flexibiliteit (48). Onvoldoende aandacht voor negatieve feedback en moeite met het soepel schakelen naar een

andere oplossing kunnen ertoe leiden dat kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen problemen hebben om hun gedrag snel en adequaat aan te passen aan veranderende omgevingen.

Niet optimaal functionerende hersengebieden belemmeren leerprocessen

Deze resultaten van neurobiologisch onderzoek brengen mij tot de volgende conceptualisering van gedragsstoornissen. Neurobiologisch onderzoek bij kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen laat zien dat verschillende gebieden van de hersenen niet optimaal functioneren. Met andere woorden in vergelijking met hun leeftijdgenoten zijn verschillende hersenfuncties minder goed ontwikkeld. Als gevolg hiervan worden leerprocessen belemmerd. Ten eerste wordt de koppeling tussen gedrag en positieve dan wel negatieve gevolgen minder goed gemaakt. Hierdoor wordt het aanleren van adequaat sociaal gedrag en het afleren van inadequaat sociaal gedrag belemmerd. Ten tweede verloopt de probleemoplossing niet optimaal door stoornissen in de aandacht, de inhibitie, de cognitieve flexibiliteit en de besluitvorming. Hierdoor wordt het leren gebruik maken van de cognitieve aan- en bijsturing van gedrag belemmerd wanneer kinderen en adolescenten hun gedrag aan een steeds wisselende omgeving moeten aanpassen.

De meeste neurobiologische onderzoeken werden uitgevoerd bij kinderen vanaf acht jaar. Maar als bij hen kenmerkende neurobiologische verschijnselen worden vastgesteld, dan moeten we ons realiseren dat zij voor een deel het gevolg kunnen zijn van negatieve ervaringen van deze kinderen in hun omgeving aangezien het functioneren en zelfs de structuur van neurobiologische systemen beïnvloed worden door ervaringen. Daarom nam ik het initiatief voor een specialistisch spreekuur voor jonge kinderen met een vermoeden van één van beide gedragsstoornissen of ADHD.

Jonge kinderen

Onderdeel van dit spreekuur voor kinderen tussen drie en vijf jaar vormde het onderzoek van executieve functies. Eerder hadden we vastgesteld dat vierjarigen met gedragsproblemen, maar een nog niet vastgestelde diagnose, moeite hebben om inadequate oplossingen te onderdrukken of inhiberen, ook nadat rekening werd gehouden met symptomen van ADHD (49). In het spreekuur werd de inhibitie onderzocht van gemiddeld vier en een half jarige kinderen met één van de gedragsstoornissen, met ADHD en met beide stoornissen. De jonge kinderen met ADHD hadden in vergelijking met hun zich gunstig ontwikkelende leeftijdgenootjes moeite met het onderdrukken van inadequate oplossingen, ook na correctie voor intelligentie en symptomen van gedragsstoornissen. De jonge kinderen met gedragsstoornissen lieten deze problemen met inhibitie eveneens zien, ook na correctie voor intelligentie. Deze verschillen met zich gunstig ontwikkelende kinderen verdwenen na correctie voor symptomen van ADHD, behalve in de taak waarbij beloning betrokken was; op deze taak bleef het verschil overeind (50).

Deze resultaten laten zien dat ook al op deze jonge leeftijd kinderen met gedragsstoornissen verschillen van zich gunstig ontwikkelende kinderen in het onderdrukken van inadequate oplossingen, vooral wanneer beloning betrokken is. Willen we echt zicht krijgen op neurobiologische factoren die aan het *ontstaan* van gedragsstoornissen ten grondslag liggen, dan is onderzoek nodig op een nog jongere leeftijd, namelijk bij twee jarigen die symptomen aan het ontwikkelen zijn, en bij wie deze symptomen ofwel verder kunnen toenemen resulterend in een stoornis ofwel kunnen afnemen (51).

Vanaf de leeftijd van zes jaar werden de kleuters van het spreekuur, samen met andere zes en zevenjarigen van de polikliniek, ook betrokken bij een psychofysiologisch onderzoek naar empathie, het vermogen om mee te voelen met het gevoel van een ander. Bij het meevoelen met het verdriet of de blijdschap van een ander reageren onze aangezichtsspieren hierop onwillekeurig; dit wordt ‘facial mimicry’ genoemd. Die veranderingen in de aangezichtsspieren kunnen geregistreerd worden middels het electromyogram (EMG). Als kinderen problemen hebben met de verwerking van positieve en negatieve signalen, dan mag verwacht worden dat deze problemen zich ook manifesteren in verminderde reacties van de aangezichtsspieren. Eerder stelden we zowel bij 10 jarigen als bij 13 jarigen met gedragsstoornissen afwijkingen in het EMG vast (52, 53). Of dit ook al het geval is bij zes en zevenjarigen wordt thans onderzocht, maar de eerste opdracht was om uit te zoeken of al op die jonge leeftijd het EMG betrouwbare informatie geeft over ‘facial mimicry’. Dit lijkt het geval te zijn (54).

Vroege diagnostiek

We zouden het spreekuur niet zijn gestart als het niet ook vanuit het oogpunt van de patiëntenzorg relevant was geweest. Onderzoek in de algemene bevolking laat zien dat gedragsstoornissen en ADHD bij kinderen jonger dan zes jaar even zo vaak voorkomen als bij oudere kinderen (55). Waarom zouden we dan wachten tot kinderen acht of 10 jaar oud zijn om bij hen de diagnose te stellen en hierop aansluitend een gepaste behandeling aan te bieden? Waarom zouden we kinderen van vier en vijf jaar onnodig lang blootstellen aan de ergernis van hun ouders, juf of meester en aan de teleurstelling nadat ze weer eens niet uitgenodigd werden door een klasgenootje voor spelen na school of voor een verjaardagspartijtje?

Vroege diagnostiek is pas zinvol als er effectieve behandelmethoden voorhanden zijn. Die zijn er. In de Preschoolers with ADHD Treatment Study (PATS) werd het effect aangetoond van farmacotherapie met methylfenidaat op de symptomen van gedragsstoornissen in het geval van comorbiditeit met ADHD (56, 57). En ook de hulp aan de ouders om de leerprocessen voor adequaat sociaal gedrag van hun kind te bevorderen werkt; dit is de gedragstherapeutische training in opvoedingsvaardigheden zoals Incredible Years (58). Het effect van Incredible Years toonden we aan in een preventieve studie: tijdens een gedragsobservatie van ouder en kind waren de gedragsproblemen van vierjarigen tot twee jaar na beëindiging van de interventie meer afgenomen in de groep van wie de ouders aan de interventie hadden deelgenomen dan in de groep die geen hulp had gekregen (59).

In het spreekuur werden kinderen drie keer onderzocht met telkens een tussenperiode van negen maanden. Vanuit klinisch oogpunt was het hierdoor mogelijk om, ten eerste bij twijfels de diagnose uit te stellen, ten tweede nadat de diagnose werd gesteld deze te toetsen, dus te bevestigen of niet, en ten derde, na de vaststelling van de diagnose en de start van een behandeling, het effect ervan te beoordelen.

Bij de psychiatrische diagnostiek van kinderen wordt informatie verzameld afkomstig uit drie bronnen: de ouders, de school en de clinicus (60). Ouders en school verstrekken cruciale informatie over het functioneren van het kind in de alledaagse situatie. Hiervoor gebruiken we, behalve gestandaardiseerde vragenlijsten, een gestructureerd interview met de ouders waarbij de DSM-IV criteria van de gedragsstoornissen en ADHD, aangepast voor jonge kinderen, worden uitgevraagd (61). Maar psychiaters willen ook iets van het probleemgedrag zelf kunnen waarnemen, niet in de volle omvang, maar toch minstens het topje van de ijsberg.

Speciaal voor jonge kinderen werd een observatiemethode ontwikkeld: de Disruptive Behavior Diagnostic Observation Schedule (DB-DOS) (62, 63). In deze observatie krijgen kinderen eerst opdrachten van hun moeder en hierna van de diagnosticus; tijdens het uitvoeren van de taken geeft de diagnosticus aanvankelijk veel ondersteuning om vervolgens een meer afstandelijke opstelling in te nemen en ook frustraties in te bouwen. Van de DB-DOS was al in Amerikaans onderzoek aangetoond dat op groepsniveau een onderscheid kan worden gemaakt tussen probleemgedrag dat nog binnen het gebied van de normaliteit valt en probleemgedrag dat binnen het klinische gebied valt. Niet onderzocht was of dit onderscheid ook kan worden toegepast om bij een individueel kind een uitspraak te kunnen doen over de waarschijnlijkheid van het voorkomen van een gedragsstoornis. Evenmin heeft de ontwikkelaar van de DB-DOS de mogelijke comorbiditeit met ADHD meegenomen in de observatie van het gedrag. Dat hebben wij wel gedaan.

In ons onderzoek werd de klinische bruikbaarheid voor het vaststellen van de diagnose van beide gedragsstoornissen en van ADHD nagegaan. We exploreerden vanaf welke score van geobserveerd probleemgedrag er sprake is van een waarschijnlijke diagnose van één van de gedragsstoornissen of van ADHD; dit is het zogenaamde afkappunt. Het bleek mogelijk te zijn een dergelijk afkappunt voor deze psychiatrische diagnoses vast te stellen (64). Ons inziens kan de DB-DOS dan ook ingezet worden als observatiemethode van jonge kinderen met een vermoeden van één van beide gedragsstoornissen of ADHD, uiteraard samen met de gestandaardiseerde ouder- en schoolvragenlijsten en een gestructureerd DSM interview met de ouders.

Psychologische behandelingen voor kinderen tot 12 jaar

Ofschoon de oorzaak van het ontstaan van gedragsstoornissen niet primair in de opvoeding ligt, is toch overtuigend aangetoond dat van zodra de symptomen zich gaan voordoen opvoedingskenmerken zoals inconsequent omgaan met ongewenst gedrag van het kind en hard straffen de symptomen in stand houden en zelfs doen verergeren (65). Het probleemgedrag van het kind vraagt dus zo snel mogelijk om een adequate benadering om allerlei negatieve gevolgen te voorkomen zoals voortdurende conflicten met ouders, leerkrachten en leeftijdgenoten. Deze conflicten kunnen immers leiden tot kenmerkende afwijkingen in de sociale probleemoplossing zoals in de interpretatie, bijvoorbeeld het toekennen van een vijandige bedoeling aan anderen terwijl daar onvoldoende grond voor is (66), en in de evaluatie van verschillende mogelijke oplossingen, bijvoorbeeld zich heel goed in staat achten om het probleem op een agressieve wijze op te lossen (67).

Er zijn twee psychologische behandelmethoden waarvan het effect bij kinderen tot 12 jaar werd aangetoond: de gedragstherapeutische oudertraining in opvoedingsvaardigheden en de cognitieve gedragstherapie voor het kind. In de gedragstherapeutische training maken ouders zich opvoedingsvaardigheden eigen die tot doel hebben de leerprocessen voor adequaat sociaal gedrag van hun kind te bevorderen (60). Volgens de operante leertheorie neemt de kans van het voorkomen van adequaat gedrag toe als het voorafgegaan wordt door positief geformuleerde opdrachten en gevolgd wordt door enthousiast prijzen. Deze vaardigheden oefenen ouders in de training. Maar om gewenst gedrag te bevorderen is het cruciaal om probleemgedrag, zoals hard schreeuwen, te herbenoemen in het positieve tegendeel, bijvoorbeeld zachtjes praten; hierdoor kunnen ouders hun aandacht richten op het aanleren van gewenst gedrag door het te prijzen en te

belonen, in plaats van zich eenzijdig te richten op het afleren van ongewenst gedrag door het te bestraffen. Omdat deze herformulering van probleemgedrag in gewenst gedrag ingaat tegen de natuurlijke wijze van denken van ouders, is er veel oefening nodig om zich deze draai in hun denken eigen te maken. Daarnaast leren ouders gebruik te maken van negeren, time-out en milde negatieve consequenties om ongewenst gedrag van hun kind af te leren.

Het in de vingers te krijgen van deze opvoedingsvaardigheden is lang niet eenvoudig. Het is daarom een misverstand om te denken dat het hier gaat om een eenvoudige 'oudercursus'. Het volstaat immers niet dat de ouders kennis nemen van nieuwe inzichten in de opvoeding of tips ontvangen hoe met bepaald gedrag om te gaan. Voor het veranderen van vaak al lang bestaande opvoedingspatronen is inzicht en kennis onvoldoende. Alleen door veel oefening maken de ouders zich nieuwe vaardigheden eigen die langzamerhand deel uitmaken van hun opvoedingsrepertoire.

Ook de correcte uitvoering van die oudertrainingen in de alledaagse praktijk vraagt bijzondere aandacht (68). Het is inderdaad de vraag of psychotherapeuten het specifieke programma waarvoor ze zijn opgeleid, zoals 'Incredible Years' (58) of 'Parent Management Training Oregon' (PMTO) (69), in de praktijk blijven uitvoeren op de wijze zoals ze het destijds hebben geleerd en waarvoor ze zijn gecertificeerd. De vraag over de correcte uitvoering van programma's of 'treatment integrity' (70) is niet overbodig want de gedragstherapeutische oudertraining mag dan wel van alle psychotherapeutische methoden voor kinderen met gedragsstoornissen jonger dan 12 jaar de meest effectieve zijn, het effect ervan is niet echt groot, want ligt in het gebied van het zogenaamde matige effect (Cohen's $d = 0.47$) (71). Dat geldt minstens evenzo voor de cognitieve gedragstherapie waarvan het effect ligt in het gebied van het zogenaamde kleine effect (Cohen's $d = 0.23$) (71). Vanwege dit kleine effect wordt deze methode, waarin kinderen onder andere sociaal probleemoplossende vaardigheden leren (72, 73, 74), vaak in combinatie met een oudertraining aangeboden, en dit vooral bij de meer ernstige vormen van gedragsstoornissen (60).

Voor een trouwe uitvoering van beide effectieve psychologische behandelmethoden is eenmalige certificering voor een specifiek programma mijn inziens onvoldoende. Voortgaande feedback op eigen functioneren in het kader van hercertificering is noodzakelijk om er zeker van te zijn dat het effect zoals aangetoond in wetenschappelijk onderzoek ook bereikt wordt in de alledaagse praktijk.

De school

Kinderen brengen een belangrijk deel van hun tijd op school door. Aangezien veel oefening nodig is om adequaat sociaal gedrag aan te leren, biedt de school hiervoor unieke kansen. Bij de behandeling van gedragsstoornissen dient het aanleren van adequaat gedrag op school aan te sluiten op de leerprocessen die in het gezin plaatsvinden. De samenwerking tussen de school en het behandelende team is vaak intensief en vergt veel initiatief van de betrokken leraren, schoolbegeleiders, ouders en behandelaars (75). Het belang is echter groot, niet alleen met het oog op de afname van probleemgedrag maar evenzo met het oog op voorkoming van schooluitval en het met goed gevolg doorlopen van de school.

Maar er is meer nodig. Longitudinaal onderzoek toont aan dat agressieve gedragsproblemen van een kind op school in de loop van de tijd toenemen onder invloed van de gedragsproblemen van

de klasgenoten (76). De aandacht moet dan ook niet eenzijdig op het individuele kind met ernstige gedragsproblemen gericht worden, maar evenzo op de matige gedragsproblemen van de klasgenoten. Dit zal in de nabije toekomst des te urgenter worden wanneer de overheid in het kader van Weer Samen Naar School meer kinderen met gedragsproblemen, die extra zorg nodig hebben, binnen het reguliere basisonderwijs wil behouden.

Ik vermoed dat het dan nodig zal zijn om de leraren beter toe te rusten met vaardigheden om de leerprocessen voor het aanleren van sociaal adequaat gedrag bij kinderen te bevorderen. Deze vaardigheden verschillen niet wezenlijk van die welke de ouders leren in de oudertrainingen (60). Als voorbeeld van de toepassing van die vaardigheden binnen een schoolbrede pedagogische benadering noem ik 'Positive Behavior Supports' (77). In plaats van te reageren met sancties op ongewenst gedrag, dus voortdurend achter de feiten aan te lopen, kenmerkt dit programma zich door een proactieve opstelling. Hierbij wordt een omgeving ingericht die gewenst leer- en sociaal gedrag uitlokt en bekrachtigt, evenzo ongewenst gedrag voorkomt. Een belangrijk middel is het herbenoemen van ongewenste gedragingen in gewenste vormen van gedrag, dit zijn de gedragsdoelen die leerlingen horen te halen. Er zijn drie niveaus van interventie, te visualiseren als een piramide. De basis van de piramide wordt gevormd door de aanpak die geldt voor alle leerlingen. Het middendeel bestaat uit interventies die bovendien specifiek gericht zijn op matige gedragsproblemen die bij 10 tot 15 % van de leerlingen voorkomen. De top van de piramide bevat interventies voor ernstige problemen die bij 3 tot 5 % van de leerlingen voorkomen, zoals bij hen met één van de gediagnosticeerde gedragsstoornissen.

Tot slot: een profiel van functies

Als gevolg van het niet optimaal functioneren van bepaalde hersengebieden worden bij kinderen met gedragsstoornissen de leerprocessen belemmerd voor het aanleren van adequaat sociaal gedrag, voor het afleren van inadequaat sociaal gedrag en voor het leren gebruik maken van de cognitieve aan- en bijsturing van gedrag wanneer kinderen hun gedrag aan een steeds wisselende omgeving moeten aanpassen. Medicatie zoals methylfenidaat verbetert het functioneren van hersengebieden, resulterend in een afname van inadequaat sociaal gedrag, maar dit middel heeft bijwerkingen, niet alle kinderen met gedragsstoornissen reageren er gunstig op en aanvullende psychologische behandelingen zijn altijd nodig (60).

De bevordering van het aanleren van adequaat sociaal gedrag vormt het uitgangspunt van de oudertraining in opvoedingsvaardigheden terwijl de bevordering van de sociale probleemoplossing een belangrijk onderwerp is in de cognitieve gedragstherapie voor het kind. Zwak ontwikkelde hersenfuncties belemmeren vermoedelijk het leereffect van deze behandelmethoden. Thans worden deze psychologische behandelingen echter in de vorm van standaardprogramma's aangeboden aan ouders en kinderen zonder rekening te houden met individuele verschillen in functies zoals: de koppeling tussen gedrag en positieve of negatieve gevolgen, de aandacht, de inhibitie, de cognitieve flexibiliteit, de besluitvorming en het gebruik maken van negatieve feedback. Ook individuele verschillen in aandacht voor emotioneel relevante stimuli moeten hier genoemd worden want ook zij kunnen afwijkingen vertonen als gevolg van neurobiologische factoren (78).

Mijns inziens dient een klinische onderzoeksmethode te worden ontwikkeld voor het meten van specifieke functies die betrokken zijn bij de sociale leerprocessen van kinderen met gedragsstoornissen. Deze meting zou moeten resulteren in een individueel profiel van functies,

net zoals dat het geval is bij een profiel van een intelligentietest. Oudertrainingen in opvoedingsvaardigheden, de er aan verwante leergerichte methoden op school en cognitief gedragstherapeutische methoden kunnen dan meer afgestemd worden op de individuele sterke en zwak ontwikkelde functies van het kind. Hierdoor kunnen zij aan effectiviteit winnen.

Dankwoord

Vandaag neem ik afscheid. Het was voor mij een voorrecht om al die jaren aan de Universiteit Utrecht te hebben mogen werken. Deze grote universiteit bood mij unieke kansen om klinisch werk, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs met elkaar vruchtbaar te combineren. De Prof. dr. L.N.J. Kampstichting ben ik dankbaar voor het instellen van de leerstoel die tot doel had de samenwerking tussen de Faculteit Sociale Wetenschappen en de Faculteit Geneeskunde te intensiveren, ter bevordering van de kwaliteit van onderzoek en onderwijs op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen.

Aan mijn werk als dokter op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het UMC Utrecht beleefde ik niet alleen veel plezier vanwege de intensieve contacten met de kinderen en hun ouders, maar het klinische werk droeg ook bij tot het formuleren van onderzoeksvragen. In het onderwijs vond ik vooral de gedachtewisseling met de studenten boeiend en besteedde ik veel aandacht aan het helder wetenschappelijk schrijven in de Master en Ph.D. opleiding. Ik wil mijn dank uitspreken aan hen die jarenlang in goede harmonie met mij hebben samengewerkt: de psychiaters, psychologen, pedagogen, secretaressen, ouderbegeleiders, groepsleiders, verpleegkundigen en creatief therapeuten van de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, de onderwijskundigen, leraren en leidinggevenden van de Prof. F. Redlschool, en in de Faculteit Sociale Wetenschappen de docenten, de onderzoekers en zij die zorg dragen voor de administratieve ondersteuning. Enkelen wil ik in het bijzonder bedanken.

Hooggeleerde Zwaan, beste Joost, midden jaren zeventig, in mijn opleidingstijd, toen het vak psychiatrie nog bestond uit in mooie volzinnen beschreven casussen gevolgd door hoogst speculatieve en abstracte beschouwingen, begeleidde je me in een onderzoekje. Ik was verbijsterd door de ontdekking dat het mogelijk was om verschijnselen binnen de psychiatrie uit te drukken in getallen. Deze geruststellende maar tevens uitdagende ervaring was bepalend voor mijn verdere loopbaan.

Hooggeleerde Koops, beste Willem, in mijn wetenschappelijke loopbaan heb jij tientallen jaren een belangrijke rol gespeeld, eerst als promotor op de voorgrond en later als decaan van de Faculteit Sociale Wetenschappen op de achtergrond. Jouw kritische en intellectueel uitdagende opstelling heb ik steeds gewaardeerd.

Hooggeleerde Van Engeland, beste Herman, als promotor en vooral als hoofd van de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie heb je een cruciale rol in mijn loopbaan vervuld. Ik ben je dankbaar voor je stimulans om internationale samenwerking te zoeken – voor mij was dat vooral met Amerikaanse onderzoekers. In de keuze van onderzoeksonderwerpen kreeg ik de ruimte om mijn nieuwsgierigheid te volgen. Je leerde me om bij onderzoek nauwkeurig bij de feiten te blijven, de onderzoeksresultaten, en hieruit nuchter de consequenties af te leiden voor vervolgonderzoek en patiëntenzorg. Voor mij was je een voorbeeld van rustig rationeel denken.

Hooggeleerde Goudena, beste Paul, zeergeleerde De Wied, beste Minet, hooggeleerde Meeus, beste Wim, met genoeg stel ik vast dat het onderzoek naar empathie dat ik destijds met jullie heb opgezet, thans een stevige plaats heeft verworven in het research programma van Pedagogiek.

In verschillende promotieonderzoeken, waarvan niet alle zijn afgerond, werkte ik samen met collega hoogleraren. Hooggeleerde Orobio de Castro, beste Bram, veel waardering heb ik voor de complexe interventieonderzoeken waarvan jij vanuit je grote sociale bewogenheid de trekker bent en waaraan ik met plezier participeer. Je niet aflatende constructieve opstelling is bijzonder te noemen.

Hooggeleerde Van Hooff, beste Jan, hooggeleerde Cohen-Kettenis, beste Peggy, hooggeleerde Vermeer, beste Adrie, hooggeleerde Deković, beste Maja, hooggeleerde Kenemans, beste Leon, hooggeleerde Van der Heijden, beste Peter, voor de uitvoering van de multidisciplinaire onderzoeken was of is jullie inbreng van grote waarde.

Zeer geleerde Van Nieuwenhuijzen, beste Maroesjka, zeer geleerde De Vries, beste Han, zeer geleerde Maassen, beste Gerard, zeer geleerde Raaijmakers, beste Maartje, zeer geleerde Schutter, beste Dennis, zeer geleerde Overbeek, beste Geert-Jan, voor de deskundige dagelijkse begeleiding van de promovendi als co-promotoren wil ik jullie bedanken.

Hooggeleerde Vanderschuren, beste Louk, zeergeleerde Schutter, beste Dennis, dankzij jullie inbreng als neurowetenschappers is mijn inzicht in de neurobiologie van gedragsstoornissen verdiept. Onze gedachtewisselingen hierover behoren tot de meest stimulerende die ik de afgelopen jaren had. Het overzichtsartikel dat we samen schreven verdient verdere conceptuele uitwerking. Een aanzet hiertoe heb ik in deze rede gemaakt.

Hooggeleerde Lochman, dear John, since we first met twenty years ago we have been collaborating in several research projects. I am grateful for the support you have given to me all over these years. As we both feel the need to translate research findings into clinical practice I was not surprised that you liked the idea to develop an instrument to assess specific neurocognitive and social cognitive functions in order to individualize psychological treatments for children with conduct disorders. I look forward to elaborate this idea in collaboration with you and other colleagues.

Ten slotte wil ik me richten tot hen om wie het uiteindelijk gaat: de ouders en de kinderen. Beste ouders, de samenwerking met u was vaak intensief en soms langdurig. Grote bewondering heb ik voor uw niet aflatende inzet in de behandeling. De problemen van uw zoon of dochter zijn vaak een belasting voor u, maar u voelt ook goed aan hoe de problemen uw kind emotioneel raken. Tot de kinderen zeg ik: in jullie ogen heb ik ondeugendheid gezien, maar ook onzekerheid nadat het mis was gegaan. Jullie ouders, juf, meester of leraar leren jullie hoe het beter kan. Daar is veel oefening voor nodig. Het blijft hard werken.

Ik heb gezegd (79).

Literatuur

1. Hinshaw, S.P., Lahey, B.B., & Hart, E.L. (1993). Issues of taxonomy and comorbidity in the development of conduct disorder. *Development and Psychopathology*, 5, 31-49.
2. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed.*, (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association.
3. Rowe, R., Costello, E.J., Angold, A, Copeland, W., & Maughan, B. (2010). Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 726-738.
4. Stringaris, A., & Goodman, R. (2009). Three dimensions of oppositionality in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 216-223.
5. Stringaris, A., & Goodman, R. (2009). Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 404-412.
6. Burke, J.D., Loeber, R., Lahey, B.B., & Lathouz, P.J. (2005). Developmental transitions among affective and behavioural disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 1200-1210.
7. Nock, M.K., Kazdin, A.E., Hiripi, E., Kessler, R.C. (2007). Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the national Comorbidity Survey Replication. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 703-713.
8. Lahey, B.B., Miller, T.L., Gordon, R.A., & Riley, A.W. (1999). Developmental epidemiology of the disruptive behavior disorders. In H.C. Quay & A.E. Hogan (Eds.), *Handbook of disruptive behavior disorders* (pp. 23-48). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
9. Sterba, S., Egger, H.L., & Angold, A. (2007). Diagnostic specificity and nonspecificity in the dimensions of preschool psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 1005-1013.
10. Martel, M.M., Gremillon, M., Roberts, B., & von Eye, A. (2010). The structure of childhood disruptive behaviors. *Psychological Assessment*, 22, 816-826.
11. Thomas, A., Chess, S., & Birch, H.G. (1968). *Temperament and behavior disorders in children*. New York: New York University Press.
12. Caspi, A., Henry, B., McGee, R. O., Moffitt, T. E., & Silva, P. A. (1995). Temperamental origins of child and adolescent behavior problems: from age three to age fifteen. *Child Development*, 66, 55-68.
13. Sanson, A. Smart, D., Prior, M., & Oberklaid, F. (1993). Precursors of hyperactivity and aggression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1207-1216.
14. Lahey, B. B., Rathouz, P. J., Van Hulle, C., Urbano, R. C., Krueger, R. F., Applegate, B., Garriock, H. A., Chapman, D. A., & Waldman, I. D. (2008a). Testing structural models of DSM-IV symptoms of common forms of child and adolescent psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36, 187-206.
15. Stringaris, A., Maughan, B., & Goodman, R. (2010). What's in a disruptive disorder? Temperamental antecedents of oppositional defiant disorder: findings from the Avon Longitudinal Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 474-483.
16. Matthys, W., Vanderschuren, L.J.M.J., & Schutter, D.J.L.G. (2012). The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: Altered functioning in three mental domains. *Development and Psychopathology* (in druk).

17. Gao, Y., Raine, A., Venables, P.H., Dawson, M.E., & Mednick, S.A. (2010). Reduced electrodermal fear conditioning from ages 3 to 8 years is associated with aggressive behaviour at age 8 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *51*, 550-558.
18. Gao, Y., Raine, A., Venables, P.H., Dawson, M.E., & Mednick, S.A. (2010). Association of poor childhood fear conditioning and adult crime. *American Journal of Psychiatry*, *167*, 56-60.
19. Posthumus, J.A., Böcker, K.B.E., Raaijmakers, M.A.J., van Engeland, H., & Matthys, W. (2009). Heart Rate and Skin Conductance in 4-year old Children with Aggressive Behavior. *Biological Psychology*, *82*, 164-168.
20. Van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P.T., Buitelaar, J. K., & van Engeland, H. (2000). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system activity in disruptive children and matched controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1438-1445.
21. Fairchild, G., Passamonti, L., Hurford, G., Hagan, C.C., von dem Hagen, E.A.H., van Goozen, S.H.M., Goodyer, I.M., & Calder, A.J. (2011). Brain structure abnormalities in early-onset and adolescent-onset conduct disorder. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 624-633.
22. Sterzer, P., Stadler, C., Poustka, F., Kleinschmidt, A. (2007). A structural neural deficit in adolescents with conduct disorder and its association with lack of empathy. *Neuroimage*, *37*, 335-342.
23. Sterzer, P., Stadler, C., Krebs, A., Kleinschmidt, A., & Poustka, F. (2005). Abnormal neural responses to emotional stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 7-15.
24. Van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Gispens-de Wied, C., Wiegant, V. & Van Engeland, H. (1998). Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *Biological Psychiatry*, *43*, 531-539.
25. Van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P.T., Buitelaar, J. K., & van Engeland, H. (2000). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system activity in disruptive children and matched controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1438-1445.
26. Snoek, H., van Goozen, S.H.M., Matthys, W., Buitelaar J.K., & van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalising behavior disorders. *Development and Psychopathology*, *16*, 389-406.
27. Quay, H.C. (1965). Psychopathic personality as pathological stimulation-seeking. *American Journal of Psychiatry*, *122*, 180-183.
28. Fowles, D.C. (1980). The three arousal model: Implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology*, *17*, 87-104.
29. Sijtsema, J.J., Veenstra, R., Lindenberg, S., van Roon, A.M., Verhulst, F.C., Ormel, J., & Riese, H. (2010). Mediation of sensation seeking and behavioral inhibition on the relationship between heart rate and antisocial behaviour: The TRAILS study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*, 493-502.
30. Finger, E.C., Marsh, A.A., Blair, K.S., Reid, M.E., Sims, C., Ng, P., Pine, D.S., & Blair, J.R. (2011). Disrupted reinforcement signaling in the orbitofrontal cortex and caudate in youths with conduct disorder or oppositional defiant disorder and a high level of psychopathic traits. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 152-162.
31. Rubia, K., Smith, A. B., Halari, R., Matsukara, F., Mohammad, M., Taylor, E., & Brammer, M. J. (2009). Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. *American Journal of Psychiatry*, *166*, 83-94.
32. Schmidt, L.A., Fox, N.A., Rubin, K.H., Hu, S., & Hamer, D.H. (2002). Molecular genetics of shyness and aggression in preschoolers. *Personality and Individual Differences*, *33*, 227-238.

33. Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van den Bree, M., Owen, M., & O'Donovan, M. (2005). Catechol O-Methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behaviour in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1275-1278.
34. Caspi, A., Langley, K., Milne, B., Moffitt, T.E., O'Donovan, M., Owen, M., Polo Tomas, M., Poulton, R., Rutter, M., Taylor, A., Williams, B., & Thapar, A. (2008). A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 203-210.
35. Taylor, E., Schachar, R., Thorley, G., Wieselberg, H.M., Everitt, B., & Rutter, M. (1987). Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychological Medicine*, *17*, 121-143.
36. Klein, R.G., Abikoff, H., Klass, E., Ganales, D., Seese, L. M., & Pollack, S. (1997). Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 1073-1080.
37. Greenhill, L., Kollins, S., Abikoff, H., McCracken, J., Riddle, M., Swanson, J., McGough, J., Wigal, S., Vitiello, B., Skrobala, A., Posner, K., Ghuman, J., Cunningham, C., Davies, M., Chuang, S., & Cooper, T. (2006). Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*, 1284-93.
38. Ghuman, J. K., Riddle, M. A., Vitiello, B., Greenhill, L. L., Chuang, S. Z., Wigal, S. B., Kollins, S. H., Abikoff, H. B., McCracken, J. T., Kastelic, E., Scharko, A. M., McGough, J. J., Murray, D. W., Evans, L., Swanson, J. M., Wigal, T., Posner, K., Cunningham, C., Davies, M., & Skrobala, A. M. (2007). Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *17*, 563-579.
39. Swanson, J., Kraemer, H.C., Hinshaw, S.P., Arnold, L.E., Conners, C.K., Abikoff, H.B., Clevenger, W., Davies, M., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., Hechtman, L., Hoza, B., Jensen, P.S., March, J., Newcorn, J.H., Owens, E.B., Pelham, W.E., Schiller, E., Severe, J.E., Simpson, S., Vitiello, B., Wells, K., Wigal, T., & Wu, W. (2001). Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of the treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 168-179.
40. Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Telang, F., Maynard, L., Logan, J., Gatley, S.J., Pappas, N., Wong, C., Vaska, P., Zhu, W. & Swanson, J.M. (2004). Evidence that methylphenidate enhances saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1173-1180.
41. Matthys, W., van Goozen, S., de Vries, H., Cohen-Kettenis, P., & van Engeland, H. (1998). The dominance of behavioural activation over behavioural inhibition in conduct disordered boys with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *39*, 643-651.
42. Matthys, W., van Goozen S.H.M., Snoek, H., & van Engeland, H. (2004). Response perseveration and sensitivity to reward and punishment in boys with oppositional defiant disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *13*, 362-364.
43. Schutter, D.J.L.G., van Bokhoven, I., Vanderschuren, L.J.M.J., Lochman, J.E., & Matthys, W. (2011). Risky decision making in substance dependent adolescents with a disruptive behaviour disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *39*, 333-339.
44. Finger, E.C., Marsh, A.A., Mitchell, D.G., Reid, M.E., Sims, C., Budhani, S., Kosson, D.S., Chen, G., Towbin, K.E., Leibenluft, E., Pine, D.S., & Blair, J.R. (2008). Abnormal ventromedial prefrontal cortex function in children with psychopathic traits during reversal learning. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 586-594.

45. Blair, R.J.R. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behaviour. *Brain and Cognition*, *55*, 198-208.
46. Rubia, K., Halari, R., Smith, A., Mohammed, M., Scott, S., & Brammer, M.J. (2009b). Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50*, 669-678.
47. Rubia, K., Halari, R., Smith, A., Mohammed, M., Scott, S., Giampetro, V., Taylor, E., & Brammer, M.J. (2008). Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 889-897.
48. Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, M., Scott, S., & Brammer, M. J. (2010). Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *Human Brain Mapping*, *31*, 1823-1833.
49. Raaijmakers, M.A.J., Smidts, D.P., Sergeant, J.A., Maassen, G.H., Posthumus, J.A., van Engeland, H., & Matthys, W. (2008). Executive functions in preschool children with aggressive behavior: Impairments in inhibitory control. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*, 1097-1107.
50. Schoemaker, K., Bunte, T., Wiebe, S.A., Espy, K.A., Dekovic, & Matthys, W. (2011). Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (in druk).
51. Shaw, D.S., Lacourse, E., & Nagin, D.S. (2005). Developmental trajectories of conduct problems and hyperactivity from ages 2 to 10. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*, 931-942.
52. De Wied, M., Boxtel, A.V., Posthumus, J.A., Goudena, P.P., & Matthys, W. (2009). Facial EMG and heart rate responses to emotion-inducing film clips in boys with disruptive behaviour disorders. *Psychophysiology*, *46*, 996-1004.
53. De Wied, M., van Boxtel, A., Matthys, W., & Meeus, W. (2011). Verbal, facial and autonomic responses to empathy-eliciting film clips by disruptive male adolescents with high versus low callous-unemotional traits. *Journal of Abnormal Child Psychology* (in press).
54. Deschamps, H., Schutte, I., Kenemans, J.L., Matthys, W., Schutter, D.J.L.G. (2011). Electromyographic responses to emotional expressions in 6-7 year olds: A feasibility study. (ingediend).
55. Egger, H. L. & Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*, 313-337.
56. Greenhill, L., Kollins, S., Abikoff, H., McCracken, J., Riddle, M., Swanson, J., McGough, J., Wigal, S., Vitiello, B., Skrobala, A., Posner, K., Ghuman, J., Cunningham, C., Davies, M., Chuang, S., & Cooper, T. (2006). Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*, 1284-93.
57. Ghuman, J. K., Riddle, M. A., Vitiello, B., Greenhill, L. L., Chuang, S. Z., Wigal, S. B., Kollins, S. H., Abikoff, H. B., McCracken, J. T., Kastelic, E., Scharko, A. M., McGough, J. J., Murray, D. W., Evans, L., Swanson, J. M., Wigal, T., Posner, K., Cunningham, C., Davies, M., & Skrobala, A. M. (2007). Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *17*, 563-579.
58. Webster-Stratton, C., & Reid, M. J. (2003). The Incredible Years Parents, Teachers, and Children Training Series: A multifaceted treatment approach for young children with conduct problems. In A. E. Kazdin & J. R. Weisz (Eds.), *Evidence-based psychotherapies for children and adolescents* (pp. 224-240). New York: Guilford.

59. Posthumus, J.A., Raaijmakers, M.A.J., Maassen, G.H., van Engeland, H., & Matthys, W. (2011). Sustained effects of Incredible Years as a preventive intervention in preschool children with conduct problems. *Journal of Abnormal Child Psychology* (in press).
60. Matthys, W. (2011). *Gedragstoornissen bij kinderen: Diagnostiek en behandeling voor de professional*. Amsterdam: Hogrefe.
61. Keenan, K., Wakschlag, L. S., Danis, B., Hill, C., Humphries, M., Duax, J., & Donald, R. (2007). Further evidence of the reliability and validity of DSM-IV ODD and CD in preschool children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*, 457-468.
62. Wakschlag, L. S., Hill, C., Carter, A. S., Danis, B., Egger, H. L., Keenan, , Cicchetti, D., Maskowitz, K., Burns, J., & Briggs-Gowan, M. J. (2008). Observational assessment of preschool disruptive behaviour, Part I: Reliability of the Disruptive Behavior Diagnostic Observation Schedule (DB-DOS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*, 622-631.
63. Wakschlag, L. S., Briggs-Gowan, M. J., Hill, C., Danis, B., Leventhal, B. L., Keenan, K., Egger, H. L., Cicchetti, D., Burns, J., & Carter, A. S. (2008). Observational assessment of preschool disruptive behaviour, Part II: Validity of the Disruptive Behavior Diagnostic Schedule (DB-DOS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*, 632-641.
64. Bunte, T.L., Laschen, S., Schoemaker, K., Hessen, D.J., van der Heijden, P.G.M., & Matthys, W. (2011). Clinical usefulness of the Disruptive Behavior Diagnostic Observation Schedule (DB-DOS) in preschool children. (ingediend).
65. Reid, J. B., Patterson, G. R., & Snyder, J. (2002). *Antisocial behavior in children and adolescents. A developmental analysis and model of intervention*. Washington: American Psychological Association.
66. Orobio de Castro, B., Veerman, J.W., Koops, W., Bosch, J.D., Monshouwer, H.J. (2002). Hostile attribution of intent and aggressive behavior: a meta-analysis. *Child Development*, *73*, 916-934.
67. Matthys, W., Cuperus, J. & Van Engeland, H. (1999). Deficient social problem-solving in boys with ODD/CD, with ADHD, and with both disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *38*, 311-321.
68. Matthys, W. & Lochman, J.E. (2010). *Oppositional defiant disorder and conduct disorder in childhood*. Chichester: Wiley-Blackwell.
69. Albrecht, G., Leeuwen, E. van, & Tjaden, J. (2010). *PMTO handleiding voor therapeuten* (versie 3.0). Duivendrecht: PI Research.
70. Pereplechikova, F., Treat, T.A., & Kazdin, A.E. (2007). Treatment integrity in psychotherapy research: Analysis of the studies and examination of the associated factors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *75*, 829-841.
71. McCart, M.,R., Priester, P.E., Davies, W.H., & Azen, R. (2006). Differential effectiveness of behavioral parent-training and cognitive-behavioral therapy for antisocial youth: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*, 527-543.
72. Van de Wiel, N.M.H., Hoppe, A., & Matthys, W. (2005). *Minder boos en opstandig: Een gedragstherapeutisch programma voor kinderen met disruptieve gedragsstoornissen en hun ouders*. Alkmaar: Buro Extern.
73. Van de Wiel, N.M.H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P.T., Maassen, G.H., Lochman, J.E., & van Engeland, H. (2007). The effectiveness of an experimental treatment when compared with care as usual depends on the type of care as usual. *Behavior Modification*, *31*, 298-312.

74. Zonneville-Bender, M.J.S., Matthys, W., van de Wiel, N.M.H., & Lochman, J. (2007). Preventive effects of treatment of DBD in middle childhood on substance use and delinquent behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 33-39.
75. De Pagter, J., Stallen, E., & Matthys, W. (2008). Schoolbegeleiding en de kinder- en jeugdpsychiatrie: geïntegreerde zorg. *Kind en Adolescent Praktijk*, 7, 12-19.
76. Kellam, S.G., Ling, X., Merisca, R., Brown, C.H., & Ialongo, N. (1998). The effect of the level of aggression in the first grade classroom on the course and malleability of aggressive behaviour into middle childhood. *Development and Psychopathology*, 10, 165-185.
77. Hulac, D., Terell, J., Vining, O., & Bernstein, J. (2011). *Behavioral interventions in schools*. New York: Routledge.
78. Langley, K., Heron, J., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., & Thapar, A. (2010). Genotype link with extreme antisocial behavior. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1317-1323.
79. Met dank aan Dennis Schutter voor zijn commentaar op een eerdere versie.