

Risicofactoren voor psychische problemen en mogelijke interventies in de jonge jaren: Nederlands cohortonderzoek

M.E. Koopman-Verhoeff, P.W. Jansen, D.I. Boomsma, S. Branje, A.J. Oldehinkel, M.H.J. Hillegers

Achtergrond De etiologie van psychiatrische stoornissen is multifactorieel.

Doel Bespreken van factoren tijdens de zwangerschap en vroege kindertijd die bijdragen aan de ontwikkeling van psychische problemen.

Methode Overzicht van de bevindingen van vier grote Nederlandse kindercohorten.

Resultaten In plaats van op geïsoleerde risicofactoren is het belangrijk te focussen op het grotere geheel en op de samenhang van risico en veerkracht. Prenatale stress, gezinsfunctioneren en psychische problemen representeren een multifactorieel, multicausaal probleem en vroege interventies zijn gewenst, gericht op (aanstaande) ouders en kind.

Conclusie De bevindingen van de cohortonderzoeken kunnen als aangrijpingspunten dienen voor vervolgonderzoek, preventie en interventie.

De hypothese over de *developmental origins of health and disease (DOHaD)* stelt dat blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren tijdens kritische ontwikkelingsperiodes in de prenatale fase en vroege kindertijd belangrijke korte- en langetermijengevolgen kan hebben voor de gezondheid van kinderen (Barker 2007). In dit artikel besteden we aandacht aan bevindingen uit vier grote, Nederlandse kindercohorten:

- Generation R;
- Nederlands Tweeling Register (NTR);
- Research on Adolescent Development And Relationships (RADAR);
- Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS).

Bij deze cohortonderzoeken heeft men risicofactoren tijdens de zwangerschap en kindertijd (basisschoolleeftijd) onderzocht in relatie tot latere psychische aandoeningen. Op basis van deze bevindingen dragen we aanknopingspunten aan vanuit het concept 'proactieve psychiatrie' (zie redactioneel van Beekman e.a. in dit nummer). Vanuit een proactieve houding ligt de focus op vroeg-identificatie, preventie en vroeg-interventie, in plaats van behandelen wanneer er al psychiatrische klachten zijn ontstaan.

Risicofactoren gedurende de zwangerschap

Hoewel al langere tijd bekend was dat middelengebruik tijdens de zwangerschap een belangrijke risicofactor is voor latere gezondheidsproblemen van kinderen, toonde recent onderzoek aan dat zowel sporadisch cannabisgebruik (prevalentie ~5%) als roken gedurende de zwangerschap (~20%) geassocieerd is met negatieve psychische uitkomsten bij kinderen, zoals externaliserende gedragsproblemen (Dolan e.a. 2016; El Marroun e.a. 2018), concentratieproblemen (Lehn e.a. 2007; El Marroun e.a. 2018) en psychotische ervaringen (Bolhuis e.a. 2018). Waar de associaties met roken tijdens de zwangerschap causaliteit suggereren (van Baal & Boomsma 1998; Dolan e.a. 2016), zijn de gevonden associaties in de cannabisstudies niet causaal.

Aangezien ook cannabisgebruik van de vader tijdens de foetale periode geassocieerd is met latere gedragsproblematiek (El Marroun e.a. 2018), lijken bevindingen voor cannabisgebruik verklaard te kunnen worden door omgevings- en genetische factoren. Zo zijn er positieve genetische correlaties gevonden voor cannabisgebruik met ADHD (Minică e.a. 2018; Pasman e.a. 2018): ouders met een hoger genetisch risico op cannabisgebruik, hebben ook een hoger risico op ADHD en kunnen dit doorgeven aan hun kinderen.

AUTEURS

M. Elisabeth Koopman-Verhoeff, kinderpsycholoog en klinisch epidemioloog, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam en Generation R Studie groep, Erasmus MC, Rotterdam.

Pauline W. Jansen, hoogleraar Developmental Psychopathology, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam, Generation R Studiegroep, Erasmus MC, Rotterdam en Department of Psychology, Education and Child Studies, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Dorret I. Boomsma, hoogleraar Biologische Psychologie, Vrije Universiteit Amsterdam.

Susan Branje, hoogleraar Ontwikkeling en opvoeding in de adolescentie, Utrecht Universiteit.

Albertine J. Oldehinkel, hoogleraar Levensloop-epidemiologie van veelvoorkomende psychiatrische stoornissen, Rijksuniversiteit en UMC Groningen.

Manon H.J. Hillegers, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, en Generation R Studiegroep, Erasmus MC, Rotterdam. Namens het Consortium on Individual Development (CID).

Correspondentieadres

Prof. dr. M.H.J. Hillegers, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, kamer KP-2822/24, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam.

E-mail: m.hillegers@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-6-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(2):107-110

Een tweede groep van risicofactoren vormen ouderlijke stress en psychische aandoeningen gedurende de zwangerschap: beide zijn geassocieerd met latere gedrags- en emotionele problemen (Velders e.a. 2011; Rijlaarsdam e.a. 2017) en een lager non-verbaal IQ in de kindertijd (Henrichs e.a. 2011). Bovendien laten kinderen van moeders met stress tijdens de zwangerschap een verhoogde activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as zien gedurende de schoolleeftijd (Molenaar e.a. 2019) en in de adolescentie (Bosch e.a. 2012). Mogelijk is verhoogde HPA-asactiviteit een verklarend mechanisme voor de link tussen prenatale blootstelling aan stress en latere psychische problemen (Molenaar e.a. 2019). Andere verklaringen liggen mogelijk in verminderde foetale groei en hersenontwikkeling (Henrichs e.a. 2010; El Marroun e.a. 2016).

Als andere prenatale risicofactor komt leeftijd van ouders naar voren. De vier Nederlandse cohorten laten zien dat een jongere leeftijd van ouders samenhangt met externaliserende gedragsproblemen (Zondervan-Zwijnenburg e.a. 2019), aandachtsproblemen en een lager IQ van kinderen (Veldkamp e.a. 2020). Dat de resultaten deels werden verklaard door sociaal-economische status (SES) wijst erop dat mannen en vrouwen met een laag opleidingsniveau en weinig financiële middelen vaker op relatief jonge leeftijd kinderen krijgen, terwijl kinderen met deze achtergrond ook relatief vaak problemen hebben. Een andere mogelijke verklaring is

dat oudere ouders beter ontwikkelde opvoedingsstrategieën, meer geduld en meer levenswijsheid hebben; toekomstig onderzoek moet dit uitwijzen.

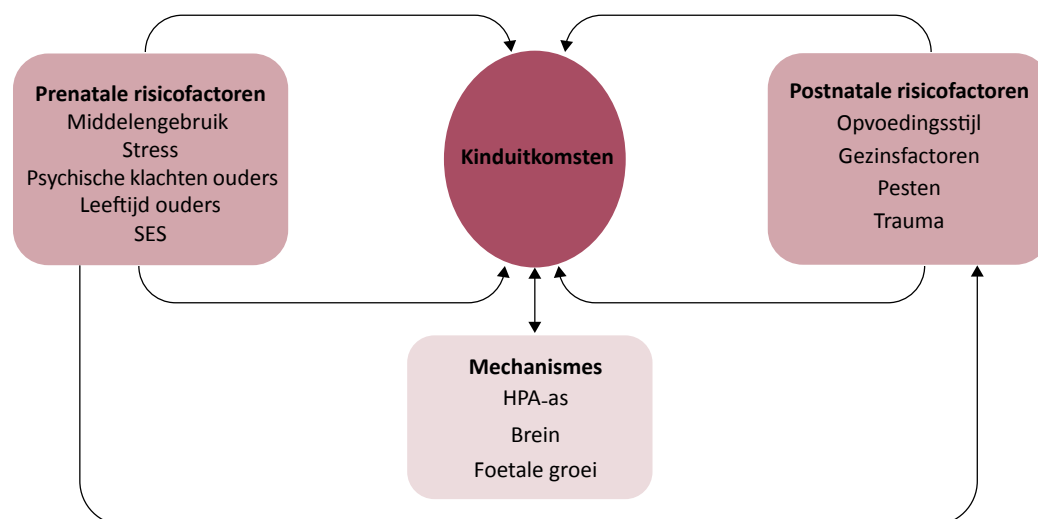
Risicofactoren in de kindertijd (0-12 jaar)

De vier Nederlandse cohorten hebben meerdere factoren in de vroege kindertijd geïdentificeerd die samenhangen met latere psychische problemen. Allereerst zijn opvoedings- en ouderschapsstijlen, zoals vijandig, afwijzend en niet-sensitief ouderschap, geassocieerd met hechtingsproblematiek, emotionele en gedragsproblemen en subtiele afwijkingen in de hersenontwikkeling (Oldehinkel e.a. 2006; Veenstra e.a. 2006; Velders e.a. 2011; Thijssen e.a. 2017). Onveilig gehechte kinderen hebben vaak hogere waarden van het stresshormoon cortisol (Luijk e.a. 2010) en laten meer gedrags- en emotionele problemen zien (Tharner e.a. 2012).

Kinderen van ouders met een depressie laten relatief vaker onveilige hechtingsrelaties (Luijk e.a. 2010) en meer emotionele problemen zien (Bouma e.a. 2008). Deze ouders hebben ook vaker traumatische ervaringen en mishandeling in hun eigen jeugd meemaakt (Rijlaarsdam e.a. 2014), wat zich kan vertalen in bepaalde opvoedingsstrategieën of psychische problemen.

Psychische problemen van de ouders en een lage SES gaan vaak samen met ongestructureerde gezinsomstandigheden die ook weer een risicofactor voor negatieve

Figuur 1. Overzicht van geïdentificeerde risicofactoren die handvatten bieden in de proactieve psychiatrie



kinduitkomsten vormen. Zo is gebrek aan stabiliteit, structuur en routines geassocieerd met slaapproblemen (Koopman-Verhoeff e.a. 2019), in- en externaliserende gedragsproblematiek (Bakker e.a. 2011; Rijlaarsdam e.a. 2016; Wesseldijk e.a. 2016). Bovendien is het ontbreken van stimulatie (bijvoorbeeld weinig educatief speelgoed) geassocieerd met internaliserend probleemgedrag, zelfs wanneer er gecorrigeerd wordt voor SES en ouderlijke psychische problemen (Rijlaarsdam e.a. 2013). Ook hier spelen uiteraard vragen over causale mechanismes: ouders met psychische problemen zullen zowel genetische aanleg als een bepaald opvoedingsklimaat doorgeven aan hun kinderen.

Behalve met deze gezinsomstandigheden hangen pestervaringen van kinderen sterk samen met latere gedragsproblemen (Veenstra e.a. 2005), veranderde DNA-methylatiepatronen (Mulder e.a. 2020) en het hebben van een dikkere hersenschors, met name het deel dat betrokken is bij gezichtsherkenning (Muetzel e.a. 2019). Gepest worden geldt als zeer traumatisch met langdurige gevolgen, inclusief een verhoogd risico op suicide (Herba e.a. 2008).

Ook het doormaken van andere traumatische levensgebeurtenissen tijdens de vroege kindertijd kan langdurige gevolgen hebben. Zo hebben kinderen die een traumatische levensgebeurtenis meemaken, zoals het overlijden van een ouder of (seksuele) mishandeling, vaker depressieve symptomen in de adolescentie (Bosch e.a. 2012; Oldehinkel e.a. 2014; Dunn e.a. 2020), waarbij vooral kinderen in de leeftijd tot 3 jaar extra kwetsbaar voor seksuele en fysieke mishandeling lijken te zijn (Dunn e.a. 2020).

Hoe nu verder?

De Nederlandse populatiecohorten laten zien dat diverse vroege factoren tijdens de zwangerschap en vroege kindertijd gezamenlijk bijdragen aan de ontwikkeling van

psychische problemen (voor een schematisch overzicht zie **figuur 1**). Hoewel deze lijst niet compleet is, is het belangrijk voor zorgprofessionals, beleidsmakers en de maatschappij om zich bewust te zijn van de impact van deze factoren, om hiermee risicogroepen te identificeren en zo vroeg mogelijk in het leven van deze kinderen te interveniëren. Denk hierbij aan het ontwikkelen van een algoritme met weging van de verschillende determinanten van risico om een inschatting te kunnen maken van het risico op een ongunstige ontwikkeling (een 'risk estimator').

Dit soort screeningsinstrumenten zijn al ontwikkeld voor kindermishandeling, bijvoorbeeld de *California Family Risk Assessment* (Johnson 2011). Deze screeningsinstrumenten zouden moeten worden uitgebreid om naast kindermishandeling ook het risico op een zorgelijke ontwikkeling sneller in kaart te brengen. Sommige determinanten zijn moeilijk te veranderen (leeftijd van ouders of SES), maar kunnen bijdragen aan deze 'risk estimator' en een reden zijn om een gezin extra te monitoren.

Waar nu de focus vaak op een of meerdere geïsoleerde risicofactoren ligt, is het belangrijk dat we ons op het grotere geheel en de samenhang van risico en veerkracht gaan richten. Alles wijst erop dat prenatale stress, gezinsfunctioneren en psychische problemen een multifactorieel, multicausaal probleem representeren en dat we interventies zo vroeg mogelijk moeten aanbieden, gericht op (aanstaande) ouders en kind.

Vervolgonderzoek moet zich onder meer richten op de ontwikkeling en evaluatie van een instrument om de complexiteit en accumulatie van risico en beschermende factoren gewogen in kaart te brengen. In de nabije toekomst verwachten we dat het mogelijk zal zijn om ook genetisch risico, en misschien epigenetische risicoprofielen die zowel genetisch als omgevingsrisico kunnen representeren, op te nemen in dergelijke taxa-

tie-instrumenten. Op basis van deze profielen kunnen we proactief aan preventie en vroege identificatie bijdragen om kinderen en hun ouders tijdig de juiste hulp bieden.

LITERATUUR

- Bakker MP, Ormel J, Verhulst FC, Oldehinkel AJ. Adolescent family adversity and mental health problems: the role of adaptive self-regulation capacities. The TRAILS Study. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39: 341-50.
- Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412-7.
- Beekman ATF, Hillegers MHJ, De Backer L, Popma A, Dom G. Proactieve psychiatrie. *Tijdschr Psychiatr* 2021; 63: 97-9.
- Bosch NM, Riese H, Reijneveld SA, Bakker MP, Verhulst FC, Ormel J, e.a. Timing matters: Long term effects of adversities from prenatal period up to adolescence on adolescents' cortisol stress response. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1439-47.
- Bouma EMC, Ormel J, Verhulst FC, Oldehinkel AJ. Stressful life events and depressive problems in early adolescent boys and girls: The influence of parental depression, temperament and family environment. *J Affect Disord* 2008; 105: 185-93.
- Dolan CV, Geels L, Vink JM, van Beijsterveldt CEM, Neale MC, Bartels M, e.a. Testing causal effects of maternal smoking during pregnancy on offspring's externalizing and internalizing behavior. *Behav Genet* 2016; 46: 378-88.
- Dunn EC, Nishimi K, Neumann A, Renaud A, Cecil CAM, Susser ES, e.a. Time-dependent effects of exposure to physical and sexual violence on psychopathology symptoms in late childhood: in search of sensitive periods in development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 283-295.e284.
- El Marroun H, Tiemeier H, Muetzel RL, Thijssen S, van der Knaap NJF, Jaddoe VVW, e.a. Prenatal exposure to maternal and paternal depressive symptoms and brain morphology: A population-based prospective neuroimaging study in young children. *Depress Anx* 2016; 33: 658-66.
- Henrichs J, Schenk JJ, Kok R, Ftitch B, Schmidt HG, Hofman A, e.a. Parental family stress during pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The Generation R Study. *Early Child Res Q* 2011; 26: 332-43.
- Henrichs J, Schenk JJ, Roza SJ, van den Berg MP, Schmidt HG, Steegers EAP, e.a. Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: The Generation R Study. *Psychol Med* 2010; 40: 633-43.
- Herba CM, Ferdinand RF, Stijnen T, Veenstra R, Oldehinkel AJ, Ormel J, e.a. Victimization and suicide ideation in the TRAILS study: specific vulnerabilities of victims. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 867-76.
- Johnson WL. The validity and utility of the California Family Risk Assessment under practice conditions in the field: A prospective study. *Child Abuse Negl* 2011; 35: 18-28.
- Koopman-Verhoeff ME, Serdarevic F, Kocavska D, Bodrij FF, Mileva-Seitz VR, Reiss I, e.a. Preschool family irregularity and the development of sleep problems in childhood: a longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* 2019; 60: 857-65.
- Luijk MPCM, Saridjan N, Tharner A, van IJendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VVW, e.a. Attachment, depression, and cortisol: deviant patterns in insecure-resistant and disorganized infants. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 441-52.
- Minică CC, Verweij KJH, van der Most PJ, Mbarek H, Bernard M, van Eijk KR, e.a. Genome-wide association meta-analysis of age at first cannabis use. *Addiction* 2018; 113: 2073-86.
- Molenaar NM, Tiemeier H, van Rossum EFC, Hillegers MHJ, Bockting CLH, Hoogendijk WJG, e.a. Prenatal maternal psychopathology and stress and offspring HPA axis function at 6 years. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 99: 120-7.
- Muetzel RL, Mulder RH, Lamballais S, Cortes Hidalgo AP, Jansen P, Güroğlu B, e.a. Frequent bullying involvement and brain morphology in children. *Front Psychiatry* 2019; 10: 696.
- Mulder RH, Walton E, Neumann A, Houtepen LC, Felix JF, Bakermans-Kranenburg MJ, e.a. Epigenomics of being bullied: changes in DNA methylation following bullying exposure. *Epigenetics* 2020; 15: 750-64.
- Oldehinkel AJ, Ormel J, Verhulst FC, Nederhof E. Childhood adversities and adolescent depression: A matter of both risk and resilience. *Dev Psychopathol* 2014; 26: 1067-75.
- Oldehinkel AJ, Veenstra R, Ormel J, De Winter AF, Verhulst FC. Temperament, parenting, and depressive symptoms in a population sample of preadolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 684-95.
- Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, e.a. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nature neuroscience* 2018; 21: 1161-70.
- Rijlaarsdam J, Stevens GWJM, Jansen PW, Ringoot AP, Jaddoe VVW, Hofman A, e.a. Maternal childhood maltreatment and offspring emotional and behavioral problems: maternal and paternal mechanisms of risk transmission. *Child Maltreat* 2014; 19: 67-78.
- Rijlaarsdam J, Stevens GWJM, van der Ende J, Hofman A, Jaddoe VVW, Mackenbach JP, e.a. Economic disadvantage and young children's emotional and behavioral problems: mechanisms of risk. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41: 125-37.
- Rijlaarsdam J, Tiemeier H, Ringoot AP, Ivanova MY, Jaddoe VVW, Verhulst FC, e.a. Early family regularity protects against later disruptive behavior. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25: 781-9.
- Rijlaarsdam J, van IJendoorn MH, Verhulst FC, Jaddoe VVW, Felix JF, Tiemeier H, e.a. Prenatal stress exposure, oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 genotype. *Autism Res* 2017; 10: 430-8.
- Tharner A, Luijk MPCM, van IJendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VVW, Hofman A, e.a. Infant attachment, parenting stress, and child emotional and behavioral problems at age 3 years. *Parent Sci Pract* 2012; 12: 261-81.
- Thijssen S, Muetzel RL, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VVW, Tiemeier H, Verhulst FC, e.a. Insensitive parenting may accelerate the development of the amygdala-medial prefrontal cortex circuit. *Dev Psychopathol* 2017; 29: 505-18.
- Veenstra R, Lindenberg S, Oldehinkel AJ, De Winter AF, Ormel J. Temperament, environment, and antisocial behavior in a population sample of preadolescent boys and girls. *Int J Behav Dev* 2006; 30: 422-32.
- Veenstra R, Lindenberg S, Oldehinkel AJ, De Winter AF, Verhulst FC, Ormel J. Bullying and victimization in elementary schools: a comparison of bullies, victims, bully/victims, and uninvolved preadolescents. *Dev Psychol* 2005; 41: 672-82.
- Velders FP, Dieleman G, Henrichs J, Jaddoe VVW, Hofman A, Verhulst FC, e.a. Prenatal and postnatal psychological symptoms of parents and family functioning: the impact on child emotional and behavioral problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 341-50.
- Veldkamp S, Zondervan-Zwijenburg M, Van Bergen E, Barzeva S, Tamayo Martinez N, Becht A, e.a. Parental age in relation to offspring's neurodevelopment. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2020; doi: 10.1080/15374416.2020.1756298.
- Wesseldijk LW, Dieleman GC, Lindauer RJL, Bartels M, Willemsen G, Hudziak JJ, e.a. Spousal resemblance in psychopathology: A comparison of parents of children with and without psychopathology. *Eur Psychiatry* 2016; 34: 49-55.
- Zondervan-Zwijenburg MAJ, Veldkamp SAM, Neumann A, Barzeva SA, Nelemans SA, van Beijsterveldt CEM, e.a. Parental age and offspring childhood mental health: a multi-cohort, population-based investigation. *Child Dev* 2019; 91: 964-82.