



Universiteit Leiden

# Prenataal testosteron in relatie tot autismespectrumstoornissymptomen

Naam: Rahel Germazion

Studentnummer: 1112589

Begeleidster: E. Platje

Datum: 3 juli 2014

Afdeling: orthopedagogiek

## **Inhoudsopgave**

<b>Samenvatting .....</b>	<b>3</b>
<b>Voorwoord .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introductie.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Methode.....</b>	<b>8</b>
2.1 Participanten.....	8
2.2 Procedure.....	10
2.3 Instrumenten.....	10
2.3.1 Geboortevolgorde.....	10
2.3.2 Autismespectrumstoornissymptomen .....	11
2.3.3 Prenataal testosteron.....	12
2.3.4 Data-analyse .....	13
<b>3. Resultaten.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Discussie .....</b>	<b>16</b>
<b>Referenties.....</b>	<b>20</b>

## Samenvatting

De 2D:4D ratio blijkt negatief met prenataal testosteron en positief met prenataal oestrogeen samen te hangen. Geslachtshormonen hebben een belangrijke invloed op de ontwikkeling van de hersenen van het kind tijdens de zwangerschap. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de 2D:4D ratio's van kinderen met ASS symptomen lager zijn dan de 2D:4D ratio's van kinderen zonder ASS symptomen. Echter, de geboortevolgorde van het kind in het gezin zou de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen kunnen beïnvloeden. Om dit te onderzoeken is van 46 kinderen (24 jongens en 22 meisjes) van gemiddeld 3.46 jaar oud ( $SD=0.22$ ) informatie verkregen van de *Screeninglijst voor autismespectrumstoornissen bij 3-jarigen* en is de 2D:4D ratio verkregen door middel van een scan of kopie van de linker hand. Bij 40 kinderen was ook de geboortevolgorde bekend. Er is een marginale significante samenhang tussen de 2D:4D ratio en ASS symptomen ( $r(44)=-.28, p=.057$ ) gevonden. Dit verband verandert nauwelijks wanneer rekening gehouden wordt met de geboortevolgorde van het kind in het gezin ( $r(37)=-.28, p=.081$ ). Uit het huidige onderzoek blijkt dan ook dat de geboortevolgorde geen invloed heeft op de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen.

## Voorwoord

Voor u ligt mijn bachelor scriptie ‘Prenataal testosteron in relatie tot autismspectrumsymptomen’, welke de afsluiting vormt van de bachelor Pedagogische Wetenschappen (orthopedagogiek) te Universiteit Leiden. Dit is een onderzoek binnen het brede onderzoeksgebied van psychische problemen en prenatale factoren in relatie tot autismspectrumstoornissen. Dit onderzoek is verricht gedurende februari 2014 tot en met juni 2014.

Aangezien ik door een uitwisselingsprogramma met Monash University te Melbourne (Australië) niet op tijd aanwezig kon zijn in Nederland, was ik één van de studenten die willekeurig in een bachelor groep ingedeeld werd die later zou beginnen (medio januari/februari). Hierdoor kon ik zelf geen onderwerp kiezen. Desalniettemin vond ik de wetenschappelijke gevonden relaties tussen 2D:4D ratio, prenataal testosteron en autismspectrumstoornissymptomen meteen erg interessant.

Mijn dank gaat uit naar mijn begeleidster Evelien Platje en in het bijzonder alle kinderdagverblijven, peuterspeelzalen, voorscholen, ouders en kinderen die mee hebben gedaan aan het onderzoek. Zonder hen had ik dit onderzoek niet kunnen uitvoeren.

Rahel Germazion

Juni 2014

## 1. Inleiding

De incidentie van autismespectrumstoornissen (ASS) is wereldwijd toegenomen (Faras, Al Ateeqi & Tidmarsh, 2010), maar de exacte oorzaak van ASS is nog steeds onduidelijk (Bailey et al., 1995; Faras et al., 2010). De etiologische theorieën van ASS zijn door de jaren heen veranderd. Tegenwoordig toont onderzoek aan dat de etiologie van ASS multifactorieel is (Bailey et al., 1995; Faras et al., 2010). De blootstelling aan prenataal testosteron zou één van die factoren kunnen zijn die een rol speelt in de etiologie van ASS (Fink, Manning, Williams & Podmore-Nappin, 2007; Manning, Baron-Cohen, Wheelwright & Sanders, 2001).

Tijdens de zwangerschap hebben geslachtshormonen een belangrijke invloed op de ontwikkeling van de hersenen en het gedrag van het kind (Collaer & Hines, 1995; Fink et al., 2007). Het blijkt dat de ratio tussen de lengte van de wijs- en ringvinger (2D:4D, vinger ratio) een maat is voor de prenatale hormonale blootstelling (Fink et al., 2007; Manning, Scutt, Wilson, & Lewis-Jones, 1998; Phelps, 1952). Hierbij is de 2D:4D ratio negatief samenhangend met prenataal testosteron en positief samenhangend met prenataal oestrogeen. Hoe lager de 2D:4D ratiowaarden, hoe hoger de blootstelling aan prenataal testosteron. Mannen hebben dus normaal gesproken lagere 2D:4D ratiowaarden dan vrouwen (Fink et al., 2007; Manning et al., 1998; Phelps, 1952). Dit geslachtsverschil in 2D:4D ratio schijnt al bij kinderen vanaf 2 jaar oud zichtbaar te zijn (Fink et al., 2007; Manning et al., 1998).

De 2D:4D ratio's van kinderen met ASS symptomen blijken lager te zijn dan de 2D:4D ratio's van kinderen zonder ASS symptomen (American Psychiatric Association, 2013; Manning et al., 2001). Ook is een positieve samenhang gevonden tussen de 2D:4D ratio's van de kinderen met ASS symptomen en de 2D:4D ratio's van bloedverwanten (Manning et al., 2001). Kinderen met milde symptomen van ASS blijken hogere 2D:4D ratio's te hebben dan kinderen met ernstigere symptomen van ASS, maar blijken lagere ratio's

te hebben dan kinderen zonder ASS symptomen (American Psychiatric Association, 2013; Manning et al., 2001). Dit zijn informatieve bevindingen, omdat ASS symptomen vaker bij mannen voorkomen en deze in verband kan worden gebracht met hoge niveaus van prenataal testosteron. Direct bewijs ontbreekt daarentegen nog steeds (Baron-Cohen, 2002; Voracek & Dressler, 2006). Er kan uit deze voorgaande onderzoeken geconcludeerd worden dat er aanwijzingen zijn voor een negatieve samenhang tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen.

Echter, de geboortevolgorde van het kind in het gezin hangt ook samen met ASS symptomen. Het risico op de ontwikkeling van ASS symptomen is hoger voor eerstgeborenen dan later geboren brusjes en dit risico neemt af naarmate het aantal oudere brusjes toeneemt (Croen, Najjar, Fireman & Grether, 2007; Durkin et al., 2008; Glasson et al., 2004). Dit patroon is ook waargenomen in andere kinderstoornissen (waaronder diabetes type I en atopie) en wordt ondersteund door de 'hygiëne hypothese' (Durkin et al., 2008; Rook, 2007). Volgens deze hypothese zijn eerstgeborenen minder blootgesteld aan infecties van andere kinderen in de vroege kindertijd. Het menselijke afweersysteem zou daardoor minder hard hoeven te werken waardoor de kans op auto-immuunreacties stijgt. Deze auto-immuunreacties zouden een negatieve invloed kunnen hebben op de neuro-ontwikkeling (Durkin et al., 2008; Rook, 2007). Een andere verklaring zou kunnen zijn dat het kind in aanraking is gekomen met de opeenhoping van neurotoxische vet oplosbare chemicaliën in het maternale weefsel (Durkin et al., 2008; Iida, Hirakawa, Matsueda, Takenaka & Nagyama, 1999). Dit kan zijn gebeurd door overdracht via de placenta of door het geven van borstvoeding. Met name gecombineerd met een hoge leeftijd van de moeder, zou de lading van deze neurotoxische overdracht het hoogst kunnen zijn bij eerstgeborenen, doordat deze chemicaliën zich gedurende het leven ophopen (Durkin et al., 2008; Iida et al., 1999). Deze verklaring kan worden versterkt door het gegeven dat de kans op het ontwikkelen van ASS symptomen stijgt naarmate de leeftijd waarop de moeder zwanger is, toeneemt (Croen et al., 2007; Durkin et

al., 2008; Tsai & Stewart, 1983). Het huidige onderzoek verwacht dan ook dat eerstgeborenen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van ASS symptomen dan later geboren brusjes en dat dit risico afneemt naarmate het aantal brusjes toeneemt.

Ook zou de geboortevolgorde van het kind in het gezin de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen kunnen beïnvloeden (Saino, Leoni & Romano, 2006; Williams et al., 2000). De 2D:4D ratio van mannen neemt af naarmate het aantal oudere broers toeneemt, maar niet naarmate het aantal oudere zussen toeneemt (Saino et al., 2006; Williams et al., 2000). Voorgaande studies hebben desondanks niet altijd deze relatie gevonden (Saino et al., 2006). Aangezien eventueel alleen tussen broers onderling een negatieve samenhang tussen de 2D:4D ratio en de geboortevolgorde aanwezig zou kunnen zijn (Saino et al., 2006; Williams et al., 2000), wordt in het huidige onderzoek een zwakke negatieve samenhang verwacht tussen de 2D:4D ratio en de geboortevolgorde van het kind in het gezin. Hoe hoger in de geboortevolgorde, hoe lager de 2D:4D ratio en hoe groter de kans op het ontwikkelen van ASS symptomen.

Kortom, om de relatie tussen de 2D:4D ratio en de ernst van ASS symptomen goed te onderzoeken, zal dus rekening gehouden moeten worden met de geboortevolgorde van het kind in het gezin. Het huidige onderzoek zal zich daarom ook richten op de invloed van de geboortevolgorde op de relatie tussen de 2D:4D ratio en de ernst van ASS symptomen. Anders dan in voorgaande onderzoeken, zal het huidige onderzoek specifiek onderzoek doen naar de relatie tussen de 2D:4D ratio en de ernst van ASS symptomen bij jonge kinderen. Het is van belang dat kinderen met ASS symptomen zo snel mogelijk een passende behandeling krijgen, vooral omdat het aannemelijk blijkt dat zwakke sociale vaardigheden al voor grote problemen kunnen zorgen in het functioneren van jonge kinderen (Fink et al., 2007; Webster-Stratton, Reid & Stoolmiller, 2008).

Omdat eerder een negatief verband tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen is gevonden (American Psychiatric Association, 2013; Manning et al., 2001), wordt ook in het huidige onderzoek een negatieve samenhang tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen verwacht. Aangezien het risico op de ontwikkeling van ASS symptomen afneemt naarmate de geboortevolgorde toeneemt (Croen et al., 2007; Durkin et al., 2008; Glasson et al., 2004), wordt er een negatieve samenhang tussen ASS symptomen en geboortevolgorde verwacht. Er wordt een zwakke negatieve samenhang verwacht tussen de 2D:4D ratio en de geboortevolgorde, omdat eventueel alleen tussen broers onderling een negatieve samenhang aanwezig zou kunnen zijn (Saino et al., 2006; Williams et al., 2000). Daarom is de verwachting dat de geboortevolgorde de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen weinig zal beïnvloeden, maar mogelijk afgezwakt zal worden bij beïnvloeding van de geboortevolgorde. Doordat mannen normaal gesproken lagere 2D:4D ratio's hebben dan vrouwen (Fink et al., 2007; Manning et al., 1998; Phelps, 1952) en ASS symptomen vaker voorkomen bij mannen (Bahon-Cohen, 2002), zal er gecontroleerd worden voor geslacht.

## **2. Methode**

### *2.1 Participanten*

De totale steekproef bestond uit 46 deelnemende gezinnen met 46 kinderen (24 jongens en 22 meisjes) van 3.46 jaar oud ( $SD= 0,22$ ). Van deze kinderen is er informatie verkregen van de *Screeninglijst voor autismespectrumstoornissen bij 3-jarigen* (SRS-P, Constantino, 2006) en is de 2D:4D ratio bekend. Van 40 kinderen was ook de geboortevolgorde bekend. In Tabel 1 zijn de demografische eigenschappen van de participanten weergegeven en afgezet tegen de meest recente gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS, 2014a, 2014b, 2014c, 2014d). Opvallend is dat het merendeel van de ouders in de steekproef hoogopgeleid is. Wat betreft de culturele achtergrond van het



kind, zijn er meer autochtonen aanwezig in de steekproef vergeleken met de gegevens van het CBS. Ook de gezinssamenstelling en de regio zijn niet representatief. Er zijn meer gezinnen van twee kinderen en minder van één kind en het overgrote deel van de gezinnen komt uit Zuid-Nederland.

Tabel 1

*Demografische eigenschappen*

	<b>Steekproef</b>	<b>Populatie (CBS, 2014)</b>
<b>Opleiding ouder</b>		
lagere school	0%	5%
lager beroepsonderwijs of voortgezet onderwijs 1 <sup>e</sup> trap	4%	18%
voortgezet onderwijs 2 <sup>e</sup> trap	33%	43%
hoger onderwijs	63%	35%
<b>Gezinssamenstelling</b>		
één kind	15%	42%
twee kinderen	70%	42%
drie of meer kinderen	15%	16%
<b>Culturele achtergrond kind</b>		
Autochtoon	91%	79%
Niet-westerse allochtoon	3%	12%
Westerse allochtoon	6%	9%
<b>Regio</b>		
Noord	0%	10 %
Oost	30%	21%
Zuid	59%	21%
West	11%	47%

## 2.2 Procedure

Ouders van kinderen van 3 jaar oud werden grotendeels geworven door middel van het telefonisch benaderen van kinderdagverblijven, peuterspeelzalen en voorscholen in het oosten en zuiden van Nederland. Om een zo representatief mogelijke steekproef te krijgen moest er in het oosten en zuiden van Nederland geworven worden, omdat er uit eerder onderzoek al voldoende data beschikbaar waren van kinderen in West- en Noord-Nederland. Voor het onderzoek is toestemming verkregen van de ethische commissie Universiteit Leiden. Ook is er toestemming verkregen van het kinderdagverblijf en ouder(s) van het kind. Bij toestemming werd de vragenlijst digitaal of op papier verstuurd, met daarin een vragenlijst over algemene gegevens, de SRS-P (Constantino, 2006), de *Sterke kanten en moeilijkheden: Vragenlijst voor ouders* (SDQ-Dut) (Goodman, 2005) en een vragenlijst over de zwangerschap en geboorte (Buschgens et al., 2008). De SDQ-Dut is een vragenlijst die ouders/verzorgers invullen zodat de sterke kanten en moeilijkheden van de 3 jarige kinderen gemeten kunnen worden (Goodman, 2005). Met behulp van de vragenlijst over de zwangerschap en geboorte kon er gekeken worden of er perinatale en prenatale risicofactoren aanwezig waren. Door middel van de algemene vragenlijst werden algemene gegevens van het kind, de ouder/verzorger en (indien van toepassing) de partner verkregen. Het invullen van de vragenlijst duurde 20-30 minuten. Ook werd er bij toestemming van de ouder(s) een kopie of scan van de handen van de deelnemende kinderen gemaakt zodat de 2D:4D ratio berekend kon worden.

## 2.3 Instrumenten

### 2.3.1 Geboortevolgorde

Met behulp van de algemene vragenlijst werden algemene gegevens van het kind, de ouder/verzorger en (indien van toepassing) de partner verkregen. In dit onderzoek werd er

gebruik gemaakt van twee vragen uit deze lijst om te achterhalen wat de geboortevolgorde van het kind in het gezin is. Dit werd gedaan door te vragen naar de gezinssamenstelling waarbij men uit vier antwoordmogelijkheden kon kiezen (één kind, twee kinderen, drie kinderen of meer dan drie kinderen). Indien er meerdere kinderen in het gezin waren, specificeerde de volgende stelling de volgorde: oudste kind, middelste kind, jongste kind.

### 2.3.2 *Autismespectrumstoornissymptomen*

De SRS-P komt voort uit de *Screeningslijst voor autismespectrumstoornissen* (SRS) en meet de mate waarin ASS symptomen voorkomen in een natuurlijke sociale context bij kinderen tussen de 30 en 48 maanden (Constantino, 2006; Egberink, Vermeulen & Frima, 2014). De SRS-P bestaat uit 65 items opgedeeld in vijf subschalen (sociaal bewustzijn, sociale cognitie, sociale communicatie, sociale motivatie en autistische preoccupaties). Een voorbeeld van een stelling die voorgelegd werd is ‘vermijdt het starten van sociale interactie met leeftijdgenoten of volwassenen’ (Constantino, 2006), waarbij men kon kiezen uit de vier antwoordmogelijkheden (1) niet waar, (2) soms waar, (3) dikwijls waar en (4) bijna altijd waar. Bij iedere stelling moest door de ouder/verzorger het rondje ingekleurd worden dat het gedrag van het kind in de laatste zes maanden het best beschreef. De totaalscore van de SRS-P stond in dit onderzoek centraal. De SRS-P bevond zich nog in het midden van het proces van valideren en normeren (Cronbach’s  $\alpha = .80$ ). De SRS kent een onvoldoende betrouwbaarheid (Cronbach’s  $\alpha > .90$ ) en begripsvaliditeit, omdat er gegevens over de inter-rater betrouwbaarheid en test-hertest betrouwbaarheid ontbreken en omdat er onderzoek naar de structuur van het instrument ontbreekt. De SRS kent wel een goede criteriumvaliditeit (Egberink et al., 2014). Echter, uit een vergelijking met de veelgebruikte *Autisme*

*Diagnostische Interview-Revised* (ADI-R) kwam naar voren dat de SRS een valide kwantitatieve maat is voor het identificeren van ASS symptomen (Constantino et al., 2003).

### 2.3.3 Prenataal testosteron

Zoals eerder vermeld is er een negatief verband tussen 2D:4D ratio en prenataal testosteron (Fink et al., 2007; Manning et al., 1998; Phelps, 1952). De lengte van de wijs- en ringvinger van de 46 participanten werden gemeten met behulp van een scan (digitaal) of kopie (op papier) van de handen (ventrale zijde), verkregen door een scanner of een kopieerapparaat. De resolutie van het apparaat werd indien mogelijk zo hoog mogelijk ingesteld en eventuele sieraden werden afgedaan. De participanten plaatsten de linker en rechter hand ontspannen naast elkaar op het oppervlak van het apparaat. Met uitzondering van de duimen, werden alle vingers van de participanten parallel aan elkaar gehouden. Daarbij werd de top van de middelvinger met de pols en elleboog op 1 rechte lijn gehouden. Om het contrast te verbeteren werd er een stuk kreukelig aluminiumfolie boven de handen geplaatst (Allaway, Bloski, Pierson & Lujan, 2009; Voracek, Manning & Dressler, 2007). Als na het aanpassen van het contrast van het apparaat nog steeds bleek dat de proximale vouwen niet goed zichtbaar waren, werden de vouwen op de hand van de participanten benadrukt met behulp van een stift/pen. Van 20 participanten waren scans en van 26 participanten waren kopieën gemaakt. Per participant werden er twee kopieën/scans gemaakt.

Om de lengte van de wijs- en ringvinger (van zowel de linker als de rechter hand) te meten werd met een vernier calipers de afstand van de onderste proximale vouw (dichtstbij de handpalm) tot aan de top van de vinger gemeten. De kopieën werden met een vernier calipers gemeten en de scans werden met behulp van een digitale vernier calipers op de computer gemeten met *GNU Image Manipulation Program* (GIMP, versie 2.8.10). Vervolgens werd de

2D:4D ratio bepaald door de lengte van de wijsvinger te delen door de lengte van de ringvinger. Het blijkt dat de 2D:4D ratio betrouwbaarder is als die wordt gemeten met behulp van GIMP (Allaway et al., 2009). Voor een zo nauwkeurig mogelijke meting werd van elke kopie/scan (twee per participant) twee keer de 2D:4D ratio bepaald door twee verschillende observatoren. Zowel de test-hertest betrouwbaarheid ( $r = .78$  tot  $.94$ ,  $p < .001$ ) als de interbeoordelaarbetrouwbaarheid ( $r = .91$  tot  $.99$ ,  $p < .001$ ) van zowel de linker als rechter hand was hoog.

#### 2.3.4 Data-analyse

Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versie 20). Hierin waren ASS symptomen de afhankelijke variabele en waren de 2D:4D ratio en geboortevolgorde van het kind in het gezin de onafhankelijke variabelen. De data werd geïnspecteerd op uitbijters en normaliteit. Om te controleren op uitbijters werden boxplots gebruikt. Er waren geen (extreme) uitbijters gevonden [ $>3SD$ ]. De verdeling van de totaalscores van de SRS-P en van de 2D:4D ratio werden geïnspecteerd door histogrammen. Door middel van histogrammen werd geconstateerd dat de verdeling van de totaalscores (st. skewness =  $.156$ , st. kurtosis =  $.310$ ) en van de 2D:4D ratio (st. skewness =  $.293$ , st. kurtosis =  $.578$ ) redelijk normaal was. In Tabel 2 zijn beschrijvende statistieken te zien voor geslacht, leeftijd, ASS symptomen (SRS-P), prenataal testosteron (2D:4D ratio) en leeftijd. Met behulp van een t-toets voor onafhankelijke steekproeven werd getoetst op geslachtsverschillen in 2D:4D ratio en ASS symptomen en met behulp van een chikwadraattoets werd getoetst op geslachtsverschillen in geboortevolgorde. Gebruikmakend van een 1-weg ANOVA werd er onderzocht of er een significant verschil is in 2D:4D ratio en ASS symptomen tussen oudste, middelste en jongste kinderen. Door middel van een correlatieanalyse werd onderzocht of er een negatieve samenhang tussen de 2D:4D ratio en

ASS symptomen aanwezig was. Ten slotte werd met behulp van een partiële correlatieanalyse onderzocht of de geboortevolgorde het verband tussen de 2D:4D ratio en ASS symptomen beïnvloedde.  $P < 0.05$  werd statistisch gezien als significant beschouwd.

### 3. Resultaten

In Tabel 2 zijn de beschrijvende statistieken voor geslacht, leeftijd, ASS symptomen (SRS-P), prenataal testosteron (2D:4D ratio) en leeftijd weergegeven. De steekproef is ongeveer gelijk opgedeeld tussen jongens en meisjes van de leeftijd om en nabij 3 jaar. Er is een marginaal significant verschil tussen jongens en meisjes in ASS symptomen gevonden. Er is geen significant verschil tussen jongens en meisjes in 2D:4D ratio. Ook is er geen significant verschil tussen jongens en meisjes in geboortevolgorde. Uit de onderzochte gezinnen waren jongens afwezig als middelste kinderen. Bovendien waren meer oudste en jongste kinderen, dan middelste kinderen aanwezig in de steekproef (Tabel 2).

Tabel 2

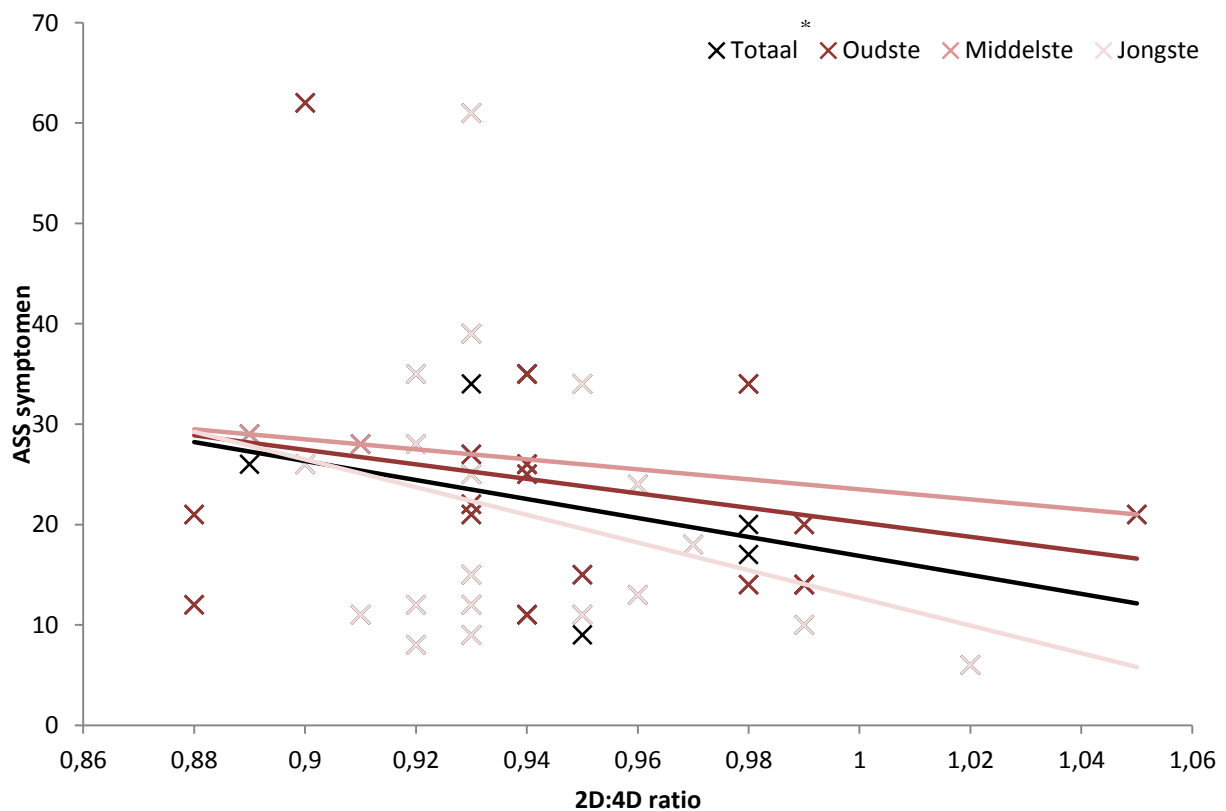
*Beschrijvende statistieken voor geslacht, leeftijd, ASS symptomen, prenataal testosteron en geboortevolgorde*

Meting	Jongens				Meisjes				Toets
	N(%)	$\bar{X}(SD)$	Min	Max	N(%)	$\bar{X}(SD)$	Min	Max	
Geslacht	24(52%)				22(48%)				
Leeftijd	24(53%)	3.47(0.24)	2.97	3.94	21(47%)	3.44(0.21)	3.08	3.80	
SRS-P	24(52%)	25.52(14.54)	7.00	63.00	22(48%)	20.77(8.69)	9.00	36.00	$t(243) = -1.95$ , $p = .051$
2D:4D ratio	24(52%)	0.93(0.03)	0.88	1.02	22(48%)	0.94(0.04)	.89	1.05	$t(44) = 0.69$ , $p = .495$
Geboortevolgorde	22(55%)	2.18(1.00)	1.00	3.00	18(45%)	1.78(0.94)	1.00	3.00	$\chi^2(2) = 4.27$ , $p = .118$
Oudste Kind (1)	9(47%)				10(53%)				
Middelste Kind (2)	0(0%)				2(100%)				
Jongste Kind (3)	13(68%)				6(32%)				

Wat betreft in ASS symptomen ( $F(2)= 0.03, p= .967$ ) en 2D:4D ratio ( $F(2)= 1.99, p= .05$ ) is er geen significant verschil tussen oudste, middelste en jongste kinderen. Er is een marginaal significant verschil tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen ( $r(44)= -.28, p= .057$ ). Ook is er een trend in de richting van een negatief verband tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen ( $r(37)= -.28, p=.081$ ) met de geboortevolgorde als controlevariabele. In Figuur 1 is de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen tegen elkaar afgezet en uitgesplitst in geboortevolgorde. Er is achtereenvolgens een negatieve trend te zien tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen bij jongste kinderen, totaal\*, oudste kinderen en ten slotte middelste kinderen.

*Figuur 1*

*Samenhang tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen, uitgesplitst in geboortevolgorde*



\*Totaal = Oudste + Middelste + Jongste

#### 4. Discussie

De 2D:4D ratio's van kinderen met ASS symptomen blijken lager te zijn dan de 2D:4D ratio's van kinderen zonder ASS symptomen. Hierbij is de 2D:4D ratio negatief samenhangend met prenataal testosteron en positief samenhangend met prenataal oestrogeen. (Fink et al., 2007; Manning et al., 1998; Phelps, 1952). Hoe lager de 2D:4D ratiowaarden, hoe hoger de blootstelling aan prenataal testosteron. Zoals eerder vermeld, zou de geboortevolgorde van het kind in het gezin de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen kunnen beïnvloeden. Om deze relatie te onderzoeken zijn van de participanten gegevens verzameld van de mate waarin ASS symptomen voorkomen, de lengte van de wijs- en ringvinger en de geboortevolgorde.

Zoals verwacht blijkt ook uit het huidige onderzoek de 2D:4D ratio lager te zijn naarmate het voorkomen van ASS symptomen stijgt. Het risico op de ontwikkeling van ASS symptomen is hoger voor eerstgeborenen dan later geboren brusjes en dit risico neemt af naarmate het aantal oudere brusjes toeneemt (Croen et al., 2007; Durkin et al., 2008; Glasson et al., 2004). Echter is in het huidige onderzoek geen verschil gevonden in de mate van voorkomen van ASS symptomen bij oudste, middelste en jongste kinderen. Wat betreft de 2D:4D ratio's waren er ook geen verschillen tussen oudste, middelste en jongste kinderen uit de gezinnen. Zoals verwacht lijkt de geboortevolgorde weinig invloed te hebben op de 2D:4D ratio, vanuit de theorie dat er alleen tussen broers onderling een verschil in 2D:4D ratio aanwezig zou kunnen zijn (Williams et al., 2000; Saino et al., 2006). Deze bevindingen blijken ook uit het resultaat dat de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen niet verandert, op het moment dat er rekening wordt gehouden met de geboortevolgorde van het kind in het gezin.



In tegenstelling tot het huidige onderzoek zouden eerstgeborenen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van ASS symptomen, dan later geboren kinderen (Croen et al., 2007; Durkin et al., 2008; Glasson et al., 2004). Dit patroon is ook waargenomen in andere kinderstoornissen (waaronder diabetes type I en atopie) en wordt enerzijds ondersteund door de ‘hygiëne hypothese’, dat eerstgeborenen minder zijn blootgesteld aan infecties van andere kinderen in de vroege kindertijd (Durkin et al., 2008; Rook, 2007) en anderzijds door de verklaring dat het kind in aanraking is gekomen met de opeenhoping van neurotoxische en oplosbare chemicaliën in het maternale weefsel (Durkin et al., 2008; Iida et al., 1999). Het oudste kind zou dan de grootste kans hebben op het vertonen van ASS symptomen, vervolgens het middelste kind en ten slotte het jongste kind.

Zoals verwacht, waren wat betreft de 2D:4D ratio's geen verschillen tussen oudste, middelste en jongste kinderen uit de gezinnen. De 2D:4D ratio van mannen neemt namelijk alleen af naarmate het aantal oudere broers toeneemt (Saino et al., 2006; Williams et al., 2000). Bovendien hebben voorgaande studies niet altijd deze relatie gevonden (Saino et al., 2006). Het huidige onderzoek verwachtte dan ook een zwakke relatie tussen de 2D:4D ratio en de geboortevolgorde.

Tegenstrijdig met het huidige onderzoek zouden mannen normaal gesproken een lagere 2D:4D waarde moeten hebben dan vrouwen (Phelps, 1952; Manning et al., 1998; Fink et al., 2007). Dat er geen verschil is gevonden in 2D:4D ratio tussen jongens en meisjes zou kunnen komen omdat het huidige onderzoek zich op een jonge groep focuste. In een steekproef van Schotse kinderen van 2 tot en met 5 jaar oud is een geslachtsverschil gevonden in 2D:4D ratio, met lagere waarden voor jongens vergeleken met meisjes. Echter bleek dat de 2D:4D ratio nog kan veranderen in perioden van snelle groei gedurende de kindertijd (Manning, Stewart, Bundred & Trivers, 2004; Williams, Greenhalgh & Manning, 2003).

Dat ASS symptomen vaker voorkomen bij mannen (Bahon-Cohen, 2002), blijkt wel uit huidige onderzoek. ASS symptomen komen namelijk vaker voor bij jongens dan bij meisjes. Zoals eerder besproken blijken kinderen met milde symptomen van ASS hogere 2D:4D ratio's te hebben dan kinderen zonder ASS symptomen (American Psychiatric Association, 2013; Manning et al., 2001). Ook in het huidige onderzoek blijkt de 2D:4D ratio lager te zijn naarmate het voorkomen van ASS symptomen stijgt. Gezien ASS symptomen vaker bij mannen voorkomen, kan dit in verband worden gebracht met hoge niveaus van prenataal testosteron (Baron-Cohen, 2002; Voracek & Dressler, 2006). Ook het huidige onderzoek geeft dus aan dat er aanwijzingen zijn voor een relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen.

Een limitatie van het huidige onderzoek is dat de steekproef klein ( $N=46$ ) en niet representatief is (Tabel 1). Het merendeel van de ouders in de steekproef is hoogopgeleid en wat betreft de culturele achtergrond van het kind, zijn er meer autochtonen aanwezig in de steekproef. Een andere limitatie is dat er geen rekening gehouden is met risicofactoren voor ASS symptomen. Voor vervolgonderzoek is het interessant om deze te controleren. Het blijkt namelijk dat prenatale omgevingsfactoren en ouderlijke psychopathologie samenhangt met het risico op het ontstaan van ASS symptomen bij het kind (Williams, Helmer, Duncan, Peat & Mellis, 2008). Een stuitligging van de baby, lage Apgar scores, gestationele leeftijd < 35 weken en een ouderlijke psychiatrische achtergrond, verhogen de kans op het ontstaan van ASS symptomen. Maar ook een hoge leeftijd van de moeder en de geboorte van meerlingen zou het risico op het ontstaan van ASS symptomen kunnen vergroten. Daarenboven blijken allochtone kinderen een verhoogde risico op ASS symptomen te hebben als de moeder een immigrant is (Dealberto, 2011; Williams et al., 2008). Deze limitaties zouden de resultaten op de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen, beïnvloed kunnen hebben.

De etiologie van het ontstaan van ASS symptomen is moeilijk te bewerkstelligen. Dit komt omdat de manier waarop risicofactoren interacteren met genetische aanleg, het proces van de foetale ontwikkeling, prenatale omgeving, geboorte en gebeurtenissen na de geboorte, zelfs in de meest exacte studies, moeilijk te analyseren is (Badawi et al., 2006; Larsson et al., 2005; Williams et al., 2008). Om de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen zo nauwkeurig mogelijk te onderzoeken, zou er in vervolgonderzoek rekening gehouden moeten worden met de multifactoriële etiologie van het ontstaan van ASS symptomen.

Kortom, zowel het huidige als eerder onderzoek tonen aan dat hoe lager de 2D:4D ratio, hoe groter de kans op het ontwikkelen van ASS symptomen (American Psychiatric Association, 2013; Manning et al., 2001). Een nieuw onderzoek gegeven is daarbij dat de geboortevolgorde geen invloed heeft op de relatie tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen. Als de interactie van risicofactoren betekenisvol kunnen worden inbegrepen in het ontstaan van ASS symptomen, kunnen relaties tussen 2D:4D ratio en ASS symptomen en het effect van de geboortevolgorde zo nauwkeurig mogelijk worden onderzocht. Bovendien zal men de etiologie van ASS symptomen beter begrijpen. Een zo goed mogelijk begrip van het ontstaan van ASS symptomen kan voorkomen dat zwakke sociale vaardigheden voor grote problemen zorgen in het functioneren van kinderen (Fink et al., 2007; Webster-Stratton et al., 2008).

## Referenties

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Allaway, H. C., Bloski, T. G., Pierson, R. A., & Lujan, M. E. (2009). Digit ratios (2D:4D) determined by computer-assisted analysis are more reliable than those using physical measurements, photocopies and printed scans. *American Journal of Human Biology*, *21*(3), 365-370. doi:10.1002/ajhb.20892
- Badawi, N., Dixon, G., Felix, J. F., Keogh, J. M., Petterson, B., Stanley, F. J., & Kurinczuk, J. J. (2006). Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Developmental Medicine and Child Neurology*, *48*, 85-89. doi:10.1017/s001216220600020x
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, *25*(1), 63-77. doi:10.1017/S003329170002809
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(6), 248-254. doi:10.1016/S1364-6613(02)01904-6
- Buschgens, C. J. M., Swinkels, S. H. N., Van Aken, M. A. G., Ormel, J., Verhulst, F. C., & Buitelaar, J. K. (2008). Externalizing behaviors in preadolescents: familial risk to externalizing behaviors, prenatal and perinatal risks, and their interactions. *European Child Adolescent Psychiatry*, *18*, 65-74. doi:10.1007/s00787-008-0704-x
- Centraal Bureau voor de Statistiek. (2014). *Beroepsbevolking: behaalde onderwijs naar herkomst geslacht en leeftijd*. Retrieved from <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=71822NED&D1=0-1&D2=0&D3=0&D4=0>

-4&D5=a&D6=0&D7=0,4-1&HD=1104051452&HDR=T,G2,G1,G5,G6&STB=G4  
,G3

Centraal Bureau voor de Statistiek. (2014). *Bevolking: generatie, geslacht, leeftijd en herkomstgroepering, 1 januari*. Retrieved from [http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37325&D1=a&D2=0&D3=0&D4=0&D5=0-4,137,152,220,237&D6=0,4,9,\(1-1\), 1&HD=130605-0936&HDR=G2,G1,G3,T&STB=G4,G5](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37325&D1=a&D2=0&D3=0&D4=0&D5=0-4,137,152,220,237&D6=0,4,9,(1-1), 1&HD=130605-0936&HDR=G2,G1,G3,T&STB=G4,G5)

Centraal Bureau voor de Statistiek. (2014). *Bevolkingsontwikkeling: regio per maand*. Retrieved from [http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37230ned&D1=0-8,13,15, 17&D2=1-4&D3=\(1-13\)-1&HD=130605-0944&HDR=T&STB=G1,G2](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37230ned&D1=0-8,13,15, 17&D2=1-4&D3=(1-13)-1&HD=130605-0944&HDR=T&STB=G1,G2)

Centraal Bureau voor de Statistiek. (2014). *Huishoudens: grootte, samenstelling, positie in het huishouden, 1 januari*. Retrieved from <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37312&D1=35-49&D2=a,!1-4,!6-7&HD=090616-1009&HDR=T&STB=G1>

Constantino, J. N. (2006). *SRS-P: Screeninglijst voor autismespectrumstoornissen bij 3-jarigen* (Vertaald door K. Greaves-Lord). Amsterdam, Nederland: Hogrefe Uitgevers.

Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, K. M., Gross, M. M., Brophy, S. L., Metzger, L. M., Shoushtari, C. S., Splinter, R., & Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 427-433. doi:10.1023/A:1025014929212

- Collaer, M. L., & Hines, M. (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychology Bulletin*, *118*, 55-107. doi:10.1037/00332909.118.1.55
- Croen L. A., Najjar, D. V., Fireman, B., & Grether, J. K. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *161*(4), 334-340. doi:10.1001/archpedi.161.4.334
- Dealberto, M. J., (2011). Prevalence of autism according to maternal immigrant status and ethnic origin. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *123*, 339-348. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01662.x
- Durkin, M. S., Maenner, M. J., Newschaffer, C. J., Lee, L., Cunniff C. M., Daniels, J. L., Kirby, R. S., Leavitt, L., Miller, L., Zahorodny, W., & Schieve, L. A. (2008). Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorders. *American Journal of Epidemiology*, *168*(11), 1268-1276. doi:10.1093/aje/kwn250
- Egberink, I. J. L., Vermeulen, C. S. M., & Frima, R. M. (11 april 2014). *COTAN beoordeling 2009, Screeningslijst voor autismspectrumstoornissen*. Retrieved from <http://www.cotandocumentatie.nl>
- Faras, H., Al Ateeqi, N., & Tidmarsh, L. (2010). Autism spectrum disorders. *Annals of Saudi Medicine*, *30*(4), 295-300. doi:10.4103/0256-4947.65261
- Fink, B., Manning, J. T., Williams, J. H. G., & Podmore-Nappin, C. (2007). The 2nd to 4th digit ratio and developmental psychopathology in school-aged children. *Personality and Individual Differences*, *42*(2), 369-379. doi:10.1016/j.paid.2006.07.018

- Glasson, E. J., Bower C., Petterson B., De Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism. *Formerly Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 618-627. doi:10.1001/archpsyc.61.6.618
- Goodman, R. (2005). *Sterke kanten en moeilijkheden: Vragenlijst voor ouders* (Vertaald door A. Treffers, & B. M. van Widenfelt).
- Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P., & Mortensen, P. B. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*, *161*, 916-925. doi:10.1093/aje/kwi123
- Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Takenaka, S., & Nagayama, J. (1999). Polychlorinated dibenzo-P-dioxins and related compounds in breast milk of Japanese primiparas and multiparas. *Chemosphere*, *38*(11), 2461-2466. doi:10.1016/S0045-6535(98)00451-2
- Phelps, V. R. (1952). Relative index finger length as a sex-influenced trait in man. *American Journal of Human Genetics*, *4*, 72-89. doi:10.1038/35006555
- Manning, J. T., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Sanders, G. (2001). The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43*(3), 160-164. doi:10.1111/j.14698749.2001.tb00181.x
- Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., & Lewis-Jones, D. I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and levels of testosterone, LH and oestrogen. *Human Reproduction*, *13*, 3000-3004. doi:10.1093/humrep/13.11.3000
- Manning, J. T., Stewart, A., Bundred, P. E., & Trivers, R. L. (2004). Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Human Development*, *80*(2), 161-168. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.06.004

- Rook, G. A. (2007). The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *101*, 1072-1074. doi:10.1016/j.trstmh.2007.05.014
- Saino, N., Leoni, B., & Romano, M. (2006). Human digit ratios depend on birth order and sex of older siblings and predict maternal fecundity. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *60*(1), 34-45. doi:10.1007/s00265-005-0137-1
- Tsai, L. Y., & Stewart M. A. (1983). Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *13*(1), 57-65. doi:10.1007/BF01531359
- Voracek, M., & Dressler, S. G. (2006). Lack of correlation between digit ratio (2D:4D) and Baron-Cohen's "Reading the Mind in the Eyes" test, empathy, systemising, and autism-spectrum quotients in a general population sample. *Personality and Individual Differences*, *41*, 1481-1491. doi:10.1016/j.paid.2006.06.009
- Voracek, M., Manning J. T., & Dressler, S. G. (2007). Repeatability and interobserver error of digit ratio (2D:4D) measurements made by experts. *American Journal of Human Biology*, *19*, 142-146. doi:10.1002/ajhb.20581
- Warren, J. R. (1966). Birth order and social behaviour. *Psychological Bulletin*, *65*(1), 38-49. doi:10.1037/h0022739
- Webster-Stratton, C., Reid, M. J., & Stoolmiller, M. (2008). Preventing conduct problems and improving school readiness: evaluation of the Incredible Years Teacher and Child Training Programs in high-risk schools. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(5), 471-488. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01861.x



- Williams, J. H. G., Greenhalgh, & Manning, J. T. (2003). Second to fourth finger ratio and possible precursors of developmental psychopathology in preschool children. *Early Human Development*, 72, 57-65. doi:10.1016/S0378-3782(03)00012-4
- Williams, K., Helmer, M., Duncan, G. W., Peat, J. K., & Mellis, C. M. (2008). Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child: Care, Health & Development*, 34(2), 249-256. doi:10.1111/j.1365-2214.2007.00796.x
- Williams, T. J., Pepitone, M. E., Christensen, S. E., Cooke, B. M., Huberman, A. D., Breedlove, N. J., Breedlove, T. J., Jordan, C. L., & Breedlove, S. M. (2000). Finger-length ratios and sexual orientation. *Nature*, 404, 455-456. doi:10.1038/35006555