

Nederlandse samenvatting Anne-Laura van Harmelen

EMOTIONELE KINDERMISHANDELING.

Emotionele mishandeling in de kindertijd (emotionele mishandeling en/of emotionele verwaarlozing) is de meest voorkomende vorm van kindermishandeling, met prevalentie cijfers tot 36,2% (Stoltenborgh, Bakermans-Kranenburg, et al., 2013). Emotionele mishandeling in de kindertijd vindt grotendeels plaats binnen het gezin (dat wil zeggen 81% van de daders van emotioneel misbruik zijn de ouders (Gilbert, Widom, et al., 2009; Trickett et al., 2009). Daarom is wel gesuggereerd dat emotionele kindermishandeling het kernelement van een negatieve familie omgeving vormt waarbinnen andere vormen van kindermishandeling ook kunnen plaatsvinden (Hart, Brassard, Binggeli, & Davidson, 2001). Echter, van alle vormen van kindermishandeling is emotionele kindermishandeling de meest verborgen, onder gerapporteerde en minst bestudeerde vorm van kindermishandeling (Barnett, Miller-Perrin, & Perrin, 2005; Egeland, 2009; Gilbert, Widom, et al., 2009; Stoltenborgh, Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2013; Trickett, Mennen, Kim, & Sang, 2009; Yates & Wekerle, 2009). Tot op heden richten de meeste studies zich op de effecten lichamelijke kindermishandeling en seksueel misbruik (zie Hart & Rubia, 2012; McCrory, De Brito, & Viding, 2012). Deze focus heeft geleid tot uitgebreide kennis over de gevolgen van fysiek en seksueel misbruik van kinderen. Hierdoor is er ook meer aandacht gekomen voor fysiek en seksueel misbruik en de gevolgen daarvan, en zijn er meer en betere interventies ontwikkeld voor personen die dit hebben meegemaakt. De toegenomen maatschappelijke aandacht voor fysiek en seksueel misbruik zou een verklaring kunnen zijn voor de 50% afname in de prevalentie van fysieke en seksuele misbruik van kinderen in de afgelopen 15 jaar in westerse landen (Gilbert, zijn Widom, et al., 2009). Een dergelijke daling is helaas niet waargenomen voor emotionele kindermishandeling. Daarom is het cruciaal om de gevolgen van emotionele mishandeling in de kindertijd te onderzoeken. Om deze reden was het voornaamste doel van dit proefschrift het onderzoeken van de langdurige effecten van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein (d.w.z. de structuur en de werking van de hersenen).

OFFICIËLE IDENTIFICATIE VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING

Emotionele mishandeling wordt door hulpverleners in de jeugdzorg zelden geïdentificeerd als hoofdreden voor zorg (Gilbert, Widom, et al., 2009). Schattingen op basis van het oordeel van professionals ('informant studies') komen neer op een prevalentie van ongeveer 0,3% voor emotionele kindermishandeling (Stoltenborgh et al., 2012). Dit percentage verschilt sterk van prevalenties van emotionele kindermishandeling in zelf-rapportage studies (36,2%) en suggereert dat niet alle personen met een geschiedenis van emotionele mishandeling worden gezien door zorginstanties. Hulpverleners zien blijkbaar enkel het zogenaamde '*topje van de ijsberg*'. Verder suggereert het verschil in prevalenties tussen zelfrapportage en informant studies dat zorginstellingen en jeugdhulpverleners veel kinderen met emotionele mishandeling niet als zodanig identificeren. Inderdaad, Trickett et al., (2009) beoordeelden gevallen van kindermishandeling die waren gemeld door de Los Angeles County Department of Children and Family Services (DCFS). Volgens de DCFS was 8.9% van bijna 300 kinderen met een gedocumenteerde geschiedenis van kindermishandeling emotioneel mishandeld (d.w.z. verbale mishandeling). Echter, bij gebruik van de definitie van verbale mishandeling zoals gehanteerd door de American Professional Society on the Abuse of Children (APSAC) steeg dit aantal tot 48,4% van de 300 mishandelde kinderen. Verder vonden de onderzoekers dat verbaal mishandelde kinderen meer kans hadden om vaker en meer verschillende soorten van mishandeling te hebben ervaren. Desondanks hadden deze kinderen een kleinere kans om uit huis geplaatst te worden vergeleken met kinderen die lichamelijk of seksueel misbruikt werden (Trickett et al., 2009). De lagere rapportage van emotionele kindermishandeling in vergelijking met fysiek en seksueel misbruik zou kunnen worden verklaard door het feit dat hulpverleners in de jeugdzorg worden ontmoedigd om meer dan een vorm van misbruik vast te stellen

(Gilbert, Kemp, et al., 2009; Gilbert, Widom, et al., 2009). Daarbij komt dat emotionele kindermishandeling en de gevolgen daarvan niet zo herkenbaar zijn als die van meer fysieke vormen van kindermishandeling (Egeland, 2009). Een andere reden voor deze onderrapportage van emotionele kindermishandeling door hulpverleners zou kunnen zijn dat er wordt verondersteld dat de effecten van emotionele kindermishandeling minder ernstig zijn dan die van fysiek en seksueel misbruik (Egeland, 2009; Trickett et al., 2009).

DE GEVOLGEN VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP GEDRAG EN EMOTIONEEL FUNCTIONEREN

Emotionele mishandeling in de kindertijd heeft een langdurige negatieve invloed op sociaal gedrag en emotioneel functioneren (Egeland, 2009; Gilbert, Widom, et al., 2009; Rohner, 2004; Wekerle, 2011; Yates & Wekerle, 2009). Verbale mishandeling is bijvoorbeeld gerelateerd aan diverse gedragsproblemen, zoals problemen met impulscontrole, woede, eetstoornissen, automutilatie, suïcidaal gedrag, en alcoholmisbruik (Hart, Bingelli, & Brassard, 1997). Emotionele mishandeling in de kindertijd is ook gerelateerd aan problemen op het terrein van interpersoonlijk functioneren, waaronder hechtingsproblemen, verminderde sociale competentie, seksueel onangepast gedrag, afhankelijkheid, agressie, geweld, en delinquentie/criminaliteit (Hart, Bingelli, en Brassard, 1997). Bovendien worden personen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling vaker gezien als ondergeschikt, impopulair, meer sociaal teruggetrokken (Egeland, 2009; Shaffer, Yates, & Egeland, 2009; Trickett et al., 2009; Wright, Crawford & Del Castillo, 2009; Yates & Wekerle, 2009), en hebben ze meer problemen en geweld in de relationele sfeer (Wekerle, 2011). Daarnaast vertonen personen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling meer leerproblemen (Hart et al., 1997), verminderd visuo-spatieel werkgeheugen (Majer, Nater, Lin, Capuron, & Reeves, 2010), minder verbale vloeiendheid, en verminderde cognitieve flexibiliteit (Savitz, Van der Merwe, Stein, Solms, en Ramesar, 2008) en hebben ze in het algemeen een lagere sociaal-economische status (Shaffer et al., 2009). Tenslotte wordt een geschiedenis van emotionele kindermishandeling ook in verband gebracht met lichamelijke problemen, zoals somatische klachten, een slechte lichamelijke gezondheid, en verhoogde mortaliteit (Hart, Bingelli & Brassard, 1997).

EMOTIONELE MISHANDELING EN PSYCHOPATHOLOGIE IN DE VOLWASSENHEID

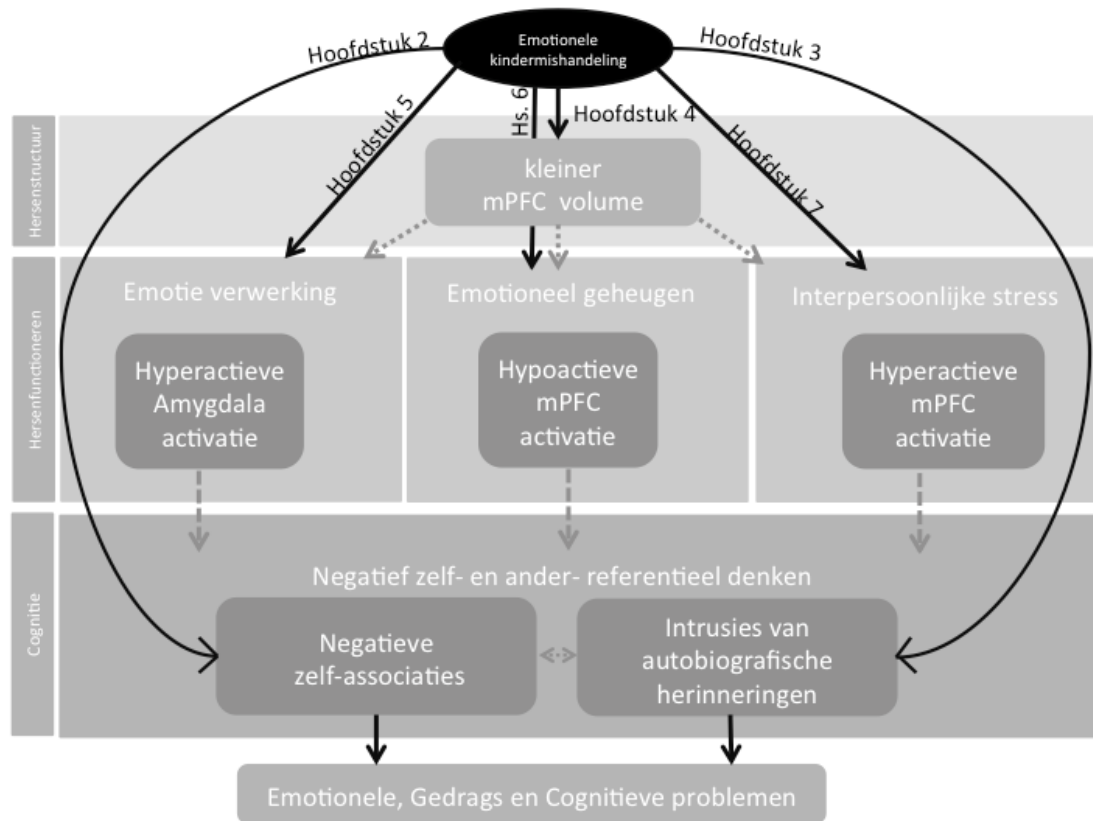
Emotionele kindermishandeling is een sterke voorspeller van psychopathologie op latere leeftijd, en in het bijzonder van depressie en angststoornissen in de volwassenheid (Hart et al., 1997; Iffland, Sansen, Catani, en Neuner, 2012; Spinhoven et al., 2010; Wright et al., 2009). Bovendien is emotionele kindermishandeling geassocieerd met borderline persoonlijkheidsstoornis (Hart et al., 1997), ernstigere posttraumatische stress stoornis (Wekerle, 2011) en dissociatieve symptomen (Wright et al., 2009). Vergeleken met fysiek en seksueel misbruik, is emotionele kindermishandeling sterker geassocieerd met depressie en angststoornissen (Iffland et al., 2012; Spinhoven et al., 2010). Tenslotte lijkt het verband tussen fysiek misbruik en depressie en angst op latere leeftijd volledig te kunnen worden verklaard door gelijktijdige blootstelling aan emotionele kindermishandeling (Iffland et al., 2012; Spinhoven et al., 2010). Dit is in overeenstemming met het idee dat emotionele kindermishandeling de belangrijkste component van een negatieve familie omgeving is, waarbinnen andere vormen van misbruik ook kunnen voorkomen.

Het is duidelijk dat emotionele mishandeling het risico op het ontwikkelen van psychische problemen kan vergroten, maar het is onduidelijk *hoe* emotionele kindermishandeling kan leiden tot depressieve klachten en angststoornissen op volwassen leeftijd. Het onderzoeken van de verschillende deelprocessen waaruit dat etiologische keten bestaat is belangrijk zodat er potentiële targets kunnen worden geïdentificeerd voor therapeutische interventies gericht op personen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling. Een tweede doel van dit proefschrift was daarom om te onderzoeken of de gevolgen van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein gerelateerd zijn aan de ontwikkeling van depressie of angststoornissen.

Hiertoe onderzochten we of de gevolgen van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein sterker waren bij patiënten met een depressie en/of angststoornis dan bij personen zonder (geschiedenis van) psychopathologie (hoofdstukken 2,4,5,6,7), en onderzochten we er een specifieke relatie was tussen de effecten van emotionele kindermishandeling op cognities en het brein met de ernst van de psychische klachten (hoofdstukken 2, 3 en 7).

DE IMPACT VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP COGNITIES EN HET BREIN.

Samenvattend, was het primaire doel van dit proefschrift om de lange termijn effecten van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein (structuur en werking) te onderzoeken. Figuur 1 geeft een overzicht van de bevindingen in dit proefschrift.



Figuur 1. Schematisch overzicht van de bevindingen in dit proefschrift. Hs.= Hoofdstuk. Donkere pijlen geven de directe impact van emotionele kindermishandeling op cognitie en de hersenen weer, zoals gevonden in dit proefschrift. Deze donkere pijlen geven de impact van emotionele kindermishandeling op cognitie (hoofdstuk 2 en 3) en de hersenen (hoofdstukken 4,5,6,7). Lichtere gestippelde pijlen zijn hypothetische effecten die worden verondersteld door de bevindingen van dit proefschrift, maar welke niet expliciet zijn onderzocht.

DE GEVOLGEN VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP COGNITIES

In hoofdstuk 2 onderzochten we de relatie tussen emotionele kindermishandeling en impliciete (en expliciete) zelf-depressie en/of zelf-angst associaties onder deelnemers van de Nederland Studie voor Depressie en Angststoornissen (NESDA) (N = 2981). De NESDA is een grote longitudinale cohort studie waaraan meerdere universiteiten, academische ziekenhuizen en gezondheidszorginstellingen deelnemen. De NESDA is opgezet om het verloop en de gevolgen van depressie en angststoornissen op lange termijn te onderzoeken. De NESDA onderzoekt daartoe een breed scala van biologische, psychosociale, emotionele en cognitieve factoren in een zeer grote steekproef (N = 2981; 66,5 % vrouw, leeftijd 18-57) van patiënten met depressie en/of angststoornis, en gezonde controles (zie Penninx, 2008 voor een volledige beschrijving

van de studie en de gebruikte methoden). Werving voor de NESDA vond plaats in de algemene bevolking, huisartspraktijken en in GGZ-instellingen. Inclusie criteria voor de NESDA studie waren: een DSM-IV diagnose in de afgelopen maand, of in het verleden, van een depressieve stoornis (d.w.z. Dysthymie of Depressieve stoornis) en/of angststoornis (d.w.z. gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis met of zonder agorofobie, sociale fobie en/of agorafobie zonder paniekstoornis). Niet- klinische (gezonde) controles zonder huidige en verleden van DSM-IV diagnoses werden ook opgenomen in de NESDA studie.

De relatie tussen emotionele kindermishandeling en impliciete (en expliciete) zelf-depressie en/of zelf-angst associaties werd onderzocht omdat impliciete (automatische) zelfassociaties voorspellend zijn voor onmiddellijk affectief gedrag (Engelhard, Huijding, Van den Hout, & De Jong, 2007; Haeffel et al., 2007). Impliciete zelf-associaties zijn simpele associaties in het geheugen zijn die onvrijwillig automatisch worden geactiveerd (bijv. 'ik=dom'). We onderzochten deze automatische zelf-depressie en zelf-angst associaties met behulp van de Impliciete Associatie Test (IAT; Greenwald, McGhee & Schwartz, 1998). De IAT is een computertaak waarbij door middel van reactiesnelheid de sterkte van zelf-associaties wordt gemeten. Expliciete zelf-depressie en zelf-angst associaties werden gemeten met een vragenlijst. We vonden dat emotionele kindermishandeling was gerelateerd aan verhoogde impliciete (en expliciete) zelf-depressie en zelf-angst associaties. Ook vonden we dat impliciete en expliciete negatieve zelf-associaties beide gedeeltelijk de associatie tussen emotionele kindermishandeling en depressie of angst symptomatologie medieerden.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de werking van het autobiografisch geheugen bij gezonde jonge volwassenen (Psychologie studenten) die geen, weinig, matige, of ernstige emotionele kindermishandeling rapporteerden (totaal N = 83). In het verleden is er gevonden dat jong volwassenen die aangeven in hun jeugd emotioneel mishandeld te zijn geweest een meer vermijdende verwerkingsstijl hebben, waarbij ze inhibitie strategieën zoals het onderdrukken van gedachten inzetten om gedachten aan negatieve ervaringen en herinneringen te vermijden (Krause, Mendelson & Lynch, 2003). Helaas blijkt het onderdrukken van gedachten juist contraproductief te zijn; men gaat paradoxaal genoeg juist meer aan de negatieve ervaringen denken (Wegner, Schneider, Carter, & White, 1987; Wenzlaff & Wegner, 2000). Het ongewild opkomen van herinneringen worden ook wel 'intrusies' genoemd, en deze intrusies ontstaan onmiddellijk, of een tijdje na de poging om herinneringen en/of gedachten te onderdrukken (Wenzlaff & Wegner, 2000). In dit onderzoek keken we of jong volwassenen die emotionele kindermishandeling rapporteren ook inderdaad meer intrusies van herinneringen ervaren. Om dit te onderzoeken gebruikten we een computertaak waarbij onze deelnemers de opdracht kregen eerst een positieve of negatieve sociale/interpersoonlijke herinnering op te halen, en daarna de opdracht kregen om deze herinnering te onderdrukken (door er niet aan te denken), maar op een knop te drukken als ze de herinnering toch omhoog kwam (een intrusie). We onderzocht het aantal intrusies tijdens en onmiddellijk na actieve onderdrukking van een positieve of negatieve interpersoonlijke herinnering. We vonden dat de groepen niet verschilden in de hoeveelheid intrusies tijdens actieve onderdrukking van zowel positieve als negatieve autobiografische herinneringen. Echter, direct *na* actieve onderdrukking vonden we dat individuen die ernstige emotionele kindermishandeling rapporteerden *meer* intrusies rapporteerden van zowel positieve als negatieve interpersoonlijke herinneringen wanneer ze werden vergeleken met hen die geen, weinig, of matige emotionele kindermishandeling rapporteerden. Verder vonden we dat het aantal intrusies van negatieve interpersoonlijke herinneringen positief gerelateerd waren de mate van algemene psychische klachten.

Samengevat leveren deze hoofdstukken bewijs dat emotionele kindermishandeling is gerelateerd aan negatieve impliciete en expliciete zelf-associaties, en meer frequente intrusies van negatieve en positieve interpersoonlijke autobiografische herinneringen (zie Figuur 1). Verder vonden we dat negatieve zelf-associaties de relatie tussen emotionele kindermishandeling en depressieve en angst symptomen (hoofdstuk 2). Ook vonden we dat

intrusies van negatieve herinneringen positief gerelateerd waren met algemene psychische klachten (hoofdstuk 3). Deze bevindingen kunnen een bijdrage leveren bij het verklaren van de problemen in gedrag-, emotie en cognitie van personen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling.

DE GEVOLGEN VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP HET BREIN

In dit proefschrift onderzochten we de impact van emotionele kindermishandeling op het brein in de context van de NESDA-MRI (Magnetic Resonance Imaging) studie. De NESDA-MRI studie bestaat uit 301 deelnemers; 235 patiënten met een huidige (afgelopen 6 maanden) DSM-IV diagnose van een depressie en/of angst stoornis en 66 gezonde niet klinische controles (66% vrouw, leeftijdscategorie: 18-57 jaar) (Penninx et al., 2008). Om anatomie van het brein te onderzoeken zijn hoge-resolutie T1-gewogen 3T MRI anatomische scans gemaakt. Ook werden er functionele (f) MRI-scans verkregen tijdens emotionele gezicht verwerking en emotioneel geheugen), tijdens cognitief functioneren (d.w.z. visuo-spatiele ordening), en tijdens rust als deelnemers geen taak uitvoerden. In hoofdstuk 4 van dit proefschrift onderzochten we de invloed van emotionele kindermishandeling op de structuur van het brein, en in hoofdstukken 5 en 6 is de invloed van emotionele kindermishandeling op het emotioneel functioneren van de hersenen onderzocht (tijdens emotionele gezicht verwerking en emotioneel geheugen).

DE GEVOLGEN VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP HERSENSTRUCTUUR

In hoofdstuk 4 onderzochten we, met behulp van een geoptimaliseerde Voxel Based Morphometry voor het gehele brein, of de hersenen van volwassen controles en patiënten die emotionele kindermishandeling rapporteren (n=84) verschilden van de hersenen van volwassen controles en patiënten die *geen* kindermishandeling rapporteren (n = 97). We vonden dat zelf-gerapporteerde emotionele kindermishandeling geassocieerd was met een significante reductie in het volume van de dorsale mediale prefrontale cortex (mPFC), zelfs in de afwezigheid van fysiek en/of seksueel kindermisbruik (Figuur 1). Daarnaast vonden we dat deze volume vermindering in de mPFC onafhankelijk was van het al dan niet hebben van psychopathologie (dus we vonden een aan emotionele kindermishandeling gerelateerde mPFC volume reductie bij mensen met een huidige diagnose maar ook bij gezonde controles).

Onze bevindingen dat emotionele kindermishandeling gerelateerd is aan een verkleining van de mPFC in de volwassenheid repliceert de bevindingen van tal van dierstudies die gebruik maken van paradigma's die sterk lijken op emotionele kindermishandeling, zoals het scheiden van pups van de moeder, of het in isolatie opgroeien van pups (Czeh et al., 2007; Goldwater et al., 2009; Liston et al., 2006, Sánchez, Ladd, & Plotsky, 2001; Sanchez et al., 2007). Bovendien zijn onze bevindingen ook gerepliceerd bij proefpersonen (Ansell, Rando, Tuit, Guarnaccia, & Sinha, 2012; Dannlowski, Stuhrmann, et al., 2012; Edmiston et al., 2011; Tomoda et al., 2011). Dus, zowel dierlijke als humane studies bevestigen onze bevindingen dat een geschiedenis van emotionele kindermishandeling leidt tot een kleinere dorsale mPFC die zelfs 25 jaar na de emotionele mishandeling gevonden kan worden.

Een verkleining in een structuur kan mogelijk geassocieerd zijn met veranderingen in die de functies die aan die structuur gerelateerde zijn. Zo is gevonden dat een verkleining van de prefrontal cortex door stress in de kindertijd geassocieerd is met verminderde cognitieve prestaties (waarvan wordt aangenomen dat deze prestaties afhankelijk zijn van prefrontal cortex functioneren) (Hanson et al., 2012). De mPFC speelt een cruciale rol in emotioneel gedrag, emotie regulatie, zelf en ander-referentieel denken, en stress respons (Etkin et al., 2011; Phillips et al., 2003; Radley et al., 2004). Daarom zou verminderd mPFC volume in personen met emotionele kindermishandeling wellicht ook gerelateerd kunnen worden aan een veranderde werking van deze hersenstructuur, of van aangesloten structuren zoals de amygdala tijdens emotioneel functioneren van de hersenen tijdens emotioneel functioneren, zelf- en ander-referentieel denken en stress.

DE GEVOLGEN VAN EMOTIONELE KINDERMISHANDELING OP HET EMOTIONEEL FUNCTIONEREN VAN HET BREIN

VERHOOGDE AMYGDALA ACTIVATIE TIJDENS EMOTIE VERWERKING

In hoofdstuk 5 onderzochten we de het functioneren van het brein in personen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling tijdens de verwerking van emotionele gezichten binnen de NESDA-MRI studie. Daartoe onderzochten we amygdala en mPFC reactiviteit tijdens het bekijken van emotionele gezichten (Boos, Bang, Verdrietig, Gelukkig, Neutraal) en versus een mix van deze emoties ('scrambled') op één gezicht. We onderzochten dit bij gezonde controles en patiënten met depressieve en/of angststoornissen die emotionele kindermishandeling rapporteerden (n = 60), en we vergeleken deze personen met controles en patiënten die geen kindermishandeling rapporteerden (n = 75). In deze studie vonden we dat emotionele kindermishandeling was geassocieerd met verhoogde amygdala activiteit tijdens het bekijken van emotionele gezichtsuitdrukkingen in het algemeen, onafhankelijk van psychiatrische status.

Preklinische studies tonen aan dat scheiding van de moeder tijdens de jeugd gepaard gaat met een verhoogde angstreactie bij pups (Feng et al., 2011, Oomen et al., 2010). In lijn met deze dierstudies is een geschiedenis van ernstige verwaarlozing in de kindertijd in verband gebracht met verhoogde amygdala responsiviteit bij het verwerken van emoties in gezichten bij adolescenten (Maheu et al., 2010). Bovendien is in een aantal recente studies ook gevonden dat emotionele kindermishandeling gerelateerd is aan hyperreactiviteit van de amygdala tijdens het bekijken van emotionele gezichten (Dannlowski, Kugel, et al., 2012; Dannlowski, Stuhmann, et al., 2012; McCrory et al., 2011, 2013). Samengevat suggereren onze bevindingen tezamen met die van andere studies dat emotionele kindermishandeling gerelateerd is aan een langdurige verhoging van amygdala activiteit tijdens het bekijken van negatieve en positieve emotionele gezichtsuitdrukkingen (Figuur 1).

Interessant is dat we in deze studie geen veranderde activatie in de mPFC vonden bij personen met een geschiedenis van een emotionele mishandeling. Dit suggereert dat de amygdala hyperresponsiviteit voor emotionele gezichtsuitdrukkingen bij volwassenen die emotionele kindermishandeling hebben meegemaakt onafhankelijk is van de invloed van de mPFC. Dit is in overeenstemming met bevindingen dat de connectiviteit tussen de mPFC en de amygdala tijdens rust onveranderd is bij personen die emotionele kindermishandeling rapporteren (Van der Werff et al., 2012), en met onze bevindingen van normale mPFC-amygdala connectiviteit tijdens de verwerking van emotionele woorden (van Harmelen et al., in review). Een alternatieve verklaring kan zijn dat abnormaal mPFC functioneren bij mensen met emotionele kindermishandeling alleen kan worden waargenomen bij taken die meer cognitief functioneren vereisen (zie Shin et al., 2006). Onze gezichtentaak daarentegen vereiste minimale cognitieve inspanning, omdat mensen alleen het geslacht (man/vrouw) van de persoon op de foto moesten aangeven (Reddy et al., 2004).

MPFC HYPOACTIVATIE TIJDENS EMOTIONEEL GEHEUGEN

In Hoofdstuk 6, onderzochten we of emotionele kindermishandeling gerelateerd is veranderingen in activatie van de mPFC tijdens het bekijken en herkennen van positieve, negatieve, en neutrale woorden met behulp van fMRI. Onze steekproef kwam uit de NESDA-MRI studie en bestond uit patiënten met depressie en/of angststoornissen en gezonde controles die emotionele kindermishandeling rapporteerden (n = 96), en patiënten en gezonde controles die geen kindermishandeling rapporteerden (n = 98). We vonden dat emotionele kindermishandeling geassocieerd was met een consistent patroon van mPFC hypoactivatie tijdens het bekijken en herkennen van positieve, negatieve en neutrale woorden (Figuur 1). Deze bevindingen werden niet verklaard door psychopathologie of een kleinere mPFC onder personen die emotionele kindermishandeling rapporteren.

Hypoactieve mPFC responsiviteit bij patiënten en controles die emotionele kindermishandeling rapporteren zou mogelijk kunnen worden verklaard door veranderingen in zelf-referentieel denken, omdat de mPFC cruciaal is voor zelf en ander-referentieel denken (Van der Meer et al., 2010). In overeenstemming met deze hypothese vonden we dat individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren versterkte negatieve zelf-associaties hebben (hoofdstuk 2) en meer frequent nadenken over zichzelf en anderen (d.w.z. intrusies; hoofdstuk 3). Daarom zou de hypoactieve mPFC in individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren ook kunnen reflecteren dat deze personen het nadenken over zichzelf en anderen tijdelijk uitschakelen of verminderen om zich te kunnen richten op de emotioneel geheugen taak.

MPFC HYPER ACTIVITEIT TIJDENS INTERPERSOONLIJKE STRESS

In hoofdstuk 7 onderzochten we de neurale reacties tijdens interpersoonlijke/sociale stress bij jongvolwassen patiënten en controles die lage tot extreme emotionele kindermishandeling rapporteerden. Deze groep bestond uit 26 patiënten die matige tot extreme emotionele kindermishandeling rapporteerden en die in behandeling waren bij een centrum voor jeugd specialistische geestelijke gezondheidszorg. Ook onderzochten we 20 gezonde controles die aangaven laag tot matige emotionele kindermishandeling te hebben ervaren.

Interpersoonlijke stress werd geïnduceerd met behulp van sociale exclusie door middel van het computerspel 'Cyberball' tijdens fMRI scannen (Williams & Jarvis, 2006). Tijdens Cyberball spelen deelnemers twee spelletjes met een bal met twee andere leeftijdsgenoten (dit zijn echter computer gestuurde nepdeelnemers). Tijdens het eerste balspel worden de deelnemers bij het spel betrokken en ontvangen en gooien ze de bal 1/3 van de tijd. Echter, tijdens het tweede spel ontvangen ze de bal een of tweemaal in het begin, maar daarna nooit meer, dit is de sociale exclusie. Sociale exclusie tijdens Cyberball gaat gepaard met een vermindering in stemming en zelfvertrouwen en een verhoging van gevoelens van bedreiging (Eisenberger, 2012; deWall et al., 2012).

We vonden dat de ernst van emotionele kindermishandeling positief geassocieerd was met dorsale mPFC responsiviteit voor alle deelnemers tijdens sociale exclusie (Figuur 1), mogelijk zou dit verklaard kunnen worden door het feit dat sociale exclusie zelf en ander-referentieel denken versterkt (d.w.z. sociale onzekerheid, angst, en rumineren, zie voor een overzicht Cacioppo et al., 2013). Tijdens sociale exclusie vonden we een verhoogde activiteit in de posterieure ACC, en ventrale mPFC bij alle deelnemers. Deze hersengebieden zijn betrokken bij een model voor zelf en ander-referentieel denken (Van der Meer et al., 2010). Cruciaal in dit model is dat de dorsale mPFC van belang is voor de evaluatie en de besluitvorming van zelf-en ander referentiële informatie (de beoordeling of er informatie om het zelf relevant is). Daarom kan hyperactiviteit in de dorsale mPFC tijdens sociale stress bij individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren worden verklaard door sterker negatief zelf-en ander-referentieel denken bij deze personen. Dit is in overeenstemming met onze bevindingen in hoofdstuk 2 en 3, waar we vonden dat individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren meer negatieve zelf-associaties hebben (hoofdstuk 2), en frequenter denken over zichzelf en anderen (hoofdstuk 3).

Een neurocognitief model voor emotioneel disfunctioneren na emotionele kindermishandeling

Op neuroanatomisch niveau vonden we dat emotionele kindermishandeling was gerelateerd aan een reductie in de grootte van de dorsale mPFC (hoofdstuk 4, Figuur 1). We vonden dat emotionele kindermishandeling ook het functioneren van de mPFC beïnvloedt in hoofdstukken 6 en 7. Verder vonden we dat emotionele kindermishandeling geassocieerd was met een verhoogde reactiviteit van de amygdala, een hersengebied dat veel connectiviteit heeft met de mPFC (hoofdstuk 5). Gedurende een meer basale/automatische werking van de hersenen vonden we dat de amygdala in personen die emotionele kindermishandeling rapporteren hyper-responsief is tijdens het bekijken van emotionele gezichten. Deze bevindingen

suggereren dat individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren een langdurig verhoogde waakzaamheid vertonen voor de detectie van (negatieve en positieve) emotionele gelaatsuitdrukkingen (hoofdstuk 5). Tijdens meer cognitieve taken vonden we dat emotionele kindermishandeling geassocieerd is met hypoactiviteit in de mPFC tijdens het bekijken en herkennen van emotionele en neutrale woorden (hoofdstuk 6), een taak die door zijn eenvoud weinig cognitieve capaciteiten vereist. Tijdens een meer stressvolle taak (interpersoonlijke stress door sociale exclusie) vonden we aan emotionele kindermishandeling gerelateerde hyperactiviteit in de mPFC (hoofdstuk 7). De mPFC speelt een belangrijke rol in zelf- en ander-referentieel denken (Amodio & Frith, 2006; Mitchell, Macrae, & Banaji, 2006). Ten slotte vonden we op cognitief niveau dat emotionele kindermishandeling gerelateerd is aan meer *negatieve* zelf-associaties (hoofdstuk 2), en meer *frequente* intrusies van negatieve en positieve interpersoonlijke autobiografische herinneringen (hoofdstuk 3). Deze bevindingen op cognitief niveau, samen met het feit dat de mPFC activiteit erg belangrijk is voor zelf- en ander-referentieel denken (van der Meer et al., 2012) suggereert dat de aan emotionele kindermishandeling gerelateerde mPFC verandering ofwel een verlaging (hypoactiviteit; hoofdstuk 6) dan wel een versterking (hyperactiviteit; hoofdstuk 7) van nadenken over zichzelf en anderen reflecteert.

Er wordt verondersteld dat negatief denken over zelf en anderen een centrale rol speelt bij het in stand houden van psychopathologie. Negatief zelf- en ander-referentieel denken kan negatieve gevoelens en cognities versterken en oproepen in nieuwe situaties. Ook kan negatief zelf en ander-referentieel denken herinneringen negatief kleuren (Beck, 2008), wat kan leiden tot meer frequentere en meer intensere negatieve ervaringen, die op hun beurt de negatieve zelf en ander-referentieel denken kan versterken. Als gevolg van dit proces kunnen emotioneel mishandelde personen kwetsbaarder worden voor het ontwikkelen en/of in stand houden van depressie en/of angststoornissen (Beck, 2008). In overeenstemming met dit idee vonden we op een cognitief niveau dat *meer* negatief zelf-referentieel denken (negatieve zelf-cognities; hoofdstuk 2) de associatie tussen emotionele kindermishandeling en depressieve en angstige symptomen medieert (hoofdstuk 2), en dat het aantal negatieve intrusies van herinneringen sterk positief geassocieerd waren aan algemene psychische klachten (hoofdstuk 3). Dit komt overeen met bevindingen dat negatieve zelf-cognities voorspellend zijn voor het verloop van depressieve en angststoornissen (Glashouwer, de Jong & Penninx, 2012).

Onze bevindingen suggereren een model waar emotionele kindermishandeling de structuur en het functioneren van de mPFC verandert. Deze veranderingen zouden mogelijk ten grondslag kunnen liggen aan meer negatief en meer frequent zelf en ander-referentieel denken (Figuur 1). Individuen die emotionele kindermishandeling rapporteren zouden dan misschien in staat kunnen zijn om deze negatieve zelf- en ander-referentiële gedachten te verminderen tijdens normaal (niet stressvol) cognitief functioneren (bv geheugen functioneren). Echter, tijdens meer automatische verwerking van sociaal emotionele stimuli (d.w.z. neutrale en emotionele gezichten) en tijdens interpersoonlijke stress gerelateerd aan sociale exclusie zouden ze hier minder adequaat in zijn. De hyperactiviteit van zowel de mPFC en amygdala zouden dan kunnen leiden tot een versterking van negatief zelf- en ander-referentieel denken. Dit zou deze mensen kwetsbaar kunnen maken voor het ontwikkelen van depressie en angststoornissen. Hoewel dit model op dit moment puur hypothetisch en nog in afwachting van verdere empirische steun, zou dit model kunnen verklaren waarom personen die emotionele kindermishandeling rapporteren gedrags-, emotionele en cognitieve problemen vertonen in de volwassenheid.

MECHANISMEN WAARDOOR EMOTIONELE KINDERMISHANDELING LEIDT TOT PSYCHOPATHOLOGIE

Het tweede doel van dit proefschrift was te onderzoeken of de aan emotionele kindermishandeling gerelateerde veranderingen in cognitie en het brein zouden kunnen verklaren *hoe* emotionele kindermishandeling leidt tot psychopathologie. In tegenstelling tot

onze verwachtingen was het effect van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein niet sterker in de personen met een psychiatrische diagnose. Integendeel, we vonden de versterkte negatieve zelfbeelden, verkleining van de mPFC, de amygdala hyperresponsiviteit, en het veranderde mPFC functioneren zowel in patiënten als in gezonde controles. Dit suggereert dat deze veranderingen in cognitie en het brein geen "*directe route*" vormen waardoor emotionele kindermishandeling noodzakelijkerwijs *altijd* leidt tot de ontwikkeling van depressie en/of angststoornissen. Het is waarschijnlijker dat deze veranderingen kwetsbaarheden vormen en dat deze kwetsbaarheden alleen na blootstelling aan extra 'triggers' (zoals een nieuwe ingrijpende stressvolle negatieve gebeurtenis) leiden tot depressie en/of angststoornissen.

LIMITATIES

Dit proefschrift heeft een aantal limitaties, of zwakke punten die ik hier zal bespreken. Ten eerste hebben alle studies in dit proefschrift emotionele kindermishandeling gemeten aan de hand van een interview of vragenlijst dat is afgenomen bij volwassenen. Dit retrospectieve meten van emotionele kindermishandeling in de kindertijd is subjectief en daardoor gevoelig voor inflatie en distorsie. Zo zouden patiënten met een depressie door hun depressie meer emotionele kindermishandeling kunnen rapporteren, terwijl gezonde controles juist minder emotionele kindermishandeling zouden kunnen rapporteren (McNally, 2003). Echter blijkt uit onderzoek dat emotionele kindermishandeling eerder *minder* dan meer frequent wordt gerapporteerd wanneer het retrospectief wordt gemeten (Hardt & Rutter, 2004). Ook bleek uit onderzoek in de deelnemers van de NESDA dat een huidige stemmingsstoornis de rapportage van emotionele kindermishandeling niet significant beïnvloedt (Spinhoven et al., 2010).

Een tweede punt is dat we in dit proefschrift de invloed van emotionele kindermishandeling vooral hebben onderzocht op overwegend geïsoleerd hersenstructuren zoals de mPFC en de amygdala, terwijl hersenstructuren een onderdeel vormen van grotere hersennetwerken (Alexander - Bloch & Giedd , 2013). Toekomstige studies zouden de impact van emotionele kindermishandeling op de structuur en functie van deze hersennetwerken moeten onderzoeken om ons begrip van de pathofysiologie van psychiatrische stoornissen te kunnen bevorderen (Hulshoff Pol & Bullmore , 2013; Linden , 2012).

Ten slotte hebben alle studies in dit proefschrift gebruik gemaakt van een cross-sectioneel design. Daarom kunnen we geen uitspraken doen over de causaliteit van onze bevindingen. Het zou kunnen zijn dat een kleinere mPFC een genetische oorzaak heeft en overgedragen wordt van ouders op hun kinderen. Een genetisch kleinere mPFC zou er dan misschien toe kunnen leiden dat ouders hun kinderen eerder emotioneel mishandelen. Deze alternatieve verklaring is echter niet waarschijnlijk omdat onze bevindingen in overeenstemming zijn met die van experimentele dierstudies die paradigma gebruiken die erg op emotionele kindermishandeling lijken. In deze experimentele dierstudies werd gevonden dat het scheiden van pups van de moeder, of het in isolatie opgroeien van de pups een negatieve impact heeft op de ontwikkeling van het brein (Czeh et al., 2007; Goldwater et al., 2009; Liston et al., 2006 , Sánchez, Ladd, & Plotsky, 2001; Sanchez et al., 2007).

CONCLUSIE

Dit proefschrift poneert dat emotionele kindermishandeling geassocieerd is met een langdurige verandering in cognitie, hersenstructuur, en hersen functioneren. Verder stelt dit proefschrift dat het negatieve effect van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein ten minste even sterk zijn als de effecten van fysieke en seksuele kindermishandeling. Deze bevindingen worden versterkt doordat ze gedaan zijn in grote samples van zowel patiënten met depressie en angststoornissen als gezonde personen zonder psychiatrische diagnose. Verder worden onze bevindingen onderbouwd door de bevindingen van experimentele dierstudies (Czeh et al., 2007; Feng et al., 2011; Goldwater et al., 2009; Liston et al., 2006; Oomen et al., 2010; Sánchez, Ladd, & Plotsky, 2001; Sanchez et al., 2007), als die van andere humane studies (Ansell et al., 2012; Dannlowski, Kugel, et al., 2012; Dannlowski, Stuhmann, et al., 2012; Edmiston et al.,

2011; Maheu et al., 2010; McCrory et al., 2011; 2013 Tomoda et al., 2011). Deze resultaten vormen een belangrijke eerste stap in ons begrip van de nadelige gevolgen van emotionele kindermishandeling. Verder kunnen onze bevindingen mogelijk verklaren waarom mensen met een geschiedenis van emotionele kindermishandeling gedrags- en emotionele problemen vertonen in hun latere leven

De resultaten in dit proefschrift dat emotionele kindermishandeling een langdurige negatieve invloed heeft op cognitie en het brein benadrukt het belang van een actieve screening voor emotionele kindermishandeling. Hulpverleners in de jeugdzorg zouden standaard moeten screenen op emotionele kindermishandeling naast fysieke en seksuele kindermishandeling. Ook zouden therapeuten die kinderen en volwassenen met psychische klachten behandelen standaard een geschiedenis van emotionele kindermishandeling moeten uitvragen bij hun patiënten. Verschillende epidemiologische studies hebben aangetoond dat wanneer er sprake is van kindermishandeling, dat de ernst van de psychische klachten verband houdt met ernst van mishandeling, en met name bij kinderen en adolescenten kan vroegtijdig ingrijpen in de gezinssituatie de langdurige gevolgen die in de proefschrift beschreven zijn wellicht kunnen worden voorkomen.

Tot slot is het cruciaal dat er meer maatschappelijke bewustwording komt over de nadelige gevolgen van emotionele kindermishandeling op cognitie en het brein. Toegenomen bewustwording en kennis over dit onderwerp onder de algemene bevolking en onder professionals in de jeugd en volwassen zorg zal hopelijk leiden tot meer rapportage van emotionele kindermishandeling, en meer interventies voor kinderen en volwassenen met (een geschiedenis van) emotionele kindermishandeling. Potentieel zou een verhoogde maatschappelijke bewustwording van de langdurige schadelijke gevolgen van emotionele kindermishandeling, net als bij fysieke en seksuele mishandeling (Gilbert et al., 2009), zelfs kunnen leiden tot een afname van de prevalentie van emotionele mishandeling in de kindertijd.