



Universiteit
Leiden

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

Bachelorscriptie Orthopedagogiek
Pedagogische wetenschappen
Universiteit Leiden
Emma de Kreek (s1154982)
1^o begeleider: Dr. Evelien Platje
Leiden, juni 2014

Voorwoord

Deze bachelorscriptie is onderdeel van de opleiding pedagogische wetenschappen te Leiden en vormt de afsluiting van de bachelorfase. Ik moet bekennen dat het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek en het schrijven van een bachelorscriptie een grote uitdaging vond. Vanaf de eerste bachelorbijeenkomst tot aan de eindpresentatie waren er gelukkig een aantal mensen om mij heen die mij begeleidde in dit proces. Allereerst wil ik graag mijn begeleidster Dr. Evelien Platje bedanken voor alle feedback en verder helpende antwoorden op mijn vragen. Tevens wil ik het bacheloratelier in de Faculteit Sociale Wetenschappen in Leiden bedanken voor de hulp bij het uitvoeren van analyses. Ten slotte ook alle moeders, kinderen en instellingen die mee wilden werken aan dit onderzoek. Nu kan ik zeggen dat ik met plezier terug kijk op het uitvoeren van deze uitdaging en ik uitkijk naar mijn volgende onderzoek.

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Abstract	3
Inleiding	4
Methode	7
Deelnemers	7
Procedure	9
Instrumenten	10
Data analyse	11
Resultaten	12
Discussie	17
Literatuur	23

Abstract

Autism is a pervasive developmental disorder, which causes qualitative impairments in various aspects of the social development. Pregnancy onset at a higher age of the mother and a higher exposure to prenatal testosterone can have a negative association with the social development of children. However, it's unknown if children develop even more negatively when both factors are present. This study focuses on the impact of both factors independently and the interaction of both factors on the social development of normally developed children. The impact of the age of pregnancy onset on the social development of children, was measured with the Social Responsiveness Scale in 245 mothers ($M = 30.34$, $SD = 4.75$) and their children ($M = 3.46$, $SD = 0.51$). Exposure to prenatal testosterone was studied with the 2D:4D ratio in a subsample of 47 mothers and children ($M = 3.46$, $SD = 0.22$). First the age of pregnancy onset of the mother was studied and second the exposure to prenatal testosterone. Third, the impact of both factors on the social development was studied in 46 three year old normally developed children. Results showed no significant effects for the age of pregnancy onset and only a negative tendency for prenatal testosterone exposure. Thereby, results showed an interaction effect with both factors present on the social development of children. We concluded that the social development in three year old normally developed children was more impaired when both factors were present. These insights bring more understanding to the impact of various prenatal factors on the social development in normally developed children.

Inleiding

De manier waarop een kind leert interacteren met anderen wordt de sociale ontwikkeling genoemd (Flavell, 1999). Zo leren kinderen in de eerste paar maanden een boodschap over te brengen door te huilen of te lachen naar andere personen (Flavell, 1999). Het krijgen van meer inzicht in eigen gevoelens en die van anderen valt ook onder de sociale ontwikkeling (Flavell, 1999). Op deze manier worden kinderen sociaal bewust en kunnen ze zich aanpassen aan de behoeften van anderen (Svetlova, Nichols, & Brownell, 2010). Echter ontwikkelt niet ieder kind zich sociaal even goed, wat voor problemen in interacties met anderen kan zorgen (Sandin, Hultman, Kolevzon, Gross, MacCabe, & Reichenberg, 2012). Problemen in de sociale ontwikkeling worden veelal vastgesteld rond de derde leeftijd van het kind (Trimbos, 2014).

5
Een *autismespectrumstoornis* (ASS) is een voorbeeld van een ernstig verstoorde sociale ontwikkeling (Worley & Matson, 2011). ASS is een pervasieve ontwikkelingsstoornis waarbij personen kunnen kampen met kwalitatieve tekorten in de sociale interactie, communicatie en het inlevingsvermogen, verschillend in ernst (Worley & Matson, 2011). Signalen van gesprekspartners blijven regelmatig onopgemerkt, wat voor een slechte wederkerige interactie kan zorgen (Njiokiktjien, 2006). Autistische kinderen kunnen ook moeite hebben met zich inleven in anderen (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Zo kan een grapje letterlijk worden opgevat door een kind met autisme. Daarnaast zijn gedragingen van autistische kinderen vaak repetitief en kunnen deze kinderen beperkte interesses hebben die de totale belevingswereld inneemt (Njiokiktjien, 2006). De etiologie van ASS is vrijwel onbekend maar de rol van neurobiologische processen en genen worden opgemerkt (Geschwind & Galaburda, 1985; Inui, 2013; Li, Zou, & Brown, 2012; Kendler, 2010). Mogelijk spelen andere factoren zoals prenatale blootstelling aan testosteron en de leeftijd van

de moeder ten tijde van verwekking een rol in de ontwikkeling van ASS (Grabrucker, 2012; Schothorst et al., 2009;).

Een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking kan mogelijk de kans van ontwikkeling van ASS in kinderen vergroten (Glasson, Bower, Petterson, de Klerk, Chaney, & Hallmayer, 2004; Grabrucker, 2012; Sandin et al., 2012). Dit bleek uit een meta-analyse van 16 artikelen, waarbij in totaal 25.687 kinderen met ASS werden vergeleken met een controlegroep (Sandin et al., 2012). Moeders die na hun 35^e levensjaar een kind krijgen, hebben 30% meer kans op een kind dat ASS ontwikkelt dan moeders die jonger zijn dan 35 jaar (Glasson et al., 2004; Sandin et al., 2012; Shelton et al., 2010). Een hogere leeftijd van de moeder zou voor mutaties in genen kunnen zorgen die door worden gegeven aan het kind bij de genoverdracht ten tijde van verwekking (Sandin et al., 2012). Een andere verklaring is dat een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking voor complicaties zorgt die zich zowel tijdens de zwangerschap als bij de bevalling voordoen (Glasson et al., 2004; Sandin, et al., 2012). Echter wijzen niet alle resultaten naar een significante link tussen leeftijd van de moeder en een vergrootte kans op een slechtere sociale ontwikkeling (Reichenberg et al., 2006).

Een hogere blootstelling aan prenataal testosteron hangt mogelijk samen met een verhoogde kans op de ontwikkeling van ASS (Geschwind & Galaburda, 1985; Manning et al., 2001). Blootstelling aan prenataal testosteron kan gemeten worden door een ratio tussen de wijs- (2D) en ringvinger (4D) op te stellen. Testosteron zorgt namelijk voor een verminderde groei in de wijsvinger wat deze ratio doet verkleinen (Manning et al., 2001). Een kortere wijsvinger kan aantonen dat er meer testosteron in de baarmoeder aanwezig was dan bij een normaal ontwikkelde wijsvinger (Manning et al., 2001). Kinderen met autisme hebben vaker een lagere 2D:4D ratio dan kinderen zonder autisme (Berenbaum, Bryk, Nowak, Quigley, & Moffat, 2009; Manning et al., 2001). Dit geeft aan dat er mogelijk meer testosteron in de

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

baarmoeder aanwezig was bij kinderen met autisme dan bij kinderen zonder autisme (Berenbaum et al., 2009). Naast een verminderde groei in de wijsvinger, is het mogelijk dat blootstelling aan prenataal testosteron ook voor veranderingen in de hersenen zorgt (Geschwind & Galaburda, 1985; Inui, 2013). Deze veranderingen in de hersenen kunnen ervoor zorgen dat verschillende hersendelen hun functie op een andere manier uitoefenen (Inui, 2013). Deze veranderingen in verschillende hersenfuncties kunnen zich uiten door tekorten in sociale vaardigheden, taalontwikkeling en inlevingsvermogen (Auyeung, Baron-Cohen, Ashwin, Knickmeyer, Taylor, & Hackett, 2009; Inui, 2013).

Mogelijke problematiek die kan ontstaan door prenatale factoren op de mate van sociale ontwikkeling van kinderen is van belang voor voorlichting aan ouders. Op deze manier wordt het risico van deze prenatale factoren onder de aandacht gebracht bij ouders en specialisten. Hierdoor neemt kennis over individuele verschillen in de sociale ontwikkeling en onderliggende mechanismen van de sociale ontwikkeling toe. Daarnaast is het van belang om de etiologie van autismespectrumstoornissen beter in kaart te brengen aangezien de prevalentie van autismespectrumstoornissen in 30 jaar tijd vertwintigvoudigd is (Shelton, Tancredi, & Hertz-Picciotto, 2010). De prevalentie van het aantal kinderen gediagnosticeerd met autismespectrum stoornissen in Nederland is op dit moment ongeveer 60 tot 100 per 10.000 kinderen onder de 18 jaar (Trimbos, 2014). Terwijl dit 30 jaar geleden nog twee tot vijf op de 10.000 was. Ondanks het feit dat het ASS in de afgelopen jaren meer bekendheid verworven heeft, kan dit slechts een klein deel de vermeerdering in prevalentie verklaren (Shelton et al., 2010).

Een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en een hogere blootstelling aan prenataal testosteron, zijn twee factoren die mogelijk een slechtere sociale ontwikkeling kunnen voorspellen (Geschwind & Galaburda, 1985; Manning et al., 2001; Sandin et al., 2012). Eerdere studies onderzochten de invloed van slechts één van

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

bovenstaande factoren in combinatie met ontwikkelingsproblematiek op sociaal vlak. Het doel van deze studie is de invloed van zowel de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking als blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen in kaart te brengen. De onderzoeksvraag van deze studie is of de aanwezigheid van beide prenatale factoren zorgen voor een slechtere sociale ontwikkeling dan de aanwezigheid van slechts één van de twee factoren. We verwachten hierbij een slechtere sociale ontwikkeling in het kind te zien wanneer de moeder een hogere leeftijd had ten tijde van verwekking. Ook verwachten we bij kinderen met een lagere 2D:4D ratio een slechtere sociale ontwikkeling te zien.

Methode

Deze studie maakte deel uit van een grootschalig onderzoek van de Universiteit Leiden afdeling Orthopedagogiek, waarbij psychische problemen en prenatale factoren in relatie met autismspectrumstoornissen in kaart werden gebracht.

8

Deelnemers

Leeftijd moeder ten tijde van verwekking.

De steekproef bevatte 245 moeders met een gemiddelde leeftijd van 30.34 ($SD = 4.75$) jaar ten tijde van verwekking. Van de onderzochte kinderen waren 126 (51.4%) meisjes en 119 (48.6%) jongens, met een gemiddelde leeftijd van 3.46 ($SD = 0.51$) jaar oud. In tabel 1 is het hoogst behaalde opleidingsniveau van deelnemende moeders weergegeven. De meerderheid van de moeders in de steekproef hebben een hogere onderwijsvorm zoals hbo of wo afgerond.

Tabel 1. *De hoogst afgeronde opleiding van deelnemende moeders (N=245).*

<i>Opleidingsniveau</i>	<i>Frequentie (%)</i>
<i>Geen opleiding</i>	<i>1 (0,4%)</i>
<i>Lagere school</i>	<i>2 (0,8%)</i>
<i>Voorgezet onderwijs 1e trap</i>	<i>13 (5,3%)</i>
<i>Voorgezet onderwijs 2e trap</i>	<i>83 (33,9%)</i>
<i>Hoger onderwijs</i>	<i>146 (59,6%)</i>
<i>Totaal</i>	<i>245 (100%)</i>

In tabel 2 is de spreiding van deelnemende moeders over drie regio's van Nederland weergegeven. Huidige studie vulde een bestaande steekproef aan waardoor de spreiding van deelnemende moeders niet representatief was voor de Nederlandse samenleving. De deelnemers moesten de biologische ouders van een driejarig kind zijn. Daarnaast moesten de ouders de Nederlandse taal beheersen zodat de vragenlijsten zo goed mogelijk ingevuld konden worden.

Tabel 2. *De verdeling van deelnemende moeders over de regio's in Nederland (N=245).*

<i>Regio</i>	<i>Frequentie (%)</i>
<i>Oost</i>	<i>84 (34,3%)</i>
<i>Zuid</i>	<i>101 (41,2%)</i>
<i>West</i>	<i>60 (24,5%)</i>
<i>Totaal</i>	<i>245 (100%)</i>

Blootstelling aan prenataal testosteron.

Om de tweede deelvraag te kunnen beantwoorden is er gebruik gemaakt van een andere steekproef. Hierin zijn enkel ouders ($N = 47$) opgenomen die toestemming verleend hadden voor het maken van handscans bij hun kinderen. Deze tweede steekproef bevatte 47 kinderen, bestaande uit 23 meisjes (48.9%) en 24 jongens (51.1%). Deze kinderen hadden een gemiddelde leeftijd van 3.46 ($SD = 0.22$) jaar.

Procedure

Kinderdagverblijven, voorscholen en kindercentra in het zuiden, oosten en westen van Nederland werden telefonisch benaderd door veertien derdejaars studenten. In verspreide brieven konden ouders toestemming geven voor zowel het invullen van de vragenlijsten als voor het maken van een handscan door een onderzoeksassistent. De totale vragenlijst bestond uit vier vragenlijsten die in ongeveer 20 – 30 minuten ingevuld konden worden. De vier vragenlijsten waren, in vaststaande volgorde: de vragenlijst ‘algemene gegevens’, de ‘Social Responsiveness Scale - Parent’ (SRS-P) (Constantino, & Gruber, 2007), de ‘Strength and Difficulties Scale (SDQ) (Goedhart, Treffers, & Van Widenfelt, 2003), en de vragenlijst ‘zwangerschap en geboorte’. De handscans werden afgenomen op de betreffende deelnemende instelling door vier onderzoeksassistenten. Om een duidelijke kopie van de handen te krijgen werden de handen van het kind schoon gemaakt en van eventuele sieraden ontdaan. Daarna werden de handen van het kind gekopieerd of gescand waarbij de vingers parallel aan elkaar lagen. Met behulp van een stuk gekreukeld aluminiumfolio, dat over de handen werd gelegd, kon het contrast tussen de vingertoppen en het apparaat beter onderscheiden worden.

Resultaten van digitaal ingevulde vragenlijsten werden verzameld in Qualtrics¹ en de resultaten van de papieren versie werden handmatig ingevoerd door twee onderzoeksassistenten. De lengtes van de wijs- en ringvinger werden opgemeten door vier onderzoeksassistenten. De handkopieën werden handmatig opgemeten met een digitale schuifmaat en de handscans werden door middel van het computerprogramma ‘GIMP’ opgemeten. Handscans en handkopieën die niet van hoge kwaliteit waren, werden geëxcludeerd.

Instrumenten

Autismespectrumstoornissen

Met de ‘Social Responsiveness Scale’ (SRS-P) is de sociale ontwikkeling van kinderen tussen 30 en 48 maanden in kaart gebracht, waarbij eventuele sociale beperkingen van het kind duidelijk worden (Constantino, & Gruber, 2007). Deze vragenlijst heeft 65 stellingen op ordinaal meetniveau. Voorbeelden van stellingen uit de SRS-P zijn; ‘is sociaal onhandig’ en ‘zijn/haar gezichtsuitdrukkingen stemmen niet overeen met wat hij/zij zegt’. Er kan geantwoord worden op een vier punt Likertschaal (0= niet waar, 1= soms waar, 2= dikwijls waar en 3= bijna altijd waar) of het gedrag van een kind in de laatste zes maanden overeen komt met de stelling. Een slechtere sociale ontwikkeling van een kind wordt duidelijk door een hogere totaalscore op de SRS-P (Egberink, Vermeulen, & Frima, 2009). De totaalscore is berekend door het optellen van de behaalde scores op de subschalen van de SRS-P. De subschalen zijn; sociaal bewustzijn, sociale cognitie, sociale communicatie, sociale motivatie en autistische preoccupatie (Egberink, Vermeulen, & Frima, 2009). Een totaalscore van 43 of hoger wordt doorgaans als klinische gebied gezien. Echter werd er in dit onderzoek niet gekeken naar individuele scores van deelnemers. De SRS-P is echter nog niet genormeerd waardoor gegevens over betrouwbaarheid en validiteit niet beschikbaar zijn.

¹ <http://qualtrics.com/>

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

Tevens werd de SRS-P aangepast voor driejarige kinderen. Echter verschillen de SRS-P en de SRS weinig met elkaar en gingen we uit van de gegevens over betrouwbaarheid en validiteit van de SRS. De interne consistentie van de SRS wordt door COTAN (2012) goed bevonden. Daarnaast is de betrouwbaarheid van de SRS volgens COTAN (2012) hoog (Cronbachs alpha = .90), eigen analyses lieten ook een hoge betrouwbaarheid zien (Cronbachs alpha = .79).

Blootstelling prenataal testosteron

De 2D:4D ratio, ook wel de wijs- ringvinger index genoemd, werd gebruikt om de blootstelling aan prenataal testosteron te meten. De handen van deelnemende kinderen werden gekopieerd of gescand en vervolgens werden de lengtes van de wijs- en ringvinger opgemeten. Daarna werd de 2D:4D ratio opgesteld door de lengtes van de wijs- en ringvinger van de linkerhand door elkaar te delen. De ratio van de linkerhand werd gebruikt omdat deze meer betrouwbaar is dan de ratio van de rechterhand (Manning et al., 2001). De 2D:4D ratio wordt beïnvloed door het aanwezige testosteron in de baarmoeder tijdens de zwangerschap en wordt kleiner wanneer er meer testosteron aanwezig was in de baarmoeder (Geschwind & Galaburda, 1985; Manning et al., 2001). De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de handscans was .91 tot .98. De test-hertest betrouwbaarheid is .78 tot .93.

12

Data analyse

Normaal verdeeldheid van de 2D:4D ratio, de sociale ontwikkeling en de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking werd vastgesteld door middel van een visuele inspectie van histogrammen. Tevens werd er gecontroleerd op uitbijters.

De samenhang tussen de onafhankelijke variabele 'leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking' en de mate van sociale ontwikkeling, gebaseerd op de totaalscores van de SRS-

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

P, werd onderzocht. Een mogelijke samenhang tussen de twee variabelen werd onderzocht door middel van een correlatie analyse.

Vervolgens werd onderzocht of blootstelling aan prenataal testosteron, gemeten met de 2D:4D ratio, invloed heeft op de mate van sociale ontwikkeling, gebaseerd op de totaalscores van de SRS-P. Een mogelijke samenhang tussen de twee variabelen werd onderzocht door middel van een correlatie analyse.

Ten slotte werd er gekeken of een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en een hogere blootstelling aan prenataal testosteron, een slechtere sociale ontwikkeling in kinderen voorspelt. Dit werd onderzocht door middel van een regressieanalyse waarin meerdere variabelen werden meegenomen. Tevens werd de interactie tussen alle variabelen onderzocht. Toen de interactie analyse significant bleek te zijn, werd er een correlatie analyse tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en blootstelling aan prenataal testosteron uitgevoerd. Dit werd gedaan om een mogelijke richting aan te geven aan de interactieve samenhang tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en blootstelling aan prenataal testosteron.

13

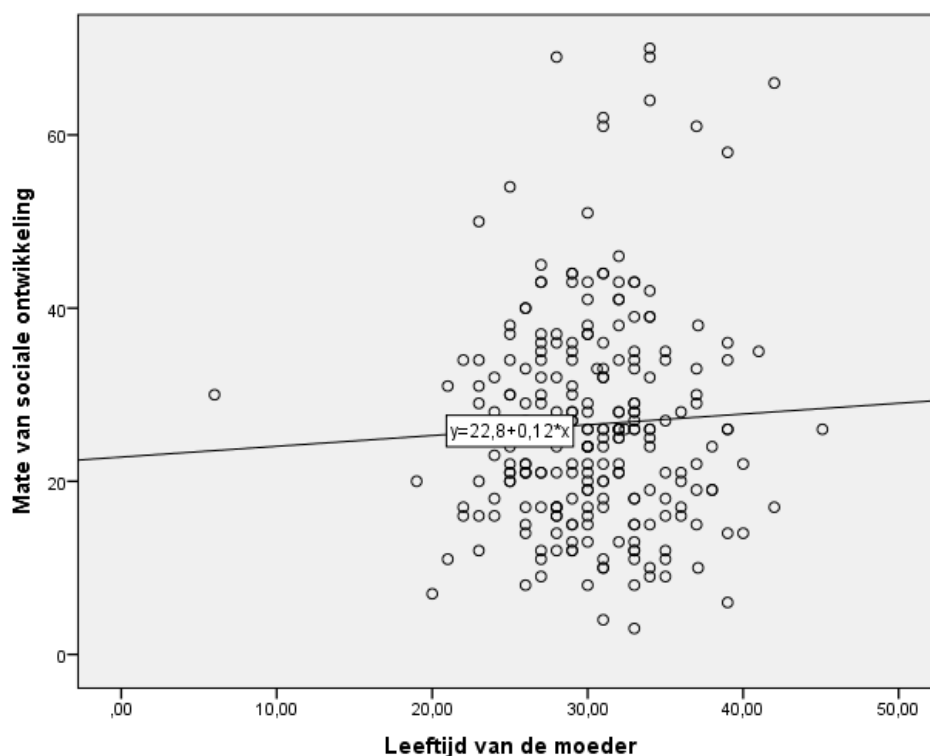
Resultaten

Allereerst is door middel van visuele data-inspectie gekeken naar de normaalverdeeldheid van de variabelen. Tevens zijn uitbuiters en missende waarden bekeken. Er waren geen uitbijters in onze steekproef aanwezig. De scheefheid voor de mate van sociale ontwikkeling was 1.02 en de gepiektheid 1.50. De scheefheid voor de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking was -0.29 en de gepiektheid 2.31. Ten slotte was de scheefheid voor blootstelling aan prenataal testosteron 0.57 en de gepiektheid was 1.02. Voor alle variabelen geldt dus dat de normaalverdeeldheid voldoende benaderd wordt.

Samenhang leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de mate van sociale ontwikkeling.

Vervolgens werd door middel van correlatie analyse, onderzocht of de mate van sociale ontwikkeling samenhangt met de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking. Uit de resultaten bleek er geen significante samenhang te zijn tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de mate van sociale ontwikkeling ($r(243) = .04, p = .459$). Figuur 1 laat zien dat er geen samenhang bestaat tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de totaalscores op de SRS-P. Slechts 0.2% van de variatie in de mate van sociale ontwikkeling kan worden voorspeld door de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking.

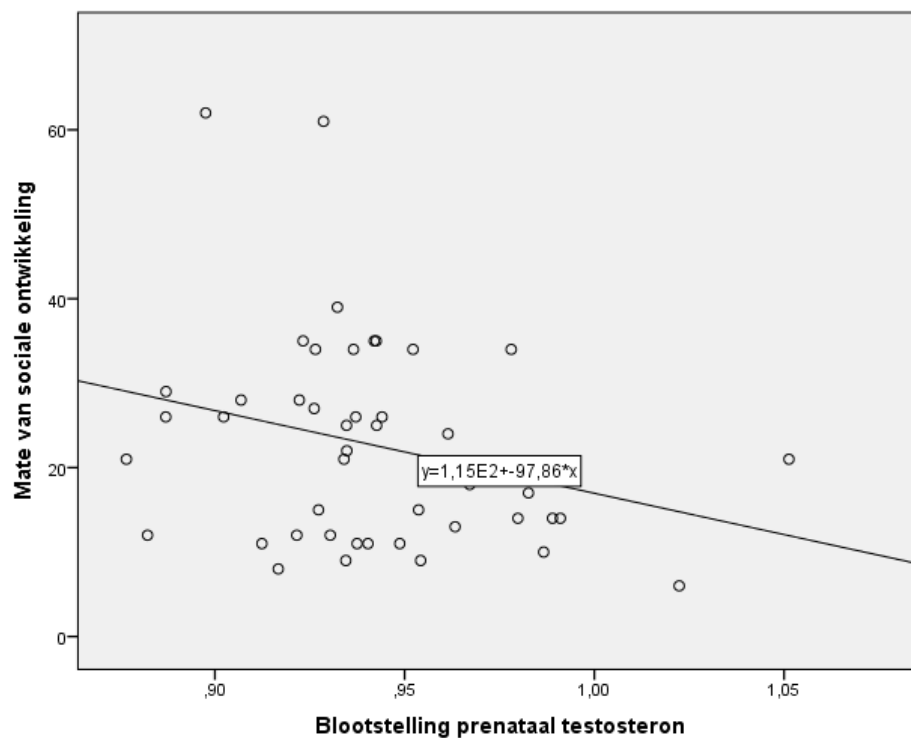
14



Figuur 1. *Scatterplot: samenhang tussen de mate van sociale ontwikkeling, gemeten met de SRS-P totaalscores en de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking (N=245).*

Samenhang blootstelling prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling.

Vervolgens werd er door middel van correlatie analyse, onderzocht of de mate van sociale ontwikkeling samenhangt met blootstelling aan prenataal testosteron. De 2D:4D ratio werd gebruikt om de blootstelling aan prenataal testosteron in kaart te brengen. Een grotere blootstelling aan prenataal testosteron zorgt voor een kleine 2D:4D ratio. In figuur 2 is een negatieve trend te zien tussen de 2D:4D ratio en de mate van sociale ontwikkeling ($r(45) = -.28, p = 0.054$). Slechts 8% van de variatie in de mate van sociale ontwikkeling kan worden voorspelt door de 2D:4D ratio.



Figuur 2. Scatterplot: samenhang tussen de mate van sociale ontwikkeling, gemeten met de SRS-P en de blootstelling aan prenataal testosteron, gemeten met de 2D:4D ratio (N=47).

Samenhang leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, blootstelling prenataal testosteron en mate van sociale ontwikkeling.

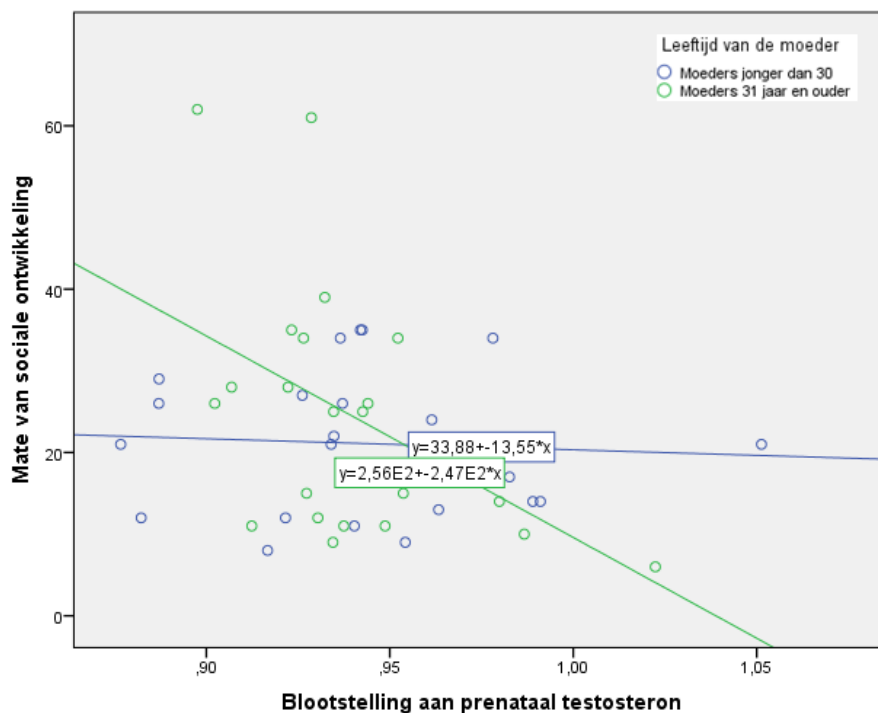
Ten slotte werd de vraag of zowel de aanwezigheid van hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking als een lagere 2D:4D ratio een nog slechtere sociale ontwikkeling kan voorspellen, onderzocht door middel van een meervoudige regressieanalyse. Er blijkt in deze analyse geen significante samenhang te bestaan tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, de 2D:4D ratio en de mate van sociale ontwikkeling ($F(2, 44) = 1.975, p = .151$). Als de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking met één jaar toeneemt dan neemt de mate van problemen in de sociale ontwikkeling gemiddeld met 0.046 punten toe, onder constanthouding van de 2D:4D ratio ($B = 0.046, SE = 0.392, p = .753$). Wanneer de 2D:4D ratio met één toeneemt dan neemt de mate van problemen in de sociale ontwikkeling gemiddeld met 0.28 punten af, onder de constanthouding van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking ($B = -0.28, SE = 49.90, p = .057$). Slechts 8% van de variatie in de mate van sociale ontwikkeling kan verklaard worden door leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron ($R^2 = 0.08$).

16

Interactie tussen leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, blootstelling prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling.

Het interactie-effect tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, de 2D:4D ratio en de mate van sociale ontwikkeling is significant ($F(3,45) = 2.940, p = .044$). Vervolgens is er door middel van een mediaan-split procedure de variabele 'leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking', uitgesplitst naar moeders jonger dan 30 jaar en moeders 31 jaar en ouder. Zowel jongere moeders ($F(3,22) = 0.086, p = .967$) als oudere moeders ($F(3,23) = 2.221, p = .117$) hebben, in relatie met blootstelling aan prenataal testosteron, geen effect op de mate van sociale ontwikkeling. Wel is er bij moeders van 31 jaar en ouder een

duidelijkere trend te zien dan bij moeders onder de 30 jaar (figuur 3). Ten slotte werd er door middel van een correlatie analyse onderzocht of de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking samenhangt met de blootstelling aan prenataal testosteron. Er blijkt geen significante samenhang te zijn tussen de leeftijd van de moeder en de blootstelling aan prenataal testosteron ($r(45) = -0.03, p = .837$). Slechts 3% van de variatie in de blootstelling aan prenataal testosteron kan worden voorspelt door leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking.



Figuur 3. Scatterplot: Samenhang tussen de mate van sociale ontwikkeling, gemeten met de SRS-P, prenataal testosteron, gemeten met de 2D:4D ratio, bij moeders jonger dan 30 jaar ($N = 23$) en bij moeders van 31 jaar en ouder ($N = 24$).

Discussie

We onderzochten het effect van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de mate van sociale ontwikkeling van driejarige normaal ontwikkelende kinderen. Hierbij werd verwacht dat zowel de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking als blootstelling aan prenataal testosteron een invloed zouden hebben op de mate van de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen. Tevens werd er onderzocht of de aanwezigheid van beide factoren een nog slechtere sociale ontwikkeling van driejarige kinderen voorspelt.

In tegenstelling tot onze verwachting, werd er geen significant effect gevonden voor de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de mate van sociale ontwikkeling. Daarnaast werd er geen significant effect, maar wel een negatieve trend gevonden voor de blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling. Er werd een interactie effect gevonden tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling. Dit houdt in dat de aanwezigheid van beide factoren een slechtere sociale ontwikkeling in driejarige kinderen voorspelt. Dit interactie effect had geen apart effect voor moeders jonger dan 30 en moeders van 31 jaar en ouder, wel was er een duidelijkere trend te zien voor moeders van 31 jaar en ouder. Er zijn geen significante resultaten gevonden voor de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron.

Resultaten lieten geen significante effecten zien voor de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de mate van sociale ontwikkeling. Echter toonde eerder onderzoek aan dat moeders ouder dan 35 jaar, meer kans hebben op een kind die zich verstoord sociaal ontwikkelt (Croen, Najjar, Fireman, & Grether, 2007; Sandin et al., 2012; Shelton et al., 2010). Tevens werd dit effect ook vastgesteld in een Australische steekproef waarbij 500

kinderen gediagnosticeerd met ASS vergeleken werden met een controle groep van ruim 1500 kinderen (Glasson et al., 2004). Wanneer significante effecten wel werden gevonden, werd de vergrootte kans op complicaties tijdens de zwangerschap, zoals bloedingen of infecties bij de moeder, als een mogelijke verklaring gezien (Glasson et al., 2004; Sandin et al., 2012). Daarnaast komen mogelijk mutaties in bepaalde genen bij oudere moeders ten tijde van verwekking vaker voor, die de mate van sociale ontwikkeling in hun kind beïnvloedt (Sandin et al., 2012). Een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking had echter in sommige studies geen effect op de mate van sociale ontwikkeling (Cryan, Byrne, O'Donovan, & O'Callaghan, 1996; Reichenberg et al., 2006). In beide onderzoeken zou dit verklaard kunnen worden door de kleine steekproef (Cryan et al., 1996; Reichenberg et al., 2006). Wellicht wordt deze samenhang enkel gevonden in een zeer grote steekproef of wanneer normaal ontwikkelende kinderen worden afgezet tegen kinderen met een gediagnosticeerde verstoring in de sociale ontwikkeling.

Er werd een marginaal significant effect gevonden voor de samenhang tussen blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling in driejarige kinderen. Waarbij de gevonden negatieve trend wijst op een mogelijke samenhang tussen blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling. Een kleinere blootstelling aan prenataal testosteron hangt waarschijnlijk samen met een slechtere sociale ontwikkeling. Dit komt overeen met resultaten uit eerder onderzoek, welke aantoonde dat een grotere blootstelling aan prenataal testosteron samenhangt met een ernstig verstoorde sociale ontwikkeling (Geschwind & Galaburda, 1985; Manning et al., 2001). Anders dan ons onderzoek, vond Manning et al. (2001) deze samenhang in een steekproef waarin 72 kinderen met een verstoorde sociale ontwikkeling zoals ASS of Asperger werden vergeleken met een controle groep. Een grotere blootstelling aan prenataal testosteron heeft ook invloed op bepaalde delen in de hersenen van een kind (Geschwind & Galaburda, 1985; Inui, 2013). Zo

zorgt een grotere blootstelling aan prenataal testosteron mogelijk voor een onderontwikkeld of beschadigd limbisch systeem waardoor interactieve en communicatieve vaardigheden niet volledig kunnen ontwikkelen (Auyeung et al., 2009; Inui, 2013). Hönekopp (2012) vond wel een significante samenhang tussen blootstelling aan prenataal testosteron en de kans op autisme maar geen samenhang tussen blootstelling aan prenataal testosteron en tekorten in verschillende sociale vaardigheden. Wellicht zijn gebieden die een belangrijkere rol spelen bij autisme meer beïnvloedbaar door prenataal testosteron dan gebieden die een minder belangrijkere rol spelen (Lai et al., 2013).

Er is een interactie effect gevonden tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, de blootstelling aan prenataal testosteron op de mate van sociale ontwikkeling in driejarige kinderen. Opmerkelijk is dat wanneer beide factoren afzonderlijk worden onderzocht geen significante resultaten laten zien, maar wanneer gezamenlijk onderzocht wel significante resultaten laten zien. Het effect van blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van een driejarig kind is sterker voor verschillende leeftijden van de moeder ten tijde van verwekking. Hierbij werd verwacht dat het effect van blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling sterker wordt wanneer moeders een hogere leeftijd hebben ten tijde van verwekking. Dit werd nader bekeken door de steekproef te verdelen in moeders onder de 30 jaar en moeders van 31 jaar en ouder. Resultaten lieten echter geen significante resultaten zien. Mogelijk speelt hier de beperking van een kleine steekproef ($N = 24$) een rol. Uit de resultaten blijkt dat het testosteron niveau tijdens de zwangerschap niet beïnvloed wordt door de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking. Een hoger testosteron gehalte kan dus niet voorspeld worden door een hogere leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking, of andersom. Hierdoor werden er mogelijk geen significante resultaten gevonden wanneer de steekproef verdeeld wordt in moeders onder de 30 jaar en moeder van 31 jaar en ouder.

Sterke en zwakke punten.

Een beperking van ons onderzoek is dat onze steekproef enkel bestond uit driejarige kinderen en er dus geen conclusies over jongere en oudere kinderen getrokken kunnen worden. Echter worden problemen in de sociale ontwikkeling veelal rond het derde levensjaar vastgesteld en kunnen resultaten wellicht gegeneraliseerd worden naar oudere kinderen. Een sterk punt is dat onze steekproef uit normaal ontwikkelende kinderen bestond. Bestaande onderzoeken, die de sociale ontwikkeling in kinderen nader bekijken, hebben vaak een steekproef bestaande uit kinderen met autismespectrumstoornissen.

Huidig onderzoek vulde een groter onderzoek aan, die de SRS-P normeert. Hierdoor is onze steekproef niet representatief voor de Nederlandse samenleving omdat de noordelijke regio's van Nederland niet gerepresenteerd zijn in dit onderzoek. Echter verwachten wij geen grote verschillen in resultaten te zien wanneer noordelijk Nederland wel gerepresenteerd zou zijn.

Daarnaast vulde de moeders van de driejarige kinderen de vragenlijsten in, waardoor wij niet over de gegevens van de vaders beschikten. Moeders beschikken echter over meer gedetailleerde kennis over hun eigen zwangerschap en zijn daarmee betrouwbaardere informanten. Tevens kan benoemd worden dat de samenhang tussen de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de mate van sociale ontwikkeling werd onderzocht door een grote steekproef ($N= 245$).

Verder werd er gebruik gemaakt van de 2D:4D ratio, een indirecte maat voor het meten van de aanwezigheid van testosteron in de baarmoeder tijdens de zwangerschap. Dit is een non-invasieve en snelle meetwijze. Echter bestaat de mogelijkheid dat de groei in de vingerbotten van kinderen na de geboorte deze ratio beïnvloeden (Berenbaum, Bryk, Nowak, Quigley, & Moffat, 2009). Ten slotte hebben neonatale testosteron niveaus mogelijk een invloed op de

2D:4D ratio (Knickmeyer, Woolson, Hamer, Konneker, & Gilmore, 2011). Echter moet er meer onderzoek gedaan worden om met zekerheid een verband, tussen neonatale testosteron niveaus en de 2D:4D ratio, te veronderstellen (Knickmeyer et al., 2011). Resultaten verkregen met de 2D:4D ratio moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden (Berenbaum et al., 2009; Knickmeyer et al., 2011). Een goede kopie of scan van de handen en het analyseren ervan met een computerprogramma dragen echter bij aan de betrouwbaarheid van de 2D:4D ratio (Allaway, Bloski, Pierson, & Lujan, 2009; Manning et al., 2001). Een sterk punt was de hoge interbeoordelaarsbetrouwbaarheid tussen de vier onderzoeksassistenten voor het meten van de 2D:4D ratio door middel van handscans en handkopieën.

Implicaties en vervolgonderzoek.

De relatie tussen blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling van driejarige kinderen is sterker op verschillende leeftijden van de moeder ten tijde van verwekking. Deze samenhang werd gevonden in een steekproef bestaande uit normaal ontwikkelende kinderen in plaats van een steekproef bestaande uit kinderen met autismespectrumstoornissen. Dit laat zien dat het effect van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron, op de sociale ontwikkeling mogelijk onderschat worden. Tevens kan dit bijdragen aan de kennis die beschikbaar is over de sociale ontwikkeling van kinderen.

Het effect van een hogere blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van kinderen varieert over verschillende leeftijden van de moeder ten tijde van verwekking. Het is echter niet bekend voor welke leeftijden dit effect meer invloed op de sociale ontwikkeling heeft. Vervolgonderzoek kan zich richten op het in kaart brengen van welke leeftijden hierin een grotere rol spelen. Op die manier kan het mogelijk een bijdrage leveren aan de voorlichting aan ouders over de risico's die meespelen bij het krijgen van kind

De invloed van de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en de blootstelling aan prenataal testosteron op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen.

op latere leeftijd. Bovendien is het niet bekend waarom beide factoren apart geen resultaten laten zien, maar gezamenlijk wel. Vervolgonderzoek is nodig om dit effect beter in kaart te brengen.

Er is een marginaal effect gevonden voor de blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling. Waarschijnlijk zal een grotere steekproef wel een mogelijke samenhang opleveren. Resultaten, gevonden met de 2D:4D ratio, moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden. Er moet daarom meer onderzoek gedaan worden naar de 2D:4D ratio om dit als stabiel meetinstrument in te zetten.

Geconcludeerd kan worden dat de leeftijd van de moeder ten tijde van verwekking en blootstelling aan prenataal testosteron een effect hebben op de sociale ontwikkeling van driejarige kinderen. De relatie tussen blootstelling aan prenataal testosteron en de mate van sociale ontwikkeling varieert in sterkte op verschillende leeftijden ten tijde van verwekking van de moeders. Deze prenatale factoren hebben meer effect op de sociale ontwikkeling van kinderen dan gedacht wordt.

Literatuur

- 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, 365-370.
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. (2009). Fetal testosterone and autistic traits. *British journal of psychology*, 100, 1-22.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*, 21, 37-46.
- Berenbaum, S.A., Bryk, K.K., Nowak, N., Quigley, C.A., & Moffat, S. (2009). Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinology*, 150 (11), 5119-5124.
- Constantino, J.N., & Gruber, C.P. (2007). *Social Responsiveness Scale*. Los Angeles, LA: Western Psychological Services.
- Croen, L.A., Najjar, D.V., Fireman, B., & Grether, J.L. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives Pediatric Adolescents Medicine*, 161, 334-340.
- 24 Cryan, E., Byrne, M., O'Donnovan, A., & O'Callaghan, E. (1996). Brief report: A case-control study of obstetric complications and later autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26 (4), 453-460.
- Egberink, I.J.L., Vermeulen, C.S.M., & Frima, R.M. (2009). *SRS screeningslijst voor autismspectrumstoornissen*. Nederlands Instituut van Psychologen. Nederland: Boom test uitgevers.
- Flavell, J.H. (1999). Cognitive development: Children's knowledge about the mind. *Annual Review of Psychology*, 50, 21-45.
- Gabrucker, A.M. (2012). Environmental factors in Autism. *Front Psychiatry*, 188 (3), 118-131.
- Geschwind, N., & Galaburda, A.M. (1985). Cerebral lateralization, Biological mechanisms, associations and pathology I: A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology*, 42 (5), 428-459.
- Glasson, E., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J.F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 61 (6), 618-628.

- Goedhart, A., Treffers, F., & Van Widenfelt, B. (2003). Vragen naar psychische problemen bij Kinderen en adolescenten: de Strengths and difficulties Questionnaire. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid*, 58, 1018-1035.
- Hönekopp, J. (2012). Digit ratio 2D:4D in relation to autism spectrum disorders, empathizing, and systemizing: a quantitative review. *Autism Research*, 5 (4), 221-230.
- Inui, T. (2013). Toward a unified framework for understanding the various symptoms and etiology of autism and Williams syndrome. *Japanese Psychological Research*, 55 (2), 99-117.
- Kendler, K.S. (2010). Advances in our understanding of genetic risk factors for autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167 (11), 1291-1293.
- Knickmeyer, R.C., Woolson, S., Hamer, R. M., Konneker, T., & Gilmore, J.H. (2011). 2D:4D ratios in the first 2 years of life: Stability and relation to testosterone exposure and sensitivity. *Hormones and behavior*, 60 (3), 256 – 263.
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Suckling, J., Ruigrok, A.N.V., Chakrabarti, B., Ecker, C., Deoni, S.C.L., Craig, M.C., Murphy, D.G.M., Bullmore, E.T., & Baron-Cohen, S. (2013). Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain: A Journal of Neurobiology*, 136, 2799-2815.
- Li, X., Zou, H., & Brown, W.T. (2012). Genes associated with autism spectrum disorders. *Brain Research Bulletin*, 88, 543-552.
- Manning, J.T., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Sanders, G. (2001). The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Developmental medicine & Child neurology*, 43, 160-164.
- Njiokiktjien, C. (2006). Klinische vaststelling en etiologische diagnostiek van autisme bij jonge Kinderen. *Tijdschrift voor kindergeneeskunde*, 74 (3), 110-116.
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., Rabinowitz, J., Shulman, C., Malaspina, D., Lubin, G., Knobler, H.Y., Davidson, M., & Susser, E. (2006). Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1026 – 1032.
- Sandin, S., Hultman, C.M., Klevzon, A., Gross, R., MacCabe, J.H., & Reichenberg, A. (2012). Advancing maternal age is associated with increasing risk of autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51 (5), 477-486.
- Schothorst, P.F., Engeland, van H., Gaag, van der R. J., Minderaa, R.B., Stockmann, A.P.A.M., Westermann, G.M.A., & Floor-Siebelink, H.A. (2009). *Richtlijnen diagnostiek en behandeling autisme spectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen*.

Utrecht: De Tijdstroom.

- Shelton, J.F., Tancredi, D.J., & Hertz-Picciotto, I. (2010). Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Research*, 3, 30-39.
- Svetlova, M., Nichols, S.R., & Brownell, C.A. (2010). Toddlers' prosocial behavior: From instrumental to empathic to altruistic helping. *Child Development*, 81 (6), 1814-1827.
- Trimbos. (2014). Feiten en cijfers van autismespectrumstoornissen. Geraadpleegd op <http://www.trimbos.nl/onderwerpen/psychische-gezondheid/autismespectrumstoornissen/feiten-en-cijfers>
- Worley, J.A., & Matson, J.L. (2011). Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6, 965-970.