

Beyond dis-ease and dis-order

Citation for published version (APA):

Marsman, A. (2021). *Beyond dis-ease and dis-order: exploring the long-lasting impact of childhood adversity in relation to mental health*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20211103vm>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211103vm](https://doi.org/10.26481/dis.20211103vm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The central aim of this dissertation was to investigate underlying mechanisms that may contribute to the emergence of mental illness, specifically focusing on the trajectory from childhood adversity to mental ill-health later in life. For this purpose, the contribution of both genetic and environmental factors in relation to mental health was explored, emphasizing the role of childhood adversity by examining its long-lasting impact at the cognitive, psychological, and psychophysiological level, as well as at the epidemiological level of transition from health to ill-health.

Chapter 1 introduced the main topic by first briefly addressing the Dutch 'Schizophrenia does not exist' campaign of which the author formed part of, followed by a short review of the perspective on (ill) health through a biomedical model and biopsychosocial model, and finally focusing on childhood adversity and its long-lasting impact on (mental) health. The introduction finished with an outline of the different studies in this dissertation and their objectives.

Chapter 2 explored the contribution of molecular genetic, familial, and environmental risk factors to the variance in level of and change in mental health in a large population-based cohort. The cohort was examined four times over a period of nine years. In a regression model, polygenic risk scores (PRS) and several measures of environmental risks (including childhood adversity) and social circumstances were included to calculate the relative contribution of each (group of) risk factor(s) at the level of and change in general mental health. Around 17% of the variance in mental health could be explained by familial and environmental factors, while only 0.4% could be explained by PRS for schizophrenia (PRS-SZ). Childhood adversity, representing an environmental factor, had the largest impact. Results were similar, but attenuated, for the model of mental health change over time.

Chapter 3 focused on the link between childhood adversity and cognition, investigating the relationship in a longitudinal study that included people with psychotic disorder, their siblings and healthy comparison subjects. The study sample was interviewed three times over a period of six years, allowing for the analyses of repeated measures of IQ as a function of childhood adversity and group. Significant differences were found in the impact of childhood adversity on IQ across the three groups. Exposure to childhood adversity was associated with a nearly 5-point reduction in IQ in healthy controls, a lesser reduction (2.58) in siblings, and no significant reduction in patients. With respect to the relationship between childhood adversity and learning abilities, childhood adversity was found

to negatively impact on the course of IQ over time for all three groups. Those with exposure to childhood adversity showed significantly less learning effects with repeated cognitive assessments than the non-exposed.

Chapter 4 and **chapter 5** explored the relationship between childhood adversity and (increased) stress sensitivity by conducting two different stress experiments. In both experiments, the first a memory task using a cognitive stressor (**chapter 4**), the second a habituation task using a series of electrical painful stimuli (**chapter 5**), it was investigated how adverse childhood experiences (ACE) may impact electromyography (EMG) activity of the trapezius muscle. To investigate the role of predictability in the experiment, both study protocols included an identical session six months after the first session. For both tasks, a significant session effect was found (i.e., decreased EMG reactivity during the second session compared to the first), likely due to a reduction in unpredictability during the second session. Additionally, with respect to the influence of childhood adversity, a moderating effect of ACE on stress-induced EMG activity was observed: higher ACE scores resulted in greater EMG reactivity. Finally, a dose-response relationship was found, demonstrating that participants with higher ACE scores showed increased EMG reactivity relative to those with lower ACE scores.

In addition to examining the association between ACE and stress-related muscle reactivity, **chapter 5** moreover examined the impact of ACE on habituation to pain. The impact of ACE was assessed at an objective level (EMG) as well as a subjective level (pain report on a numeric rating scale). With respect to the objective level, results indicated that higher ACE-scores were associated with diminished habituation, both in the short term (i.e., at the inter-stimulus-interval level) as well as in the longer term (i.e., at the stimulus number and session level) and, thus, occasioning a within-session and a between-session habituation effect. Further, NRS scores were also significantly moderated by childhood adversity, such that participants with a history of ACE, on average, reported higher NRS scores relative to those without a history of ACE. In addition, over the course of 25 stimuli, the scores of people with ACE did not decrease as much as for the non-ACE group.

Chapter 6 summarized and discussed the main findings of this dissertation, followed by several in-depth considerations and two proposed models to illustrate how childhood adversity may affect the relationship between mental and physical health in general, and the association between childhood adversity and mental health more specifically. Finally, based on both the work presented in this dissertation, as well as on the lived experience of the author, a number of recommendations were offered for future research and clinical practice.



In conclusion, this dissertation supports the notion that childhood adversity does not directly impact on health and well-being, but involves an indirect, mediating and/or moderating effect. Hence, the impact of childhood adversity on mental health is thought to operate through various different biopsychosocial pathways, possibly involving a central pathway of heightened sensitivity to stress and increased stress reactivity. Additionally, the body - and all the biological processes it embodies - is thought to play a fundamental role that requires further understanding, addressing, and acknowledging.

SAMENVATTING

Beyond dis-ease and dis-order: een exploratie van de lange termijn gevolgen van ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd in relatie tot mentale gezondheid

In dit proefschrift zijn onderliggende mechanismen onderzocht die mogelijk een rol spelen in het ontstaan van psychische problemen, met een specifieke focus op de relatie tussen ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd (*adverse childhood experiences, ACE*) en psychische problemen in het latere leven. Van zowel genetische- als omgevingsfactoren is onderzocht welke bijdrage zij leveren aan mentale gezondheid. De nadruk werd gelegd op de rol van ACE door de lange termijn impact ervan te onderzoeken op cognitief, psychologisch en psychofysiologisch niveau, als ook op epidemiologisch niveau, door te kijken naar de overgang van gezondheid naar ziekte.

Hoofdstuk 1 introduceerde het centrale thema door eerst kort in te gaan op de 'Schizofrenie bestaat niet' campagne waar de auteur deel van uitmaakte, gevolgd door een korte beschrijving van het perspectief op gezondheid en ziekte vanuit een biomedisch en biopsychosociaal model, en richtte zich tenslotte op ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd en de langdurige gevolgen ervan op de (mentale) gezondheid. De inleiding werd afgesloten met een overzicht van de verschillende studies die in dit proefschrift zijn opgenomen en hun doelstellingen.

Hoofdstuk 2 onderzocht de impact van genetische, familiale en omgevingsrisicofactoren op zowel het niveau van, als de verandering in, mentale gezondheid. Het onderzoek werd verricht onder een grote groep van de algemene Nederlandse bevolking, die gedurende negen jaar vier keer werd geïnterviewd. In een regressiemodel werden polygene risicoscores (PRS) en verschillende maten van omgevingsrisico's (inclusief ACE) en sociale omstandigheden opgenomen om de relatieve bijdrage van elke (groep van) risicofactor(en) op het niveau van, en verandering in, algemene mentale gezondheid te berekenen. Ongeveer 17% van de variantie in mentale gezondheid kon worden verklaard door familiale en omgevingsfactoren, terwijl slechts 0,4% kon worden verklaard door PRS voor schizofrenie (PRS-SZ). Ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd, een omgevingsfactor, had de grootste impact. Voor het model van veranderingen in de mentale gezondheid in de loop van de tijd waren de resultaten vergelijkbaar, maar zwakker.

Hoofdstuk 3 richtte zich op het verband tussen ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd en cognitie. Dit verband werd onderzocht in een longitudinaal onderzoek onder mensen met een psychotische stoornis, hun broers en zussen en gezonde controles. De onderzoekspopulatie werd gedurende zes jaar drie keer geïnterviewd. Er werden



significante verschillen gevonden qua impact van ACE op IQ tussen de drie groepen. Blootstelling aan ACE was geassocieerd met een afname van bijna 5 punten in IQ bij gezonde controles, een kleinere afname (2,58) bij broers en zussen en geen significante afname bij mensen met een psychotische stoornis. Met betrekking tot de relatie tussen ACE en leervermogen, bleek voor alle drie de groepen een negatieve invloed op het beloop van het IQ over de tijd. Degenen met blootstelling aan ACE vertoonden significant minder leereffecten bij herhaalde cognitieve beoordelingen dan de niet-blootgestelde personen.

Hoofdstuk 4 en **hoofdstuk 5** onderzochten de relatie tussen ACE en stressgevoeligheid door twee verschillende stressexperimenten uit te voeren. In beide experimenten, de eerste een geheugentaak waarin een cognitieve stressor werd gebruikt (**hoofdstuk 4**), de tweede een gewenningstaak waarin een reeks elektrische pijnprikkels werden aangeboden (**hoofdstuk 5**), werd onderzocht hoe ACE van invloed kan zijn op elektromyografie (EMG) activiteit van de trapeziusspier. Om de rol van voorspelbaarheid in het experiment te onderzoeken, presenteerden beide studies de resultaten van een identieke sessie zes maanden na de eerste sessie. Voor beide taken werd een significant sessie-effect gevonden (d.w.z. verminderde EMG-activiteit tijdens de tweede sessie in vergelijking met de eerste), waarschijnlijk als gevolg van toegenomen voorspelbaarheid tijdens de tweede sessie. Bovendien werd een modererend effect van ACE op stressgeïnduceerde EMG-activiteit waargenomen: hogere ACE-scores resulteerden in grotere EMG-activiteit. Ten slotte werd een dosis-responsrelatie gevonden: deelnemers met hogere ACE-scores vertoonden verhoogde EMG-activiteit in vergelijking met degenen met lagere ACE-scores.

Naast het onderzoeken van de associatie tussen ACE en stress-gerelateerde spierreactiviteit, onderzocht **hoofdstuk 5** bovendien de impact van ACE op gewenning aan pijn. De impact van ACE werd zowel op objectief niveau (EMG) als op subjectief niveau (pijnscore op een numerieke beoordelingsschaal) onderzocht. Op EMG-niveau lieten de resultaten zien dat hogere ACE-scores geassocieerd zijn met verminderde gewenning, zowel op de korte termijn (d.w.z. op het inter-stimulus-intervalniveau) als op de langere termijn (d.w.z. op het stimulusnummer- en sessieniveau). Op het subjectieve niveau van pijnscores werd eveneens een modererend effect van ACE aangetoond: mensen met een voorgeschiedenis van ingrijpende ervaringen rapporteerden gemiddeld hogere pijnscores in vergelijking met degenen zonder ACE. Daarnaast daalden de pijnscores gedurende het experiment bij mensen met ACE minder dan voor de niet-ACE-groep.

Hoofdstuk 6 beschreef de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, gevolgd door een aantal diepgaande overwegingen en twee voorgestelde modellen om te illustreren hoe ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd de relatie tussen mentale en fysieke gezondheid in het algemeen kunnen beïnvloeden, en meer specifiek de relatie tussen ingrijpende gebeurtenissen en mentale gezondheid. Ten slotte werden, op basis van zowel de studies die in dit proefschrift zijn gepresenteerd als de eigen ervaring van de auteur, een aantal aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk.

Concluderend ondersteunt dit proefschrift het idee dat ingrijpende gebeurtenissen in de jeugd niet een direct effect hebben op gezondheid en welzijn, maar eerder een indirect, mediërend en/of modererend effect. Verondersteld wordt dat de impact van ingrijpende gebeurtenissen op de mentale gezondheid via verschillende biopsychosociale paden verloopt, waarbij verhoogde gevoeligheid voor stress en verhoogde stressreactiviteit mogelijk centrale mechanismen vormen. Tevens wordt verondersteld dat het lichaam - en alle biologische processen die het belichaamt - een fundamentele rol speelt die verdere adressering, verkenning en erkenning vereist.