

Disruptieve gedragsproblemen op de kinderleeftijd: studies naar fenotypische heterogeniteit en neurobiologie in de Generation R Studie¹

K. BOLHUIS, H. TIEMEIER

- ACHTERGROND** Disruptieve gedragsproblemen op de kinderleeftijd zijn sterk voorspellend voor fysieke en geestelijke gezondheidsproblemen en criminaliteit. Een beter begrip van hoe kinderen met disruptieve gedragsproblemen zich ontwikkelen kan ons helpen latere ernstige psychische aandoeningen te begrijpen.
- DOEL** Inzichten verkrijgen in de neurologische ontwikkeling van kinderen met disruptieve gedragsproblemen. Hierbij richtten we ons op de fenotypische heterogeniteit en onderliggende neurobiologische achtergronden van disruptieve gedragsproblemen.
- METHODE** Alle onderzoeken beschreven in dit proefschriftartikel waren ingebed in de Generation R Studie, een prospectief population-based geboortecohort uit Rotterdam. Data werden onder andere verzameld middels multi-informantvragenlijsten en beeldvormend MRI-breinonderzoek.
- RESULTATEN** Empirisch verkregen dimensies van disruptieve gedragsproblemen waren oppositioneel/ ongehoorzaam gedrag, fysieke agressie, prikkelbaarheid en delinquent gedrag. Minder microstructuur van de witte stofbanen was gerelateerd aan delinquent gedrag, als rekening gehouden werd met het multidimensionele karakter van disruptieve gedragsproblemen. Kille-ongevoelige trekken werden gekarakteriseerd door wijdverspreide macro- en microstructurele verschillen in de hersenen.
- CONCLUSIE** Deze onderzoeken laten zien dat disruptieve gedragsproblemen op de kinderleeftijd het best geconceptualiseerd kunnen worden als een complex, multidimensioneel fenotype. Rekening houden met deze multidimensionele heterogeniteit biedt aanknopingspunten voor het vinden van de onderliggende neurobiologische mechanismen. Aangezien disruptieve gedragsproblemen voorspellend zijn voor latere ernstige psychische aandoeningen, is een neuro-ontwikkelingsperspectief op deze gedragsproblemen onontbeerlijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)12, 1049-1058

TREFWOORDEN epidemiologie, gedragsproblemen, kinderpsychiatrie, MRI, prospectief



ARTIKEL



Disruptieve gedragsproblemen zijn de meest voorkomende reden voor verwijzing naar kinder- en jeugdpsychiatrie (Peterson e.a. 1996), en kunnen veel verschillende presentatievormen aannemen. Kinderen met disruptieve gedragsproblemen hebben een grote impact op de maat-

schappij door bijvoorbeeld contact met justitie en een verhoogd gebruik van gezondheidszorg en sociale voorzieningen (Rivenbark e.a. 2018). Prospectieve *population-based* studies waarbij men kinderen tot in de volwassenheid heeft gevolgd, laten zien dat 50-70% van de volwassenen

met een psychiatrische stoornis ook een stoornis had in de jeugd (Kessler e.a. 2005; Copeland e.a. 2011; 2013), en het gaat hier veelal om externaliserende gedragsstoornissen. Zodoende hebben meerdere onderzoekers de afgelopen decennia gepoogd om potentiële risicofactoren voor disruptieve gedragsproblemen in de kindertijd te vinden. Echter, de resultaten betreffende de etiologie, en met name de neurobiologische etiologie, van disruptieve gedragsproblemen van kinderen zijn niet eenduidig. De heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen van de kindertijd lijkt hier een belangrijke rol in te spelen in de bestaande onduidelijkheid in de literatuur.

Bredere onderzoeksmethoden

In recente studies benadrukt men het belang van: a. het conceptualiseren van disruptieve gedragsproblemen voorbij (historisch gedefinieerde) klinische categorieën, b. het bestuderen van de geestelijke gezondheid vanuit een levensloopperspectief, en c. het gebruikmaken van aanvullende onderzoeksmethodes naar geestelijke gezondheid (Insel e.a. 2010; Blair e.a. 2014).

Disruptieve gedragsproblemen kunnen we plaatsen in een continuüm van ernst: de meeste kinderen hebben geen of weinig symptomen, terwijl andere meer problemen onderkennen. Deze laatste groep van kinderen zou kunnen voldoen aan criteria van een klinische diagnose, terwijl sommige kinderen niet aan deze criteria voldoen alhoewel ze wel subklinisch beperkende symptomen laten zien. Met het bestuderen van deze subklinische symptomen in de algemene populatie omzeilt men selectiebias, die inherent is aan het onderzoeken van klinisch geïncludeerde individuen. Dit is een belangrijk punt dat we niet moeten onderschatten aangezien belangrijke informatie over het bredere spectrum van emoties en gedrag van kinderen verloren gaat wanneer onderzoek zich slechts richt op de kinderen die voldoen aan arbitraire diagnostische criteria.

Nieuwe diagnostische criteria

Met de totstandkoming van de DSM-5 en ICD-11 zijn er enkele veranderingen doorgevoerd in de diagnostische criteria voor oppositionele-opstandige stoornis (*oppositional defiant disorder*; ODD) en normoverschrijdend-gedragsstoornis (*conduct disorder*; CD). Er kan nu bijvoorbeeld gespecificeerd worden of beperkte prosociale emoties, of kille-ongevoelige trekken, gelijktijdig voorkomen met CD of dat de aanvang van de symptomen voor het tiende levensjaar was. Beide criteria wijzen op een slechtere prognose (Moffitt 1993; Viding & McCrory 2018). Een andere belangrijke verandering betreft de mogelijkheid om te differentiëren tussen de prikkelbare en oppositionele ODD-subtypes (Vidal-Ribas e.a. 2016). Deze hetero-

AUTEURS

KOEN BOLHUIS, postdoctoraal onderzoeker, Erasmus MC, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/Psychologie, en aios, Amsterdam UMC, locatie AMC, afd. Psychiatrie.

HENNING TIEMEIER, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, Erasmus MC, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/Psychologie, en Harvard University T.H. Chan School of Public Health, professor of Maternal and Child Health, Department of Social and Behavioral Sciences, Boston.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Koen Bolhuis.

E-mail: k.bolhuis@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-5-2020.

geniteit van ODD- en CD-symptomen is echter niet onderzocht buiten a priori gedefinieerde diagnostische criteria, wat onze huidige diagnostische classificatieschema's zou kunnen versterken met een empirische onderbouwing. Maar belangrijker nog is dat men in slechts enkele studies de neurobiologische mechanismen van disruptieve gedragsproblemen van de kinderleeftijd heeft gepoogd te onderzoeken door gelijktijdig rekening te houden met de heterogeniteit van deze symptomen.

Gedragsstoornissen in relatie tot hersenstructuur

Eerder meta-analytisch onderzoek heeft laten zien dat kinderen en adolescenten met een diagnose van disruptieve gedragsstoornissen lagere volumes hebben van de insula, amygdala, frontale en temporale hersenregio's (Rogers & De Brito 2016). Deze hersenstructuren zijn belangrijk in de verwerking van beloning, emotieregulatie en gedragsinhibitie.

In de context van disruptieve gedragsproblemen op de kinderleeftijd zijn structurele wittestofnetwerken zelden de focus van onderzoek geweest. Wittestofbanen verzorgen hogesnelheidstransmissie van neuronale signalen tussen grijzestofgebieden, en verstoringen in witte stof worden verantwoordelijk gehouden voor verminderde communicatie tussen hersengebieden.

Het is niet goed bekend hoe wittestofnetwerken in verband staan tot disruptieve gedragsproblemen, gezien de tegenstrijdige onderzoeksresultaten (Waller e.a. 2017). Het wordt aangenomen dat de heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen (zoals fysieke agressie en prikkelbaarheid) bijdragen aan deze tegenstrijdige resultaten (Blair e.a. 2014).

Bovendien is er nog weinig bekend over de neurobiologie van kille-ongevoelige trekken op de kinderleeftijd. Kille-ongevoelige trekken beschrijven een constellatie van gedragingen zoals het gebrek aan berouw, vlak affect en een kil gebrek aan empathie, en vormen een belangrijke risicomarker voor antisociaal gedrag (Hare & Neumann 2008).

Op de kinderleeftijd worden kille-ongevoelige trekken gedefinieerd als onderdeel van een breder syndroom van psychopathische trekken, die door de DSM-5 geoperationaliseerd worden met de specificatie 'met lage prosociale emoties'. Deze specificatie is belangrijk in de diagnostiek omdat de aanwezigheid ervan een ernstiger en chronischer patroon van antisociaal gedrag kenmerkt met een deels specifieke etiologie (Viding & McCrory 2018). Bovendien zijn kille-ongevoelige trekken specifiek voorspellend voor bijvoorbeeld antisociale persoonlijkheidsstoornis, criminaliteit en middelenmisbruik (Blair e.a. 2014).

Zodoende vormen kille-ongevoelige trekken op de kinderleeftijd een belangrijke focus voor onderzoek naar de etiologie (Wakschlag e.a. 2018). Echter, de meeste onderzoeken waren gebaseerd op kleine, geselecteerde steekproeven waardoor het onduidelijk blijft in welke hoedanigheid hersenstructuurverschillen generaliseren naar de algemene pediatrische populatie.

In het proefschrift waar dit artikel op gebaseerd is, was het ons doel om de heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen en kille-ongevoelige trekken van de kinderleeftijd te bestuderen, die we vervolgens verder onderzochten in relatie tot hersenstructuur.

METHODE

Populatie

Alle beschreven studies maakten onderdeel uit van de Generation R Studie, een prospectief bevolkingscohort in Rotterdam (Kooijman e.a. 2016). Het voornaamste doel van de Generation R Studie is het identificeren van genetische en vroege omgevingsfactoren die van invloed zijn op gezondheid, ziekte en ontwikkeling van moeder en kind. Alle zwangere vrouwen die in de stad Rotterdam woonden met een verwachte bevaldatum in 2002-2006 kwamen in aanmerking voor inclusie. Op de gemiddelde kinderleeftijd van 6 en 10 jaar vonden onderzoeken plaats door middel van uitgebreide cognitieve en gedragsmatige onderzoeken en vragenlijsten. Deze kinderen werden ook uitgenodigd om mee te doen aan het grootschalige neuroimagingonderzoek van Generation R, en uiteindelijk hadden 4087 kinderen deelgenomen aan dit hersen-MRI-onderzoek (White e.a. 2018).

Metingen

GEDRAG

Disruptieve gedragsproblemen werden gemeten met de door de moeder gerapporteerde *Child Behavior Checklist* (CBCL), een internationaal veelgebruikte en gevalideerde vragenlijst over emoties en gedrag van kinderen. De CBCL meet probleemgedrag op een continue schaal en eerder onderzoek heeft aangetoond dat de CBCL een effectieve methode is om een mogelijke aanwezigheid van klinische disruptieve gedragsstoornissen zoals ODD en CD te voorspellen (Hudziak e.a. 2004).

Kille-ongevoelige trekken werden gemeten met een door de moeder gerapporteerde vragenlijst toen de kinderen gemiddeld 10 jaar oud waren. Er werd gebruikgemaakt van een korte gevalideerde vragenlijst gebaseerd op de *Youth Self-Report* en de *Inventory for Callous-Unemotional Traits*. Eerder werk heeft laten zien dat deze vragenlijst betrouwbaar en op volledige wijze kille-ongevoelige trekken op een dimensionele schaal meet (Pardini e.a. 2006) en voorspellend is voor antisociale trekken op de volwassen leeftijd (Pardini & Loeber 2008).

NEURO-IMAGING

Voordat de kinderen een hersen-MRI kregen, werden ze uitgenodigd om deel te nemen aan een *mock*sessie om te wennen aan de procedure. Indien een kind te angstig was om door te gaan met de procedure, werd deze onderbroken. Structurele MRI werd gebruikt om hersenstructuur in kaart te brengen, gebruikmakend van volumetrische indices en *whole-brain* analyses. Wittestofconnectiviteit werd gemeten middels *diffusion tensor imaging* (DTI), en gebruikte indices waren fractionele anisotropie (FA) en *mean diffusivity* (MD). Een af- of toename van deze parameters duidt verminderde wittestofintegriteit aan. Meer informatie over de procedure, MRI-sequenties en kwaliteitscontroles is elders beschreven (White e.a. 2018).

Statistische analyses

Voor de eerste studie hebben we de multidimensionaliteit van disruptieve gedragsproblemen onderzocht buiten a priori gedefinieerde diagnostische criteria, oftewel over het bredere spectrum van disruptieve gedragsproblemen. Wij onderzochten: a. de aanwezigheid van dimensies en afzonderlijke subgroepen van disruptieve gedragsproblemen van de kinderleeftijd, en b. de crosssectionele en longitudinale verbanden tussen deze symptoomclusters.

Om dit te onderzoeken werd er gebruikgemaakt van *factor mixture models*, een statistische methode waarmee men de latente onderliggende structuur van geobserveerde data modelleert. Met deze modellen onderzoekt men of de data

het best verklaard kunnen worden vanuit continue dimensies of afzonderlijke categorische subgroepen, of een combinaties van dimensies en subgroepen (Lubke & Miller 2015). Deze modellen werden toegepast op data van de Generation R Studie op de leeftijden 6 jaar (n = 6209) en tien jaar (n = 4724). Onafhankelijke replicatie werd gezocht in twee bevolkingscohorten (Nederlands Tweelingregisters; n = 4402, en Swedish Child and Adolescent Twin Study; n = 1089) en een klinische populatie (n = 1933). In alle cohorten werden disruptieve gedragsproblemen gemeten middels de door de moeder gerapporteerde CBCL. In de daaropvolgende studie werden deze analysestappen voortgezet in de context van wittestofmicrostructuur. De analytische methodes die werden toegepast waren *structural equation modelling* en factoranalyse. Hierbij onderzochten we of globale DTI-maten geassocieerd waren met dimensies van disruptieve gedragsproblemen, gemeten met de CBCL, onderwijl rekening houdend met de onderlinge correlaties tussen deze dimensies.

Vervolgens werden er afzonderlijke analyses uitgevoerd tussen specifieke wittestofbanen (zoals de uncinatus) en dimensies van disruptieve gedragsproblemen. Deze analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit van het kind en opleidingsniveau van de moeder, en in een sensitiviteitsanalyse werd er bovendien gecorrigeerd voor (non-verbale) IQ-scores. De analyses werden uitgevoerd middels Lavaan in R.

In de tweede neuro-imagingstudie onderzochten we de relatie van morfologische hersenstructuur en wittestofmicrostructuur met kille-ongevoelige trekken. Deze analyses

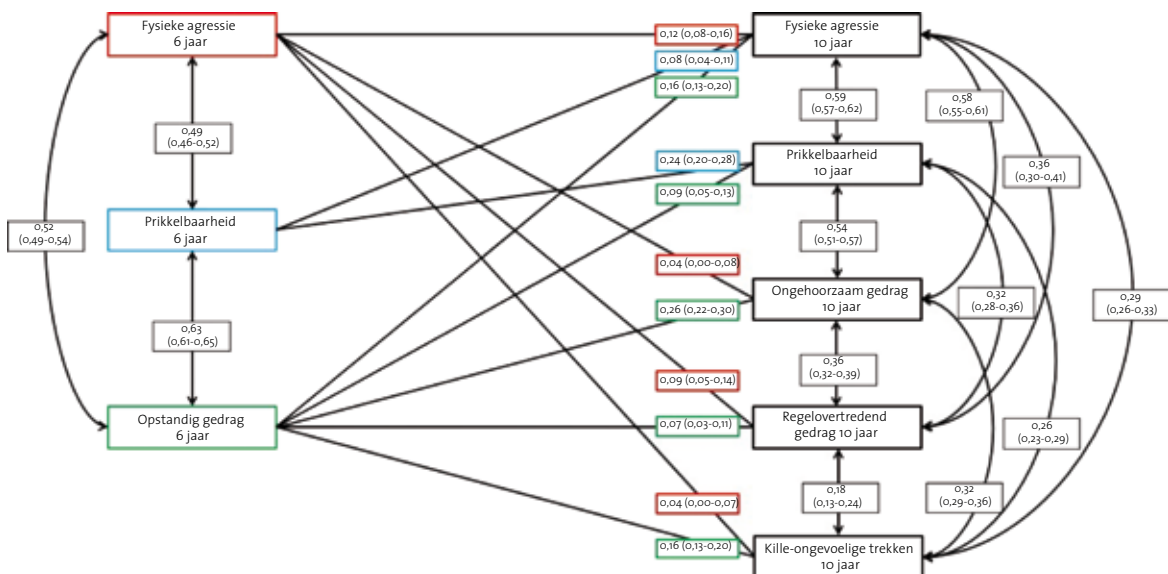
werden uitgevoerd met regressiemodellen. Vertex-wise analyses voor de hersenstructuur (zoals hersencortexoppervlakte, -dikte, en gyrificatie) werden uitgevoerd met Qdec in R. Ook deze analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit van het kind en opleidingsniveau van de moeder.

RESULTATEN

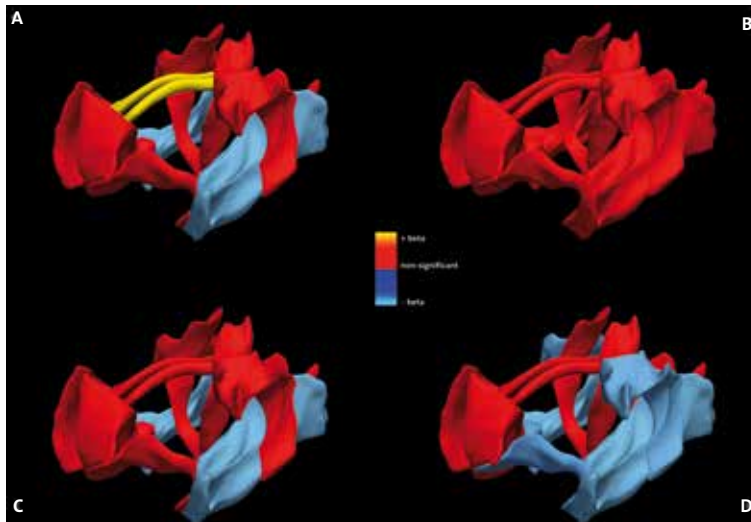
Studie 1: ontwarren van heterogeniteit gedragsproblemen

In deze studie (Bolhuis e.a. 2017) vonden we de volgende dimensies van disruptieve gedragsproblemen: oppositioeneel gedrag (leeftijd 6 jaar), ongehoorzaam gedrag, delinquent gedrag (leeftijd 10 jaar), prikkelbaarheid en fysieke agressie (beide leeftijden). *Factormixture* modellen lieten zien dat alle dimensies het best gemodelleerd konden worden als één klasse. Dit was het geval in alle drie de population-based cohorten en vergelijkbare resultaten werden verkregen in de klinische populatie. Uit *cross-lagged* modellen bleek dat alle dimensies substantiële cross-sectionele correlaties met elkaar hadden (FIGUUR 1), variërend van 0,49-0,63 op de leeftijd van 6 jaar en van 0,18-0,59 op de leeftijd van 10 jaar. Longitudinale *within-trait across-time* verbanden werden gevonden voor prikkelbaarheid, oppositioeneel gedrag en fysieke agressie. Alle drie dimensies op de leeftijd van 6 jaar, oftewel zowel fysieke agressie, oppositioeneel gedrag als prikkelbaarheid, waren geassocieerd met hogere scores van fysieke agressie op 10-jarige leeftijd. Echter, alleen fysieke agressie en oppositioeneel

FIGUUR 1 Crosssectionele en longitudinale associaties tussen dimensies van disruptieve gedragsproblemen; weergegeven zijn de significante coëfficiënten met 95%-betrouwbaarheidsintervallen



FIGUUR 2 Associaties tussen fractionele anisotropie van specifieke witte stofbanen en dimensies van disruptieve gedragsproblemen: fysieke agressie (A), prikkelbaarheid (B), ongehoorzaam gedrag (C) en delinquent gedrag (D)



gedrag, maar niet prikkelbaarheid, waren prospectief geassocieerd met delinquent gedrag en kille-ongevoelige trekken op de leeftijd van 10 jaar.

Studie 2: structurele hersenconnectiviteit en dimensies gedragsproblemen

In deze population-based neuro-imagingstudie hadden we neuro-imaging- en gedragsdata beschikbaar van 2567 10-jarige kinderen (Bolhuis e.a. 2019a). Globale FA en MD waren niet geassocieerd met breedbandscores van disruptief gedrag, zoals CBCL-scores voor externaliserende problemen, agressief of regelovertrekend gedrag. Daarentegen was globale FA wel negatief geassocieerd met de dimensie van delinquent gedrag ($\beta = -0,123$; $p_{\text{gecorrigeerd}} = 0,028$) en globale MD was positief geassocieerd met delinquent gedrag ($\beta = 0,205$; $p_{\text{gecorrigeerd}} < 0,001$), rekening houdend met het multidimensionele karakter van disruptieve gedragsproblemen, wat verminderde witte stofmicrostructuur suggereert bij kinderen met hogere scores van delinquent gedrag (FIGUUR 2). Additionele correctie voor IQ-scores resulteerde in vergelijkbare resultaten.

Lagere witte stofmicrostructuur in de fasciculus longitudinalis inferior, fasciculus longitudinalis superior, cingulum en fasciculus uncinatus lagen ten grondslag aan deze globale associatie met de dimensie van delinquent gedrag. Globale witte stofmicrostructuur was niet geassocieerd met fysieke agressie, prikkelbaarheid of ongehoorzaam gedrag.

We herhaalden onze analyses in een subgroep van kinderen die in het hoogste deciel van de CBCL-score externaliserende problemen vielen ($n = 478$) – representatief voor een

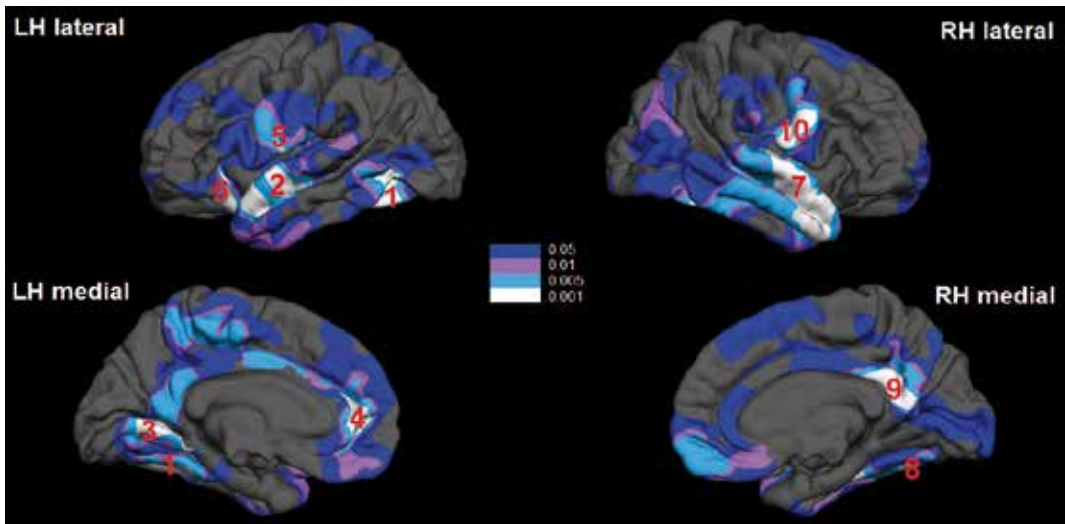
groep kinderen met verhoogd risico op een klinische stoornis – en deze analyses resulteerden in dezelfde bevindingen.

Studie 3: neurale profiel van kille-ongevoelige trekken bij kinderen

In deze population-based neuro-imagingstudie hebben wij de grijze- en witte stofkarakteristieken van kille-ongevoelige trekken bij kinderen uit de Generation R Studie onderzocht (Bolhuis e.a. 2019b), gebruikmakend van volumetrische indices en *whole-brain* analyses ($n = 2146$). DTI werd gebruikt om globale en specifieke witte stofmicrostructuur in kaart te brengen ($n = 2059$).

Hogere scores van kille-ongevoelige trekken waren geassocieerd met lagere globale breinvolumes (zoals totale hersenvolume, maar niet subcorticale volumes) en met verminderde hersencortexoppervlakte in frontale en temporale gebieden (zie FIGUUR 3 voor de specifieke hersengebieden). Er werd geen associatie gevonden voor cortexdikte, en er werden drie temporale gyrificatieclusters geïdentificeerd in relatie tot kille-ongevoelige trekken. Globale MD – maar niet globale FA – was negatief geassocieerd met kille-ongevoelige trekken, oftewel meer witte stofmicrostructuur was geassocieerd met hogere scores van kille-ongevoelige trekken. Meerdere witte stofbanen droegen bij aan deze globale associatie, inclusief de fasciculus uncinatus, het cingulum, de tractus corticospinalis en de fasciculus longitudinalis superior. Alhoewel er geen sekseverschillen werden gevonden voor globale volumetrische indices, werden de witte stofassociaties alleen gevonden bij meisjes.

FIGUUR 3 Negatieve associaties tussen cortexoppervlakte en kille-ongevoelige trekken (n = 2146)



Blauwe clusters representeren een negatieve correlatie tussen cortexoppervlakte en kille-ongevoelige trekken bij een *cluster-wise gecorrigeerde* p-grens van $< 0,05$, met overgang naar lichtblauw, paars en wit voor clusters die significant zijn op striktere p-drempels (0,01, 0,005, 0,001, respectievelijk, zie legenda in figuur zelf). LH: linker hemisfeer, RH: rechter hemisfeer. Significante clusters: 1. gyrus fusiformis LH, 2. gyrus temporalis superior LH, 3. gyrus lingualis LH, 4. gyrus frontalis superior LH, 5. gyrus postcentralis LH, 6. gyrus orbitofrontalis lateralis LH, 7. gyrus temporalis medialis RH, 8. gyrus fusiformis RH, 9. isthmus gyri cinguli RH, 10. gyrus postcentralis RH.

DISCUSSIE

Complex multidimensioneel fenotype

In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de fenotypische heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen op de kindereleeftijd en hun onderliggende neurobiologische substraat. We hebben aangetoond dat disruptieve gedragsproblemen het best geconceptualiseerd kunnen worden als een complex multidimensioneel fenotype, bestaande uit verschillende, maar overlappende dimensies. Ons werk bouwt voort op andere studies die een periode van meer dan 30 jaar van onderzoek naar de heterogeniteit van disruptief gedrag beslaan (Moffitt 1993; Wakschlag e.a. 2018).

Onze studie met hoge power biedt empirisch bewijs *tegen* het bestaan van afzonderlijke subgroepen van kinderen met specifieke patronen van disruptieve gedragsproblemen. Klinische classificatie van disruptief gedrag zal gebaseerd moeten worden op afkapwaarden, want empirische classificatiestrategieën zullen hoogstwaarschijnlijk onsuccesvol blijven. Daarnaast zagen we dat prikkelbaarheid een specifieke dimensie is op het bredere spectrum van disruptieve gedragsproblemen, en niet louter geassocieerd met (klinische) criteria voor ODD, die bovendien geassocieerd was met hogere scores van latere fysieke agressie. Dit benadrukt het belang van het vroeg herkennen van problemen in emotieregulatie bij kinderen met een verscheidenheid aan disruptieve gedragsproblemen.

Multidimensionele én neurodevelopmental benadering

Vervolgens hebben we laten zien dat het toepassen van deze multidimensionele benadering van belang kan zijn bij het onderzoeken van de neurobiologische substraten van disruptieve gedragsproblemen van de kindereleeftijd. Hogere scores van delinquent gedrag op de kindereleeftijd met ernstig disruptief gedrag in deze ontwikkelingsfase was geassocieerd met lagere connectiviteit van de witte stofbanen die frontale en temporale hersengebieden met elkaar verbinden.

Dit is een van eerste studies naar gedragspecifieke neurobiologische karakteristieken van disruptief gedrag van de kindereleeftijd, en dit biedt aanknopingspunten voor verder etiologisch onderzoek naar ernstige disruptieve gedragsproblemen.

In onze studie over kille-ongevoelige trekken op de kindereleeftijd toonden we aan dat deze *traits* niet louter geassocieerd zijn met hersenverschillen in frontolimbische of frontostriatale verbindingen, maar dat structurele variaties werden gevonden in veel verschillende hersengebieden. Onze studie biedt verdere ondersteuning om kille-ongevoelige trekken op de kindereleeftijd als een neurologisch ontwikkelingsverschijnsel te beschouwen.

Daarom zou er prioriteit moeten worden gegeven aan prospectief etiologisch onderzoek met een ontwikkelingsperspectief, waardoor het mogelijk wordt om vroege omgevingsfactoren en neurobiologische mechanismen te

onderzoeken. Het feit dat kinderen met hogere scores van kille-ongevoelige trekken op deze leeftijd al verschillen in hersenstructuur laten zien, is veelbelovend voor etiologisch onderzoek naar de ontwikkeling van ernstig antisociaal gedrag en klinisch relevante uitkomsten, zoals criminaliteit en schoolprestaties.

Context ander onderzoek

De in dit proefschrift beschreven artikelen dienen beschouwd te worden in de context van andere studies naar de heterogeniteit en etiologie van disruptieve gedragsproblemen op de kinderleeftijd. Onderzoek naar de etiologie van disruptief gedrag is historisch gezien minder succesvol geweest dan bij andere kinderpsychiatrische beelden zoals ontwikkelingsstoornissen. Dit is belangrijk aangezien disruptieve gedragsproblemen veel voorkomen en immers een van de belangrijkste redenen voor verwijzing naar de kinder- en jeugd-ggz zijn (Peterson e.a. 1996). Een van de invloedrijkste studies naar de taxonomie en heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen is gepubliceerd door Moffitt (1993), die een classificering op basis van beginleeftijd van de problemen betoogt. Gedragsproblemen met een begin in de (zeer) vroege kindertijd waren geassocieerd met substantieel slechtere fysieke en geestelijke gezondheid alsmede grotere economische onzekerheid en meer criminaliteit (Moffitt 1993; Odgers e.a. 2008). Deze studies zijn belangrijk geweest voor een beter begrip van de vroege ontwikkeling van disruptieve gedragsproblemen. Echter, etiologische studies zijn niet eenduidig geweest over de neurobiologische en neurocognitieve mechanismen die ten grondslag liggen aan disruptief gedrag (Tremblay 2010). Want alhoewel tweelingonderzoek suggereert dat disruptief gedrag mede bepaald wordt door genetische factoren (Luningham e.a. 2020), hebben genoombrede associatiestudies nog geen individuele genetische varianten aangetoond voor disruptieve gedragsproblemen. Onderzoeksconsortia zoals ACTION zouden hier meer wellicht uitsluitsel over kunnen geven (Bartels e.a. 2018; Ip e.a. 2019).

Daarnaast heeft de neuro-imagingliteratuur, en specifiek die over wittestofverbindingen, in het kader van disruptieve gedragsproblemen tegenstrijdige resultaten opgeleverd (Waller e.a. 2017). In ons onderzoek hebben we laten zien dat het modelleren van de complexe multidimensionaliteit van disruptieve gedragsproblemen belangrijk kan zijn bij het vinden van neurobiologische substraten zoals verlaagde wittestofmicrostructuur.

Functioneel MRI-onderzoek heeft bovendien aangetoond dat jongeren met disruptief gedrag en comorbide psychopathische trekken andere functionele hersenactiviteit vertoonden dan jongeren zonder psychopathische trekken (Alegria e.a. 2016). Deze bevindingen werden bevestigd in

ons structureel MRI-onderzoek, waarin we concludeerden dat kille-ongevoelige trekken gekarakteriseerd worden door wijdverspreide witte- en grijzestofverschillen. Kille-ongevoelige trekken (of disruptieve gedragsproblemen in het algemeen) kunnen zodoende beschouwd worden als een *neurodevelopmental* kinderpsychiatrisch fenotype (Bolhuis 2019).

De neurobiologische bevindingen uit dit proefschrift overlappen met de bevindingen uit klinische en forensische cohorten, welke normaliter gekarakteriseerd worden door slechtere sociaal-economische achtergronden, meer psychiatrische comorbiditeit, en een groter risico op blootstelling aan geweld en trauma (Viding & McCrory 2018). Om de rol van deze belangrijke, mogelijk etiologische, factoren te kunnen onderscheiden is daarom meer prospectief onderzoek nodig om het differentiële risico gedurende de levensloop (bijvoorbeeld de prenatale fase versus de adolescentie) te onderzoeken, en daarbij meerdere biopsychosociale methodes te gebruiken (Tremblay 2010), zoals neuro-imaging, data over blootstelling aan trauma, en herhaalde gedragsmetingen.

CONCLUSIE

In dit proefschrift onderzochten wij disruptieve gedragsproblemen, en met name hun fenotypische heterogeniteit en (neurobiologische) risicofactoren. We benadrukken enkele belangrijke conclusies.

Ten eerste vonden we geen empirische ondersteuning voor het bestaan van afzonderlijke subgroepen van kinderen met specifieke patronen van disruptieve gedragsproblemen. Bij diagnostische classificaties zal men er dus meer rekening mee moeten houden dat disruptieve gedragsproblemen een complex en multidimensioneel fenotype zijn, en niet gemakshalve zijn te scharen onder de huidige diagnostische entiteiten oppositionele-opstandige stoornis (ODD), normoverschrijdend-gedragsstoornis (CD) en hun subtypes.

Ten tweede, minder wittestofmicrostructuur was gerelateerd aan delinquent gedrag, als rekening gehouden werd met het multidimensionele karakter van disruptieve gedragsproblemen.

Ten derde, kinderen met hogere scores van kille-ongevoelige trekken op jonge leeftijd (6 en 10 jaar) laten dan al wijdverspreide macro- en microstructurele verschillen zien in het gehele brein. Beide bevindingen stemmen hoopvol voor etiologisch onderzoek naar de ontwikkeling van ernstig antisociaal gedrag en klinisch relevante uitkomsten, zoals criminaliteit en schoolprestaties.

Met dit proefschrift onderstrepen wij het belang van de fenotypische heterogeniteit van disruptieve gedragsproblemen voor diagnostisch en neurobiologisch-etiologisch onderzoek. Therapeutische studies gericht op specifieke

dimensies van disruptief gedrag ontbreken echter, wat verrassend is aangezien prikkelbaarheid een primair doelwit kan zijn voor farmacologische en psychologische interventies. Dit is van groot belang gezien de beperkte behandelingsuccessen van disruptieve gedragsstoornissen (Bakker e.a. 2017). Bovendien kan vanwege hun cross-sectionele en longitudinale associaties het aanpakken van prikkelbaarheidsymptomen tevens effectief zijn voor het behandelen van andere disruptieve gedragsproblemen, zoals fysieke agressie en oppositioneel gedrag. Hoewel medicatie (zoals stimulantia, serotonineheropnameremmers) en vormen van cognitieve gedragstherapie en systeemtherapie goede resultaten laten zien in verschillende populaties (Eshel & Leibenluft 2019), blijven er onvoldoende evidence-based behandelingen beschikbaar voor prikkelbaarheid bij kinderen. Deze situatie komt voort uit een nog beperkt begrip van de fenomenologie en neurobiologie van prikkelbaarheid, en andere vormen van

disruptieve gedragsproblemen. Met verbeterde methodologieën vanuit verschillende academische en klinische invalshoeken kan hier meer onderzoek naar worden gedaan.

NOOT

1 De in dit artikel beschreven onderzoeken zijn gebaseerd op enkele artikelen uit het proefschrift 'On psychotic phenomena and unruliness: studies on the childhood risk of severe mental illness', op aanvraag beschikbaar en via <https://repub.eur.nl/pub/115128/>.

👉 De Generation R Studie was niet mogelijk geweest zonder de bijdrage van alle kinderen en hun ouders, huisartsen, ziekenhuizen, verloskundigen en apotheken. Daarnaast droegen alle coauteurs bij aan de besproken artikelen.

LITERATUUR

- Alegria AA, Rada J, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1119-30.
- Bakker MJ, Greven CU, Buitelaar JK, Glennon JC. Practitioner review: Psychological treatments for children and adolescents with conduct disorder problems - a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58: 4-18.
- Bartels M, Hendriks A, Mauri M, Krapohl E, Whipp A, Bolhuis K, e.a. Childhood aggression and the co-occurrence of behavioural and emotional problems: Results across ages 3-16 years from multiple raters in six cohorts in the eu-action project. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27: 1105-21.
- Blair RJ, White SF, Meffert H, Hwang S. Disruptive behavior disorders: Taking an rdoc(ish) approach. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 16: 319-36.
- Bolhuis K. Editorial: Conduct disorder as a neurodevelopmental condition: White matter brain microstructure and the importance of gender, callous traits, and development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58: 1154-6.
- Bolhuis K, Lubke GH, van der Ende J, Bartels M, van Beijsterveldt CEM, Lichtenstein P, e.a. Disentangling heterogeneity of childhood disruptive behavior problems into dimensions and subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 678-86.
- Bolhuis K, Muetzel RL, Stringaris A, Hudziak JJ, Jaddoe VWV, Hillegers MHJ, e.a. Structural brain connectivity in childhood disruptive behavior problems: A multidimensional approach. *Biol Psychiatry* 2019a; 85: 336-44.
- Bolhuis K, Viding E, Muetzel RL, El Marroun H, Kocevskaja D, White T, e.a. Neural profile of callous traits in children: A population-based neuroimaging study. *Biol Psychiatry* 2019b; 85: 399-407.
- Copeland W, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Cumulative prevalence of psychiatric disorders by young adulthood: A prospective cohort analysis from the great smoky mountains study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 252-61.
- Copeland WE, Adair CE, Smetanin P, Stiff D, Briante C, Colman I, e.a. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 791-9.
- Eshel N, Leibenluft E. New frontiers in irritability research-from cradle to grave and bench to bedside. *JAMA Psychiatry* 2019.
- Hare RD, Neumann CS. Psychopathy as a clinical and empirical construct. *Annu Rev Clin Psychol* 2008; 4: 217-46.
- Hudziak JJ, Copeland W, Stanger C, Wadsworth M. Screening for DSM-IV externalizing disorders with the Child Behavior Checklist: A receiver-operating characteristic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 1299-307.

- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, e.a. Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 748-51.
- Ip HF, van der Laan CM, Brikell I, Sánchez-Mora C, Nolte IM, St Pourcain B, e.a. Genetic association study of childhood aggression across raters, instruments and age. *bioRxiv* 2019: 854927.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
- Kooijman MN, Kruihof CJ, van Duijn CM, Duijts L, Franco OH, van IMH, e.a. The Generation R Study: Design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 1243-64.
- Lubke GH, Miller PJ. Does nature have joints worth carving? A discussion of taxometrics, model-based clustering and latent variable mixture modeling. *Psychol Med* 2015; 45: 705-15.
- Luningham JM, Hendriks AM, Krapohl E, Fung Ip H, van Beijsterveldt CEM, Lundstrom S, e.a. Harmonizing behavioral outcomes across studies, raters, and countries: Application to the genetic analysis of aggression in the ACTION consortium. *J Child Psychol Psychiatry* 2020.
- Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993; 100: 674-701.
- Odgers CL, Moffitt TE, Broadbent JM, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, e.a. Female and male antisocial trajectories: From childhood origins to adult outcomes. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 673-716.
- Pardini D, Obradovic J, Loeber R. Interpersonal callousness, hyperactivity/impulsivity, inattention, and conduct problems as precursors to delinquency persistence in boys: A comparison of three grade-based cohorts. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2006; 35: 46-59.
- Pardini DA, Loeber R. Interpersonal callousness trajectories across adolescence: Early social influences and adult outcomes. *Crim Justice Behav* 2008; 35: 173-96.
- Peterson BS, Zhang H, Santa Lucia R, King RA, Lewis M. Risk factors for presenting problems in child psychiatric emergencies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1162-73.
- Rivenbark JG, Odgers CL, Caspi A, Harrington H, Hogan S, Houts RM, e.a. The high societal costs of childhood conduct problems: Evidence from administrative records up to age 38 in a longitudinal birth cohort. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59: 703-10.
- Rogers JC, De Brito SA. Cortical and subcortical gray matter volume in youths with conduct problems: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 64-72.
- Tremblay RE. Developmental origins of disruptive behaviour problems: The 'original sin' hypothesis, epigenetics and their consequences for prevention. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 341-67.
- Vidal-Ribas P, Brotman MA, Valdivieso I, Leibenluft E, Stringaris A. The status of irritability in psychiatry: A conceptual and quantitative review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 556-70.
- Viding E, McCrory EJ. Understanding the development of psychopathy: Progress and challenges. *Psychol Med* 2018; 48: 566-77.
- Wakschlag LS, Perlman SB, Blair RJ, Leibenluft E, Briggs-Gowan MJ, Pine DS. The neurodevelopmental basis of early childhood disruptive behavior: Irritable and callous phenotypes as exemplars. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 114-30.
- Waller R, Dotterer HL, Murray L, Maxwell AM, Hyde LW. White-matter tract abnormalities and antisocial behavior: A systematic review of diffusion tensor imaging studies across development. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 201-15.
- White T, Muetzel RL, El Marroun H, Blanken LME, Jansen P, Bolhuis K, e.a. Paediatric population neuroimaging and the generation r study: The second wave. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 99-125.

SUMMARY

Disruptive behaviour problems in childhood: studies on phenotypic heterogeneity and neurobiology from the Generation R Study

K. BOLHUIS, H. TIEMEIER

- BACKGROUND** Disruptive behaviour problems in childhood are strongly predictive of physical and mental health problems and criminality. A better understanding of the development of children with disruptive behaviour problems will help improve our understanding of later severe mental illnesses.
- AIM** To gain insights into the neurodevelopment of children with disruptive behaviour problems. Here, we focused on their phenotypic heterogeneity and the underlying neurobiological substrates of disruptive behaviour problems.
- METHOD** All studies described in the discussed thesis were embedded in the Generation R Study, a prospective population-based birth cohort from Rotterdam, the Netherlands. Data were, amongst others, collected through multi-informant questionnaires and neuroimaging.
- RESULTS** Empirically obtained dimensions of disruptive behaviour problems included oppositional/ disobedient behaviour, physical aggression, irritability, and delinquent behaviour. Less white matter microstructure was related to more delinquent behaviour, taking into account the multi-dimensionality of disruptive behaviour problems. Callous traits were characterised by widespread macro- and microstructural differences across the brain.
- CONCLUSION** These studies have shown that disruptive behaviour problems in childhood can be best conceptualized as a complex multi-dimensional phenotype. Taking into account this multi-dimensional heterogeneity has proven beneficial for the finding of underlying neurobiological mechanisms. Considering disruptive behaviour problems are predictive of later severe mental disorders, it is paramount to acknowledge the neurodevelopmental perspective on behaviour problems.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)12, 1049-1058

KEY WORDS child psychiatry, disruptive behavioural problems, epidemiology, MRI, prospective