



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Unresolved-disorganized attachment, psychopathology, and the adolescent brain

Hoof, M.J. van

### Citation

Hoof, M. J. van. (2019, November 21). *Unresolved-disorganized attachment, psychopathology, and the adolescent brain*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80838>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80838>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80838> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Hoof, M.J. van

**Title:** Unresolved-disorganized attachment, psychopathology, and the adolescent brain

**Issue Date:** 2019-11-21

I have tried not to laugh about human behavior, not to  
cry or to hate, but to understand.

*Baruch Spinoza (1632, Amsterdam-1677, The Hague)*



## SUMMARY IN DUTCH | NEDERLANDSE SAMENVATTING

### ONVERWERKT-GEDESORGANISEERDE GEHECHTHEID, PSYCHOPATHOLOGIE EN HET ADOLESCENTE BREIN

Een jongere die veel misbaar maakt, in ruzies verzeild raakt, zich verzet tegen autoriteit, of zich juist terugtrekt op zichzelf, zichzelf verwondt, angstig is, alle hulp afwijst en het zelf wil doen. Dit kan zowel met de puberteit of psychische problemen te maken hebben als met onverwerkt trauma of verlies, zich uitend in gehechtheid. Hoe hangen zowel psychopathologie als gehechtheid samen met hoe de hersenen van jongeren gevormd zijn en functioneren? Dat is de vraag die dit proefschrift wil helpen beantwoorden.

Dit proefschrift focust op gehechtheid, trauma en emotieregulatie en hoe deze factoren onderling samenhangen in de adolescentie door het onderzoeken van: 1. gedrags- en geestelijke gezondheid correlaten van gehechtheid en emotieregulatie (bijv. aandachtsbias); 2. neurale correlaten van emotionele gezichtenverwerking (als benadering van emotieregulatie); 3. differentiële neurale correlaten van gehechtheid en psychopathologie. We onderzochten een groep adolescenten met seksueel misbruik-gerelateerde posttraumatische stressstoornis (PTSS), angst- en/of depressieve stoornis (in deze dissertatie genoemd klinische depressie) en niet-klinische controles.

Verheldering van neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan gehechtheid, trauma en emotieregulatie zou kunnen helpen om 1) atypische ontwikkeling en gedrag te begrijpen; 2) Het beloop van psychopathologie en neurale plasticiteit te identificeren; 3) de dagelijkse (klinische) praktijk en toekomstig wetenschappelijk onderzoek te informeren. Zowel aan seksueel misbruik gerelateerde posttraumatische stress stoornis, als angst- en depressieve stoornissen zijn ernstige aandoeningen. Er is tijdige, effectieve behandeling voor nodig die echter niet altijd voorhanden is. Onderzoek van onderliggende hersenmechanismen is daarom nodig om unieke en overlappende factoren in beide aandoeningen te identificeren. Deze factoren zouden theoretische concepten en de praktijk die eruit volgt kunnen veranderen.

Eerst geven we achtergrond informatie over gehechtheid. Vervolgens zetten we bevindingen per hoofdstuk op een rij. Daarna bezien we deze bevindingen in samenhang met elkaar en hun betekenis. Ook noemen we beperkingen en klinische implicaties van dit onderzoek. Tot slot bespreken we aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en beleid.

#### *Gehechtheid*

Gehechtheid is één van de concepten die aan de basis van menselijke interactie ten grondslag liggen. De gehechtheidstheorie beweert dat de interactie met gehechtheidsfiguren, ouders en/of verzorgers, van jongs af aan de basis voor emotieregulatie vormt door intern gevormde concepten van zichzelf en anderen (Bowlby, 1969/1982; 1988). Hoe een kind of adolescent



zich ontwikkelt wordt bepaald door de interactie tussen zijn neurobiologische aanleg en hoe het wordt opgevoed: voorspelbaar en met warmte, kil en afstandelijk of overbeschermd, onder te hoge prestatiedruk of in een geparentificeerde rol. Traumatiserende ervaringen, door kindermishandeling of –verwaarlozing of seksueel misbruik, beïnvloeden een kind negatief. Deze ervaringen kunnen maken dat bepaalde genen aan of juist uit gezet worden en mede zo de lichamelijke gezondheid negatief beïnvloeden. Deze ervaringen kunnen er ook voor zorgen dat de emotieregulatie tekort schiet, er psychiatrische symptomen ontstaan, en als het trauma of verlies onverwerkt blijft, de gehechtheid onveilig of zelfs gedesorganiseerd raakt (Felitti et al., 1998; Gospodarevskaya, 2013; Van der Kolk, 2012; Teicher, Samson, Anderson, & Ohashi, 2016).

Het concept gehechtheid behoeft nog steeds verheldering en meetbare toepasbaarheid in de klinische praktijk. Het bestuderen van hersenmechanismen zou kunnen helpen het concept gehechtheid verder te ontwikkelen. Welke hersenmechanismen zijn essentieel voor gehechtheid? Een belangrijke ontwikkelingstaak in de adolescentie is om autonomie te verwerven en zich los te maken van ouders. Gehechtheid van adolescent aan ouders zou kunnen bepalen hoe een adolescent deze ontwikkelingstaak uitvoert. Hoe is gehechtheid aan hersenvolume en –activiteit te relateren? Verheldering van neurobiologische mechanismen van ontwikkeling en functioneren van kinderen en adolescenten kan helpen om typische en atypische ontwikkeling en gedrag te begrijpen.

#### *Bevindingen per hoofdstuk*

In **hoofdstuk 2** beschreven we drie groepen adolescenten, twee klinische groepen (met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS respectievelijk klinische depressie) en een niet-klinische groep qua psychiatrische symptomen en gehechtheidsrepresentaties en vergeleken hen onderling. Ook onderzochten we de associatie tussen psychiatrische symptomen en de dimensionele scores op coherentie van denken en onverwerkt verlies of trauma op het gehechtheidsbiografisch interview (GBI). We onderzochten posttraumatische stress middels een trauma vragenlijst (de Traumatic Symptom Checklist for Children; TSCC), dissociatieve symptomen middels zelfrapportage op de Adolescent-Dissociative Experiences Scale (A-DES) en depressieve klachten middels de Children's Depression Inventory (CDI). Ten eerste vonden we dat de seksueel misbruik groep het meest onverwerkt-gedesorganiseerd gehecht was, vergeleken met zowel de klinische depressie groep als de niet-klinische controle groep. Overrepresentatie van onverwerkt trauma en 'Cannot Classify' classificaties (U/CC) lagen ten grondslag aan deze onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheidsclassificatie. Ten tweede correleerden psychiatrische symptomen met onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid, maar niet met coherentie van denken. Ten derde scoorde onverwerkt trauma of verlies het hoogst en coherentie van denken het laagst in de seksueel misbruik groep, vergeleken met de klinische depressie en de niet-klinische controle groep. Alleen coherentie van denken onderscheidde de seksueel misbruik groep

van de klinische depressiegroep en niet-klinische controles, gecorrigeerd voor leeftijd, IQ en psychiatrische symptomen. De onverwerkt trauma of verlies schaal onderscheidde beide klinische groepen van controles.

Het was opvallend dat de adolescenten in de seksueel misbruik groep allemaal PTSS hadden. Daarnaast bleken zowel adolescenten met seksueel misbruik als die met angst en/of depressieve klachten hoge scores voor posttraumatische stress, dissociatie en depressieve symptomen te hebben. Ook bleek het seksueel misbruik overwegend ernstig, repetitief en/of langdurig van aard te zijn geweest, was er soms sprake van groepsverkrachting geweest en daarnaast een hoog percentage emotioneel misbruik of verwaarlozing, fysieke mishandeling, verliezen, gepest zijn en andere traumatische ervaringen. Andere traumatische ervaringen bleken overigens ook bij enkele adolescenten uit de klinische depressie groep aanwezig te zijn. De veelheid aan psychiatrische symptomen en traumatische en verlieservaringen naast relationele en zelf-organisatie problemen doet in retrospect vermoeden dat er niet alleen sprake was van PTSS, maar zelfs van de ICD-11 diagnose complexe PTSS (World Health Organization International Classification of Diseases, 11e editie, 2017; o.a. Herman, 1992; Cloitre, 2015; Ford, 2015; Jonkman, Verlinden, Bolle, Boer, & Lindauer, 2013; Karam et al., 2014; Marinova & Maerker; Olff et al., 2015) of in elk geval "PTSS met prominente dissociatieve symptomen" (DSM-5; American Psychiatric Association [APA], 2013). We vermoeden dat óf een al bestaande incoherente manier van denken in samenhang met een insensitieve opvoeding een hoog percentage onverwerkt trauma kan hebben gegenereerd in geval van seksueel misbruik, óf dat de ernst en complexiteit van de traumatische ervaringen en psychiatrische symptomen één van de redenen zou kunnen zijn dat in onze studie onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid (d.w.z. onverwerkt verlies of trauma) met een overrepresentatie van CC classificaties en lage coherentie van denken onderscheidend waren voor de seksueel misbruik groep. Tevens zou dit kunnen impliceren dat complexe PTSS en onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid (deels) overlappen of vanuit een ander perspectief hetzelfde klinische fenomeen beschrijven. Dat zou nader onderzocht moeten worden.

Uit onze studie bleek onverwerkt verlies of trauma samen te hangen met posttraumatische stress en depressieve symptomen, maar bleek de mate van dissociatie in de seksueel misbruik groep niet significant te verschillen van die in de klinische depressiegroep. Ook hing dissociatie niet samen met coherentie van denken. Mogelijk komt dit doordat zelfrapportage onvoldoende betrouwbaar is en dat dissociatie een combinatie van interne beoordeling door de adolescent en klinische beoordeling en observatie door de omgeving vergt. Daarnaast is coherentie van denken een evaluatief oordeel van de codeur van het GBI, onafhankelijk van zelfkennis en wat de adolescent over zichzelf vermeldt.

In deze dissertatie zijn zowel categorale als dimensionale variabelen van het GBI gebruikt, voor een discussie hierover verwijzen we naar Roisman, Fraley, & Booth-LaForce, 2014; van IJzendoorn & Bakermans-Kranenburg, 2014. Dit heeft ons inziens



bijgedragen aan meer gedifferentieerd inzicht in de aard van de gehechtheid van de klinisch diagnostische groepen en de statische kracht van de analyses. Zo bleek door gebruik van de categorale variabelen dat de CC classificatie onderscheidend was voor de seksueel misbruik groep, en door gebruik van de continue variabelen dat coherentie van denken met name onderscheidend was in de seksueel misbruik groep, terwijl onverwerkt verlies of trauma geen significant onderscheid maakte tussen de seksueel misbruik en de klinische depressie groep wanneer leeftijd, IQ en psychiatrische symptomen als covariaten in de analyse werden meegenomen.

In **hoofdstuk 3** beschreven we een functionele neuroimaging studie waarbij het zien van angstige, blij en neutrale emotionele gezichten gekoppeld werd aan aandachtsbias en hersenfunctioneren in drie groepen adolescenten: met aan seksueel misbruik gerelateerde posttraumatische stress (PTSS), angstig en/of depressief dan wel gezond. We veronderstelden ten eerste dat adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS een aandachtsbias weg van dreiging zouden hebben, en daarom negatieve en neutrale gezichten negatiever zouden interpreteren en langzamer zouden zijn in de interpretatie ervan dan angstig/depressieve adolescenten en niet-klinische controles. Dit bleek ook het geval te zijn, mogelijk door een combinatie van automatische en strategische emotionele gezichtenverwerking waarbij dreiging snel ontdekt wordt enerzijds en men anderzijds moeite heeft met de aandacht van de dreiging af te halen. Ten tweede veronderstelden we dat adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS meer activatie in het limbische systeem zoals de amygdala zouden laten zien en minder in de prefrontale hersenen (zoals de dorsolaterale prefrontale cortex, dlPFC) bij het interpreteren van emotionele gezichten als angstig, blij, neutraal, vergeleken met adolescenten met een klinische depressie en niet-klinische controles (Garrett et al., 2012; Masten et al., 2008). Dat bleek niet het geval te zijn in onze onderzoeksgroep. Mogelijk had dat te maken met een snelle amygdala habituatie aan emotionele gezichten in adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS, zoals we in latere analyses vonden (Van den Bulk et al., 2016). Het kan ook zo zijn dat het grote aantal covariaten dat we moesten gebruiken voor uitvoeren van de analyses, in combinatie met de beperkte groepsgrootte, het vinden van significante groepsverschillen verhinderde. Mogelijk dat gebruik van een algemene psychopathologie factor ofwel General Psychopathology Factor (GPF) wel significante groepsverschillen zou hebben opgeleverd (Caspi et al., 2014; Lahey et al., 2015; 2017; Zald & Lahey, 2017). Een andere reden dat we geen significante groepsverschillen vonden kan zijn dat er geen significante verschillen tussen de dimensioneel gescoorde psychopathologie symptomen waren, vermoedelijk geassocieerd met in tweede instantie, post-hoc, geconstateerde PTSS in een subgroup van de klinische depressie groep. Ten derde onderzochten we of de ernst van posttraumatische stress, dissociatie en depressieve symptomen in adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS en klinische depressie correleerde met verhoogde activatie van de amygdala en insula en verminderde activatie van de dlPFC vergeleken met

niet-klinische controles. Ook hier vonden we geen significante verschillen tussen groepen deelnemers.

In **hoofdstuk 4** beschreven we een gecombineerde structurele en functionele connectiviteit in rust studie waarbij onderzocht werd of onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid (Ud) aan het volume van de amygdala en/of hippocampus en de functionele connectiviteit in rust gerelateerd was in een groep adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS, angst en/of depressieve stoornis of zonder psychiatrische problemen. We gebruikten zowel categorale als dimensionele gehechtheidsvariabele. We veronderstelden dat onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid versus georganiseerde gehechtheid (Ud/non-Ud) geassocieerd zou zijn met hersenstructuur en met het volume van amygdala en hippocampus, gecontroleerd voor een GPF. Ud/non-Ud bleek (gecorrigeerd voor GPF, leeftijd, IQ en gender) inderdaad gerelateerd aan een kleinere linker hippocampus, maar niet aan de rechter hippocampus of de amygdala beiderzijds. Daarnaast was er een positieve correlatie tussen Ud/non-Ud en de linker hippocampus functionele connectiviteit met de rechter middelste temporale gyrus (MTG) en laterale occipital cortex (LOC), beiden geassocieerd met het verwerken van emotionele informatie. Onze bevindingen komen overeen met onderzoek dat laat zien dat Ud een transdiagnostische factor is die de kwetsbaarheid voor psychopathologie in zijn algemeenheid verhoogt. Deze bevindingen impliceren verder dat eerder gevonden afwijkingen van de hippocampus in mensen met PTSS, angst- of depressieve stoornis geen specifieke biomarker zijn voor individuele psychiatrische stoornissen, maar juist gemeenschappelijk zijn aan verschillende stoornissen, en te maken zouden kunnen hebben met etiologische factoren geworteld in jeugdervaringen met betrekking tot gehechtheid. Stress in de vroege jeugd is gerelateerd aan een ontregelde hormoonhuishouding, waarbij het lichaam bij lichte stress te weinig of juist overmatig reageert. Een beschadigde hippocampus reduceert namelijk het feedback controle mechanisme van de HPA-as die de hormoonhuishouding regelt. Dit leidt tot slechte emotieregulatie en verhoogde kwetsbaarheid voor psychopathologie bij degenen met Ud, onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid. Ook blijkt Ud gerelateerd te zijn aan atypische hippocampus connectiviteit met het limbisch en default mode netwerk van de hersenen in rust.

In **hoofdstuk 5** beschreven we een Diffusion Tensor Imaging (DTI) studie van de witte stof van de hersenen waarin we onderzochten of Ud en GPF unieke correlaties met de witte stof integriteit van de hersenen, vooral de witte stof banen, hadden in een groep adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS, angst en/of depressieve stoornis of zonder psychiatrische problemen. We gebruikten zowel categorale als dimensionele gehechtheidsvariabelen. Het GBI was gebruikt om transdiagnostische risicofactoren te kunnen bepalen. We veronderstelden ten eerste dat Ud en een GPF unieke correlaties zouden hebben met de integriteit van witte stof banen. Ten tweede namen we aan dat, na correctie voor een GPF, Ud geassocieerd was met een reductie van de witte stof integriteit



in regio's die eerder geassocieerd waren met tegenspoed in de kindertijd, zoals cingulum, corpus callosum, superieure longitudinale fasciculus (Daniels, Lamke, Gaebler, Walter, & Scheel, 2013). We vonden dat Ud en een GPF unieke correlaties met de witte stof integriteit van de witte banen in de hersenen vertoonden. Dat is niet verwonderlijk omdat witte stof zich langzaam ontwikkelt in de tijd en zowel psychopathologie als gehechtheid dus veel tijd hebben om invloed op de witte stof integriteit uit te oefenen, maar elk kennelijk op andere plekken van de witte banen en op andere momenten (Andersen, 2003; Ayling, Aghajani, Fouche, & Van der Wee, 2012). Niet iedere regio van het corpus callosum groeit namelijk even hard. Met name het splenium groeit harder dan andere regio's in de kindertijd en is zo kwetsbaarder voor stressoren en daarmee voor Ud, onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid door trauma of verlies. Onze bevindingen laten zien dat gereduceerde witte stof integriteit in de genu en body van het corpus callosum een transdiagnostische biomarker van uiteenlopende psychopathologie is. Gereduceerde witte stof integriteit van de IFOF en splenium van het corpus callosum daarentegen lijkt gerelateerd te zijn aan de gevolgen van onverwerkt verlies of trauma uit de kindertijd en zou te maken kunnen hebben met de heterogeniteit in diagnostische categorieën.

In **hoofdstuk 6** beschreven we een studie naar de functionele connectiviteit van de hersenen in rust, gefocust op de amygdala en dorsale anterieure cingulate cortex (dACC) in relatie tot de mediale frontale cortex met betrekking tot Ud en een GPF, gecontroleerd voor elkaar, in een groep adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS, angst- en/of depressieve stoornis, en zonder psychiatrische klachten. We gebruikten zowel categorale als dimensionele gehechtheidsvariabelen. We vonden dat Ud positief geassocieerd was met grotere functionele connectiviteit tussen de linker amygdala en de linker laterale occipitale cortex, precuneus, en superieure pariëtale lob. Verder was Ud negatief geassocieerd met de connectiviteit tussen de linker amygdala en mediale frontale cortex. Er was geen significante relatie tussen een GPF en de dorsale anterieure cingulate cortex connectiviteit, noch die van de amygdala. Atypische amygdala connectiviteit lijkt dus eerder een kwetsbaarheidsfactor dan een biomarker van psychopathologie te zijn. Deze bevinding onderstreept de toegevoegde waarde van de dimensionele benadering van het gehechtheidsbiografisch interview en het gebruik van een GPF versus de normaliter categorale classificatie van alleen psychopathologie in zowel de klinische praktijk als onderzoek. Het zou ook kunnen betekenen dat het functioneren van een individu in rust afhankelijk is van zijn gehechtheidsrepresentatie, ongeacht psychopathologie. In geval van Ud ontbreekt het het individu vaak aan zelf-reflectie en bewustzijn van eigen psychologisch functioneren. Mogelijk dat door de zwakke verbinding tussen amygdala en frontale hersenschors angst minder bewust wordt beleefd en er vanuit de connectie met de precuneus en superieure pariëtale lob atypische emotionele informatieverwerking plaatsvindt. Deze hersengebieden zijn eerder geassocieerd met zelfbewustzijn, aandacht in de ruimte, geheugen en dissociatieve symptomen zoals depersonalisatie en

derealisatie. De negatieve connectiviteit tussen amygdala en mediale frontale cortex kan duiden op veranderde amygdala inhibitie. Daardoor kan excessieve angst en amygdala hyperactiviteit ontstaan waarbij niet het verstand maar emoties de overhand zouden kunnen krijgen in geval van onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid. Veranderingen in de amygdala die eerder gevonden werden bij diverse psychiatrische ziekten blijken geen biomarker te zijn voor individuele psychiatrische ziekten, maar gemeenschappelijk voor overlappende ziektesymptomen. Deze veranderingen in de amygdala lijken dus eerder een kwetsbaarheidsfactor te zijn.

### *Discussie*

Wat betreft het **eerste doel** van deze dissertatie om gedrags- en geestelijke gezondheid correlaten van gehechtheid en emotieregulatie (d.w.z. aandachtsbias) in de adolescentie te onderzoeken, vonden we significante verschillen tussen getraumatiseerde en niet-getraumatiseerde adolescenten wat betreft onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid, maar slechts deels wat betreft psychopathologische symptomen in de diagnostische groepen (Hoofdstuk 2). Wat betreft gehechtheid bleek er meer overwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid, met name 'cannot classify' voor te komen in de groep met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS (Hoofdstuk 2). Door zowel categorale als dimensionale variabelen te gebruiken zagen we dat ook coherentie van gedachten de groep met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS onderscheidde van de klinische depressie groep, terwijl er wat betreft onverwerkt trauma of verlies geen verschil was. Tot slot suggereerden onze bevindingen er onderliggende, onderscheidende hersenmechanismen zijn voor de klachten die je klinisch ziet, afhankelijk of vanuit gehechtheid of psychopathologie perspectief gekeken wordt (Hoofdstuk 4-6).

Deze studie heeft het inzicht in de relatie tussen trauma, dissociatie en gehechtheid vergroot door bevindingen die al bestaande theorieën ondersteunen (Cassidy & Mohr, 2001; Hesse, 2008; Liotti, 2004; Lyons-Ruth et al., 1999, 2006). Mogelijk dat de onderzochte groep adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS beter valt te typeren als een groep met complexe PTSS (Herman, 1992; Jonkman, Verlinden, Bolle, Boer, & Lindauer, 2013; Karam et al., 2014) of PTSS met dissociatieve symptomen (DSM-5; American Psychiatric Association [APA], 2013). Dit gezien hun ernstige en/of langdurige fysiek seksueel contact inclusief herhaaldelijke of groepsverkrachtingen en impliciete emotionele mishandeling en verwaarlozing, fysiek mishandeling, verliezen, gepest zijn en andere traumatische gebeurtenissen, gecombineerd met een hoge mate van posttraumatische stress, dissociatieve en depressieve symptomen.

We veronderstellen dat 1) in geval van seksueel misbruik er al sprake zou kunnen zijn geweest van disorganisatie door al eerder bestaande incoherentie van denken ten gevolge van insensitieve opvoeding of atypisch oudergedrag zoals verwaarlozing, of dat 2) seksueel



misbruik of trauma zelf de desorganisatie veroorzaakt heeft. Deze veronderstellingen kunnen slechts getest worden in een longitudinale studie die het diathesis-stress model van trauma (Ingram & Luxton, 2005; Liotti, 2004; Zuckerman, 1999) afzet tegen de differentiële gevoeligheid hypothese (Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, 2007; Belsky, 1997a; 1997b). Volgens die laatste hypothese ontwikkelen en groeien kinderen op onder invloed van differentiële omgevingsfactoren en een genetische make-up die meer of minder veerkrachtig of juist gevoelig is, “for better or for worse”.

Wat betreft aandachtsbias als benadering (proxy) voor emotieregulatie vonden we dat de groep met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS angstige en neutrale emoties langzamer verwerkte dan de groep met klinische depressie en de gezonde groep (Hoofdstuk 3). We leggen deze negatieve aandachtsbias uit als resultaat van een combinatie van automatische en strategische emotionele gezichtenverwerking, met inbegrip van verhoogde detectie van dreiging en moeite om zich van dreiging los te maken (Cisler and Koster, 2010). Bij mishandelde kinderen is eerder een negatieve aandachtsbias gevonden, maar niet altijd door heterogeniteit in de onderzoeksgroepen, gebruik van andere aandachtsbias componenten en strategieën, een ander paradigma of een andere presentatie van emotionele cues en gestelde vragen.

Wat betreft het **tweede doel** van deze dissertatie, het onderzoeken van neurale correlaties van emotionele gezichtenverwerking (als proxy voor emotieregulatie) in de adolescentie, vonden we geen significante groepsverschillen, geen verschillende amygdala activatie noch een significante relatie tussen zelfgerapporteerde posttraumatische stress, dissociatie of depressieve symptomen en ROI activatie met betrekking tot emotionele gezichtenverwerking. Dit terwijl we wel een geldig en functioneel correct paradigma gebruikten en eerdere bevindingen groepsverschillen suggereerden (Nooner et al., 2013; Garrett et al., 2012; Hoofdstuk 3). Een en ander zou te maken kunnen hebben met snelle amygdala habituatie voor emotionele gezichten in adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS (Van den Bulk et al., 2016), of gebruik van zoveel covariaten dat het onmogelijk was significantie te bereiken. Mogelijk zouden we andere resultaten gehad hebben bij gebruikmaking van een GPF, zie p. 13; Caspi et al., 2014; Lahey et al., 2015; 2017; Zald & Lahey, 2017). Ook zou overlap in psychopathologie binnen de twee klinische groepen, met post-hoc bevestigde secundaire PTSS in een deel van de klinische depressie groep, reden kunnen zijn dat we geen significante relaties vonden tussen zelfgerapporteerde symptomatologie en hersenactivatie.

Meer kennis over de concepten gehechtheid en emotieregulatie kan klinische en wetenschappelijk toepassing bevorderen. Het is van belang diagnostiek en behandelstrategieën te ontwerpen gebaseerd op zowel gehechtheid als psychopathologie, irrelevante strategieën te verwijderen en nieuwe, holistische, geïntegreerde benaderingen te ontwikkelen die effectiever en haalbaarder zijn dan huidige behandelingen (Nemeroff, 2016; Van der Kolk, 2014). Kennis van werkingsmechanismen zou ook de precisie van

gepersonaliseerde psychotherapie kunnen verbeteren en daarmee de uitkomst kunnen optimaliseren (Nemeroff, 2016; Van der Kolk, 2014).

Wat betreft het **derde doel** van deze dissertatie, differentiële neurale correlaten van gehechtheid en psychopathologie onderzoeken, hebben we vastgesteld dat Ud en een GPF unieke relaties met zowel de grijze stof, de witte stof integriteit van witte stof banen en met functionele connectiviteit van het brein in rust hebben (Hoofdstukken 4-6). Het gaat daarbij om een kleinere linker hippocampus en geassocieerde functionele connectiviteit in rust voor wat betreft de grijze stof, om een associatie van Ud met splenium en IFOF van het corpus callosum en de witte stof integriteit van de witte stof banen daarvan en een associatie van GPF met genu en lichaam van het corpus callosum (Hoofdstuk 5), linker amygdala met geassocieerde functionele connectiviteit in rust voor Ud en een negatieve associatie met linker amygdala-mediaal frontale hersenschors connectiviteit (Hoofdstuk 6). Wat betreft Ud lijkt er sprake te zijn van lateralisatie van de hersenen naar links met betrekking tot de functionele connectiviteit in rust van de amygdala en het volume van de hippocampus (Hoofdstuk 6 en 4 respectievelijk).

Ondanks de relatief kleine onderzoeksgroep konden we het belang van met name Ud als transdiagnostische factor in relatie tot hersenstructuur, volume en functioneren in rust aantonen, gecorrigeerd voor een GPF en los daarvan. Dit is een interessante bevinding in het licht van de eerdere genetische bevinding van Elliott en collega's (2018) dat GPF een functionele handtekening van transdiagnostisch risico voor psychiatrische ziekte bleek te zijn. Onze studie was de eerste die gehechtheid en psychopathologie in dezelfde (adolescente) onderzoeksgroep vergeleek en de differentiële relaties voor Ud en een GPF in relatie tot de hersenen van adolescenten onderzocht aan de hand van zowel dimensionele als categorale variabelen in gehechtheid en klinisch psychopathologie onderzoek. Omdat Ud is geassocieerd met de functionele connectiviteit van de amygdala in rust betekent dit dat individuele functionele connectiviteit van het brein mogelijk wisselt afhankelijk van de gehechtheidsstatus ongeacht psychopathologie gemeten middels een GPF.

Omdat GPF daarentegen niet significant geassocieerd was met functionele connectiviteit van amygdala of dorsale anterieure cingulate cortex (Hoofdstuk 5; zie Ding et al., 2018; Peer, Nitzan, Bick Levin, & Arzy, 2017) weten we niet of aanwezigheid van meer of minder psychopathologie, ongeacht gehechtheidstatus, van invloed is op de functionele connectiviteit van een individueel brein. Daarom kunnen we niet stellen dat ook GPF, net als onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid, een onafhankelijke, predisponerende, transdiagnostische risicofactor is voor het ontwikkelen van stress-gerelateerde en affectieve stoornissen zoals Elliot en collega's (2018) aantoonde omdat ons onderzoek cross-sectioneel was en we niet weten of witte stof signalen beschouwd moeten worden als artefact of als significante activiteit.

**Met betrekking tot onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid** vonden we dat er significante associaties waren met structuren in het brein gerelateerd aan: 1. Stress; 2.



Gebieden functioneel verbonden in rust, geassocieerd met het verwerken van emotionele informatie, mentalisatie; 3. Verminderde connectiviteit met mediale (pre)frontale gebieden van de hersenen die cognitieve controle uitoefenen; 4. Verhoogde connectiviteit tussen de amygdala en gebieden van het brein die negatieve moties reguleren.

Deze met onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid geassocieerde structuren en gebieden in het brein kunnen mogelijk verklaren: 1. grotere kwetsbaarheid voor stressoren in de kindertijd zoals verlies en trauma door: a. reductie van de hippocampale glucocorticoid receptor geassocieerd met toegenomen cortisol en verminderd volume van de hippocampus en b. versnelde proliferatie van oligodendrocyten in het splenium, in reactie op hoge cortisol stress niveau bij chronische blootstelling aan stress waardoor er verstoring van de balans en afwijkingen ontstaan. Deze neurale gevolgen van verlies en trauma zouden de matige emotieregulatie kunnen verklaren met een verminderde drempel om stress te ervaren en een verhoogd risico op psychopathologie. Het zou in andere woorden kunnen verklaren waarom emoties en gedrag cognities domineren in geval van onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid; 2. minder beheersing van de prefrontale cortex, waarmee verhoogde impulsiviteit, emotionele instabiliteit, gevoeligheid voor stress en risico voor psychopathologie mogelijk verklaard kan worden. 3. atypische emotionele respons en emotionele gezichtenverwerking; 4. algemeen affectieve waarde; 5. atypische verwerking van emotionele stimuli en hoger-niveau visuele verwerking inclusief emotionele scene waarneming; 6. verstoord zelfbewustzijn, geheugen, visuo-spatieële orientatie en mentale bewerking van meningen van anderen, visuele en sensorimotorische input van de hand, depersonalisatie, derealisatie en dissociatie.

**Met betrekking tot een GPF** vonden we associaties met: 1. toename van radiale, gemiddelde en axiale diffusiviteit, op grond van demyelinisatie en veranderde axonale integriteit van de witte stof integriteit, vooral in het genu en lichaam van het corpus callosum. Deze afwijkingen zouden veroorzaakt kunnen zijn door algemene kwetsbaarheid voor psychopathologie ten gevolge van genetische invloeden of prenatale stress; 2. de functionele connectiviteit van de linker anterieure cingulate cortex met het rechter lichaam van het corpus callosum, de superieure fronto-occipitale fasciculus, en de corticospinale baan.

Concluderend kan gesteld worden dat gehechtheid en psychopathologie unieke relaties met de structuur en het functioneren van de hersenen in rust lijken te hebben, althans, in ons onderzoek. Ook blijkt gehechtheid bij jongeren met ervaringen van seksueel misbruik vaak onverwerkt-gedesorganiseerd te zijn. Onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid lijkt daarmee niet zozeer een biomarker maar veeleer een kwetsbaarheidsfactor te zijn voor psychopathologie. Ook blijken jongeren met seksueel misbruik een afwijkende aandachtsbias te hebben, maar konden we niet aantonen dat ook de emotionele gezichtenverwerking anders dan normaal verliep. Bovenstaande bevindingen voegen bewijs toe aan de theorie van in het lichaam opgeslagen trauma (Van der Kolk, 2014)

en de theorie van radicaal in het lichaam opgeslagen neurowetenschap van gehechtheid (Beckes, IJzerman, & Tops, 2015) die suggereert dat gehechtheid intrinsiek verweven is het metabolisme en neurobiologisch functioneren.

### *Beperkingen*

*Algemene* beperkingen van dit onderzoek zijn: 1. Generaliseerbaarheid van de bevindingen door: a. een relatief groot maar voor het doel van het testen van bepaalde hypothesen toch redelijk kleine onderzoeksgroep; b. heterogeniteit in diagnostische groepen; 2. een selectieve en verwezen onderzoeksgroep, gemotiveerd om deel te nemen; 3. beperkte leeftijd, IQ, sexe, diagnostische groep en ethniciteit; 4. dat het een cross-sectionele studie betreft, waardoor conclusies met betrekking tot oorzaak en aspecten in de tijd niet getrokken kunnen worden omdat er derde, niet gemeten, factoren een rol kunnen spelen

*Studie-specifieke* beperkingen waren dat: 1. coderen van het GBI was beperkt tot de classificaties en schalen volgens Main en Hesse (Hesse, 2016) en niet de complementaire vijandig/hulpeloos codering van Lyons-Ruth (2003) gebruikte; 2. de fMRI taak mogelijk niet sensitief genoeg is om klinische groepsverschillen te detecteren op het niveau van de hersenen. Het originele gezichten aandachts paradigma werd gebruikt in angstige kinderen en gebruikte woede als emotie en de vraag 'hoe vijandig is het gezicht?' in tegenstelling tot de aangepaste fMRI taak. Dit hield een verandering in perspectief in waardoor de verschillen in de mogelijkheid om groepsverschillen te ontdekken mogelijk verklaarbaar zijn; 3. de fMRI taak qua inhoud niet gericht was op gehechtheid of emotieregulatie in klinische groepen. 4. we mogelijk de verkeerde benadering van emotieregulatie hebben gebruikt, aandachtsbias in plaats van aandachtsvariabiliteit, d.w.z. aandacht fluctuaties die afwisselend naar de dreiging en van de dreiging af bewegen; 5. zelfrapportage in plaats van diagnostische interviews gebruikt is en dit de samenstelling van de GPF die in tweede instantie is samengesteld (post-hoc GPF) beïnvloed kan hebben en daarom mogelijk niet geschikt is.

### *Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek*

Gecombineerd gebruik van gehechtheids- en psychopathologie variabelen in onderzoek is nodig om te kunnen beoordelen hoe beoordeling van gehechtheid in de (kinder)psychiatrische praktijk kan worden geïmplementeerd.

*Wat betreft gebruik van een GPF* stelden we die statistisch samen op basis van zelfrapportagelijsten voor gedrags- en emotionele problemen. Zald en Lahey (2018) oordeelden dat gebruik van een GPF in relatie tot neuroimaging nuttig is omdat diagnostische indelingskwesties en tekortkomingen van diagnostische interviews omzeild kunnen worden, terwijl er met een gemeenschappelijke genetische basis wel rekening wordt gehouden. Elliot en collega's (2018) lieten zien dat het transdiagnostische risico



voor veelvoorkomende vormen van psychische ziekte geassocieerd is met wijdverbreide genetische patronen van inefficiënte intrinsieke connectiviteit tussen de visuele associatie hersenschors en netwerken betrokken bij de uitvoerende controle en zelf-refererende processen. Deze netwerken lopen vaak dwars door bestaande categorale stoornissen heen.

De GPF is oorspronkelijk gebaseerd op dimensionele scores verkregen van diagnostische interviews naar posttraumatische stress en dissociatieve symptomen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van een GPF die op zelfbeoordelingslijsten van ouder en kind gebaseerd is. Er moet meer onderzoek gedaan worden naar de betrouwbaarheid en validiteit van een dergelijke GPF. Ook zou men in studies waarin een GPF gebruikt wordt diverse statistische methoden moeten toepassen om statistische verschillen inherent in de gebruikte methode te vergelijken. Ook zou het type ouder-, derde informant-, zelfrapportage en diagnostische interviews die geïnccludeerd worden in een GPF zorgvuldig bekeken moeten worden.

Beoordeling van Ud en incoherentie van denken in het GBI is gebaseerd op gedesorïenteerde en gedesorganiseerde (d.w.z. dissociatieve) aanwijzingen (Hesse, 2016), en refereert aan literatuur over dissociatie. We speculeren dat onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid en dissociatie mogelijk concepten zijn die niet alleen relevant zijn in relatie tot verlies en trauma, maar ook onderdeel zijn van het dissociatie spectrum van meer of minder (on)bewuste gewaarwording van de realiteit (zie ook Bryant, 2007). Gezien de differentiële neurale correlaten van Ud en een GPF in deze dissertatie, gelijktijdige beoordeling van zowel posttraumatische stress symptomen, onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid en dissociatie zou een eerste cruciale stap kunnen zijn om deze concepten te ontrafelen in toekomstig onderzoek en meer inzicht te krijgen in de essentie van specifieke correlaties van Ud en GPF met de hersenen.

*Conceptueel onderzoek* met betrekking tot gehechtheid dimensies van onverwerkt verlies of trauma in het dissociatie spectrum dient systematische codering van dimensionele en categorale aspecten van gehechtheidrepresentatie te omvatten volgens zowel de klassieke als de vijandig-hulpeloos codering (Hesse, 2016; Lyons-Ruth, 2003). Het is daarnaast nodig ook het bestaan van verlies of trauma te bepalen voorafgaand aan het onderzoek, met gebruikmaking van een valide en betrouwbaar screeningsinstrument en afname van een aanvullend klinisch interview over posttraumatische stress symptomen als verlies of trauma aanwezig blijkt. Het is daarbij van belang om allerlei diagnostische categorieën met elkaar te vergelijken.

De fMRI studie over emotionele gezichtenverwerking leverde geen significante hersen resultaten op. In studies met meer power, andere prospectieve sample, met gebruikmaking van woede als emotie, hangt emotionele gezichten verwerking af van diagnostische en leeftijdsgroepen (Wu et al., 2016). Ook kan het zijn dat een GPF correlaties van psychopathologie onthult met bepaalde emotionele gezichtenverwerking. Toekomstige studies zouden er goed aan doen toenadering-vermijding fMRI taken te

gebruiken gecorreleerd aan gehechtheidsstatus. De vijandig-hulpeloos codering (Lyons-Ruth, 2003) in aanvulling op de Main en Hesse codering die gebruikt is in deze dissertatie zou aanvullende associaties tussen gehechtheidsstatus en hersenfunctioneren en -volume kunnen onthullen.

*In zijn algemeenheid* zouden landurige neuroimaging studies waarbij deelnemers in de tijd gevolgd worden vanaf hun geboorte en in relatie tot hun gezin van herkomst nuttig zijn om veranderingen in de tijd die optreden in de hersenen in relatie tot gehechtheid en psychopathologie te kunnen volgen.

Tot slot is het interessant aan te sluiten bij recente bevindingen met betrekking tot medicatie voor dissociatie die gebruik maakt van de kappa-opioid en endocannabinoid systemen. In relatie tot gehechtheid en trauma-gerelateerde dissociatie zou dit soort medicatie naar nieuwe farmacotherapeutische behandelingen van dissociatie kunnen leiden (Lanius et al., 2018).

### *Klinische implicaties*

Onze bevindingen impliceren dat gehechtheid, coherentie van denken [in het gehechtheidsbiografisch interview], en onverwerkt verlies of trauma relevante concepten zijn om rekening mee te houden in de kinderpsychiatrische diagnostiek en behandeling, vooral bij adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS of klinische depressie (Kim, Blashfield, Tyrer, Hwang, & Lee, 2014; Tarren-Sweeney, 2014; Tyrer, 2014). Vooral de discussie over complexe PTSS, wel opgenomen in de ICD-11 en niet in de DSM-5 classificatie, zou kunnen profiteren van de bevindingen met betrekking tot onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid en psychopathologie en hoe deze factoren aan vorm en functioneren van de hersenen gerelateerd zijn. Het lijkt goed het concept van Liotti (2004) dat onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid, trauma en dissociatie onderling samenhangen nader te bestuderen. Zelfrapportages geven andere bevindingen dan klinische interviews. Een benadering waarbij verschillende informanten bevraagd worden op verschillende manieren zou daarom een beter zicht kunnen geven op welke aspecten van gehechtheid- en trauma-gerelateerde dissociatie voorkomen in geval van trauma of verlies.

Klinische toepassing van het GBI (Steele & Steele, 2008) is goed mogelijk maar heeft ook meer onderzoek hoe. Gebruik van geavanceerde stemherkenningssoftware, tekst- en data mining, big data analyse en deep learning techniques zouden daarbij behulpzaam kunnen zijn. (see e.g. <https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2016/12/08/what-is-the-difference-between-deep-learning-machine-learning-and-ai/#19db351b26cf>). Een postdoctorale opleiding voor transcriptie en codering van GBIs met voldoende beschikbare getrainde psychologen en pedagogen zou voorwaarde zijn.

De klinische implicatie van de bevinding dat onverwerkt-gedesorganiseerde gehechtheid een transdiagnostische factor is gerelateerd aan de grijze en witte stof



van de hersenen en aan de functionele connectiviteit van de hersenen in rust, is dat systematische beoordeling van zowel categorale als dimensionele gehechtheidskenmerken en psychiatrische symptomen essentieel is om het klinisch functioneren van adolescenten en hun persoonlijkheidsontwikkeling, hoe ze omgaan met (toekomstige) zwangerschappen en/of ouderschap te begrijpen.

Wat betreft de bevindingen rondom aandachtsbias en emotionele gezichtenverwerking is het klinisch interessant zich te realiseren dat een neutraal gezicht een negatieve impact kan hebben op iemand die psychisch kwetsbaar is en zeker als diegene getraumatiseerd is. Attention Bias Modification Treatment (AMBT; Hakamata et al., 2010) en aandachtscontrole training (ACT; Badura-Brack et al., 2015) zijn twee veelbelovende behandelingen. De langzamere reactietijd van adolescenten met aan seksueel misbruik gerelateerde PTSS bij het zien van angstige en neutrale emotionele gezichten interfereert mogelijk met hun dagelijks functioneren, hulp zoeken en accepteren. Mogelijk dat een gestructureerd contact met een psychiatrisch verpleegkundige, of mogelijk AMBT en ACT, eerst nodig zijn alvorens psychotherapie aan te kunnen gaan.

Wat betreft de behandeling van getraumatiseerde individuen, ook adolescenten, zou een mentaliserende benadering en op gehechtheid gerichte attitude van de therapeut een cruciale factor kunnen zijn van welke therapie dan ook (Fonagy & Bateman, 2016; Luyten & Fonagy, 2015). Verschillende vormen van psychodynamische psychotherapie en mentalisatie-bevorderende therapie zouden een basis kunnen bieden om een veilige therapeutische gehechtheidsrelatie te creëren. Vervolgens kunnen van daaruit specifieke therapeutische technieken gericht op reductie van trauma-gerelateerde psychiatrische en somatische klachten worden toegepast die het emotionele en cognitieve functioneren bevorderen.

### *Implicaties voor beleid*

Trauma, gehechtheid en emotieregulatie worden op uiteenlopende manieren geconceptualiseerd in de kinderpsychiatrie, kinderpsychologie en in gehechtheidsonderzoek. Dat maakt het lastig elkaar goed te begrijpen. Het psychiatrisch classificatiesysteem DSM is anders van opzet en uitwerking, bijvoorbeeld met betrekking tot de definitie van trauma en beoordeling van de impact van trauma, dan het gehechtheidsclassificatiesysteem van Main, Goldwyn, en Hesse (2003; Hesse, 2016) waaraan we in deze dissertatie refereren. Er worden verschillende observatie uitgangspunten en evaluatie criteria gebruikt en daarom zijn er ook verschillende uitkomsten. Dit kan verklaren waarom de gehechtheidstheorie nog niet ingelijfd is in het klinisch denken vanuit de (kinder- en jeugd)psychiatrie. Om dit te veranderen lijkt een (digitale) block chain multidisciplinaire richtlijn over het concept gehechtheid in beleid met betrekking tot preventie, diagnostiek en behandeling van kinderen, jongeren en gezinnen in de (kinder- en jeugd)psychiatrie, jeugdzorg en multidisciplinaire centra voor kindermishandeling en huiselijk geweld aangewezen.



