



De Invloed van Peeracceptatie en Peerafwijzing op de Relatie tussen het 5-HTTLPR polymorfisme en Depressie in de Adolescentie

Universiteit Utrecht

Faculteit Sociale Wetenschappen

Masterthesis Jeugdstudies

Marriëlle de la Fonteyne

Studentnummer: 5721806

Begeleider: Dr. Z. Harakeh

Aantal woorden: 5999

20-06-2017

Samenvatting

De adolescentie is een belangrijke periode voor het ontstaan van depressie. Er is evidentie voor genetische en omgevingsfactoren voor het voorspellen van depressie. Onderzoek naar een gen-omgeving interactie tussen het 5-HTTLPR polymorfisme en peerreputatie (i.e., peeracceptatie en peerafwijzing) op depressie bij adolescenten is schaars. Het doel van deze longitudinale studie is om inzicht te verkrijgen in de interactie tussen peerreputatie op de relatie van 5-HTTLPR en depressie. De huidige studie maakt gebruik van de eerste twee meetmomenten van de TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). De steekproef van de huidige studie bestaat uit 616 adolescenten van 10 tot 12,5 jaar ($M_{leeftijd}=11,1$). Voor zowel de totale steekproef als voor meisjes en jongens apart zijn er geen interactie-effecten van peerreputatie op de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie gevonden. Wel zijn met lineaire regressieanalyses hoofdeffecten voor depressie gevonden. Voor jongens is de aanwezigheid van twee korte allelen van 5-HTTLPR een risicofactor en voor meisjes is peerafwijzing een risicofactor voor depressie. Geconcludeerd wordt dat er geen sprake is van een gen-omgeving interactie maar alleen van directe negatieve effecten van genetische en omgevingsfactoren op depressie, verschillend per geslacht. Vervolgonderzoek naar een interactie tussen 5-HTTLPR en peerreputatie op depressie voor meisjes en jongens apart is wenselijk.

Trefwoorden: 5-HTTLPR, adolescentie, depressie, peeracceptatie, peerafwijzing

Abstract

Adolescence is an important period for the onset of depression. Previous research finds evidence for both genetic and environmental factors for predicting depression. Research on a gene-environment interaction between the 5-HTTLPR polymorphism and peerreputation (i.e., peeracceptance and peerrejection) on depression in adolescents is scarce. The purpose of the current longitudinal study is to investigate the interaction between peerreputation on the relationship between 5-HTTLPR and depression. Data from the first two measuring moments of the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) was used. The current study used a sample of 616 adolescents, 10 to 12,5 years ($M_{age}=11,1$). No interaction-effects of peerreputation on the relation between 5-HTTLPR and depression have been found for both the total sample as for girls and boys apart. However, using linear regression analyzes, main effects have been found for depression. For boys, a negative relation between two short alleles of 5-HTTLPR was found, and for girls a negative relation between peerrejection and

depression. It is concluded that there is no gene-environment interaction but there are merely direct negative effects of genetic and environmental factors on depression, dissimilar per gender. Further research into the interaction between 5-HTTLPR and peerreputation on depression for girls and boys apart is recommended.

Keywords: 5-HTTLPR, adolescence, depression, peeracceptance, peerrejection

De adolescentie is een belangrijke periode voor het ontstaan van depressieve symptomen (Hankin et al., 2015). Depressie kan leiden tot verslechterde sociale relaties, psychische problemen en tot zelfdoding (Rueger, Malecki, Pyun, Aycock & Coyle, 2016). Onder Nederlandse adolescenten van 13 tot en met 17 jaar heeft 3,8 procent te maken met depressie (Conijn & Ruiters, 2012). Gezien de ernstige gevolgen van depressie is het van belang om te kijken naar zowel individuele als omgevingsgerelateerde voorspellers van depressie bij adolescenten.

Recent onderzoek laat zien dat genetische factoren van invloed zijn op de ontwikkeling van depressie (Thapar, Harold, Rice, Langley & O'Donovan, 2007). Zo is een onderdeel van het serotonine transport gen (5-HTTLPR polymorfisme) betrokken bij het reguleren van verscheidene psychologische karakteristieken, waaronder je gemoedstoestand (Goldman, Gleib, Lin & Weinstein, 2010; Hankin et al., 2015). Daarnaast blijkt dat een lage mate van serotonine in de hersenen van invloed is op neurologische processen die uitingen van depressie reguleren (Krishnan & Nestler, 2008). Naast een genetische factor spelen ook omgevingsfactoren een rol in het ontwikkelen van depressie (Hankin et al., 2015). Een belangrijke omgevingsfactor betreft de reputatie van adolescenten onder leeftijdsgenoten (hierna aangeduid als peers). De peerreputatie geeft de mate aan waarin een adolescent wel (peeracceptatie) of juist niet (peerafwijzing) leuk wordt gevonden door zijn peers. Gedurende de adolescentie spelen peers een belangrijke rol in het voorzien van de fundamentele behoefte om bij een peergroep te horen (Sentse, Lindenberg, Omvlee, Ormel & Veenstra, 2010). Hierdoor hebben peers zowel een positieve als een negatieve invloed op de mentale gezondheid van adolescenten (Sentse et al., 2010). Volgens Brendgen (2012) interacteren genetische- en omgevingsfactoren met elkaar om zo de ontwikkeling van individuen te vormen. Onderzoek naar de interactie tussen het 5-HTTLPR polymorfisme en peerreputatie (i.e., peeracceptatie en peerafwijzing) op depressie bij adolescenten is echter schaars. Het doel van deze longitudinale studie is om inzicht te verkrijgen over de interactie tussen het 5-HTTLPR polymorfisme en peerreputatie op depressie bij adolescenten.

Indien er sprake is van interactie kan er met behulp van interventieprogramma's een specifieke peeromgeving bevorderd (peeracceptatie) of verminderd (peerafwijzing) worden voor adolescenten met een genetische predispositie. Door bijvoorbeeld in te spelen op de sociale vaardigheden die nodig zijn voor het ontwikkelen van positieve peerrelaties kunnen de negatieve gevolgen van peerafwijzing, zoals depressie, worden voorkomen.

Invloed van het 5-HTTLPR polymorfisme op Depressie

Uit onderzoek van Caspi en collega's (2003) komt het niet optimaal functioneren van serotonine naar voren als mogelijke risicofactor voor depressie. Serotonine is een neurotransmitter die zorgt voor verbindingen in de hersenen (Depressie Alliantie, z.j.). Het serotonine transport gen geeft informatie door aan zenuwcellen in de hersenen waardoor je gemoedstoestand wordt beïnvloed (Hankin et al., 2015). Het 5-HTTLPR polymorfisme (hierna aangeduid als 5-HTTLPR) is een belangrijk onderdeel van het serotonine transport gen en bestaat uit een kort en een lang allel (Weinberg, 2013). Het korte allel zorgt er voor dat serotonine niet goed wordt opgenomen in de hersenen waardoor de serotonine minder optimaal functioneert (Caspi et al., 2003). Een verminderde werking van serotonine heeft een nadelig effect op de gemoedstoestand (Nemeroff & Owens, 2009). Door de verminderde werking van serotonine worden emoties minder goed gereguleerd waardoor het individu gevoeliger wordt voor stress, wat een risico is voor het ontwikkelen van een depressie (KHANAcademy, z.j.). De aanwezigheid van minimaal één kort allel bij een individu wordt gezien als een predispositie voor het ontwikkelen van depressie (Goldman et al., 2010).

Studies naar de invloed van 5-HTTLPR op depressie laten inconsistente bevindingen zien. In een meta-analyse van 14 studies wordt geen associatie tussen een kort allel (versus een lang allel) van 5-HTTLPR en depressie gevonden (Lasky-Su, Faraone, Glatt & Tsuang, 2005). Een recentere meta-analyse van 24 studies laat echter wel een positieve associatie van een kort allel (versus een lang allel) van 5-HTTLPR op depressie zien (Lo'pez-Leo'n et al., 2008). Deze bevinding wordt ondersteund door een meta-analyse van 52 studies waarin een klein positief effect voor één kort allel van 5-HTTLPR op depressie is gevonden (Clarke, Flint, Attwood & Munafo, 2010). De gevonden inconsistente resultaten kunnen het gevolg zijn van het verschil in omvang van de steekproeven van de meta-analyses, waardoor de power in de studie van Lasky-Su en collega's (2005) kleiner is.

Invloed van Peerreputatie op Depressie

Binnen de huidige studie wordt peerreputatie gedefinieerd door de mate waarin een adolescent leuk (peeracceptatie) of niet leuk (peerafwijzing) wordt gevonden door zijn peers (Newcomb, Bukowski & Pattee, 1993). Een mogelijke beschermende omgevingsfactor voor depressie betreft peeracceptatie. De *Need to Belong* theorie van Baumeister en Leary (1995) is een verklaring voor het beschermende effect van peeracceptatie op depressie. Deze theorie stelt dat mensen een sterke drijfveer hebben om positieve sociale relaties aan te gaan (Baumeister & Leary, 1995). Het aangaan van deze relaties zorgt voor een gevoel van

verbondenheid, wat een fundamentele basisbehoefte van de mens is. Een gevoel van verbondenheid heeft positieve gevolgen voor de mentale gezondheid (Newman, Lohman & Newman, 2007). Wanneer een adolescent geaccepteerd wordt door zijn peers, voorzien de sociale relaties binnen de peergroep in een gevoel verbondenheid. Zo bieden deze sociale relaties erkenning, affectie en steun om met stressvolle gebeurtenissen om te gaan (Lansford et al., 2007). Door deze steun en gevoel van verbondenheid biedt peeracceptatie bescherming voor het ontwikkelen van internaliserende problematiek, zoals depressie.

Empirische studies naar de relatie tussen peeracceptatie en depressie laten consistente bevindingen zien. Cross-sectioneel onderzoek onder 193 kinderen van 8 tot 12 jaar toont aan dat een lage mate van peeracceptatie positief gerelateerd is aan depressie (Nangle, Erdley, Newman, Mason & Carpenter, 2003). Deze bevinding wordt bevestigd door een longitudinale studie onder 69 adolescenten van 9 tot 18 jaar waarin een lage mate van peeracceptatie depressie voorspelt (Kistner, Balthazor, Risi & Burton, 1999). Ook recente longitudinale studies ondersteunen deze relatie. Zo vinden Borelli en Prinstein (2006) bij 478 adolescenten van 11 tot 14 jaar dat een lage mate van peeracceptatie depressie voorspelt. Daarnaast vindt een andere longitudinale studie onder 296 kinderen van 5 tot 13 jaar dat een lage mate van peeracceptatie een risicofactor is voor depressie (Qualter, Brown, Munn & Rotenberg, 2010). De bovenstaande studies laten zien dat minder peeracceptatie leidt tot meer depressie. De huidige studie neemt echter op basis van de theorie peeracceptatie mee als beschermende factor voor depressie.

Peerafwijzing is een mogelijke risicofactor voor het ontwikkelen van depressie (Platt, Kadosh & Lau, 2013). Gedurende de adolescentie neemt het zelfbewustzijn toe en is de mening van peers van grote invloed op het zelfvertrouwen. Wanneer een adolescent peerafwijzing ervaart, kan dit leiden tot het ontwikkelen van negatieve gevoelens over zichzelf (Nolan, Flynn & Garber, 2003). Het kwetsbaarheids-stress model voor depressie geeft aan dat het ervaren van een negatieve sociale gebeurtenis zoals peerafwijzing een nadelige invloed heeft op de cognitie van de adolescent. Zo worden negatieve zelf-schema's geïnternaliseerd waardoor adolescenten een negatief zelfbeeld creëren (Qualter et al., 2010; Witvliet, Brendgen, Van Lier, Koot & Vitaro, 2010) en vooral gericht zijn op negatieve feedback van peers (Sowislo & Orth, 2013). Daarnaast kan wanneer een adolescent peerafwijzing ziet als een gevolg van zijn persoonlijke eigenschappen, dit leiden tot gevoelens van eenzaamheid, wat een belangrijke voorspeller is voor depressie (Witvliet et al., 2010).

Naar de relatie tussen peerafwijzing en depressie is veelvuldig onderzoek gedaan. De bevinding dat peerafwijzing een risicofactor is voor depressie wordt ondersteund door zowel longitudinale als experimentele studies (Platt, et al., 2013). In een experimentele studie bij 50 meisjes ($M_{leeftijd}=18$) komt naar voren dat de experimentele groep (met peerafwijzing) een negatievere emotionele gemoedstoestand heeft dan de controlegroep (Stroud, Tanofsky-Kraff, Wilfley & Salovey, 2000). Vanwege ethische redenen is de gemoedstoestand gemeten als uitkomstvariabele, waardoor de generaliseerbaarheid naar depressie in het geding is. In een longitudinale studie onder 310 adolescenten van 11 tot 14 jaar is een positieve associatie tussen peerafwijzing en depressie gevonden (Witvliet et al., 2010). Deze bevinding wordt ondersteund door een longitudinale studie onder 1023 adolescenten ($M_{leeftijd}=13,5$) waarin de afwijzing door peers geassocieerd wordt met een grotere kans op psychopathologie (Sentse et al., 2010). De bovenstaande bevindingen ondersteunen de verwachting dat peerafwijzing een risicofactor is voor depressie bij adolescenten.

Invloed van Gen-Omgeving Interactie op Depressie

Indien de expressie van een genetische predispositie afhankelijk is van omgevingsfactoren, is er sprake van een gen-omgeving interactie (Brendgen, 2012). Wanneer de aanwezigheid van een specifieke omgeving de genetische predispositie accentueert of juist onderdrukt is er sprake van een zogenaamd '*trigger process*' (Brendgen, 2012). Bij de aanwezigheid van een positieve omgeving, zoals peeracceptatie, wordt de genetische predispositie mogelijk onderdrukt. Zo stelt het *compensation process* dat de genetische kwetsbaarheid door de aanwezigheid van positieve omgevingsfactoren geneutraliseerd wordt (Shanahan & Hofer, 2005). Dit impliceert dat peeracceptatie als een buffer kan dienen voor de predispositie van depressie. Wanneer een negatieve omgeving aanwezig is, zoals peerafwijzing, wordt de genetische predispositie juist geaccentueerd. Dit is in overeenstemming met het *Diathesis-stress model* welke stelt dat de genetische predispositie voor bijvoorbeeld depressie meer tot uiting komt in een negatieve omgeving (Shanahan & Hofer, 2005).

Om de oorzaken van het ontstaan van depressie beter te begrijpen is onderzoek naar gen-omgeving interactie van belang (Thapar et al., 2007). Naar de invloed van de interactie tussen 5-HTTLPR en peerreputatie op depressie is echter weinig onderzoek gedaan (Hankin et al., 2015). Uit literatuuronderzoek is slechts één studie gevonden waarin wordt gekeken naar de interactie tussen een genetische invloed en chronische peerstress op depressie. Deze longitudinale studie onder 665 jongeren van 7 tot 16 jaar vindt ondersteuning voor een gen-omgeving interactie. Zo blijkt de interactie tussen tenminste één kort allel van 5-HTTLPR en

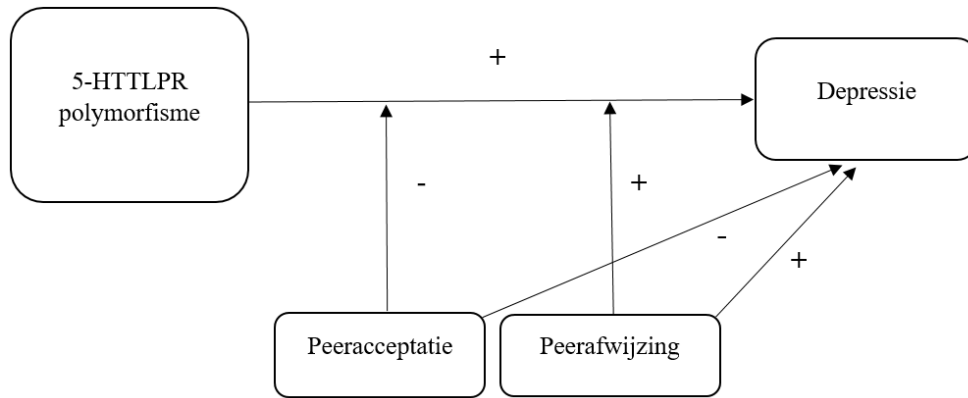
een hoge mate van chronische peerstress depressie bij oudere adolescenten te voorspellen. Dit onderzoek kijkt echter niet specifiek naar peerafwijzing maar naar chronische peerstress in het algemeen. Daarnaast wordt in tegenstelling tot de huidige studie peeracceptatie niet meegenomen in het onderzoek van Hankin en collega's (2015).

Huidige Studie

In de huidige studie staat de volgende onderzoeksvraag centraal: "In hoeverre wordt de invloed van het 5-HTTLPR polymorfisme op depressie bij adolescenten gemodereerd door zowel de acceptatie als de afwijzing van peers?". De onderzoeksvraag wordt schematisch weergegeven in Figuur 1. Om antwoord op de hoofdvraag te geven zijn er deelvragen opgesteld:

1. Wat is de invloed van het 5-HTTLPR polymorfisme op depressie bij adolescenten?
2. Wat is de invloed van peeracceptatie op depressie bij adolescenten?
3. Wat is de invloed van peerafwijzing op depressie bij adolescenten?
4. Is er een moderatie-effect van zowel peeracceptatie als peerafwijzing op de relatie tussen het korte allel van het 5-HTTLPR polymorfisme en depressie bij adolescenten?

Op basis van de beschreven bevindingen wordt verwacht dat (1) er een positieve associatie is tussen adolescenten met het korte allel van 5-HTTLPR en depressie. Daarnaast wordt verwacht dat (2) peeracceptatie een beschermende factor is voor het ontwikkelen van depressie. Verder wordt verwacht dat (3) peerafwijzing een risicofactor is en een negatief effect heeft op depressie. Voor het moderatie-effect van peeracceptatie wordt verwacht dat de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie minder sterk is, waardoor peeracceptatie zorgt voor minder depressie. Daarnaast wordt verwacht dat de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie versterkt wordt wanneer adolescenten peerafwijzing ervaren, waardoor de moderator peerafwijzing zorgt voor meer depressie.



Figuur 1. Onderzoeksmodel van het 5-HTTLPR polymorfisme, peerreputatie en depressie bij adolescenten.

Methode

Onderzoeksdesign en Procedure

Binnen dit onderzoek is gebruik gemaakt van de data van TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). Deze longitudinale studie brengt de mentale en de sociale ontwikkeling van Nederlandse adolescenten in kaart (Ormel et al., 2012). Sinds 2001 hebben er zes meetmomenten plaats gevonden van TRAILS, waarvan de huidige studie de eerste twee meetmomenten heeft gebruikt. Van maart 2001 tot juli 2002 vond het eerste meetmoment (T1) plaats ($M_{leeftijd}=11,1$), T2 volgde van september 2003 tot december 2004 ($M_{leeftijd}=13,6$) (TRAILS, 2016).

In Noord-Nederland zijn in vijf stedelijke en landelijke gemeenten de demografische informatie van inwoners met een geboortedatum tussen 1 oktober 1989 en 30 september 1991 verzameld. Op basis van deze informatie zijn 135 scholen benaderd om deel te nemen, waarvan dertien hebben geweigerd. Ouders en kinderen zijn vervolgens geïnformeerd over het onderzoek en uitgenodigd tot deelname. Zowel ouders als kind dienden toestemming te geven door middel van actieve *informed consent*. Vanwege gezondheids- of taalproblemen zijn 210 kinderen uitgesloten van deelname. Daarnaast kwamen alleen kinderen die basisonderwijs hadden gevolgd in aanmerking. Uiteindelijk zijn 2230 adolescenten gestart met het onderzoek op meetmoment 1.

De dataverzameling vond plaats gedurende reguliere lessen waarbij zowel een docent als één TRAILS-assistent aanwezig was. Anonimiteit werd hierbij benadrukt. Om peerreputatie te meten is op meetmoment 1 een peernominatie-assessment ingevuld. Het assessment duurde vijftien minuten en is afgenomen bij klassen waar ten minste tien leerlingen in zaten die aan

het TRAILS-onderzoek deelnamen. De participanten kregen een klassenlijst met daarop alle namen van klasgenoten die genomineerd konden worden. Verder is door middel van zowel speekselmonsters ($n=275$) als bloedmonsters ($n=1190$) op T3 de genetische data verzameld. Het onderzoekslab van het Human Genetics Department van de Radboud Universiteit Nijmegen heeft de typering van de genen geanalyseerd. Dit leidde tot genetische data beschikbaar van 1245 participanten (Kretschmer et al., 2014). De TRAILS studie is goedgekeurd door het Nederlands Centraal Medisch Ethisch Comité (Van der Knaap et al., 2015). Daarnaast kregen de deelnemers een beloning voor de deelname aan het onderzoek.

Steekproef

Van de totale steekproef van TRAILS ($N=2230$) heeft de huidige studie een deelsteekproef van ($N=1065$) gebruikt, waarbij peernominaties op T1 gemeten zijn. Hiervan werden enkel participanten geïncludeerd waarvan genetische data beschikbaar was ($n=695$). Participanten met een niet-Nederlandse afkomst ($n=74$) zijn uitgesloten gezien de verdeling van de genotypering verschilt per etniciteit (Hankin et al., 2015). Leerlingen uit het speciaal onderwijs die vanwege beperkingen niet konden deelnemen zijn uitgesloten ($n=5$). Op basis van deze inclusiecriteria komt de steekproef van de huidige studie op 616 participanten. De participanten zijn tussen de 10 en 15 jaar oud ($M_{leeftijd}=10,5$, $SD=0,64$) en 57,2 procent is vrouw. Van de participanten volgt 33,9% lager onderwijs (vmbo-praktijk of vmbo-t), 44,8% hoger onderwijs (havo, havo-vwo of vwo), 19,0% zit in een heterogene brugklas (vmbo-havo-vwo) en 1,3% een overige vorm van onderwijs.

Om te kijken of de participanten die uitvallen ($n=1614$) in de huidige studie verschillen van de participanten die wel zijn geïncludeerd ($N=616$) is er met behulp van een *independent samples t-test* een attritie-analyse uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de uitvallende participanten op de variabelen peeracceptatie T1 (uitvallers scoren lager), peerafwijzing T1 (uitvallers scoren hoger) en sekse (uitvallers meer jongens) verschillen met de deelnemende participanten. Voor de variabele depressie op T2 is er geen verschil gevonden.

Meetinstrumenten

Peerreputatie (T1). Peeracceptatie en peerafwijzing betreffen de mate waarin een adolescent leuk of niet leuk wordt gevonden door peers (Newcomb et al., 1993). Peerreputatie is gemeten met behulp van peernominaties door de volgende vragen: “Welke klasgenoten vind je leuk?” en “Welke klasgenoten vind je niet leuk?”. Het nomineren was ongelimiteerd, min één voor de betreffende leerling zelf. Het aantal nominaties voor

peeracceptatie en peerafwijzing zijn los van elkaar opgeteld en vervolgens gestandaardiseerd in z-scores. Dit is gedaan binnen de klas, om zo te controleren voor de verschillen in klasgrootte. Hoe hoger de z-score, des te meer peeracceptatie of peerafwijzing een adolescent ervaart. Deze methode komt overeen met eerder onderzoek (Witvliet et al., 2010). Daarnaast blijkt het peernominatie-assessment een betrouwbaar meetinstrument voor peeracceptatie en peerafwijzing te zijn (Bukowski, Gauze, Hoza & Newcomb, 1993).

Depressie (T1 & T2). Depressie is een stemmingsstoornis waarbij er gedurende een langere periode een abnormale somberheid en een onvermogen om plezier te hebben aanwezig is (Depressie Alliantie, z.j.). Om de variabele depressie te meten is binnen dit onderzoek gebruik gemaakt van een subschaal van de Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS) (Chorpita, Yim, Moffitt, Umemoto & Francis, 2000), waarin de centrale vraag was: “Hoe vaak voel ik mij zo?”. De subschaal depressie is op zowel T1 als T2 gemeten en bestaat uit tien items. Voorbeeldvragen van de subschaal depressieve symptomen betreffen: “Ik vind niets meer echt leuk” en “Ik heb het gevoel dat ik niets waard ben”. Er zijn vier antwoordcategorieën van 0 tot en met 3, te weten: “nooit”(0), “soms”(1), “vaak”(2) en “altijd”(3). De Cronbach’s alpha van de subschaal depressie betreft op T1: $\alpha=.71$ en op T2: $\alpha=.80$.

5-HTTLPR polymorfisme (T3). Om de expressie van 5-HTTLPR te typeren is gebruik gemaakt van een zogenoemde *simple sequence-length* analyse. Vervolgens is een analyse met een *automated capillary sequencer* gedaan, om de lengte van de allelen van 5-HTTLPR te bepalen. Met de TagMan-methodiek is daarna bepaald of het bij een lang allel gaat om een normale variant of een gemuteerde variant. Omdat zowel het korte allel als het gemuteerde lange allel het optimaal functioneren van serotonine verhinderen, zijn deze twee samen genomen binnen dit onderzoek. De genotypering van 5-HTTLPR wordt aangeduid met zes categorieën: 1=SS, 2=SLa, 3=SLg, 4=LaLa, 5=LaLg en 6=LgLg. De expressie van de genotypering wordt gemeten met drie categorieën: 0=hoog (LaLa), 1=intermediair (SLa, LaLg) en 2=laag (SS, LgS, LgLg). De categorie waarin serotonine optimaal functioneert (vanaf nu aangeduid als LL) heeft het laagste risico op depressie en betreft de referentiecategorie. Gezien vanuit de dosis-effect relatie van de uiting van het korte allel hebben twee korte allelen (SS) het meeste risico op depressie, gevolgd door één kort allel en één lang allel (SL) (Culverhouse et al., 2013). Om de invloed van 5-HTTLPR mee te nemen zijn er binnen de huidige studie twee dummyvariabelen aangemaakt voor SS en SL.

Controlevariabele. Binnen de huidige studie is de controlevariabele sekse meegenomen. Er verschillen te zien in het voorkomen van depressie, waarbij meisjes meer

depressieve episodes ervaren dan jongens (Hankin et al., 2015). Daarnaast blijkt dat meisjes eerder depressieve gevoelens ervaren vanwege blootstelling aan stressvolle peer gebeurtenissen zoals peerafwijzing (Hankin et al., 2015). Sekse is binnen deze studie gemeten als een dichotome variabele met 0= jongens (referentiecategorie) en 1= meisjes.

Data-analyse

Voor het analyseren van de data is gebruik gemaakt van het programma SPSS Statistics versie 23 (IBM Corporation, 2016). Allereerst is gekeken naar missende waarden op de variabelen depressie T1 ($n=4$) en T2 ($n=4$). Het aantal missende waarden op depressie was minimaal waardoor is gekozen voor *listwise deletion* tijdens de analyses. Met behulp van de gestandaardiseerde residuen zijn er uitbijters gevonden voor zowel de afhankelijke (depressie T1 $n=4$, depressie T2 $n=9$) als onafhankelijke (peeracceptatie $n=1$, peerafwijzing $n=14$) variabelen. Deze uitbijters zijn behouden omdat dit realistische en informatieve scores betreffen. Vervolgens zijn de beschrijvende statistieken opgevraagd voor depressie T1 en T2, peeracceptatie en peerafwijzing (M en SD). Voor de variabele 5-HTTLPR is een frequentietabel uitgedraaid. Vervolgens is met een Pearson correlatietoets gekeken naar de onderlinge samenhang tussen depressie T1 en T2, peeracceptatie (T1) en peerafwijzing (T1) (interval meetniveau). Voor de samenhang tussen 5-HTTLPR (ordinaal meetniveau) en de bovengenoemde variabelen is een Spearman's rho correlatietoets gebruikt. Hierbij is 5-HTTLPR meegenomen als een oplopende variabele waarbij 0=LL (referentiecategorie), 1=SL en 2=SS.

Om te kijken naar de longitudinale relatie tussen de variabelen zijn lineaire regressieanalyses uitgevoerd (controlevariabele sekse en depressie T1). Voorafgaand zijn twee dummyvariabelen aangemaakt voor een lage (SS) en intermediaire (SL) expressie van 5-HTTLPR. Aan de assumpties voor een lineaire regressieanalyse is voldaan (lineariteit, afwezigheid van multicollineariteit, normaal verdeling en homoscedasticiteit). Om de effectgrootte van de verkregen beta (β) te interpreteren, is de volgende maatstaaf gehanteerd: 0,1=klein, 0,3=midden en 0,5=groot (Field, 2013). Vervolgens is gekeken naar moderatie-effecten van peeracceptatie en peerafwijzing op de relatie van SS en SL van 5-HTTLPR op depressie T2. De volgende interactietermen zijn getoetst: peeracceptatie*SL, peeracceptatie*SS, peerafwijzing*SL en peerafwijzing*SS. Hiervoor is gebruik gemaakt van Process moderatiemodel 1 in SPSS (Hayes, 2013). Om de regressiecoëfficiënten te verkrijgen in Process zijn de continue variabelen gestandaardiseerd. Indien peeracceptatie werd meegenomen als moderator is gecontroleerd voor peerafwijzing en vice versa. Daarnaast is

bij alle moderatieanalyses gecontroleerd voor de variabele sekse en depressie op T1 om depressie over tijd te kunnen meten. Voor de interpretatie van de resultaten is een significantieniveau van .05 aangehouden.

Resultaten

Beschrijvende Statistieken

Voor de variabelen depressie en peerreputatie zijn de gemiddelden en standaarddeviaties berekend. Voor de variabele depressie (T1) is het gemiddelde 0.62 ($SD=0.31$) op een schaal van nul tot drie. Hierbij betekent een hoge score een hoge mate van depressie. Op T2, twee en een half jaar later, was het gemiddelde significant lager ($t(607)= 12.83, p<.001$), namelijk een gemiddelde van 0.43 ($SD=0.35$). Peerreputatie is gemeten met een z-score voor de variabelen peeracceptatie ($M=0.20, SD=0.94, Min=-2.42, Max=2.5$) en peerafwijzing ($M=-0.23, SD=0.89, Min=-1.71, Max=3.99$). Verder is de expressie van 5-HTTLPR gemeten met drie categorieën: laag (SS), intermediair (SL) en hoog (LL). Participanten met twee lange allelen (LL) hebben minder risico op depressie dan participanten met tenminste één kort allel (SS of SL). Van de 616 participanten heeft 24,8 procent twee lange allelen, 51% één kort en één lang allel en 24,2% twee korte allelen.

Om te kijken of er sprake is van samenhang tussen de afhankelijke en onafhankelijke variabelen zijn er Pearson en Spearman's Rho correlatietoetsen uitgevoerd. In Tabel 1 staan de onderlinge correlatiecoëfficiënten van de variabelen depressie, 5-HTTLPR, peeracceptatie, peerafwijzing en sekse. Te zien is dat voor de variabele 5-HTTLPR geen significante correlaties zijn gevonden. Voor depressie op T1 is een negatieve significante correlatie met peeracceptatie op T1 te zien. Indien participanten meer depressie ervaren op T1, hangt dit samen met minder peeracceptatie. Daarnaast is depressie op T1 positief significant gecorreleerd met peerafwijzing op T1, waarbij meer depressie op T1 samenhangt met meer peerafwijzing. Voor depressie op T2 zijn er geen significante correlaties gevonden met de variabelen peeracceptatie en peerafwijzing.

Tabel 1

Pearson en Spearmans's Rho Correlaties tussen de variabelen Depressie op T1 en T2, Peeracceptatie, Peerafwijzing en 5-HTTLPR

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6. |
|---|---|--------|---------|---------|-------------------|-------------------|
| 1. Depressie T1 | - | .45*** | -.15*** | .15*** | -.04 ^a | -.01 |
| 2. Depressie T2 | | - | -.06 | .03 | .05 ^a | -.21*** |
| 3. Peeracceptatie T1 | | | - | -.31*** | .03 ^a | -.05 |
| 4. Peerafwijzing T1 | | | | - | .02 ^a | -.27*** |
| 5. 5-HTTLPR ^b (ref.= hoog – LL) | | | | | - | -.05 ^a |
| 6. Sekse (ref.= jongens) | | | | | | - |

Noot. N=616.

^a Spearman's rho correlatie. ^b5-HTTLPR wordt in de correlatiematrix meegenomen als een dose-response variabele.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Longitudinale Analyses voor de Hoofd- en Interactie-effecten van 5-HTTLPR, Peerreputatie en Sekse op Depressie T2

Om een mogelijke longitudinale relatie te onderzoeken tussen 5-HTTLPR, peerreputatie en depressie, is in de lineaire regressieanalyse depressie op T2 meegenomen. Tabel 2 laat zien dat de dummyvariabele SS van het 5-HTTLPR polymorfisme significant is. Dit betekent dat participanten met twee korte allelen hoger scoren op depressie op T2 in vergelijking met participanten met twee lange allelen (referentiecategorie). De effectgrootte van de SS dummy op depressie op T2 is echter klein ($\beta = .12$) (Field, 2013). Voor de variabelen peeracceptatie en peerreputatie zijn geen significante resultaten gevonden. Wel is in Tabel 2 te zien dat sekse een positief significante voorspeller is. Dit betekent dat meisjes hoger op depressie op T2 scoren dan jongens.

Tabel 2

Regressieanalyse met de Voorspellers 5-HTTLPR, Peeracceptatie, Peerafwijzing, Sekse, Depressie T1 en Depressie T2

| | Depressie T2 | | |
|---|--------------|-----------|---------|
| | <i>B</i> | <i>SE</i> | β |
| Intermediaire expressie (SL) (ref.= LL) | -.01 | .03 | -.01 |
| Lage expressie (SS) (ref.=LL) | .10 | .04 | .12** |
| Peeracceptatie T1 | -.00 | .01 | -.00 |
| Peerafwijzing T1 | .00 | .01 | .03 |
| Sekse (ref. jongens) | .15 | .03 | .22*** |
| Depressie T1 | .50 | .04 | .45*** |

Noot. $N=612$, $R^2=.51$.

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Vervolgens is gekeken naar mogelijke interactie-effecten tussen de moderatoren peeracceptatie en peerafwijzing op de relatie van 5-HTTLPR en depressie op T2. Voor de beide moderatoren en voor zowel de dummy SL als de dummy SS zijn er geen significante interactie-effecten gevonden (zie Tabel 3).

Tabel 3

Moderatie-analyses van Peeracceptatie en Peerafwijzing op de Relatie tussen 5-HTTLPR en Depressie op T2

| | Depressie T2 (controlevariabelen sekse, depressie T1) | |
|---|--|----------|
| | β | <i>p</i> |
| Peeracceptatie * intermediaire expressie (SL) | .02 | .69 |
| Peeracceptatie * lage expressie (SS) | -.06 | .14 |
| Peerafwijzing * intermediaire expressie (SL) | .02 | .68 |
| Peerafwijzing * lage expressie (SS) | -.03 | .51 |

Noot. Depressie T2 $N=608$.

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Additionele Analyses

Uit de bovenstaande analyses blijkt dat geslacht een belangrijke controlevariabele is ($p < .001$). Om een beter zicht te krijgen op de voorspellers voor depressie zijn de analyses nogmaals uitgevoerd per geslacht. De beschrijvende statistieken voor meisjes en jongens zijn beschreven in Tabel 4. Met *independent samples t-tests* is gekeken naar mogelijke verschillen tussen sekse en de variabelen peerreputatie en depressie. Tabel 4 laat zien dat er een significant verschil is voor depressie T2, waarbij meisjes hoger scoren op depressie dan jongens ($p < .001$). Verder is er voor de variabele peerafwijzing een significant verschil gevonden, waarbij meisjes een hogere score hebben op peerafwijzing ($p < .001$). Dat wil zeggen dat meisjes vaker worden afgewezen door peers vergeleken met jongens.

Tabel 4

Beschrijvende Statistieken voor de Variabelen Depressie, Peeracceptatie en Peerafwijzing, Gescheiden voor Sekse

| | Meisjes | | Jongens | | <i>t</i> |
|-------------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| | <i>n</i> | <i>M (SD)</i> | <i>n</i> | <i>M (SD)</i> | |
| Depressie T1 | 393 | 0.62 (0.31) | 298 | 0.62 (0.33) | -0.07 |
| Depressie T2 | 352 | 0.50 (0.37) | 260 | 0.35 (0.30) | -5.45*** |
| Peeracceptatie T1 | 353 | 0.25 (0.91) | 263 | 0.15 (0.98) | -1.25 |
| Peerafwijzing T1 | 353 | -0.43 (0.73) | 263 | 0.05 (0.99) | 6.04*** |

Noot. Meisjes: $n=353$, Jongens, $n=263$.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Met behulp van een Chi-square test is gekeken naar eventuele verschillen voor sekse voor de variabele 5-HTTLPR. Voor de expressie van 5-HTTLPR is geen significant verschil gevonden tussen meisjes en jongens ($\chi^2(2, N=616)=2,15, p=.34$) (zie Tabel 5).

Tabel 5

Beschrijvende Statistieken voor 5-HTTLPR, Gescheiden voor Sekse

| | Meisjes | | Jongens | |
|---------------------------------|----------|------|----------|------|
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| <i>5-HTTLPR</i> | | | | |
| <i>polymorfisme T3</i> | | | | |
| Hoge expressie (LL) | 80 | 22.7 | 73 | 27.8 |
| Intermediaire expressie (SL) | 184 | 52.1 | 130 | 49.4 |
| Lage expressie (SS) | 89 | 25.2 | 60 | 22.8 |

Noot. Meisjes: *n*=353, Jongens, *n*=263.

Om naar de samenhang tussen de variabelen apart voor meisjes en jongens te kijken is een Pearson en Spearman's Rho correlatietoets uitgevoerd. Tabel 6 laat zien dat, net als voor de gehele steekproef, er geen significante correlaties zijn gevonden voor de variabele 5-HTTLPR. Wel is er een negatieve correlatie voor jongens tussen peeracceptatie en depressie op T1. Dit geeft aan dat voor jongens meer peeracceptatie samenhangt met minder depressie op T1. Voor meisjes is er een significante positieve correlatie tussen peerafwijzing en depressie op zowel T1 als T2. Het ervaren van meer peerafwijzing hangt bij meisjes samen met meer depressie op zowel T1 als T2. Wanneer wordt gekeken naar de correlaties van depressie (T2) voor de totale steekproef, is er geen samenhang met peerafwijzing gevonden.

Tabel 6

Pearson en Spearmans's Rho Correlaties tussen de Variabelen Depressie op T1 en T2, Peeracceptatie en Peerafwijzing op T1 en 5-HTTLPR op T3, Gescheiden voor Sekse

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1. Depressie T1 | - | .48*** | -.10 | .24*** | -.05 ^a |
| 2. Depressie T2 | .44*** | - | -.02 | .15** | .02 ^a |
| 3. Peeracceptatie T1 | -.21** | -.10 | - | -.41*** | .01 ^a |
| 4. Peerafwijzing T1 | .12 | -.06 | -.51*** | - | .03 ^a |
| 5. 5-HTTLPR T3 | -.02 ^a | .08 ^a | -.04 ^a | -.01 ^a | - |

Noot. Boven de diagonaal: meisjes ($n=353$), onder de diagonaal: jongens ($n=263$).

^a Spearman's rho correlatie.

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Om vervolgens een beter beeld te krijgen van de invloed van de onafhankelijke variabelen op depressie T2, is een longitudinale regressieanalyse uitgevoerd voor meisjes en jongens apart (zie Tabel 7). In overeenkomst met de analyse voor de gehele steekproef is er een relatie tussen twee korte allelen en depressie op T2. Deze positieve relatie is alleen gevonden voor jongens, wat betekent dat jongens met twee korte allelen hoger scoren op depressie T2 vergeleken met jongens met twee lange allelen. Verder is te zien dat alleen voor meisjes de variabele peerafwijzing een positieve significante voorspeller is voor depressie op T2. Dit betekent dat voor meisjes meer peerafwijzing leidt tot meer depressie op T2. Deze bevinding is niet gevonden in de totale steekproef. Bij het interpreteren van de resultaten is het van belang om te realiseren dat de gevonden effecten van twee korte allelen ($\beta=.14$) en peerafwijzing ($\beta=.10$) op depressie klein zijn (Field, 2013).

Tabel 7

Regressieanalyse met de Voorspellers 5-HTTLPR, Peeracceptatie, Peerafwijzing en Depressie T1 op Depressie T2, Gescheiden voor Sekse

| | Depressie T2 | | | | | |
|---|--------------|-----------|---------|----------|-----------|---------|
| | Meisjes | | | Jongens | | |
| | <i>B</i> | <i>SE</i> | β | <i>B</i> | <i>SE</i> | β |
| Intermediaire expressie (SL) T3 (ref.=LL) | -.03 | .04 | -.04 | .00 | .04 | .01 |
| Lage expressie (SS) T3 (ref.=LL) | .09 | .05 | .11 | .10 | .05 | .14* |
| Peeracceptatie T1 | .00 | .01 | .01 | -.01 | .01 | -.05 |
| Peerafwijzing T1 | .02 | .01 | .10* | -.01 | .01 | -.11 |
| Depressie T1 | .56 | .06 | .46*** | .40 | .05 | .44*** |

Noot. Meisjes: $n=352$, $R^2=.51$, Jongens: $n=260$, $R^2=.47$.

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Als laatste zijn moderatie-analyses gescheiden voor geslacht uitgevoerd, om te kijken of er interactie-effecten zijn tussen peeracceptatie, peerafwijzing en een lage of intermediaire

expressie van 5-HTTLPR op depressie (T2). Net als bij de moderatie-analyses voor de gehele steekproef zijn er voor meisjes en jongens apart geen interactie-effecten gevonden voor de moderatoren peeracceptatie en peerafwijzing (zie Tabel 8).

Tabel 8

Moderatie-analyses tussen Peeracceptatie en Peerafwijzing op de Relatie tussen 5-HTTLPR en Depressie op T2, Gescheiden voor Sekse

| | Depressie T2 (controlevariabele depressie T1) | | | |
|---|---|----------|---------|----------|
| | Meisjes | | Jongens | |
| | β | <i>p</i> | β | <i>p</i> |
| Peeracceptatie * intermediaire expressie (SL) | -.02 | .85 | .11 | .43 |
| Peeracceptatie * lage expressie (SS) | -.22 | .13 | -.09 | .59 |
| Peerafwijzing * intermediaire expressie (SL) | -.01 | .93 | -.10 | .48 |
| Peerafwijzing * lage expressie (SS) | .09 | .65 | .09 | .62 |

Noot. Meisjes: $n=353$, Jongens: $n=263$.

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Discussie

Het doel van deze longitudinale studie was om inzicht te verkrijgen in de interactie tussen het 5-HTTLPR polymorfisme en peerreputatie op het ontwikkelen van depressie in de vroege adolescentie. De longitudinale resultaten tonen aan dat er een positief significant effect is van twee korte allelen van 5-HTTLPR op depressie, in vergelijking met twee lange allelen. Dit effect is alleen gevonden voor jongens, wat suggereert dat de aanwezigheid van twee korte allelen zorgt voor meer depressie bij jongens. Peeracceptatie heeft geen significant effect op depressie. Wel is een positief significant effect gevonden van peerafwijzing op depressie bij meisjes. Dit betekent dat hoe meer meisjes worden afgewezen door peers, des te meer depressie zij ervaren. De huidige studie vindt geen interactie-effect van peeracceptatie en peerafwijzing op de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie, voor zowel de gehele steekproef als apart voor meisjes en jongens.

Directe Relatie tussen 5-HTTLPR en Depressie

De hypothese dat adolescenten met twee korte allelen van 5-HTTLPR een predispositie hebben voor depressie vergeleken met adolescenten met twee lange allelen wordt longitudinaal bevestigd. Dit betekent dat adolescenten met twee korte allelen hoger scoren op depressie twee en een half jaar later in vergelijking met twee lange allelen. Deze gevonden relatie ondersteunt de biologische verklaring dat de aanwezigheid van twee korte allelen zorgt voor een verminderde werking van serotonine in de hersenen en hierdoor wordt gezien als een predispositie voor het ontwikkelen van depressie (Goldman et al., 2010). De gevonden relatie is ook in overeenstemming met twee recente meta-analyses (López-León et al., 2008; Clarke et al., 2010).

Wanneer wordt gekeken naar de bevindingen per sekse, blijkt dat alleen voor jongens longitudinaal een relatie bestaat tussen twee korte allelen van 5-HTTLPR en depressie. Deze bevinding is in tegenstrijd met eerder onderzoek, waarbij voor meisjes een direct effect van twee korte allelen van 5-HTTLPR en depressie wordt gevonden (Hammen, Brennan, Keenan-Miller, Hazel & Najman, 2010; Priess-Groben & Hyde, 2013). Onderzoek naar 5-HTTLPR, depressie en sekse laat verschillende bevindingen zien, mogelijk door een verscheidenheid in methoden, steekproeven en controlevariabelen. Zo hebben Hammen en collega's (2010) ($N=364$) en Priess-Groben en Hyde (2013) ($N=309$) kleinere steekproeven dan de huidige studie waardoor er een verschil in power is. Daarnaast nemen Priess-Groben en Hyde (2013) behalve 5-HTTLPR nog een ander gen mee, wat van invloed is op serotonine (MAOA). Naast variatie in onderzoeksdesign blijken geslacht-specifieke hormonen verschillend van invloed te zijn op het functioneren van serotonine en het uiten van genen bij meisjes en jongens. De precieze verhouding van de geslacht-specifieke hormonen is echter nog onduidelijk (Gressier, Calati & Serretti, 2016). Meer onderzoek naar 5-HTTLPR en depressie is nodig om inzicht te verkrijgen in de verschillende relaties voor meisjes en jongens.

Directe Relatie tussen Peerreputatie en Depressie

Vervolgens is onderzocht wat de invloed van peerreputatie (i.e., peeracceptatie en peerafwijzing) op depressie is. Ten eerste, de verwachting dat peeracceptatie een beschermende factor is voor het ontwikkelen van depressie wordt binnen de huidige studie niet bevestigd. Onderzoek van Sentse en collega's (2010) vindt wel ondersteuning voor de beschermende rol van peeracceptatie voor depressie. Zij maken echter gebruik van de gehele steekproef ($N=1065$) van TRAILS waarin peernominaties worden gemeten, in tegenstelling tot de huidige steekproef ($N=616$). Hierdoor is de power van de huidige studie minder groot

waardoor er mogelijk geen relatie is gevonden (Field, 2013). Een andere verklaring betreft de operationalisatie van peeracceptatie in voorgaande empirische studies. Zo meten eerdere studies peeracceptatie door een verschilscore te berekenen van het aantal nominaties “leuk” minus de nominaties voor “niet leuk” (Borelli & Prinstein, 2006; Kistner et al., 1999; Qualter et al., 2010). De huidige studie meet echter peeracceptatie en peerafwijzing als twee losse constructen zodat de score voor peeracceptatie niet wordt overschaduwed door de score op peerafwijzing, wanneer deze worden samengevoegd. Door het verschil in operationalisatie kunnen resultaten van eerdere studies niet geheel gegeneraliseerd worden naar de huidige studie. Vervolgonderzoek waarbij peeracceptatie, net als in de huidige studie, als opzichzelfstaand construct wordt gemeten om de relatie met depressie nader te analyseren is wenselijk.

Ten tweede, de hypothese dat peerafwijzing een risicofactor is voor depressie wordt longitudinaal alleen voor meisjes bevestigd. Dit betekent hoe meer peerafwijzing meisjes ervaren, des te meer risico zij hebben op depressie. Cross-sectioneel (La Greca & Harrison, 2005) en longitudinaal (Witvliet et al., 2010) onderzoek naar de relatie tussen peerstress (zoals peerafwijzing) en depressie laten geen verschillen in sekse zien. Echter hebben beide onderzoeken een kleinere steekproef ($N=421$ en $N=310$) dan de huidige studie ($N=616$) waardoor mogelijke sekseverschillen niet gevonden worden vanwege een te kleine power (Field, 2013). Daarnaast verschilt de operationalisatie van de variabele (algemene) peerstress in de cross-sectionele studie van La Greca en Harrison (2005) in vergelijking met de variabele peerafwijzing in de huidige studie. Hierdoor kunnen de resultaten niet geheel gegeneraliseerd worden naar de huidige studie. Een mogelijke theoretische verklaring voor de relatie tussen peerafwijzing en depressie voor alleen meisjes komt voort uit de manier waarop meisjes en jongens verschillen in de omgang met peers. Zo laat onderzoek zien dat meisjes meer relationeel georiënteerd zijn en eerder reageren op interpersoonlijke stressoren (zoals peerafwijzing) dan jongens (Rudolph, 2002). Zo maken meisjes zich eerder druk over de status van hun sociale relaties dan jongens, waardoor hun gemoedstoestand negatief beïnvloed wordt. Een laatste verklaring voor het vinden van een effect van peerafwijzing alleen voor meisjes betreft dat de huidige steekproef meer meisjes ($n=353$) dan jongens ($n=263$) bevat. Mogelijk is door een kleinere power geen effect van peerafwijzing op depressie voor jongens gevonden (Field, 2013).

Gen-omgeving Interactie voor Depressie

Voor de verwachte interactie-effecten van zowel peeracceptatie en peerafwijzing op de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie is geen longitudinaal bewijs gevonden. Voor zo ver bekend, is nog niet eerder gekeken naar een gen-omgeving interactie voor depressie waar peeracceptatie is meegenomen. Mogelijk is er geen evidentie gevonden omdat andere factoren van invloed zijn op de gen-omgeving interactie, die niet zijn meegenomen in de huidige studie. Zo laat eerder onderzoek naar acceptatie en depressie zien dat in de vroege adolescentie er een overlap is tussen de relaties die adolescenten hebben met hun peers en met ouders (Sentse et al., 2010). Zo zijn er gelijkenissen in de ervaren steun, intimiteit en affectie die door zowel peers als ouders wordt gegeven. Daarnaast blijkt dat het welzijn van adolescenten meer wordt beïnvloed door de band met ouders vergeleken met de band met peers. Mogelijk komt dit door de bestaande norm dat ouders onvoorwaardelijke liefde en acceptatie geven, maar dit voor peers minder vanzelfsprekend is (Raja, McGee & Stanton, 1992; Sentse et al., 2010). Door de onvoorwaardelijke acceptatie van ouders versus de onstabiele peerrelaties in de adolescentie kan de acceptatie van ouders een moderator zijn die het effect van peeracceptatie overschaduwde. Voor vervolgonderzoek naar depressie is het van belang om te kijken naar andere mogelijke moderatoren, zoals acceptatie van ouders.

Daarnaast wordt ook de verwachting dat peerafwijzing de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie versterkt niet bevestigd. Deze bevinding is niet in overeenstemming met het *Diathesis-stress model*, wat stelt dat een negatieve omgeving zoals peerafwijzing een genetische predispositie accentueert (Shanahan & Hofer, 2005). Uit een review naar gen-omgeving interacties blijkt dat de kans op het vinden van significante resultaten groter is bij studies waar stressvolle levensgebeurtenissen (zoals peerafwijzing) worden gemeten met interviews, doordat subjectieve antwoorden worden gereduceerd (Uher & McGuffin, 2010). Zo heeft eerder onderzoek waarbij gebruik is gemaakt van contextuele stress interview-methoden wel een interactie van 5-HTTLPR en chronische peerstress op depressie gevonden (Hankin et al., 2015). Verder kan de leeftijd van de steekproef van invloed zijn op het niet vinden van een interactie-effect. Eerder onderzoek vindt evidentie voor een drieweg-interactie van genetische kwetsbaarheid, chronische peerstress (zoals peerafwijzing) en leeftijd om depressie te voorspellen. Hieruit blijkt dat oudere adolescenten (13-16 jaar) met een genetische predispositie (SS) en meer peerstress de grootste kans op depressie hebben (Hankin et al., 2015). Een mogelijke verklaring voor deze interactie betreffen de veranderende lichamelijke en sociale omstandigheden bij oudere adolescenten, vergeleken

met de vroege adolescentie. Zo zorgen hormonen en veranderende vriendschappen voor psychologische instabiliteit, wat kan leiden tot internaliserende problemen zoals depressie bij laat-adolescenten (Hankin et al., 2015; Rudolph, 2014). De steekproef in de huidige studie bestaat uit vroeg adolescenten, waardoor er mogelijk geen interactie-effect is gevonden. Vervolgonderzoek met interviewmethoden onder zowel jonge als oudere adolescenten naar een gen-omgeving interactie van peerreputatie op depressie is nodig.

Beperkingen en Sterke Punten

Bij het interpreteren van de bevindingen van de huidige studie is het van belang om een aantal beperkingen in acht te nemen. Een eerste beperking betreft het meten van depressie met behulp van zelfrapportage. De kans op een meetfout is hoger bij zelfrapportage door de invloed van sociaal wenselijke antwoorden (Field, 2013). Hierdoor kan er sprake zijn van onderrapportage van de depressiescores, waardoor mogelijke effecten niet of vertekend zijn gevonden. Ten tweede is binnen dit onderzoek alleen gekeken naar de invloed van 5-HTTLPR met betrekking tot depressie. Echter zijn er meerdere genetische factoren, met allemaal een klein effect, die depressie veroorzaken. Om een volledig beeld te schetsen van depressie is het van belang om in vervolgonderzoek meerdere genen mee te nemen. Mogelijke kandidaat-genen betreffen FKBP5 en CHRH1, waarvan is aangetoond dat zij het effect van stressvolle levensgebeurtenissen op depressie modereren (Dunn et al., 2015; Hankin et al., 2015). Een laatste beperking betreft de generaliseerbaarheid van de steekproef door het excluderen van adolescenten met een niet-Nederlandse etniciteit en adolescenten die speciaal onderwijs volgen. De bevindingen van de huidige studie kunnen dan ook alleen gegeneraliseerd worden naar Nederlandse adolescenten die regulier onderwijs volgen.

Ondanks de bovenstaande beperkingen is de huidige studie één van de eerste onderzoeken waarbij zowel peeracceptatie als peerafwijzing worden meegenomen in een gen-omgeving interactie gericht op depressie. Daarnaast is de huidige studie van longitudinale aard waardoor de verschillende voorspellers voor depressie over tijd in kaart gebracht worden. Als laatste is het meten van peerreputatie door peernominaties een sterk punt, doordat deze methode een objectiever beeld geeft dan wanneer zelfrapportage wordt gebruikt (Gest, Farmer, Cairns & Xie, 2003).

Conclusies en Implicaties

Geconcludeerd wordt dat de huidige studie alleen directe negatieve effecten van genetische en omgevingsfactoren op depressie vindt, welke verschillend zijn voor meisjes en jongens. De huidige studie vindt geen gen-omgeving interactie van peeracceptatie en peerafwijzing op

de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie. Vervolgonderzoek naar de invloed van peerreputatie op depressie voor meisjes en jongens apart is nodig. Omdat er een effect is gevonden van peerafwijzing alleen voor meisjes, is het van belang om interventies voor meisjes en jongens verschillend in te richten. Zo kunnen bijvoorbeeld sociale vaardigheidstrainingen om de nadelige gevolgen van depressie te voorkomen, voor meisjes specifiek gericht zijn op het ervaren en omgaan met peerafwijzing. Verder blijkt dat meerdere genetische factoren met ieder een klein effect van invloed zijn op het voorspellen van depressie (Dunn et al., 2015). Voor vervolgonderzoek naar gen-omgeving interacties voor depressie is het van belang om grotere steekproeven dan de huidige steekproef te gebruiken om het kleine effect van 5-HTTLPR op depressie te detecteren.

Referenties

- Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: Desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin*, *117*(3), 497-529. doi: 10.1037/0033-2909.117.3.497
- Borelli, J. L., & Prinstein, M. J. (2006). Reciprocal, longitudinal associations among adolescents' negative feedback-seeking, depressive symptoms, and peer relations. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*(2), 154-164. doi: 10.1007/s10802-005-9010-y
- Brendgen, M. (2012). Genetics and peer relations: A review. *Journal of Research on Adolescence*, *22*(3), 419-437. doi:10.1111/j.1532-7795.2012.00798.x
- Bukowski, W. M., Gauze, C., Hoza, B., & Newcomb, A. F. (1993). Differences and consistency between same-sex and other-sex peer relationships during early adolescence. *Developmental Psychology*, *29*(2), 255-263.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Chorpita, B. F., Yim, L., Moffitt, C., Umemoto, L. A., & Francis, S. E. (2000). Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour Research and Therapy*, *38*(8), 835-855. doi: 10.1016/S0005-7967(99)00130-8
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1767-1778. doi:10.1017/S0033291710000516
- Conijn, B., & Ruiters, M. (2012). Preventie van depressie: Factsheet preventie 2011. Verkregen van <https://assets.trimbos.nl/docs/d4265eca-8603-42fb-acb9-c9e137ca4e02.pdf>
- Culverhouse, R. C., Bowes, L., Breslau, N., Nurnberger, J. I., Jr., Burmeister, M., Fergusson, D. M., & Bierut, L. J. (2013). Protocol for a collaborative meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. *BioMed Central Psychiatry*, *13*(1), 304-316. doi: 10.1186/1471-244X-13-304

Depressie Alliantie. (z.j.). Oorzaken binnen in de hersenen. Verkregen van

<http://www.depressie.org/depressie/oorzaak.htm>

Dunn, E. C., Brown, R. C., Dai, Y., Rosand, J., Nugent, N. R., & Amstadter, A. B. (2015).

Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(1), 1-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054

Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics (4th edition)*. Newbury Park, CA: Sage.

Gest, S. D., Farmer, T. W., Cairns, B. D., & Xie, H. (2003). Identifying children's peer social networks in school classrooms: Links between peer reports and observed interactions. *Social Development*, 12(4), 513-529. doi: 10.1111/1467-9507.00246

Goldman, N., Gleib, D. A., Lin, Y. H., & Weinstein, M. (2010). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): Allelic variation and links with depressive symptoms. *Depression and Anxiety*, 27(3), 260-269. doi: 10.1002/da.20660

Gressier, F., Calati, R., & Serretti, A. (2016). 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 190, 193-207. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.027

Hammen, C., Brennan, P. A., Keenan-Miller, D., Hazel, N. A., & Najman, J. M. (2010). Chronic and acute stress, gender, and serotonin transporter gene–environment interactions predicting depression symptoms in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(2), 180-187. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02177.x

Hankin, B. L., Young, J. F., Abela, J. R., Smolen, A., Jenness, J. L., Gulley, L. D., ... Oppenheimer, C. W. (2015). Depression from childhood into late adolescence: Influence of gender, development, genetic susceptibility, and peer stress. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 803-816. doi: 10.1037/abn0000089

Hayes, A. F. (2013). Model Templates for PROCESS for SPSS and SAS. Verkregen van https://uu.blackboard.com/bbcswebdav/pid-2491548-dt-content-rid-7542375_2/courses/SW-2016-2-201600039-V/Lecture%205%20MSASSR%20-%20mediation%20moderation.pdf

IBM SPSS statistics (Versie 23) [Computer software]. Armonk, NY: IBM Corporation.

- KHANAcademy. (z.j.). Stages of transcription: An in-depth look at how transcription works. Verkregen van <https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/transcription-of-dna-into-rna/a/stages-of-transcription>
- Kistner, J., Balthazor, M., Risi, S., & Burton, C. (1999). Predicting dysphoria in adolescence from actual and perceived peer acceptance in childhood. *Journal of Clinical Child Psychology*, 28(1), 94–104. doi: 10.1207/s15374424jccp2801_8
- Kretschmer, T., Sentse, M., Dijkstra, J. K., & Veenstra, R. (2014). The interplay between peer rejection and acceptance in preadolescence and early adolescence, serotonin transporter gene, and antisocial behavior in late adolescence: The TRAILS study. *Merrill-Palmer Quarterly*, 60(2), 193-216.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902. doi:10.1038/nature07455
- La Greca, A. M., & Harrison, H. M. (2005). Adolescent peer relations, friendships, and romantic relationships: Do they predict social anxiety and depression? *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 43(1), 49-61. doi: 10.1207/s15374424jccp3401_5
- Lansford, J. E., Capanna, C., Dodge, K. A., Caprara, G. V., Bates, J. E., Pettit, G. S., & Pastorelli, C. (2007). Peer social preference and depressive symptoms of children in Italy and the United States. *International Journal of Behavioral Development*, 31(3), 274-283. doi: 10.1177/0165025407076440
- Lasky-Su, J. A., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Tsuang, M. T. (2005). Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 133(1), 110–115. doi: 10.1002/ajmg.b.30104
- Lo´pez-Leo´n, S., Janssens, A. C. J. W., Ladd, A. G. Z., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & Van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(8), 772–785. doi: 10.1038/sj.mp.4002088
- Nangle, D. W., Erdley, C. A., Newman, J. E., Mason, C. A., & Carpenter, E. M. (2003). Popularity, friendship quantity, and friendship quality: Interactive influences on

- children's loneliness and depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 32(4), 546-555. doi: 10.1207/S15374424JCCP3204_7
- Newcomb, A. F., Bukowski, W. M., & Pattee, L. (1993). Children's peer relations: A meta-analytic review of popular, rejected, neglected, controversial, and average sociometric status. *Psychological Bulletin*, 113, 99–128.
- Newman, B. M., Lohman, B. J., & Newman, P. R. (2007). Peer group membership and a sense of belonging: Their relationship to adolescent behavior problems. *Adolescence*, 42(166), 241-263.
- Nemeroff, C. B., & Owens, M. J. (2009). The role of serotonin in the pathophysiology of depression: As important as ever. *Clinical Chemistry*, 55(8), 1578-1579. doi: 10.1373/clinchem.2009.123752
- Nolan, S. A., Flynn, C., & Garber, J. (2003). Prospective relations between rejection and depression in young adolescents. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(4), 745-755. doi: 10.1037/0022-3514.85.4.745
- Ormel, J., Oldehinkel, A. J., Sijtsma, J., Van Oort, F., Raven, D., Veenstra, R., ... Verhulst, F. C. (2012). The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS): Design, current status, and selected findings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1020-1036. doi: 10.1016/j.jaac.2012.08.004
- Platt, B., Kadosh, K. C., & Lau, J. Y. (2013). The role of peer rejection in adolescent depression. *Depression and Anxiety*, 30(9), 809-821. doi: 10.1002/da.22120
- Priess-Groben, H. A., & Hyde, J. S. (2013). 5-HTTLPR X stress in adolescent depression: Moderation by MAOA and gender. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(2), 281-294. doi: 10.1007/s10802-012-9672-1
- Qualter, P., Brown, S. L., Munn, P., & Rotenberg, K. J. (2010). Childhood loneliness as a predictor of adolescent depressive symptoms: An 8-year longitudinal study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(6), 493-501. doi:10.1007/s00787-009-0059-y
- Raja, S. N., McGee, R., & Stanton, W. R. (1992). Perceived attachments to parents and peers and psychological well-being in adolescence. *Journal of Youth and Adolescence*, 21(4), 471-485. doi: 10.1007/BF01537898

- Rudolph, K. D. (2002). Gender differences in emotional responses to interpersonal stress during adolescence. *Journal of Adolescent Health, 30*(4), 3-13. doi: 10.1016/S1054-139X(01)00383-4
- Rudolph, K. D. (2014). Puberty as a developmental context of risk for psychopathology. In M. Lewis & K. D. Rudolph (Eds.), *Handbook of Developmental Psychopathology* (p. 331-354). New York, NY: Springer.
- Rueger, S. Y., Malecki, C. K., Pyun, Y., Aycock, C., & Coyle, S. (2016). A Meta-Analytic Review of the association between perceived social support and depression in childhood and adolescence. *Psychological Bulletin, 142*(10), 1017-1067. doi: 10.1037/bul0000058
- Sentse, M., Lindenberg, S., Omvlee, A., Ormel, J., & Veenstra, R. (2010). Rejection and acceptance across contexts: Parents and peers as risks and buffers for early adolescent psychopathology. The TRAILS study. *Journal of Abnormal Child Psychology, 38*(1), 119-130. doi: 10.1007/s10802-009-9351-z
- Shanahan, M. J., & Hofer, S. M. (2005). Social context in gene–environment interactions: Retrospect and prospect. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 60*(1), 65-76.
- Sowislo, J. F., & Orth, U. (2013). Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin, 139*(1), 213-240. doi: 10.1037/a0028931
- Stroud, L. R., Tanofsky-Kraff, M., Wilfley, D. E., & Salovey, P. (2000). The Yale Interpersonal Stressor (YIPS): Affective, physiological, and behavioral responses to a novel interpersonal rejection paradigm. *Annals of Behavioral Medicine, 22*(3), 204-213. doi: 10.1007/BF02895115
- Thapar, A., Harold, G., Rice, F., Langley, K., & O'Donovan, M. (2007). The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Development and Psychopathology, 19*(4), 989–1004. doi:10.1017/S0954579407000491
- TRAILS. (2016). Kenmerken: TRAILS Tijdbalk. Verkregen van <https://www.trails.nl/hoofdmenu/over-trails/uniiek-onderzoek>

- Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 18-22. doi:10.1038/mp.2009.123
- Weinberg, R. (2013). *The biology of cancer (2nd edition)*. New York, NY: Taylor & Francis.
- Witvliet, M., Brendgen, M., Van Lier, P. A., Koot, H. M., & Vitaro, F. (2010). Early adolescent depressive symptoms: Prediction from clique isolation, loneliness, and perceived social acceptance. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38(8), 1045-1056. doi: 10.1007/s10802-010-9426-x
- Van der Knaap, L. J., Riese, H., Hudziak, J. J., Verbiest, M. M., Verhulst, F. C., Oldehinkel, A. J., & Van Oort, F. V. (2015). Adverse life events and allele-specific methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) in adolescents: The TRAILS study. *Psychosomatic Medicine*, 77(3), 246-255. doi: 10.1097/PSY.000000000000159