



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The impact of trauma: a focus on the neural correlates of intergenerational transmission of child maltreatment**

Berg, L.J.M. van den

### **Citation**

Berg, L. J. M. van den. (2021, June 30). *The impact of trauma: a focus on the neural correlates of intergenerational transmission of child maltreatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3191986>

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/1887/3191986>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



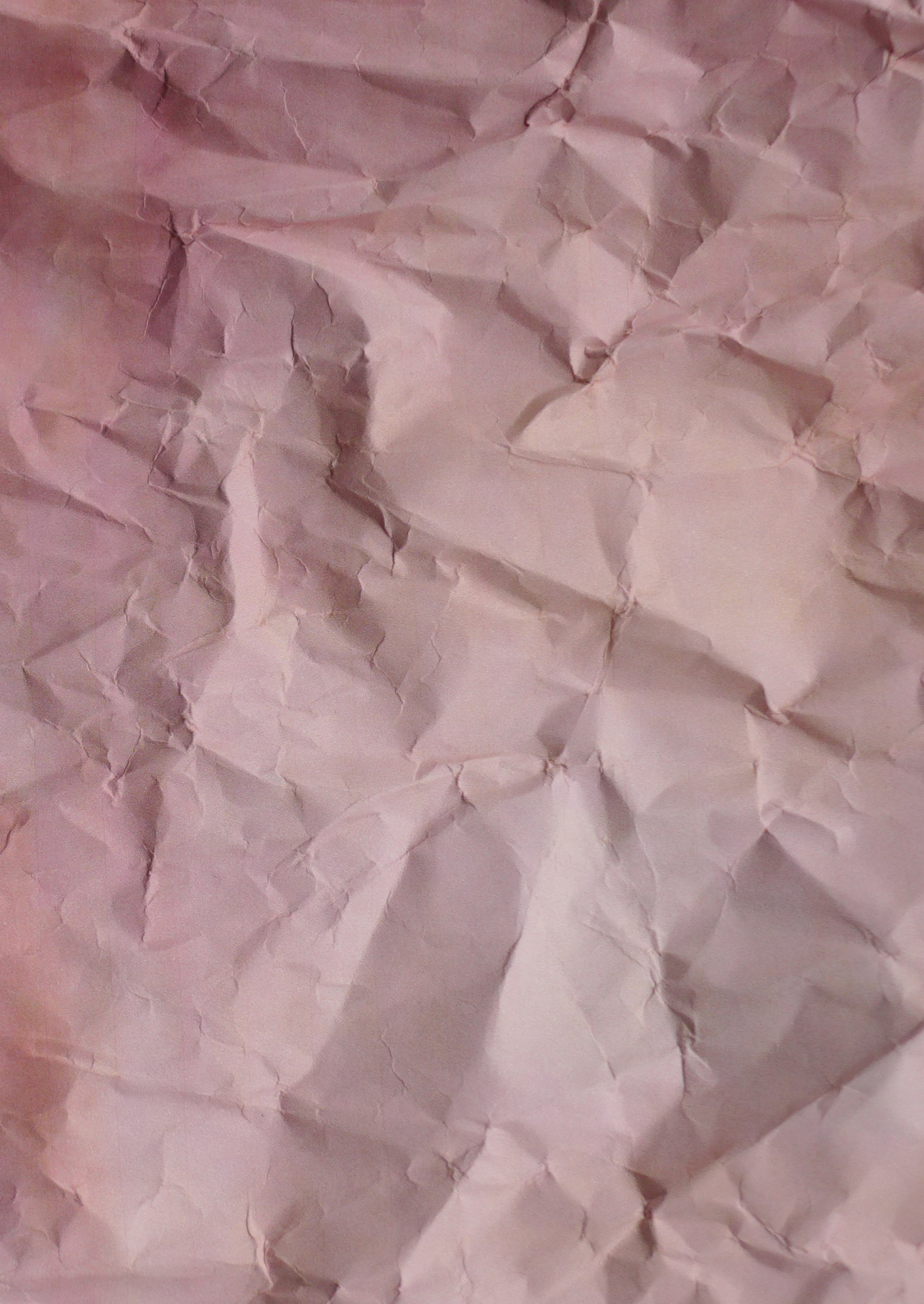
The handle <http://hdl.handle.net/1887/3191986> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Berg, L.J.M. van den

**Title:** The impact of trauma: a focus on the neural correlates of intergenerational transmission of child maltreatment

**Issue date:** 2021-06-30







# Chapter 7

---

Appendices

---





## NEDERLANDSE SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

Meer dan de helft (60-90%) van alle mensen maakt een potentieel traumatische gebeurtenis mee in zijn of haar leven (Kessler et al., 2017; Kilpatrick et al., 2013; Thordardottir et al., 2015). Stress en trauma kunnen langdurige schadelijke gevolgen hebben met betrekking tot emotioneel, psychologisch en fysiek welzijn. Zo is ernstige of chronische stress na een traumatische gebeurtenis in verband gebracht met het ontwikkelen van fysieke en psychologische stoornissen zoals hart- en vaatziekten, angststoornissen, posttraumatische stressstoornis (PTSS) en depressie (e.g., Bryant, Creamer, O'Donnell, Silove, & McFarlane, 2011; Frodl & O'Keane, 2013; Heim & Nemeroff, 2001; Kilpatrick et al., 2003; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Seo, Tsou, Ansell, Potenza, & Sinha, 2013), hetgeen samenhangt met vele uitdagingen tijdens de rest van het leven (Van der Werff, Van den Berg, Pannekoek, Elzinga, & Van der Wee, 2013). Vanwege de hoge prevalentie en potentieel schadelijke effecten is stress bestempeld als de "Gezondheidsepidemie van de 21e eeuw" (WHO, 2013). Het doel van dit proefschrift was om de impact van verschillende typen traumatische en stressvolle levensgebeurtenissen te onderzoeken, met een focus op de rol van het brein in de intergenerationele overdracht van kindermishandeling en verwaarlozing.

### Traumatische versus stressvolle gebeurtenissen

Sommige stressvolle gebeurtenissen kunnen traumatisch zijn. PTSS is één van de weinige stoornissen in de DSM (American Psychiatric Association, 2013) die een etiologische factor vereist om de diagnose te kunnen stellen, namelijk het meemaken van een traumatische gebeurtenis. Dit A1 criterium van PTSS wordt in de DSM-5 als volgt omschreven: 'blootstelling aan een feitelijke of dreigende dood, ernstige verwonding of seksueel geweld'. Dit betekent dat gebeurtenissen zoals het onverwacht overlijden van een familielid of een goede vriend door een natuurlijke oorzaak, of emotionele verwaarlozing niet voldoen aan dit criterium van PTSS. De afgelopen jaren is er een debat gaande over de validiteit en bruikbaarheid van dit A1 criterium. Verschillende studies hebben namelijk aangetoond dat andere stressvolle (niet-A1) levensgebeurtenissen een vergelijkbaar of zelfs een hoger niveau van PTSS-symptomen kunnen veroorzaken dan formele A1 gebeurtenissen (e.g., Anders Frazier, & Frankfurt, 2011; Cameron, Palm, & Follette, 2010; Gold, Marx, Soler-Baillo, & Sloan, 2005; Long et al., 2008; Mol et al., 2005; Roberts et al., 2012; Robinson & Larson, 2010). Dit benadrukt het belang van een hernieuwde discussie over de rol van stressvolle (niet-A1) levensgebeurtenissen bij de ontwikkeling van PTSS. In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we daarom in een groot, voornamelijk klinisch sample ( $n = 1433$ ) uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) onderzocht of formele DSM-IV-TR traumatische (A1) en stressvolle (niet-A1) gebeurtenissen verschillen met betrekking tot PTSS-symptoomprofielen. Om blootstelling aan A1 en niet-A1 gebeurtenissen te meten



is gebruik gemaakt van de Life Events Checklist (LEC; Weathers, Keane, & Davidson, 2001) en de PTSS Symptoom Schaal - Interview Versie (PSS-I; Foa, Riggs, Dancu, & Rothbaum, 1993). Participanten beschreven de meest vervelende gebeurtenis die ze ooit hadden meegemaakt en werden aan de hand van deze zogenoemde indexgebeurtenis toegewezen aan de A1 of niet-A1 groep.

In **Hoofdstuk 2** hebben we tevens onderzocht of potentiële sekseverschillen invloed hebben op PTSS-symptomatologie na A1 en niet-A1 gebeurtenissen. Uit eerder onderzoek weten we dat vrouwen ongeveer tweemaal zoveel kans hebben om PTSS te ontwikkelen als mannen, ook al is de kans dat vrouwen een A1 traumatische gebeurtenis meemaken kleiner (Olf, Langeland, Draijer, & Gersons, 2007; Tolin & Foa, 2008). Mannen en vrouwen maken verschillende type A1 gebeurtenissen mee, maar zelfs wanneer daarvoor wordt gecontroleerd blijft het verschil in PTSS-prevalentie tussen mannen en vrouwen bestaan (Christiansen & Hansen, 2015; Moser, Hajcak, Simons, & Foa, 2007; Tolin & Foa, 2008). Het is onduidelijk of deze verhoogde kwetsbaarheid bij vrouwen om PTSS te ontwikkelen na het ervaren van A1 gebeurtenissen ook geldt voor niet-A1 gebeurtenissen. Bovendien is er nog weinig kennis over de mechanismen die sekseverschillen in PTSS-ontwikkeling kunnen verklaren. Een belangrijk doel van onze studie was daarom om te onderzoeken of het verband tussen type gebeurtenis (A1 versus niet-A1) en PTSS-symptomen verschillend is voor mannen en vrouwen. Tot slot hebben we getracht een verklarend mechanisme voor deze potentiële sekseverschillen te ontdekken door te onderzoeken of angst en subjectieve ervaring van de meegemaakte (index)gebeurtenis een rol spelen bij deze sekseverschillen.

Onze resultaten in **Hoofdstuk 2** lieten zien dat PTSS-symptomen in de groep participanten die een niet-A1 gebeurtenis heeft meegemaakt (niet-A1 groep) even ernstig of zelfs ernstiger waren dan in de groep participanten die een A1 gebeurtenis heeft meegemaakt (A1 groep). Van de niet-A1 groep rapporteerde 86% PTSS-symptomen als intrusies, vermijding en/of verhoogde spanning gerelateerd aan de indexgebeurtenis tijdens de afgelopen vijf jaar versus 50% van de A1 groep. Opmerkelijk is dat voor mannen de PTSS-symptomen ernstiger waren na niet-A1 dan na A1 gebeurtenissen (voornamelijk wat betreft vermijding en spanningsgerelateerde symptomen), terwijl bij vrouwen de PTSS-symptomen even ernstig waren na niet-A1 en A1 gebeurtenissen. Hoewel vrouwen een significant hoger niveau van PTSS-symptomen rapporteerden na A1 gebeurtenissen dan mannen (29.9% versus 15.4% voldeed aan PTSS-criteria), was er geen verschil tussen mannen en vrouwen na niet-A1 gebeurtenissen (vrouwen: 28.2%; mannen: 31.3%). Bovendien was het niveau van angst en ervaren invloed van de gebeurtenis hoger bij vrouwen dan bij mannen. De mate van angst en ervaren invloed van de gebeurtenis na A1 gebeurtenissen hing voor vrouwen sterker samen met PTSS-symptomen dan voor mannen, maar dit was niet het geval na niet-A1 gebeurtenissen. Dit wijst erop dat verschillende psychologische processen een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van PTSS-symptomen na niet-A1 en A1 ge-

beurtenissen bij mannen en vrouwen. De opvallend hoge mate van vermijding na niet-A1 gebeurtenissen in vergelijking tot A1 gebeurtenissen die in onze studie bij mannen werd gevonden zou hierbij een rol kunnen spelen. Mogelijk vertonen mannen na het meemaken van een niet-A1 gebeurtenis meer vermijding omdat het minder sociaal geaccepteerd is voor mannen om op negatieve wijze te worden beïnvloed door gebeurtenissen die niet officieel als traumatisch zijn geclassificeerd. Meer onderzoek is nodig om mechanismen die een rol spelen bij sekseverschillen in PTSS te ontrafelen.

Wanneer we inzoomden op de gerapporteerde niet-A1 gebeurtenissen in onze studie viel op dat voor zowel mannen als vrouwen ernstige lichamelijke ziekten (van jezelf of een naaste), relationele problemen en het overlijden van een naaste tot de meest gerapporteerde niet-A1 indexgebeurtenissen behoorden. Dit komt overeen met eerder onderzoek (e.g., Mol et al., 2005; Roberts et al., 2012) en zou erop kunnen wijzen dat interpersoonlijke, relationele gebeurtenissen het hoogste niveau van stress veroorzaken en daarmee de grootste voorspeller voor het ontwikkelen van PTSS-symptomen zijn.

Samengevat lieten onze resultaten uit **Hoofdstuk 2** zien dat stressvolle (niet-A1) levensgebeurtenissen die volgens de DSM niet als traumatisch worden geclassificeerd geassocieerd waren met minimaal eenzelfde niveau van PTSS-symptomen en lijden in het dagelijks leven als formele A1 traumatische gebeurtenissen. Terwijl vrouwen vergelijkbare niveaus van PTSS-symptomen lieten zien na beide typen gebeurtenissen (A1 en niet-A1), rapporteerden mannen zelfs hogere niveaus van PTSS-symptomen na niet-A1 gebeurtenissen dan na A1 gebeurtenissen. Deze bevindingen laten zien dat mannen en vrouwen verschillend reageren op stressvolle en traumatische gebeurtenissen, en signaleren een belangrijke negatieve consequentie van het A1 criterium van PTSS zoals gehanteerd in de DSM. Aan de hand van deze resultaten adviseren wij klinici om meer aandacht te besteden aan PTSS-symptoomprofielen in plaats van de strikte definitie van het A1 criterium uit de DSM aan te houden, om zo te voorkomen dat cliënten met symptomen uitgesloten worden van behandeling (c.q. vergoeding van deze behandeling). Aangezien stressvolle (niet-A1) levensgebeurtenissen veel voorkomen, zou het identificeren van factoren die mogelijk verband houden met een relatief goede aanpassing aan deze gebeurtenissen de samenleving veerkrachtiger kunnen maken en stress en lijden in het dagelijks leven kunnen verminderen of zelfs voorkomen. Meer onderzoek naar de mechanismen achter sekseverschillen in PTSS is belangrijk omdat dit richting zou kunnen geven aan het ontwikkelen van preventieve therapeutische interventies in de klinische praktijk.

### **Intergenerationele overdracht van kindermishandeling (IOKM)**

Eerder onderzoek laat ons zien dat het meemaken van stressvolle en traumatische levensgebeurtenissen tijdens de kindertijd sterker samenhangt met het ontwikkelen van psychopathologie dan het meemaken van negatieve levensgebeurtenissen later in het leven (e.g., Spinhoven et al., 2010), onder andere omdat deze vaak plaatsvinden binnen



de familiale context. Wereldwijd wordt meer dan 50% van alle kinderen blootgesteld aan (potentieel traumatische) stress (Fenoglio, Brunson, & Ampam, 2006). Het meemaken van stressvolle en potentieel traumatische gebeurtenissen tijdens de kindertijd wordt geassocieerd met een verhoogd risico op langdurige gedragsproblemen, fysieke en mentale gezondheidsproblemen (e.g., Heim, Shugart, Craighead, & Nemeroff, 2010; McCrory, De Brito, & Viding, 2011a; Norman et al., 2012; Spinhoven, Penninx, Van Hemert, De Rooij, & Elzinga, 2014; Twardosz & Lutzker, 2010) en heeft een negatieve invloed op sociaal en cognitief functioneren en economische productiviteit (e.g., Currie & Spatz Widom, 2010; Lansford et al., 2002; Shirtcliff et al., 2009). Bovendien is stress en trauma in de kindertijd in verband gebracht met structurele en functionele veranderingen in het brein, zelfs decennia later (e.g., Dannlowski et al., 2012, Teicher et al., 2003). In **Hoofdstuk 3, 4 en 5** van dit proefschrift lag de focus op het onderzoeken van deze neurobiologische impact van trauma waarbij we ons richtten op één van de meest voorkomende vormen van trauma tijdens de kindertijd, namelijk kindermishandeling en verwaarlozing (Martins, De Carvalho Tofoli, Von Werne Baes, & Juruena, 2011).

In Nederland waren in 2017 tussen de 89.160 en 127.190 kinderen slachtoffer van minimaal één vorm van mishandeling (Van Berkel, Prevoo, Linting, Pannebakker, & Alink, 2020). De negatieve gevolgen van het meemaken van kindermishandeling op de psychologische, sociale en biologische ontwikkeling zijn groot en kunnen de rest van het leven aanhouden (e.g., McCrory et al., 2011a; Norman et al., 2012). Het is daarom van essentieel belang om kennis over de impact van kindermishandeling op verschillende niveaus (o.a. op neurale, cognitief en gedragsmatig niveau) te vergroten om zo potentiële doelen voor preventieve therapeutische interventies in de toekomst te identificeren. In **Hoofdstuk 3, 4 en 5** hebben we ons gericht op het onderzoeken van de neurale correlaten van één van de meest opvallende gevolgen van kindermishandeling, namelijk het verhoogde risico op mishandeling van eigen kinderen (Dubowitz et al., 2001; Madigan et al., 2019; Pears & Capaldi, 2001; Savage, Tarabulsy, Pearson, Collin-Vézina, & Gagné, 2019; Van IJzendoorn, Bakermans-Kranenburg, Coughlan, & Reijman, 2020). Ongeveer 30% van alle ouders die zelf mishandeld zijn in de kindertijd mishandelt zijn of haar eigen kinderen, terwijl dit percentage significant lager ligt voor ouders die zelf geen kindermishandeling hebben meegemaakt (e.g., Berlin, Appleyard, & Dodge, 2011; Dixon, Hamilton-Giachritsis, & Browne, 2005). Er wordt zelfs gesteld dat mishandelde ouders tweemaal zoveel kans hebben om hun eigen kinderen te mishandelen (Madigan et al., 2019; Van IJzendoorn et al., 2020). Er zijn in eerder onderzoek echter nog weinig verklarende mechanismen voor intergenerationele overdracht van kindermishandeling (IOKM) op adequate wijze onderzocht en/of bevestigd (Alink, Cyr, & Madigan, 2019). Om deze cirkel van intergenerationele overdracht van mishandeling en verwaarlozing te doorbreken en effectieve preventieve interventies in te kunnen zetten is het cruciaal om de mechanismen achter deze overdracht te ontrafelen.

## De 3-Generatie Ouderschapsstudie

Om mechanismen die mogelijk een rol spelen bij de intergenerationele overdracht van emotieregulatie, stress en opvoedstijlen te onderzoeken op onder andere genetisch, fysiologisch, neuraal, cognitief en gedragsmatig niveau hebben we een grootschalige multigenerationele familiestudie opgezet: De 3-Generatie Ouderschapsstudie (3G Parenting Study; zie ook Buisman et al., 2020; Compier-de Block, 2017). Voor deze 3G Ouderschapsstudie hebben we participanten (zogenoemde ‘targets’) geïnccludeerd met een verhoogd risico op meegemaakte kindermishandeling. Ons doel was om rondom deze targets zoveel mogelijk familieleden te includeren van drie (of meer) generaties, waaronder (groot)ouders, partners, kinderen, volwassen broers en zussen (en hun partners), neven, nichten en schoonouders (zie Figuur 1 Hoofdstuk 1). Gezinnen konden deelnemen aan onze studie als ten minste twee eerstegraads familieleden van minimaal 7,5 jaar of ouder van twee generaties bereid waren om deel te nemen. Afhankelijk van de familiesamenstelling hebben we participanten uitgenodigd voor één of twee familiebezoeken aan ons laboratorium. Volwassen participanten kwamen één keer naar het lab met hun eigen nucleaire familie (het gezin, met partner en kinderen) en éénmaal met hun gezin van herkomst (met volwassen broer(s) en/of zus(sen) en hun ouders). Tijdens deze bezoeken aan het lab hebben we verschillende vragenlijsten en computertaken afgenomen en hebben participanten deelgenomen aan verschillende interactietaken met hun familieleden. Tevens hebben wij haar- en speekselsamples verzameld om hormoonlevels en DNA te onderzoeken en hebben we hartslagvariabiliteit en huidgeleiding gemeten tijdens verschillende taken. Meegemaakte kindermishandeling werd gemeten met behulp van aangepaste versies van de Conflict Tactics Scale (CTS; Straus, Hamby, Finkelhor, Moore, & Runyan, 1998) bij participanten van alle generaties en mishandelend gedrag bij alle participanten met kinderen. In totaal hebben we in de 3G Ouderschapsstudie 395 participanten met een leeftijd van 7,5 tot 88 jaar geïnccludeerd. Zij waren afkomstig uit 63 verschillende families.

Een belangrijk doel van de 3G Ouderschapsstudie was om de potentiële rol van het brein te onderzoeken in IOKM. Indien mogelijk werden participanten (ouders en hun kinderen) daarom tevens uitgenodigd om deel te nemen aan een fMRI sessie. Het fMRI sample van de 3G Ouderschapsstudie bestond uit 180 participanten afkomstig uit twee generaties van 53 families met een brede leeftijdsrange (8-70 jaar). Tijdens de fMRI sessie werden zowel structurele als functionele scans gemaakt van het brein in rust en terwijl participanten in de fMRI scanner onder andere een Emotionele Gezichtentaak uitvoerden en een sociale exclusietaak genaamd de Cyberball taak. Tijdens de Emotionele Gezichtentaak kregen participanten verschillende boze, angstige, verbaasde, vrolijke en neutrale gezichten te zien waarbij ze telkens moesten aangeven of er een man of een vrouw op de foto werd getoond. Tijdens de Cyberball taak speelden participanten twee rondes van een virtueel balspel met twee andere spelers (die door de computer werden gecontroleerd). Alle participanten speelden een ronde van het spel met twee onbekenden (onbekende



ronde) en een andere ronde met een familielid en een onbekende (bekende ronde). Voor kinderen was dit familielid hun eigen moeder en ouders speelden met hun oudste kind (deelnemend aan de 3G Ouderschapsstudie). Elke ronde begon met een inclusieblok waarbij de participant in een eerlijk aantal gevallen de bal toegespeeld kreeg van de andere spelers. De participant kon de bal vervolgens teruggooien naar een andere speler. Daarna volgde een sociaal exclusieblok met dezelfde spelers waarbij de participant de bal nog één keer kreeg toegespeeld en daarna helemaal niet meer.

### **IOKM en hippocampaal volume**

De 3G Ouderschapsstudie is opgezet om mechanismen die mogelijk een rol spelen bij IOKM te onderzoeken op verschillende niveaus. **Hoofdstuk 3, 4 en 5** van dit proefschrift hebben betrekking op de neurale correlaten van IOKM, oftewel de rol van het brein in IOKM. Onderzoek laat zien dat het meemaken van kindermishandeling van invloed is op de structuur en functie van het brein in hersengebieden die onderdeel uitmaken van het limbisch systeem, waaronder de hippocampus (e.g., Teicher et al., 2003) en prefrontale cortex. De hippocampus staat bekend als één van de meest plastische en stress-sensitieve hersengebieden (e.g., Teicher et al., 2018) en speelt een belangrijke rol bij leren en het geheugen (Dannowski et al, 2012; McEwen, 2010; Teicher et al., 2003, 2018; Whittle et al., 2016). Meegemaakte kindermishandeling is herhaaldelijk geassocieerd met een kleiner hippocampaal volume in mishandelde mensen met (Thomaes et al., 2010) en zonder psychopathologie (e.g., Dannowski et al., 2012; Riem, Alink, Out, Van IJzendoorn, & Bakermans-Kranenburg, 2015). De hippocampus lijkt tevens betrokken te zijn bij opvoedingsgedrag (Swain, Lorberbaum, Kose, & Strathearn, 2007). Het is echter onbekend of hippocampaal volume ook verband houdt met mishandelend opvoedingsgedrag.

In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift hebben we onderzocht in hoeverre bilateraal hippocampaal volume samenhangt met zowel ervaren kindermishandeling als met mishandelend opvoedingsgedrag, waardoor we de potentiële rol van hippocampaal volume in IOKM hebben kunnen onderzoeken. Hierbij hebben we onderscheid gemaakt tussen (meegemaakte en gepleegde) mishandeling en verwaarlozing, aangezien verschillende vormen van mishandeling mogelijk differentieel geassocieerd zijn met hippocampaal volume (e.g., Hanson et al., 2015; Teicher & Samson, 2016). Eerder onderzoek laat zien dat sekse mogelijk ook een belangrijke factor is aangezien de hippocampus bij mannen gevoeliger lijkt te zijn voor stress dan bij vrouwen (e.g., Teicher & Samson, 2016; Whittle et al., 2016), hoewel associaties tussen PTSS en hippocampaal volume lijken te worden gedreven door vrouwen (Logue et al., 2018). Daarom hebben we in onze studie ook bekeken of sekse een rol speelt in de associatie tussen hippocampaal volume en meegemaakte mishandeling.

Samengevat lieten onze bevindingen in **Hoofdstuk 3** zien dat meegemaakte mishandeling voor mannen significant samenhangt met een kleiner hippocampaal volume.

Dit resultaat kwam het duidelijkst naar voren bij de rechter hippocampus. Voor vrouwen hebben we echter geen significant verband gevonden tussen meegemaakte mishandeling en het volume van de hippocampus. Meegemaakte verwaarlozing hing bovendien in beide groepen niet significant samen met hippocampaal volume. Tot slot hebben we geen associaties gevonden tussen hippocampaal volume en mishandelend of verwaarlozend gedrag. Dit betekent dat we geen indicaties hebben gevonden voor een mediërende rol van het volume van de hippocampus in intergenerationale overdracht van mishandeling of verwaarlozing.

### **IOKM en de verwerking van dreiging in het brein**

Naast het bestuderen van de mogelijke rol van de structuur van het brein in IOKM in **Hoofdstuk 3** hebben we ook onderzoek gedaan naar de rol van de functie van het brein. In **Hoofdstuk 4 en 5** van dit proefschrift hebben we ons gericht op het onderzoeken van de neurale correlaten van de verwerking van dreiging, in de vorm van twee belangrijke processen in de context van kindermishandeling, namelijk de verwerking van (negatieve) emotionele gezichten en sociale exclusie. Verstoringen van deze neurale processen zouden mishandelde ouders kwetsbaarder kunnen maken voor mishandeling van hun eigen kinderen en daarmee een rol kunnen spelen bij IOKM.

#### *IOKM en de verwerking van emotionele gezichten in het brein*

Het meemaken van kindermishandeling hangt samen met het ervaren van problemen op het gebied van emotionele reactiviteit en verwerking (e.g., Briere, 2002; Pozzi et al., 2020), wat zich onder andere uit in een overgevoeligheid voor (negatieve) emotionele gezichtsuitdrukkingen (e.g., Assed et al., 2020; Pollak & Tolley-Schell, 2003). Vanuit evolutionair perspectief is het nuttig om gezichtsuitdrukkingen snel te verwerken wanneer je als kind opgroeit in een thuissituatie waar sprake is van fysieke of emotionele dreiging, omdat daarmee signalen van zowel dreiging als veiligheid kunnen worden opgevangen. In de loop van de tijd kan een verhoogde reactiviteit op negatieve emotionele gezichten echter zorgen voor een verhoogd risico op het ontwikkelen van een aanhoudende waakzaamheid voor dreigingsgerelateerde gezichtsuitdrukkingen en een aandachtsbias voor bedreigende of negatieve informatie in het algemeen. Dit wordt geassocieerd met de ontwikkeling van psychopathologie (e.g., Gibb, Schofield, & Coles, 2009) en problemen met interpersoonlijke relaties (Cicchetti, Toth, & Maughan, 2000). Moeilijkheden met het verwerken van emotionele gezichten worden tevens in verband gebracht met insensitief ouderschap (e.g., Thompson-Booth et al., 2014). Dit maakt dat één van de mogelijke consequenties van meegemaakte kindermishandeling (namelijk veranderingen in de verwerking van emotionele gezichten) een potentiële risicofactor vormt voor mishandelend gedrag, waardoor het een mogelijk mechanisme zou kunnen zijn in IOKM (e.g., Asla, de Paúl, & Pérez-Albéniz, 2011; Wagner et al., 2015).



Emotieregulatieproblemen bij mensen die mishandeld zijn als kind lijken weerpiegeld te worden in chronische veranderingen in de neurale processen van het brein (Hart & Rubia, 2012; Hein & Monk, 2017). Zo laten volwassenen die in de kindertijd (emotioneel) mishandeld zijn bijvoorbeeld verhoogde bilaterale amygdala activiteit zien tijdens het bekijken van neutrale en emotionele gezichten (Dannlowski et al., 2012; McCrory et al., 2011b; Van Harmelen et al., 2013). De amygdala speelt een centrale rol in het verwerken van emotionele gezichten (e.g., Davis & Whalen, 2001). Veranderingen in de neurale verwerking van emotionele gezichtsstimuli in mishandelde mensen zijn echter ook gerapporteerd in andere hersengebieden, zoals de hippocampus, insula en inferieure frontale gyrus (IFG; e.g., Hart et al., 2018; Maheu et al., 2010; McCrory et al., 2011b). Hoewel deze hersengebieden (amygdala, hippocampus, insula en IFG) ook betrokken lijken bij opvoedingsgedrag (DeGregorio, 2013; Rilling & Mascaró, 2017; Swain & Ho, 2017), is nog onduidelijk of de impact van meegemaakte kindermishandeling op neurale responsiviteit tijdens het zien van emotionele gezichten in deze hersengebieden ook samenhangt met opvoedingsgedrag (waaronder mishandelend gedrag) in de volwassenheid.

Onderzoek naar de neurale correlaten van opvoedingsgedrag in het algemeen, en mishandelend gedrag in het bijzonder, is zeldzaam (León et al., 2019; Pozzi et al., 2020; Van IJzendoorn et al., 2020). De 3G Ouderschapsstudie is de eerste studie die onderzocht heeft of veranderingen in neurale reactiviteit tijdens het bekijken van emotionele gezichten (**Hoofdstuk 4**; en tijdens sociale exclusie in **Hoofdstuk 5**) een rol spelen bij IOKM. We hebben onderzocht of activatie in de amygdala, hippocampus, IFG en insula tijdens het zien van boze, bange, vrolijke en neutrale gezichten samenhangt met meegemaakte kindermishandeling en met mishandelend gedrag. Dit hebben we onderzocht in het fMRI sample van de 3G Ouderschapsstudie bestaande uit 171 participanten van 51 families (twee generaties) met een brede leeftijdsrange (8-69 jaar). Omdat verschillende typen mishandeling (mishandeling en verwaarlozing) differentiële effecten zouden kunnen hebben op de verwerking van dreiging en emotie (e.g., Compier-de Block, 2017) hebben we in onze studie onderscheid gemaakt tussen de effecten van (meegemaakte en gepleegde) mishandeling en verwaarlozing. Tot slot hebben we onderzocht of leeftijd de associatie tussen neurale reactiviteit op emotionele en neutrale gezichten en meegemaakte mishandeling en mishandelend gedrag modereert.

Onze resultaten wijzen op een associatie tussen neurale activatie in de amygdala en IFG en meegemaakte mishandeling, maar dit verband is niet gevonden voor mishandelend gedrag. We hebben een verhoogde bilaterale amygdala reactiviteit gevonden in reactie op angstige gezichten bij oudere mensen met een geschiedenis van verwaarlozing, terwijl we juist een verlaagde amygdala activatie hebben gevonden in reactie op hetzelfde type gezichten bij jongere mensen die verwaarlozing hebben meegemaakt. Dit zou erop kunnen duiden dat jongeren, die nog thuiswonen bij hun (mogelijk verwaarlozende) ouders, een vorm van terugtrekking vertonen of zelfs emotionele vermijding laten zien

van emotionele, of in onze studie voornamelijk angstige, gezichten. Bovendien hebben we gevonden dat meegemaakte mishandeling samenhangt met een verlaagde IFG activatie tijdens het bekijken van bange, vrolijke en neutrale gezichten bij jongere mensen, terwijl meegemaakte verwaarlozing juist samenhangt met verhoogde IFG activatie tijdens het zien van dezelfde gezichten in dezelfde leeftijdscategorie. Bij oudere participanten verdwijnen deze tegengestelde effecten voor mishandeling en verwaarlozing. Onze resultaten wijzen dan ook op potentieel differentiële neurale effecten van meegemaakte mishandeling en verwaarlozing en op significante leeftijdseffecten. Onze bevindingen zouden erop kunnen wijzen dat verwaarloosde kinderen harder moeten werken om emotionele gezichten te verwerken, aangezien verwaarlozende ouders hun kinderen minder kansen bieden om emotionele signalen te leren interpreteren. Mishandelde kinderen hebben daarentegen meer interactie met hun ouders, maar worden daarbij vaker blootgesteld aan gedrag dat angst en overmatige waakzaamheid kan opwekken. Dit zou onze tegenovergestelde bevindingen met betrekking tot meegemaakte mishandeling en verwaarlozing kunnen verklaren (Bousha & Twentyman, 1984; Crittenden, 1981; Pollak, Cicchetti, Hornung, & Reed, 2000).

Mishandelend en verwaarlozend gedrag was tot slot niet geassocieerd met neurale reactiviteit in de amygdala, hippocampus, IFG of insula tijdens het bekijken van emotionele en neutrale gezichten. We hebben dan ook geen indicatie gevonden voor een rol van neurale responsiviteit bij het verwerken van emotionele gezichtsuitdrukkingen in IOKM.

### ***IOKM en de reactie van het brein op sociale exclusie***

Afwijzing door ouders vormt een belangrijk onderdeel van kindermishandeling (Bolger & Patterson, 2001; Glaser, 2002), namelijk in de vorm van agressie en vijandigheid ofwel via verwaarlozing en onverschilligheid (Loue, 2005). Chronische blootstelling aan afwijzing tijdens de kindertijd wordt in verband gebracht met emotionele, cognitieve, gedragsmatige en sociale problemen, hetgeen zich onder andere kan uiten in een laag zelfbeeld en overgevoeligheid voor signalen van dreiging en afwijzing (DeWall & Bushman, 2011; Eisenberger, 2012; Sreekrishnan et al., 2014; Van Beest & Williams, 2006). Afgewezen worden door eigen ouders kan zich vertalen in een meer algemene gevoeligheid voor sociale afwijzing in allerlei situaties, inclusief ouder-kind interacties in de volgende generatie.

Onderzoek laat zien dat er een netwerk van hersengebieden betrokken is bij het verwerken van sociale afwijzing en exclusie, waar de insula, anterieure cingulate cortex (ACC) en de mediale prefrontale cortex (mPFC) onderdeel van uitmaken (e.g., Bolling et al., 2011; Cacioppo et al., 2013; DeWall et al., 2010; Eisenberger, 2015; Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003; Rotge et al., 2015; Sebastian et al., 2011). Eerder onderzoek laat tevens een verandering in neurale reactiviteit zien tijdens sociale afwijzing bij mishandelde mensen, zoals een verhoogde dorsale mPFC activatie tijdens sociale exclusie bij jongvolwassenen die emotionele mishandeling hebben meegemaakt (Van Harmelen et al., 2014). Boven-

dien lijkt een geschiedenis van mishandeling invloed te hebben op neurale netwerken (inclusief de insula, ACC en mPFC) die ook betrokken lijken te zijn bij het reguleren van opvoedingsgedrag (Swain & Ho, 2017). Neurale processen in deze gebieden zouden daarom betrokken kunnen zijn bij IOKM. In het fMRI sample van de 3G Ouderschapsstudie ( $n = 144$ ; 90 ouders en 54 kinderen) hebben wij deze hypothese onderzocht door de impact van meegemaakte en gepleegde mishandeling op de reactiviteit in de insula, dACC en dmPFC tijdens sociale exclusie te onderzoeken. In deze studie hebben we wederom onderscheid gemaakt tussen (meegemaakte en gepleegde) mishandeling en verwaarlozing, aangezien mishandeling en verwaarlozing differentieel gerelateerd zouden kunnen zijn aan de emotionele en neurale correlaten van sociale afwijzing (e.g., Compier-de Block et al., 2016; Nemeroff, 2016).

Aangezien kindermishandeling veelal binnen de familiale context plaatsvindt en individuele verschillen in reactie op sociale exclusie afhankelijk kunnen zijn van de relatie met de persoon die buitensluit (Bernstein, Sacco, Young, Hugenberg, & Cook, 2010; Krill & Platek, 2009; Sacco, Bernstein, Young, & Hugenberg, 2014; Scanlon, 2015) is een belangrijke vraag of mishandelde mensen een algemene gevoeligheid voor afwijzing ontwikkelen of een meer specifieke hypervigilantie voor afwijzing binnen de familiale context. Om deze vraag te beantwoorden hebben we in **Hoofdstuk 5** de neurale responsiviteit tijdens exclusie door iemands eigen moeder of kind versus onbekenden onderzocht en hoe dit specifiek wordt beïnvloed bij mishandelde en mishandelende mensen.

Exclusie door onbekenden bleek voornamelijk geassocieerd met verhoogde activatie in de linker insula, terwijl exclusie door een familielid voornamelijk samenhang met verhoogde activatie in de ACC. Meegemaakte mishandeling, maar niet mishandelend gedrag, was geassocieerd met neurale reactiviteit tijdens sociale exclusie door onbekenden in de insula, ACC en dmPFC. Mishandelde ouders en kinderen lieten hogere activatie in de linker en rechter insula en dmPFC zien en lagere activatie in de dACC tijdens sociale exclusie door onbekenden. Hogere linker insula en dmPFC activatie tijdens sociale exclusie door onbekenden hing voornamelijk samen met meegemaakte verwaarlozing. Tegen onze verwachtingen in was meegemaakte mishandeling of verwaarlozing niet gerelateerd aan een verandering in activatie in de insula, dACC of dmPFC tijdens exclusie door een familielid. Het is mogelijk dat we met de specifieke selectie van hersengebieden andere belangrijke gebieden gemist hebben. Een tweede mogelijke verklaring voor onze bevindingen is dat mishandelde mensen relatief ongevoelig zijn geworden voor afwijzing door hun eigen familie, terwijl ze juist gevoeliger zijn geworden voor afwijzing in andere situaties (en dus door onbekenden).

Met behulp van exploratieve analyses vonden we tevens associaties tussen mishandelend gedrag van ouders met neurale reactiviteit tijdens exclusie in andere hersengebieden, namelijk de pre- en postcentrale gyrus. Lagere activatie in deze gebieden zou erop kunnen wijzen dat mishandelende ouders minder gevoelig zijn voor negatieve emotionele



en sociale prikkels en minder empathisch zijn. Onze resultaten wijzen op verschillende neurale correlaten van meegemaakte en gepleegde mishandeling. We hebben in deze studie dan ook geen mechanismen gevonden die betrokken zijn bij IOKM. Overgevoeligheid voor sociale afwijzing door vreemden bij verwaarloosde mensen onderstreept het belang van onderscheid maken tussen effecten van mishandeling en verwaarlozing en suggereert dat de invloed van het ervaren van afwijzing en mishandeling door eigen ouders zich niet alleen beperkt tot de gezinscontext maar ook daarbuiten reikt. Hypergevoeligheid voor sociale afwijzing door onbekenden kan helpen verklaren waarom mishandelde (en voornamelijk verwaarloosde) mensen moeilijkheden ervaren met sociale relaties (DeGregorio, 2013).

## Conclusie

In dit proefschrift hebben we de impact van verschillende typen stressvolle en traumatische gebeurtenissen onderzocht. Met behulp van een grootschalige multi-informante, multigenerationele familiestudie hebben we de rol van structurele en functionele neurale correlaten van de verwerking van dreiging in IOKM onderzocht. Onze bevindingen lieten zien dat hippocampaal volume en neurale reactiviteit tijdens sociale exclusie en het bekijken van emotionele gezichten geassocieerd zijn met meegemaakte kindermishandeling, maar niet met mishandelend gedrag. Hoewel exploratieve analyses lieten zien dat mishandelende ouders een lagere reactiviteit vertoonden in de precentrale en postcentrale gyrus tijdens afwijzing door onbekenden, hebben we in onze andere twee fMRI studies geen neurale correlaten van mishandelend of verwaarlozend opvoedingsgedrag gevonden. We hebben daarom geen neurale mechanismen kunnen identificeren die betrokken lijken te zijn bij IOKM. Meer onderzoek naar de rol van het brein in mishandelend opvoedingsgedrag is noodzakelijk, aangezien hier tot op heden nog nauwelijks iets over bekend is (Van IJzendoorn et al., 2020). Hoewel er nog een lange weg te gaan is, levert fMRI-onderzoek naar de impact van trauma een bijdrage aan de ontwikkeling van nieuwe interventies, waaronder hersenstimulatie, neurofeedback en cognitief-emotionele training (Norbury, Perez-Rodriguez, & Feder, 2019). Sommige van deze interventies worden in de praktijk reeds geïmplementeerd (Greenberg, 2006; Keynan et al., 2019; Waugh & Koster, 2015).

De resultaten van dit proefschrift benadrukken tevens het belang van het maken van onderscheid tussen de verschillende subtypen van kindermishandeling (mishandeling en verwaarlozing) in wetenschappelijk onderzoek en in de klinische praktijk en wijzen erop dat de impact van het ervaren van afwijzing en mishandeling door eigen ouders tot buiten de familiere context reikt. Het is verder van essentieel belang om bewustwording te verhogen van de schadelijke gevolgen van stressvolle levensgebeurtenissen die niet als traumatisch worden geclassificeerd volgens het DSM A1 criterium, en verwaarlozing in het bijzonder, aangezien de uitkomsten minstens zo ernstig kunnen zijn als de uitkomsten van traumatische A1 gebeurtenissen zoals kindermishandeling. We adviseren klinici daarom

om meer aandacht te besteden aan PTSS-symptoomprofielen in plaats van de strikte definitie van het A1 criterium van PTSS aan te houden. Bovendien mag de rol van sekse in de impact van trauma niet worden onderschat. Meer onderzoek naar de impact van trauma en mechanismen die mogelijk een rol spelen bij IOKM is van groot belang om de schadelijke effecten van trauma te verminderen en kindermishandeling te voorkomen. Het overbruggen van de kloof tussen wetenschap en klinische praktijk is essentieel om de cyclus van kindermishandeling te doorbreken en de impact van trauma te verminderen.

## REFERENCES

- Alink, L.R.A., Cyr, C., & Madigan, S. (2019). The effect of maltreatment experiences on maltreating and dysfunctional parenting: A search for mechanisms. *Development and Psychopathology*, *31*, 1–7.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-V). Washington, DC: Author.
- Anders, S.L., Frazier, P.A., & Frankfurt, S.B. (2011). Variations in Criterion A and PTSD rates in a community sample of women. *Journal of Anxiety Disorders*, *25*, 176–184.
- Asla, N., De Paúl, J., & Pérez-Albéniz, A. (2011). Emotion recognition in fathers and mothers at high-risk for child physical abuse. *Child Abuse & Neglect*, *35*(9), 712–721.
- Assed, M.M., Khafif, T.C., Belizario, G.O., Fatorelli, R., De Ameid Rocca, C.C., & De Pádua Serafim, A. (2020). Facial emotion recognition in maltreated children: A systematic review. *Journal of Child and Family Studies*, *29*, 1493–1509.
- Berlin, L., Appleyard, K., & Dodge, K. (2011). Intergenerational continuity in child maltreatment: Mediating mechanisms and implications for prevention. *Child Development*, *82*, 162–176.
- Bernstein, M.J., Sacco, D.F., Young, S.G., Hugenberg, K., & Cook, E. (2010). Being “in” with the in-crowd: the effects of social exclusion and inclusion are enhanced by the perceived essentialism of ingroups and outgroups. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *36*(8), 999–1009.
- Bolger, K.E., & Patterson, C.J. (2001). Developmental pathways from child maltreatment to peer rejection. *Child Development*, *72*(2), 549–568.
- Bolling, D.Z., Pitskel, N.B., Deen, B., Crowley, M.J., Mayes, L.C., & Pelphrey, K.A. (2011). Development of neural systems for processing social exclusion from childhood to adolescence. *Developmental Science*, *14*(6), 1431–1444.
- Bousha, D.M., & Twentyman, C.T. (1984). Mother-child interactional style in abuse, neglect, and control groups: naturalistic observations in the home. *Journal of Abnormal Psychology*, *93*(1), 106–114.
- Briere, J. (2002). Treating adult survivors of severe childhood abuse and neglect. In: Myers, J.E.B., Berliner, L., Briere, J., Hendrix, C.T., Reid, T. & Jenny, C. (Eds.), *The APSAC handbook of child maltreatment* (2nd edition, pp. 175–203). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Bryant, R.A., Creamer, M., O'Donnell, M., Silove, D., & McFarlane, A.C. (2011). Heart rate after trauma and the specificity of fear circuitry disorders. *Psychological Medicine*, *41*, 1–8.
- Buisman, R.S.M., Pittner, K., Tollenaar, M.S., Lindenberg, J., Van den Berg, L.J.M., Compier-de Block, L.H.C.G., ... Van IJzendoorn, M.H. (2020). Intergenerational transmission of child maltreatment using a multi-informant multi-generation family design. *PLoS ONE*, *15*(3), e0225839.
- Cacioppo, S., Frum, C., Asp, E., Weiss, R.M., Lewis, J.W., & Cacioppo, J.T. (2013). A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Scientific Reports*, *3*.
- Cameron, A., Palm, K., & Follette, V. (2010). Reaction to stressful life events: What predicts symptom severity? *Journal of Anxiety Disorders*, *24*, 645–649.
- Christiansen, D.M., & Hansen, M. (2015). Accounting for sex differences in PTSD: A multi-variable mediation model. *European Journal of Psychotraumatology*, *6*, 26068.
- Cicchetti, D., Toth, S.L., & Maughan, A. (2000). An ecological-transactional model of child maltreatment. In: Sameroff, A., Lewis, M., Miller, S., editors. *Handbook of Developmental Psychopathology*, 2nd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 689–722.
- Compier-de Block, L.H.C.G. (2017). Child maltreatment: Underlying risk factors and perspectives of parents and children. [unpublished doctoral dissertation]. Leiden University, Leiden.

- Compier-de Block, L.H.C.G., Linting, M., Van den Berg, L.J.M., Voorthuis, A., Tollenaar, M.S., Pittner, K., ... Alink, L.R.A. The role of maltreatment history and emotion recognition in parent-to-child maltreatment. *Manuscript in preparation*.
- Crittenden, P.M. (1981). Abusing, neglecting, problematic, and adequate dyads: differentiating by patterns of interaction. *Merrill-Palmer Quart.* 27, 201–218.
- Currie, J., & Spatz Widom, C. (2010). Long-term consequences of child abuse and neglect on adult economic well-being. *Child Maltreatment*, 15, 111–120.
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., ... Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 71(4), 286–293.
- Davis, M., & Whalen, P.J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6, 13–34.
- DeGregorio, L.J. (2013). Intergenerational transmission of abuse: Implications for parenting interventions from a neuropsychological perspective. *Traumatology*, 19(2), 158–166.
- DeWall, C.N., & Bushman, B.J. (2011). Social acceptance and rejection: The sweet and the bitter. *Current Directions in Psychological Science*, 20(4), 256–260.
- DeWall, C.N., MacDonald, G., Webster, G.D., Masten, C.L., Baumeister, R.F., Powell, C., ... Eisenberger, N.I. (2010). Acetaminophen reduces social pain. *Psychological Science*, 21(7), 931–937.
- Dixon, L., Hamilton-Giachritsis, C., & Browne, K. (2005) Attributions and behaviours of parents abused as children: A mediational analysis of the intergenerational continuity of child maltreatment (Part II). *Journal of Child Psychology and Psychiatry Allied Disciplines*, 46, 58–68.
- Dubowitz, H., Black, M.M., Kerr, M.A., Hussey, J.M., Morrel, T.M., Everson, M.D., & Starr, R.H. (2001). Type and timing of mothers' victimization: Effects on mother and children. *Pediatrics*, 107, 728–735.
- Eisenberger, N.I. (2012). The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 421–434.
- Eisenberger, N.I. (2015). Social pain and the brain: Controversies, questions, and where to go from here. *Annual Review of Psychology*, 66, 601–629.
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., & Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290–292.
- Fenoglio, K., Brunson, K.L., & Baram, T.Z. (2006). Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: Functional and molecular aspects. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27(2), 180–192.
- Foa, E.B., Riggs, D.S., Dancu, C.V., & Rothbaum, B.O. (1993). Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 6, 459–473.
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52, 24–37.
- Gibb, B.E., Schofield, C.A., & Coles, M.E. (2009). Reported history of childhood abuse and young adults' information-processing biases for facial displays of emotion. *Child Maltreatment*, 14(2), 148–156.
- Glaser, D. (2002). Emotional abuse and neglect (psychological maltreatment): A conceptual framework. *Child Abuse & Neglect*, 26(6–7), 697–714.
- Gold, S.D., Marx, B.P., Soler-Baillo, J.M., & Sloan, D.M. (2005). Is life stress more traumatic than traumatic stress? *Journal of Anxiety Disorders*, 19, 687–698.
- Greenberg, M.T. (2006). Promoting resilience in children and youth. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 139–150.
- Hanson, J.L., Nacewicz, B.M., Sutterer, M.J., Cayo, A.A., Schaefer, S.M., Rudolph, K.D., ... Davidson, R.J. (2015). Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biological Psychiatry*, 77, 314–323.



- Hart, H., Lim, L., Mehta, M.A., Simmons, A., Mirza, K.A.H., & Rubia, K. (2018). Altered fear processing in adolescents with a history of severe childhood maltreatment: An fMRI study. *Psychological Medicine*, 48, 1092–1101.
- Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(52), 1–24.
- Heim, C. & Nemeroff, C.B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023–1039.
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W.E., & Nemeroff, C.B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52(7), 671–690.
- Hein, T.C., & Monk, C.S. (2017). Research review: neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment - a quantitative meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(3), 222–230.
- Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E.J., Cardoso, G., ... Koenen, K.C. (2017). Trauma and PTSD in the WHO world mental health surveys. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(5), 1353383.
- Keynan, J.N., Cohen, A., Jackont, G., Green, N., Goldway, N., Davidov, A., ... Hendler, T. (2019) Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nature Human Behaviour*, 3, 63.
- Kilpatrick, D.G., Resnick, H.S., Milanak, M.E., Miller, M.W., Keyes, K.M., & Friedman, M.J. (2013). National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-IV and DSM-5 criteria. *Journal of Traumatic Stress*, 26(5), 537–547.
- Kilpatrick, D.G., Ruggiero, K.J., Acierno, R., Saunders, B.E., Resnick, H.S., & Best, C.L. (2003). Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: Results from the National Survey of Adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 692–700.
- Krill, A., & Platak, S.M. (2009). In-group and out-group membership mediates anterior cingulate activation to social exclusion. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 1(1), 1–7.
- Lansford, J.E., Dodge, K.A., Pettit, G.S., Bates, J.E., Crozier, J., & Kaplow, J. (2002). A 12- year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 156, 824–830.
- León, I., Rodrigo, M.J., El-Deredy, W., Modroño, C., Hernández-Cabrera, J.A., & Quiñones, I. (2019). Limbic-visual attenuation to crying faces underlies neglectful mothering. *Scientific Reports*, 9, 6373.
- Logue, M.W., Van Rooij, S.J.H., Dennis, E.L., Davis S.L., Hayes J.P., Stevens, J.S., ... Morey, R.A. (2018). Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A multisite ENIGMA-PGC study: Subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological Psychiatry*, 83(3), 244–253.
- Long, M.E., Elhai, J.D., Schweinle, A., Gray, M.J., Grubaugh, A.L., & Frueh, B.C. (2008). Differences in posttraumatic stress disorder diagnostic rates and symptom severity between criterion A1 and non-criterion A1 stressors. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 1255–1263.
- Loue, S. (2005). Redefining the emotional and psychological abuse and maltreatment of children: legal implications. *The Journal of Legal Medicine*, 26(3), 311–337.
- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 434–445.
- Madigan, S., Cyr, C., Eirich, R., Fearon, R.M.P., Ly, A., Rash, C., ... Alink, L.R.A. (2019). Testing the cycle of maltreatment hypothesis: meta-analytic evidence of the intergenerational transmission of child maltreatment. *Development and Psychopathology*, 31, 23–51.

- Maheu, F.S., Dozier, M., Guyer, A.E., Mandell, D., Peloso, E., Poeth, K., ... Ernst, M. (2010). A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 10*(1), 34–49.
- Martins, C.M.S., De Carvalho Tofoli, S.M., Von Werne Baes, C., & Jurueña, M. (2011). Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: A systematic review. *Psychology & Neuroscience, 4*(2), 219–227.
- McCrorry, E.J., De Brito, S.A., Sebastian, C.L., Mechelli, A., Bird, G., Kelly, P.A., & Viding, E. (2011b.) Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Current Biology, 21*(23), R947–R948.
- McCrorry, E., De Brito, S.A., & Viding, E. (2011a). The impact of childhood maltreatment: A review of neurobiological and genetic factors. *Frontiers in Psychiatry, 2*, 48.
- McEwen, B.S. (2010). Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1204*, E38–E59.
- Mol, S.S.L., Arntz, A., Metsemakers, J.F.M., Dinant, G.J., Vilters-Van Montfort, P.A.P., & Knottnerus, J.A. (2005). Symptoms of post-traumatic stress disorder after non traumatic events: Evidence from an open population study. *British Journal of Psychiatry, 186*, 494–499.
- Moser, J.S., Hajcak, G., Simons, R.F., & Foa, E.B. (2007). Posttraumatic stress disorder symptoms in trauma-exposed college students: The role of trauma-related cognitions, gender, and negative affect. *Journal of Anxiety Disorders, 21*, 1039–1049.
- Nemeroff, C.B. (2016). Paradise lost: The neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron, 89*, 892–909.
- Norbury, A., Perez-Rodriguez, M.M., & Feder, A. (2019). Neuroimaging resilience to trauma: Convergent evidence and challenges for future research. *PsyArXiv*.
- Norman, R.E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine, 9*(11), e1001349.
- Olf, M., Langeland, W., Draijer, N., & Gersons, B.P.R. (2007). Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin, 133*, 183–204.
- Pears, K.C., & Capaldi, D.M. (2001). Intergenerational transmission of abuse: A two generational prospective study of an at-risk sample. *Child Abuse & Neglect, 25*, 1439–1461.
- Pollak, S.D., Cicchetti, D., Hornung, K., & Reed, A. (2000). Recognizing emotion in faces: developmental effects of child abuse and neglect. *Developmental Psychology, 36*(5), 679–688.
- Pollak, S.D. & Tolley-Schell, S.A. (2003). Selective attention to facial emotion in physically abused children. *Journal of Abnormal Psychology, 112*(3), 323–338.
- Pozzi, E., Simmons, J.G., Bousman, C.A., Vijayakumar, N., Bray, K.O., Dandash, O., ... Whittle, S.L. (2020). The influence of maternal parenting style on the neural correlates of emotion processing in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 59*(2), 274–282.
- Riem, M.M., Alink, L.R., Out, D., Van IJzendoorn, M.H., & Bakermans-Kranenburg, M.J. (2015). Beating the brain about abuse: Empirical and meta-analytic studies of the association between maltreatment and hippocampal volume across childhood and adolescence. *Development and Psychopathology, 27*, 507–520.
- Rilling, J.K., & Mascaró, J.S. (2017). The neurobiology of fatherhood. *Current Opinion in Psychology, 15*, 26–32.
- Roberts, A.L., Dohrenwend, B.P., Aiello, A., Wright, R.J., Maercker, A., Galea, S., & Koenen, K.C. (2012). The stressor criterion for posttraumatic stress disorder: Does it matter? *The Journal of Clinical Psychiatry, 73*, 264–270.

- Robinson, J.S., & Larson, C. (2010). Are traumatic events necessary to elicit symptoms of posttraumatic stress? *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 2, 71–76.
- Rotge, J.Y., Lemogne, C., Hinfrey, S., Huguet, P., Grynszpan, O., Tartour, E., ... Fossati, P. (2015). A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(1), 19–27.
- Sacco, D.F., Bernstein, M.J., Young, S.G., & Hugenberg, K. (2014). Reactions to social inclusion and ostracism as a function of perceived in-group similarity. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice*, 18(2), 129–137.
- Savage, L.É., Tarabulsy, G.M., Pearson, J., Collin-Vézina, D., & Gagné, L.M. (2019). Maternal history of childhood maltreatment and later parenting behavior: A meta-analysis. *Development and Psychopathology*, 31(1), 9–21.
- Scanlon, B.E. (2015). The moderating effect of in-group ostracism on needs threat: A gendered social identity increases effects of Cyberball-ostracism. [unpublished doctoral dissertation]. University of West London.
- Sebastian, C.L., Tan, G.C.Y., Roiser, J.P., Viding, E., Dumontheil, I., & Blakemore, S.J. (2011). Developmental influences on the neural bases of responses to social rejection: Implications of social neuroscience for education. *NeuroImage*, 57(3), 686–694.
- Seo, D., Tsou, K.A., Ansell, E.B., Potenza, M.N., & Sinha, R. (2013). Cumulative adversity sensitizes neural response to acute stress: Association with health symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 39, 670–680.
- Shirtcliff, E.A., Vitacco, M.J., Graf, A.R., Gostisha, A.J., Merz, J.L., & Zahn-Waxler, C. (2009). Neurobiology of empathy and callousness: Implications for the development of antisocial behavior. *Behavioral Sciences & the Law*, 27(2), 137–171.
- Spinhoven, P., Elzinga, B.M., Hovens, J.G.F.M., Roelofs, K., Zitman, F.G., Van Oppen, P., & Penninx, B.W.J.H. (2010). The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 126(1–2), 103–112.
- Spinhoven, P., Penninx, B.W.J.H., Van Hemert, A.M., De Rooij, M., & Elzinga, B.M. (2014). Comorbidity of PTSD in anxiety and depressive disorders: Prevalence and shared risk factors. *Child Abuse & Neglect*, 38(8), 1320–1330.
- Sreerkrishnan, A., Herrera, T.A., Wu, J., Borelli, J.L., White, L.O., Rutherford, H.J.V. ... Crowley, M.J. (2014). Kin rejection: social signals, neural response and perceived distress during social exclusion. *Developmental Science*, 17(6), 1029–1041.
- Straus, M.A., Hamby, S.L., Finkelhor, D., Moore, D.W., & Runyan, D. (1998). Identification of child maltreatment with the parent-child conflict tactics scales: development and psychometric data for a national sample of American parents. *Child Abuse & Neglect*, 22(4), 249–270.
- Swain, J.E., & Ho, S.-H.S. (2017). Neuroendocrine mechanisms for parental sensitivity: Overview, recent advances and future directions. *Current Opinion in Psychology*, 15, 105–110.
- Swain, J.E., Lorberbaum, J.P., Kose, S., & Strathearn, L. (2007). Brain basis of early parent infant interactions: Psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3/4), 262–287.
- Teicher, M.H., Anderson, C.M., Ohashi, K., Khan, A., McGreenery, C.E., Bolger, E.A., ... Vitaliano, G.D. (2018). Differential effects of childhood neglect and abuse during sensitive exposure periods on male and female hippocampus. *NeuroImage*, 169, 443–452.
- Teicher, M.H., Andersen, S.L., Polcari, A., Anderson, C.M., Navalta, C.P., & Kim, D.M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 33–44.

- Teicher, M.H., & Samson, J.A. (2016). Annual research review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *57*(3), 241–266.
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., De Ruiter, M.B., Van Balkom, A.J., Smit, J.H., & Veltman, D.J. (2010). Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*, 1636–1644.
- Thompson-Booth, C., Viding, E., Mayes, L.C., Rutherford, H.J.V., Hodsoll, S., & McCrory, E.J. (2014). Here's looking at you, kid: Attention to infant emotional faces in mothers and non-mothers. *Developmental Science*, *17*(1), 35–46.
- Thordardottir, E.B., Valdimarsdottir, U.A., Hansdottir, I., Resnick, H., Shipherd, J.C., & Gudmundsdottir, B. (2015). Posttraumatic stress and other health consequences of catastrophic avalanches: A 16-year follow-up of survivors. *Journal of Anxiety Disorders*, *32*, 103–111.
- Tolin, D.F., & Foa, E.B. (2008). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *5*, 537–585.
- Twardosz, S., & Lutzker, J.R. (2010). Child maltreatment and the developing brain: A review of neuroscience perspectives. *Aggression and Violent Behavior*, *15*(1), 59–68.
- Van Beest, I., & Williams, K.D. (2006). When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *Journal of Personality and Social Psychology*, *91*(5), 918–928.
- Van Berkel, S.R., Prevoo, M.J.L., Linting, M., Pannebakker, F.D., & Alink, L.R.A. (2020). Prevalence of child maltreatment in the Netherlands: An update and cross-time comparison. *Child Abuse & Neglect*, *103*.
- Van der Werff, S.J.A., Van den Berg, S.M., Pannekoek, J.N., Elzinga, B.M., & Van der Wee, N.J.A. (2013). Neuroimaging resilience to stress: A review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*(39), 1–14.
- Van Harmelen, A.L., Hauber, K., Gunther Moor, B., Spinhoven, P., Boon, A.E., Crone, E.A., & Elzinga, B.M. (2014). Childhood emotional maltreatment severity is associated with dorsal medial prefrontal cortex responsivity to social exclusion in young adults. *PLoS One*, *9*(1), e85107.
- Van Harmelen, A.-L., Van Tol, M.-J., Demenescu, L.R., Van der Wee, N.J.A., Veltman, D.J., Aleman, A., ... Elzinga, B.M. (2013). Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(4), 362–369.
- Van IJzendoorn, M.H., Bakermans-Kranenburg, M.J., Coughlan, B., & Reijman, S. (2020). Annual Research Review: Umbrella synthesis of meta-analyses on child maltreatment antecedents and interventions: differential susceptibility perspective on risk and resilience. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *61*(3), 272–290.
- Wagner, M.F., Milner, J.S., McCarthy, R.J., Crouch, J.L., McCanne, T.R., & Skowronski, J.J. (2015). Facial emotion recognition accuracy and child physical abuse: an experiment and a meta-analysis. *Psychological Violence*, *5*(2), 154–162.
- Wagh, C.E. & Koster, E.H.W. (2015). A resilience framework for promoting stable remission from depression. *Clinical Psychology Review*, *41*, 49–60.
- Weathers, F.W., Keane, T.M., & Davidson, J.R.T. (2001). Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depression and Anxiety*, *13*, 132–156.
- Whittle, S., Simmons, J.G., Hendriksma, S., Vijayakumar, N., Byrne, M.L., Dennison, M., & Allen, N.B. (2016). Childhood maltreatment, psychopathology, and the development of hippocampal subregions during adolescence. *Brain and Behavior*, *7*.
- World Health Organization (2013). Guidelines for the management of conditions specifically related to stress. Geneva, Switzerland.