

Invloed van kindermisbruik op de hersenfuncties: literatuuroverzicht

I. SIX¹, C. VAN HEERINGEN^{2, 3}

Samenvatting

De prevalentie van een psychiatrische morbiditeit – zoals een depressie – is hoog. Een psychopathologie is het gevolg van de wisselwerking tussen een individu en zijn omgeving. Kindermisbruik blijkt een grotere risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van een psychopathologie dan andere stressoren. Genetische varianten spelen daarnaast een rol in het al dan niet beschermd zijn tegen de gevolgen van kindermisbruik.

Uit de literatuur blijkt er geen evidentie te zijn voor een vermindering van het volume van de frontale cortex, de hippocampus of de amygdala bij kinderen die misbruikt werden. Er is integendeel enige evidentie voor een vergrote bilaterale hippocampus. Wel wordt er een verkleind cerebellum gezien, gerelateerd aan de start en de duur van het trauma. Op functioneel vlak vertonen ze wel defecten in remmingscontrole, auditieve en visuele aandachtsproblemen en moeilijkheden met de verwerking van faciale expressies.

Bij volwassenen blijkt er een vermindering van het volume van de frontale cortex en de hippocampus te zijn, maar niet van de amygdala. Overeenkomstig met de structurele bevindingen kunnen er defecten in remmingscontrole aangetoond worden. Daarnaast is er een verhoogd antwoord van de rechterhelft van de amygdala op bedreigende en angstige gezichten.

Kindermishandeling wordt ook geassocieerd met veranderingen in de werking van de hypothalamo-hypofysaire-adrenerge as (HHA-as) op zowel kinder- als volwassen leeftijd.

Inleiding

De lifetimeprevalentie van psychiatrische aandoeningen ligt rond 40%. In sommige bevolkingsgroepen ligt dit cijfer nog hoger door de aanwezigheid van risicofactoren, zoals familiale belasting of een voorgeschiedenis van traumatische gebeurtenissen zoals kindermisbruik. Een mogelijke verklaring hiervoor ligt in het effect van kindermisbruik op de hersenfuncties. Kindermisbruik is een grotere risicofactor voor het ontwikkelen van een psychopathologie dan andere stressoren, waarschijnlijk omdat kinderen afhankelijk

zijn van volwassenen voor hun overleving (1). De incidentie van (gerapporteerd) kindermisbruik in Vlaanderen ligt rond 6 per 1.000 kinderen per jaar. Het begrijpen van kindermishandeling als etiologische risicofactor is cruciaal voor de ontwikkeling van de wetenschap van preventie, therapie en nosologie. Om van ervaringen van kindermisbruik uiteindelijk te komen tot een psychiatrische aandoening, moet er iets veranderd zijn. Er moet een biologisch mechanisme opgetreden zijn op het niveau van de hersenen dat ervoor zorgt dat deze kinderen meer vatbaar zijn voor dergelijke aandoeningen.

De definitie van kindermisbruik volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is de volgende: „kindermisbruik of -mishandeling vormt alle vormen van fysieke en/of emotionele mishandeling, seksueel misbruik, verwaarlozing of nalatige behandeling of commerciële of andere exploitatie, resulterend in daadwerkelijke of mogelijke schade voor de gezondheid, overleving, ontwikkeling of waardigheid van het kind

¹ Student derde master geneeskunde, Universiteit Gent.

² Vakgroep psychiatrie en medische psychologie, Universiteit Gent.

³ Correspondentieadres: prof. dr. C. van Heeringen, vakgroep psychiatrie en medische psychologie, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: cornelis.vanheeringen@ugent.be

in de context van een relatie van verantwoordelijkheid, vertrouwen of macht” (2). Er is echter een gebrek aan een eenduidige wetenschappelijke definitie. Het gebrek aan geschikte onderzoeksdefinitie over misbruik en verwaarlozing is een barrière in het onderzoek naar kindermishandeling. Sommige definities richten zich op de gedragingen en de acties van de volwassenen ten aanzien van het kind, terwijl andere definities spreken van mishandeling wanneer er schade of bedreiging plaatsvindt van of wanneer er schade dreigt te zijn voor het kind. Doorgaans worden er vier grote typen van kindermishandeling onderscheiden: fysieke mishandeling, seksueel misbruik, emotionele mishandeling en verwaarlozing.

Talrijke studies hebben gekeken naar de prevalentie van kindermishandeling en haar psychische gevolgen op volwassen leeftijd. In de meeste studies wordt er gebruikgemaakt van de „Childhood Trauma Questionnaire” (CTQ) om na te gaan of en in welke mate iemand mishandeld of misbruikt geweest is in zijn jeugd. De zes Vertrouwenscentra Kindermishandeling in Vlaanderen kregen in de loop van 2011 over 59,4 kinderen per 10.000 een signaal van een concrete situatie van mishandeling of verwaarlozing, ofwel een vermoeden hiervan, alsook een totaal van 7.163 meldingen. Bij deze meldingen waren 10.188 minderjarigen betrokken (aangezien een melding over meer dan één kind kan gaan), van wie er 7.814 (76,7%) werden opgegeven voor een concrete situatie van mishandeling of verwaarlozing, ofwel een vermoeden hiervan (3).

Methodologie

Gebruikmakend van de elektronische gegevensbank *PubMed* werden er studies geïdentificeerd die kindermisbruik associëren aan hersenfuncties.

Bevindingen

Bevindingen met beeldvormend onderzoek

Met een MRI kunnen de hersenstructuren gevisualiseerd worden. Dit onderzoek laat toe om kleinere afwijkingen te zien en is zinvol bij het vermoeden van een neurologische oorzaak van een psychiatrische stoornis. Een hersenstructuur die kleiner is dan hij hoort te zijn, kan wijzen op onderontwikkeling ervan en bijgevolg op een verminderde functie en omgekeerd. Bij functionele beeldvormende onderzoeken

wordt het zuurstofniveau in het bloed gemeten, hetgeen een beeld geeft van de activiteit van bepaalde hersengebieden. Daarnaast hebben psychologen veel gestandaardiseerde testen ontwikkeld om de verschillende psychische functies betrouwbaar te meten. Van toenemend belang zijn de neuropsychologische testen die specifieke hersenfuncties meten, zoals aandacht, geheugen en taal.

Volwassenen met een aan kindermishandeling gerelateerd posttraumatisch stresssyndroom (PTSS) hebben kleinere cerebrale volumes. Er is tevens een positieve correlatie met de leeftijd waarop het trauma startte en een negatieve correlatie met de duur van de mishandeling. Kinderen die het slachtoffer waren van fysiek geweld, rapporteerden meer stressoren in academische, gedrags- en familiale domeinen. Ze hebben grotere moeilijkheden in de kind-ouderrelatie en grotere academische problemen (4).

Aangezien de prefrontale cortex (PFC) en de orbitofrontale cortex (OFC) een grote rol spelen in de functies van het mature volwassen gedrag (zoals remmingscontrole en aandacht), ontwikkelen deze hersengebieden relatief laat in het leven, wat hen vatbaar maakt voor schade gedurende de jeugd. MRI-studies geven tegenstrijdige bevindingen over het PFC-volume bij kinderen. Bij volwassenen blijkt er een vermindering te zijn in het volume van de frontale cortex (PFC en OFC). Overeenkomstig met de structurele bevindingen kunnen aan de hand van cognitieve testen defecten in remmingscontrole aangetoond worden bij volwassenen, jongeren en kinderen. Kinderen die misbruikt zijn geweest, vertonen tevens auditieve en visuele aandachtsproblemen. Bij twee functionele MRI's afgenomen bij adolescenten werd er gekeken naar remmingscontrole en blijvende aandacht. Hieruit bleek een gedaalde activiteit van de dorsolaterale PFC en een gestegen activiteit van de mediale PFC (4).

De hippocampus is een onderdeel van het limbische systeem en speelt een belangrijke rol bij leren en het geheugen. Er zijn relatief weinig studies naar het hippocampusvolume bij kinderen. Uit deze studies blijkt er weinig evidentie te bestaan voor een volumevermindering. Er is integendeel enige evidentie voor een vergrote bilaterale hippocampus. Mogelijk is er een plotse groeispurt, een soort van „litteken” ten gevolge van gestegen cortisolniveaus. Bij volwassenen is er evidentie voor een kleinere hippocampus (4). Er is dus een vertraging tussen de blootstelling aan kindermisbruik en neurobiologische veranderingen, net zoals er een vertraging wordt gezien tussen de blootstelling aan kindermisbruik en een psychopathologie.

Er werd aan misbruikte kinderen gevraagd om hun moeder te imiteren. Bij hen was er een verbetering in imitatie van baseline naar herinnering met aandacht en herinnering voor de acties zoals gemodelleerd door de experimentator. Aangezien mechanismen van hersenplasticiteit verantwoordelijk zijn voor het vastleggen van herinneringen, kan de betere prestatie gerelateerd worden aan een behoud van de plasticiteit. Verwaarloosde kinderen vertoonden een minder goede „performance”. De plasticiteit in de hersenen van verwaarloosde kinderen kan verloren gegaan zijn door een gebrek aan stimulatie, wat hen meer kwetsbaar maakt voor stress ten gevolge van armoede en verwaarlozing (5). Jonge verwaarloosde kinderen hebben daarnaast ook een grotere proportie aan negatieve valse herinneringen en minder positieve herinneringen dan jonge misbruikte kinderen. Op iets oudere leeftijd vertonen zowel misbruikte als verwaarloosde kinderen een minder grote proportie aan valse herinneringen. Mishandelde kinderen hebben significant hogere dissociatiescores op het gemiddelde dan niet-mishandelde. Dissociatie draagt bij tot een hoger inaccuraat geheugen bij niet-mishandelde kinderen, maar heeft geen invloed op de valse herinnering of de discriminatie bij de mishandelde kinderen (6).

Slechts in een functionele MRI bij volwassenen werd het werkgeheugen onderzocht. Hieruit bleek een sterk gebrekkige taakperformance. Cognitieve testen tonen echter zowel positieve als negatieve bevindingen (4).

De amygdala speelt een belangrijke rol in de emotionele verwerking, de evaluatie van bedreigende informatie, de gedragsregulatie, angstconditionering en het geheugen voor emotionele gebeurtenissen. Er werden noch bij kinderen, noch bij volwassenen significante veranderingen in het amygdalavolume gevonden (1, 7).

Er is een positief verband tussen de CTQ-scores en het antwoord van de rechterhelft van de amygdala op bedreigende en angstige gezichten bij zowel kinderen als volwassenen. Hoewel een dergelijke verhoogde reactiviteit tegenover een biologische dreiging een adaptieve respons op een aanhoudend omgevingsrisico kan zijn, kan het eveneens bijdragen tot een latente neurobiologische risicofactor voor een psychopathologie (7).

Jonge kinderen vertonen moeilijkheden met de verwerking van faciale expressies, oudere kinderen niet, wat wijst op een normalisering met de leeftijd. Deze moeilijkheden zijn ook afhankelijk van het type

mishandeling: verwaarloosde kinderen kunnen de gezichten moeilijker discrimineren, terwijl fysiek mishandelde kinderen vooral de negatieve emoties identificeren en daarop reageren (4).

Het cerebellum vormt uitgebreide verbindingen met de frontale kwabben en is een onderdeel van het fronto-cerebellaire neurale netwerk dat gedrag fijn moduleert. Een verkleind cerebellum wordt gezien bij kinderen na kindermishandeling met daarbij een correlatie met de start en de duur van het trauma (4).

Neuro-endocriene bevindingen

Verskillende systemen hebben zich ontwikkeld om een individu voor te bereiden op gebeurtenissen die hun welzijn of overleving kunnen bedreigen. Het systeem dat zich ontwikkeld heeft om de cognitieve, de emotionele en de gedragsactiviteit in respons op bedreiging en stress te helpen richten en volhouden, is de hypothalamo-hypofysaire-adrenerge as (HHA-as). De hypothalamus produceert corticotrofinvrijmakend hormoon (CRH) en arginine-vasopressine (AVP), daarna produceert de hypofyse adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en ten slotte produceert de bijnier cortisol, vaak beschouwd als het „stresshormoon”. Negatieve feedbackloops herstellen de homeostase. Deze loops worden beïnvloed door input uit de PFC en de amygdala (7).

Basale cortisolspiegels zijn nodig voor een normale neurobiologische groei en voor de steun van de metabole activiteiten, nodig voor het volgehouden functioneren. Cortisol beïnvloedt de centrale neurale processen die vervat zitten in cognitie, emotie en geheugen. Chronische hyperactiviteit van de HHA-as kan leiden tot een verlies aan hippocampusneuronen (met een verslechtering van het declaratieve en het visuele, episodische geheugen), een verminderde affectie en een verminderd cognitief functioneren (7).

De bevindingen bij mishandelde kinderen zijn gemengd (7). Mishandelde kinderen hebben vaker een laag cortisolgehalte in vergelijking met niet-mishandelde kinderen. Kinderen met een laag cortisolgehalte hebben significant hogere valse-herinneringscores en lagere discriminatiescores dan kinderen met een gematigd of een hoog cortisolgehalte (6). Een verklaring voor de verminderde basale cortisolspiegels is het optreden van stresshabituatie (7). Hypocortisolisme is een fenomeen bij mensen die chronische stress hebben ervaren, zoals voortdurende mishandeling, waarbij er een verminderde adrenocorticale

secretie of activiteit, ofwel een verbeterde negatieve feedbackremming van de HHA-as wordt waargenomen (6). Andere studies vonden dan weer een gestegen basaal cortisolgehalte. Een mogelijke verklaring voor het vinden van een gestegen basaal cortisolgehalte is dat die mishandelde kinderen gelijktijdig een stemmingsstoornis hebben, zoals een depressie, PTSS of dysthymie. Beide weerspiegelen aanpassingen van de HHA-as (7).

Seksueel misbruikte meisjes hebben lagere ACTH-niveaus. Mishandelde kinderen die nog steeds blootgesteld worden aan stress, vertonen een ACTH-hyperresponsiviteit. Deze hyperresponsiviteit is waarschijnlijk een gevolg van het heden (7).

Kindermishandeling wordt ook geassocieerd met veranderingen in de HHA-aswerking op volwassen leeftijd. Dit wordt in de hand gewerkt door bijkomende factoren, zoals een comorbide psychopathologie, genetische polymorfismen en recente stress. Er bestaat bij volwassenen met tevens stemmings- en angststoornissen een HHA-assensitisatie. Dit blijkt uit de cortisolwaarde na de afname van de „Trier Social Stress Task” (8). Bij een „corticotrofinevrijmakende factor-suppressietest” hebben mannen met een voorgeschiedenis van kindermisbruik en depressie een gestegen cortisolspiegel en falen zij in de glucocorticoidgemedieerde negatieve feedback. Bij volwassenen met een voorgeschiedenis van kindermishandeling zonder psychopathologie wordt er hypocortisolisme gezien ten gevolge van aanvankelijke hyperactiviteit van het HHA-systeem, evoluerend naar een status van chronische adrenale stresshyporeactiviteit. Of dit een risicofactor is voor het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis of net zorgt voor veerkracht, is niet geweten (7).

De rol van kwetsbaarheid

Vóór de geboorte is er een expansie van de neurale cellen en de dendrieten van de neuronen. Tijdens het eerste levensjaar worden de definitieve neuronale verbindingen gevormd. Deze zijn genetisch bepaald. Postnataal gebeurt er nog gedurende jaren myelinisatie, geassocieerd met de ontwikkeling van de functionele capaciteit van de neuronen (1). Stimuli zorgen ervoor dat het centrale zenuwstelsel zal rijpen. Bepaalde stimuli zorgen ervoor dat bepaalde zaken minder en meer ontwikkelen. Stimuli bepalen niet enkel de structuur, maar ook de functies van de hersenen. Onderbrekingen van de myelinisatie zorgen voor

remming in de volledige ontwikkeling van de cognitieve, de motorische en de sensorische functies (9). Er blijken specifieke perioden in de ontwikkeling te zijn die veel kwetsbaarder zijn voor de negatieve effecten van blootstelling aan kindermishandeling (1).

De literatuur heeft zich voornamelijk gericht op de problemen afkomstig van mishandeling, zonder veel belang te hechten aan de discrepanties in individuele kwetsbaarheid. Deze zijn te verklaren door genetische factoren: er zijn geen genen die coderen voor PTSS, depressie of antisociaal gedrag (9). Er zijn wel genetische varianten die elk een kleine verhoging toevoegen aan de waarschijnlijkheid dat iemand beschermd is tegen een psychiatrische uitkomst of er een zal ontwikkelen. Deze genetische varianten beïnvloeden immers de functie van verschillende hersen- of hormooncircuits. Voorbeelden van gevonden genvarianten die de veerkracht of de kwetsbaarheid beïnvloeden, zijn genen die coderen voor monoamineoxidase A (MAO-A), „brain-derived neurotrophic factor” (BDNF), „serotonin transporter protein” (5-HTT) en „catechol-O-methyltransferase (COMT). Een biologisch gedreven voorbeschiktheid gaat in interactie met omgevingsfactoren om het fenotype van een persoon te produceren. Genotypen zijn voorspellers van zowel het risico op als de veerkracht tegen volwassen psychiatrische uitkomsten voor mensen die kindermishandeling en -misbruik overleefd hebben. De kwetsbaarheidseffecten zijn echter niet stoornisspecifiek (4).

De risico-effecten van een gen kunnen zich nooit manifesteren als dat gen niet tot expressie gebracht wordt. Er is een verschil in genexpressie los van het onderliggende DNA. RNA-transcriptie en enzymen zorgen ervoor dat men komt van genotype naar fenotype. Histonen en methylgroepen zorgen ervoor dat bepaalde delen al dan niet vertaald worden. De methylatiegraad van bepaalde genen blijkt ook een rol te spelen bij het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen. De regulatie van genexpressie wordt voorgesteld als een mogelijk moleculair mechanisme dat maladaptief of adaptief kan mediëren (4).

Gevolgen voor de praktijk

De hippocampus neemt significant toe in volume na drie tot twaalf maanden behandeling met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) bij PTSS. Er zijn geen veranderingen in volume aangetoond na het volgen van psychotherapie bij PTSS.

Een gestegen OFC-activatie en een gestegen hippocampusactiviteit tijdens het uitlokken van symptomen worden gerapporteerd na een SSRI-behandeling. Na psychotherapie wordt er in de amygdala een gedaalde activatie gevonden tijdens het uitlokken van symptomen. Tevens leidt psychotherapie tot een gestegen activiteit in de OFC (10).

Besluit

Gebaseerd op de bevindingen uit verschillende studies kan er besloten worden dat er voldoende evidentie is om uit te gaan van een invloed van kindermisbruik op verschillende hersensystemen. Verder onderzoek is echter nog nodig om de gaten in de puzzel aan te vullen. Hierbij is het belangrijk om uit te gaan van voldoende grote onderzoeksgroepen, te splitsen op subtype kindermisbruik, rekening te houden met de genetische basis van de onderzochte personen en te controleren op psychiatrische aandoeningen en het gebruik van psychofarmaca.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

The influence of child abuse on brain functions: a literature review

The prevalence of a psychiatric morbidity – like a depression – is high. A psychopathology is the consequence of the interaction between an individual and his environment. When compared to other stressors, child abuse remains a greater risk factor to develop a psychopathology. Also genetic variants play a role in the protection against the consequences of child abuse.

The literature review reveals no evidence for a reduction of the volume of the frontal cortex, the hippocampus or the amygdala in abused children. On the contrary, there is some evidence for a bilateral growth of the hippocampus. Still, a diminution of the cerebellum,

related to the start and the duration of the trauma, may occur. Functionally, defects in inhibition control, auditive and visual attention problems, as well as difficulties when processing facial expressions may occur. Neglected young children also have a greater proportion of false and less positive memories than abused young children.

Adults seem to have a reduction in the volume of the frontal cortex and the hippocampus, but the volume of the amygdala remains unchanged. According to structural findings, defects in inhibition control may be demonstrated. A higher response on threatening and fearful faces may also occur.

Maltreated children more often have low cortisol levels in comparison with non-maltreated children. Other studies found a higher basal cortisol level. Child maltreatment is also associated with changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in adulthood.

Literatuur

1. TEICHER MH, SAMSON JA. Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1114-1133.
2. CONSULTATION ON CHILD ABUSE PREVENTION, WHO REPORT, GENEVA, 1999.
3. HET KIND IN VLAANDEREN, KIND & GEZIN, BRUSSEL, 2011.
4. HART H, RUBIA K. Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 52.
5. CHEATHAM CL, LARKINA M, BAUER PJ, TOTH SL, CICCETTI D. Declarative memory in abused and neglected infants. *Adv Child Dev Behav* 2010; 38: 161-182.
6. CICCETTI D, ROGOSCH FA, HOWE ML, TOTH SL. The effects of maltreatment and neuroendocrine regulation on memory performance. *Child Dev* 2010; 81: 1504-1519.
7. McCRORY E, DE BRITO SA, VIDING E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 1079-1095.
8. ELZINGA BM, SPINHOVEN P, BERRETTY E, DE JONG P, ROELOFS K. The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in Social Anxiety Disorder: a pilot study. *Biol Psychol* 2010; 83: 1-6.
9. MESA-GRESA P, MOYA-ALBIOL L. Neurobiology of child abuse: the 'cycle of violence'. *Rev Neurol* 2011; 52: 489-503.
10. THOMAS K, DORREPAAL E, DRAIJER N, JANSMA EP, VELTMAN DJ, VAN BALKOM AJ. Can pharmacological and psychological treatment change brain structure and function in PTSD? A systematic review. *J Psychiatr Res* 2014; 50: 1-15.