



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Childhood sexual abuse and its effect on adolescent brain structure

Rinne-Albers, M.A.W.

Citation

Rinne-Albers, M. A. W. (2020, October 14). *Childhood sexual abuse and its effect on adolescent brain structure*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137820>

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/1887/137820>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137820> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rinne-Albers, M.A.W.

Title: Childhood sexual abuse and its effect on adolescent brain structure

Issue Date: 2020-10-14

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Traumatische ervaringen in de jeugd komen veel voor. In Nederland worden ieder jaar tussen de 90.000 en 127.000 kinderen misbruikt of verwaarloosd (De Derde Nationale Prevalentiestudie Mishandeling van Kinderen en Jeugdigen, 2017; www.wodc.nl). Wereldwijd laat een onderzoek van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO), met een iets bredere definitie van trauma, zien dat in zowel rijke als arme landen hoge aantallen worden gevonden (38,4% versus 39,1%) van ongeveer één op de drie kinderen. Behalve dat dit veel leed veroorzaakt direct na deze ervaringen, zoals angst, depressie, slaap- en leerproblemen of een posttraumatische stressstoornis (PTSS), zijn de gevolgen op langere termijn ernstig en veelvormig en omvatten een vergroot risico op niet alleen psychiatrische, maar ook lichamelijke stoornissen zoals hart- en vaatziekten, chronische longaandoeningen en diabetes.

Het menselijk brein ontwikkelt zich tot ver in het derde decennium en verloopt van een indrukwekkende toename van hersencellen, hun vertakkingen en verbindingen in de eerste fase tot differentiatie en terugsnoeien gedurende de adolescentie en vroege volwassenheid. Het proces van selectieve snoei gebeurt op grond van ervaringen en volgt globaal het principe “use it or lose it”, ofwel: wat wordt gebruikt blijft. Op deze manier past het zich ontwikkelende brein zich aan de omgeving aan en faciliteert maximale adaptatie en overleving. Dit proces van selectieve snoei of verlies van cellen, vertakkingen en synapsen wordt in ieder geval gedeeltelijk gecontroleerd door de neurotoxische effecten van stresshormonen zoals cortisol. Dit zou kunnen verklaren hoe en waarom traumatische ervaringen in de jeugd, als intens bedreigende en stressvolle ervaringen, een grote invloed uitoefenen op de structurele ontwikkelingstrajecten van het brein. Er is wel gesuggereerd dat pathologie in het latere leven, na het doormaken traumatische ervaringen in de jeugd, het resultaat zou kunnen zijn van een in oorsprong adaptief proces. Op je hoede zijn en hyperalert in een bedreigende situatie is een passende reactie, maar wanneer het gevaar is geweken kunnen dezelfde fenomenen een uiting zijn van een angststoornis of PTSS later in het leven.

Doel van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is om meer zicht te krijgen op de structuur van het brein van getraumatiseerde jongeren om uiteindelijk beter te begrijpen hoe traumatische ervaringen in de jeugd kunnen leiden tot een toename van het risico op psychische en lichamelijke stoornissen op latere leeftijd. Hiertoe worden structurele beeldvormende technieken gebruikt om structurele karakteristieken van het brein te exploreren in een groep van adolescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt. De bevindingen van dit proefschrift zouden mogelijk kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van optimale behandel- en preventieve strategieën.

Centrale onderzoeksvragen:

- Wat zijn de structurele karakteristieken van het adolescentenbrein geassocieerd met traumatische ervaringen in de jeugd, specifiek seksueel misbruik?
- Is er een relatie tussen structurele afwijkingen in het adolescentenbrein en traumasymptomatologie?

Literatuurstudie

Als eerste is een literatuuroverzicht gemaakt om de resultaten in kaart te brengen van eerder beeldvormend hersenonderzoek (neuroimaging) bij kinderen en jongeren met psychologisch traumatiserende ervaringen in de jeugd. Dit leverde 27 studies op, gepubliceerd tussen 1999 en 2013. Slechts twee studies kwamen van buiten de Verenigde Staten en de overige waren afkomstig van drie onderzoeksgroepen, van deBellis (Pittsburgh), Carrion (Stanford) en Teicher (Harvard). 24 studies presenteerden resultaten van structureel onderzoek, waarvan vier gebruik maakten van Diffusion Tensor Imaging (DTI) techniek die de witte stof in de hersenen onderzoekt en drie studies presenteerden functioneel onderzoek.

De groepen van getraumatiseerde individuen waren zeer divers, wat de resultaten waarschijnlijk heeft beïnvloed. Sommige studies onderzochten specifieke vormen van trauma, zoals seksueel misbruik, fysieke mishandeling, vroege verwaarlozing, meemaken van huiselijk geweld, opgroeien in een instelling of het getuige zijn van een aardbeving. Andere selecteerden deelnemers op grond van de gevolgen van de traumatische ervaring, zoals een PTSS of verschijnselen hiervan. Deze verschillen in groepen deelnemers maakt het vergelijken van studies lastig.

De meest robuuste bevinding van de literatuurstudie was bij de groep van getraumatiseerde kinderen en adolescenten een verminderde grootte van verschillende gedeelten van de hersenbalk, die beide hersenhelften verbindt, het corpus callosum (CC) en een vermindering van het totale hersenvolume. Een kleinere omvang van de hippocampus, die vaak wordt vermeld bij volwassenen met PTSS werd niet consistent aangetoond bij kinderen of adolescenten. Bevindingen in de prefrontale cortex (PFC) en amygdala waren beperkt en divers. Behandel-effectstudies werden niet gezien.

Vanwege het beperkt aantal studies, de beperkte groepsgrootte van vele studies, de variatie in inclusiecriteria en dat sommige studies van dezelfde onderzoekspopulatie afkomstig waren, kunnen slechts voorzichtig conclusies worden getrokken. Het aantal onderzoeken met behulp van hersenscans bij getraumatiseerde kinderen en adolescenten lag duidelijk achter bij het aantal met getraumatiseerde volwassenen en met vergelijkbaar onderzoek met hersenscans bij ADHD en autisme.

Empirisch onderzoek

Het empirisch onderzoek van dit proefschrift was onderdeel van het Emotional Pathways' Imaging Study in Clinical Adolescents (EPISCA) project. Het doel van het EPISCA-project is het onderzoeken van neuronale emotie-regulerende circuits in de hersenen bij adolescenten van 12-18 jaar met angst- of depressieve stoornissen of met seksueel trauma in de voorgeschiedenis (Childhood Sexual Abuse – CSA) in vergelijking met gezonde, niet getraumatiseerde controlepersonen van dezelfde leeftijd. Deelnemers ondergingen structurele en functionele Magnetic Resonance Imaging (MRI) hersenscans. Voor het onderzoek van dit proefschrift naar de impact van seksueel misbruik werd een specifieke groep jongeren geïncludeerd die gedurende hun leven meer dan eenmalig seksueel misbruik hadden ervaren door één of meer ouders, binnen of buiten het gezin. De groep werd geworven bij het Psychotraumacentrum in Leiden (onderdeel van Rivierduinen) en het Kinder- & Jeugdtraumacentrum (KJTC) in Haarlem. Alle deelnemers van de seksueel misbruik groep hadden PTSS terwijl dit niet een inclusie criterium was. De groep werd daarom benoemd als (Eng) CSA-related PTSD. Bij alle structurele scantechieken werd gekeken naar een mogelijke relatie met klinische symptomen.

Grijze stof – Voxel Based Morphometry (VBM) – Limbisch systeem

Het doel van deze studie was om afwijkingen in de grijze stof te bestuderen bij adolescenten met CSA-related PTSD in vergelijking met de gezonde controlegroep en de relatie met ernst van de klinische symptomen. De grijze stof van de hersenen bestaat voornamelijk uit de cellichamen van de zenuwcellen of neuronen. Gebaseerd op het literatuuroverzicht en studies bij volwassenen werden als ROI's (Regions of Interest) gekozen: de hippocampus, amygdala, anterior cingulate cortex (ACC), medial prefrontal cortex (mPFC) en superior temporal gyrus (STG). De adolescenten met CSA-related PTSD vertoonden een 14,8% groter volume van de dorsale ACC in vergelijking met de controlegroep. De ACC heeft een sleutelpositie in de emotieregulatie van het brein en is onderdeel van het limbische (emotieregulatie-) systeem van de hersenen. Vanwege geringe multicollineariteit van leeftijd en puberteitsontwikkeling (gemeten met de Puberty Development Scale – PDS) werd een post-hoc analyse uitgevoerd waarin zowel leeftijd als PDS werden toegevoegd als covariaten. In deze post-hoc analyse vertoonde de ACC geen verschil tussen de groepen, maar werd een kleiner volume gevonden van de rechter amygdala, ook onderdeel van het limbisch systeem. Het resultaat van een kleiner volume van de grijze stof van limbische structuren wordt ook gezien in populaties van getraumatiseerde volwassenen. Trauma symptomatologie, gemeten met de Trauma Symptom Checklist for Children (TSCC) gaf geen correlatie met VBM.

Grijze stof – Cortical Thickness – Type trauma

Cortical Thickness wordt gezien als een aanvullende methodiek ten opzichte van VBM ter bestudering van de grijze stof in de hersenen. Gebaseerd op eerder onderzoek bij zowel pediatrische als volwassen populaties werden de volgende ROI's gekozen: ventromediale PFC (vmPFC), ACC, insula, en middel / superior temporal gyrus. Er werd geen groepseffect gevonden voor cortical thickness, surface area of volume. Deze resultaten worden ook gezien bij volwassen vrouwen met sexual abuse-related PTSD in tegenstelling tot studies met volwassenen met ander type trauma's, suggererend dat het negatieve resultaat specifiek gerelateerd zou kunnen zijn aan vrouwen die seksueel misbruik hebben ervaren, onafhankelijk van de leeftijd.

Witte stof – Diffusion Tensor Imaging (DTI) – Corpus callosum

Het doel van deze studie was het onderzoeken van de integriteit van de witte stof van de hersenen in jongeren met CSA-related PTSD en controlepersonen. De witte stof van de hersenen bestaat voornamelijk uit de lange uitlopers van de zenuwcellen die zorgen voor de onderlinge verbindingen tussen neuronen en daardoor circuits in de hersenen weergeven. De witte kleur wordt veroorzaakt door de witte omhulling van deze uitlopers, de myelineschede. Gebaseerd op onze literatuurstudie selecteerden we een ROI bestaande uit: bilaterale fasciculus uncinatus (UF), genu, splenium en body van het corpus callosum (CC), en het bilaterale cingulum.

Een ROI-based, tract-based spatial statistics (TBSS) analyse toonde aan dat, vergeleken met de controlegroep, de CSA-related PTSD groep had lagere fractional anisotropy (FA) waarden in de genu, midbody en splenium van het CC. We vonden een significante negatieve correlatie tussen scores op de anger-subschaal van de TSCC en FA-waarden in de linker body van het CC. Post-hoc analyses van de additionele diffusion-parameters in het CC toonden een significante toename van radial en mean diffusivity (resp. RD and MD) in de CSA-related PTSD group in vergelijking met controles. Omdat deze parameters demyelinisatie (minder ontwikkeling van de myelineschede) aanduiden en dysmyelinisatie (afwijkende ontwikkeling van de myelineschede), verbindt dit de afwijkingen van de integriteit van het CC met de mogelijke invloed van stresshormonen.

Topografisch onderzoek aan het CC toont aan dat los van frontale connecties, de body van het CC ook connecties heeft met subcorticale hersenkernen (nuclei). De afwijkingen in de midbody van het CC, aangetoond in onze studie zouden daardoor kunnen zijn gerelateerd aan verstoringen van de connectiviteit met subcorticale limbische nuclei, veroorzaakt door stoornissen in de emotieregulatie.

Dit proefschrift genereerde zeven belangrijke bevindingen:

Ten eerste, neuroimaging studies met getraumatiseerde kinderen en adolescenten zijn beperkt in aantal en heterogeen in opzet, met name wat betreft geselecteerde groepen en type trauma.

Ten tweede, de resultaten van structurele neuroimaging studies in getraumatiseerde minderjarigen verschillen van studies met getraumatiseerde volwassenen, vooral met betrekking tot de hippocampus en het corpus callosum.

Ten derde, parallel aan de inconsistente bevindingen betreffende reductie van hippocampus volume in getraumatiseerde minderjarigen, toonde onze VBM-studie geen verschil tussen groepen voor het hippocampus volume.

Ten vierde, VBM liet kleinere volumes zien van centrale delen van het limbisch systeem (ACC, amygdala) in de CSA-related PTSD groep in vergelijking met de controlegroep.

Ten vijfde, vrouwelijke adolescenten met seksueel misbruik-gerelateerde PTSS laten geen verschil zien in cortical thickness, overeenkomstig bevindingen in volwassenen.

Ten zesde, adolescenten met CSA-related PTSD laten minder integriteit zien van delen van het corpus callosum in vergelijking met gezonde, niet-getraumatiseerde controles.

Ten zevende, onze structurele neuroimaging (VBM, Cortical Thickness en DTI) studies lieten beperkte associaties zien met traumasymptomatologie, in overeenstemming met bevindingen in eerdere studies met minderjarigen

Potentiële klinische implicaties

De bevindingen van dit proefschrift hebben geen directe klinische implicaties. Echter, een beter begrip van de neurobiologische trajecten die traumatisering in de jeugd verbinden met pathologie later in het leven, kan helpen manieren te identificeren om de loop van deze trajecten in het nog plastische adolescentenbrein te beïnvloeden door preventie en behandeling. Studies van getraumatiseerde volwassenen hebben al aangetoond dat veranderingen in de hersenen, structureel zowel als functioneel, gerelateerd zijn aan behandel-effect.

Traumatische ervaringen vroeg in het leven kunnen leiden tot veranderingen in genexpressie door epigenetische mechanismen (gen & omgeving-interactie), zich uitend in veranderingen in stress-reactiviteit, hersenfunctie en gedrag. Deze kwetsbaarheid kan overgedragen worden op de volgende generatie en wetenschappelijk onderzoek suggereert dat ook therapie-effect kan worden doorgegeven aan de volgende generatie. Het belang van het vinden van de juiste behandelstrategieën om de consequenties van misbruik en geweld in de jeugd bij te sturen wordt hiermee vergroot.

De indicatie dat een specifiek type trauma geassocieerd is met specifieke afwijkingen in het brein, zoals in onze cortical thickness studie, zou wegen kunnen openen, niet alleen voor het verhelderen

van trajecten en kwetsbaarheid voor de gevolgen van vroeg trauma, maar ook potentiële manieren om te komen tot meer gepersonaliseerde vormen van therapie.

Neuroimaging onderzoek bij jeugdigen met traumatische ervaringen in de voorgeschiedenis sluit aan bij verschillende nieuwe ontwikkelingen in het wetenschappelijk onderzoek, waarbij meer gekeken wordt naar overkoepelende, interdisciplinaire processen en dimensionaliteit dan de eerder gebruikelijke gerichtheid op classificatie. Ontwikkeling en de invloed van de omgeving zijn hierin belangrijke thema's. Traumatische ervaringen en vooral die vroeg in het leven, blijken een centrale rol te spelen bij Gen & Omgeving interactie. Thema's die terugkomen in projecten als het Research Domain Criteria (RDoC) initiative van Het National Institute of Mental Health (NIMH) in de VS dat probeert nieuwe wegen te creëren voor de wetenschap. Ook staat hierin persoonlijk functioneren binnen een context meer op de voorgrond dan de stoornis.

Gezien de maatschappelijke impact van vroege traumatisering is de vertaling van wetenschappelijke bevindingen naar de praktijk van essentieel belang ten behoeve van een betere preventie en de behandeling van de vele kinderen, adolescenten en volwassenen met traumatische ervaringen in de jeugd.