

<http://hdl.handle.net/1765/135545>



## Summary



## SUMMARY

It is well known that family disruption including poor family functioning or conflict, parental separation, parental anxiety/depression, and different forms of parenting are associated with long-term child emotional and behavioral problems, and with lower cognitive abilities and poorer school performance. However, it is unclear in which periods children are vulnerable and in what sequence family events impact them most, and who is most likely to be affected. In the current thesis, we examined associations of family disruption from pregnancy onward with child neurodevelopment and well-being.

In **Chapter 2**, we examined associations of family conflict from pregnancy onward and child problem behavior up to preadolescence according to maternal and paternal ratings. This is illustrated furthermore by using a four-way decomposition approach yielded evidence prenatal family conflict increased the children's vulnerability to the harmful effect of parental separation. The additive interaction between prenatal family conflict and separation lend support to the idea that consequences of parental conflict and separation on child maladjustment often occur only when multiple links in the chain fails simultaneously. Such findings also suggest that, if parental separation occurs in families with low levels of conflict, parental separation does not increase child problem behavior. Moreover, sensitivity analyses testing for unobserved confounding underscores these conclusions; the direct effect increased, whereas the indirect effect decreased. Finally, bidirectional findings suggest that child problem behavior influences persistence of family conflict.

**Chapter 2.1.** describes associations of maternal and paternal reported poor family functioning and parental separation with child school achievement at age 12 while carefully controlling for indicators of innate cognitive ability of mothers. These analyses showed that the associations of pre- and postnatal poor family adjustment and parental separation with child school achievement were independent and each explained by childhood non-verbal IQ at age 6 years. By carrying out mediation analysis, we illustrated that child attention problems independent of IQ mediated the associations of both poor family functioning and parental separation with lower school achievement. Collectively, our findings indicate that in children exposed to early family disruption, a less optimal cognitive ability impacts school achievement later in childhood.

Next to the insights into child school achievement, in **Chapter 2.2.** we found that the association of parental education (either early or mid-childhood) and school achievement at age 12 is explained by early non-verbal IQ at age 6. Further, parental education is also related to offspring school achievement through parenting practices, family

routines in early and mid-childhood mediated the relation between parental education and the child's school achievement.

In **Chapter 3**, with separate measures of maternal and paternal psychopathology as well as with separate ratings of child problem behavior by mothers and fathers, we were able to show that only within-rater bidirectional associations of parent and offspring psychopathology can be consistently detected, with no difference between mothers and fathers. Importantly, child psychopathology was hardly associated with parental psychopathology. We found no evidence for cross-rater child-to-parent associations was found suggesting that the within-rater child-to-parent associations reflect shared method variance. To further highlight the processes between experience and development, we carried out autoregressive cross-lagged model. We observed repeated support for a between-person association, such that children who were exposed to parental psychopathology, on average, tended to show more internalizing and externalizing problems than were children who were exposed less problems. Further, within-person change accounted for a part of the variance observed.

In **Chapter 4**, results are based on the prospective-longitudinal, community-representative Great Smoky Mountains Study of 1,420 participants. We investigated the associations of childhood loneliness and long-term disruption in mental health that extends into adulthood. Our findings suggest that loneliness is a transient dysphoric state that affects current health and has the potential to compromise emotional health long-term. Childhood adversities did not meaningfully change the observed associations. In contrast, we found no evidence for an association of children experienced loneliness with substance use disorder.

In **Chapter 5**, we report our findings investigating a neuroimaging follow-up study of the relationship between poor family functioning from pregnancy onward with preadolescent brain development and whether this underlies emotional and behavioral problems. We were able to show that prenatal maternal-reported poor family functioning is associated with smaller hippocampal and occipital lobe volumes in preadolescents. In contrast, no such association was found for poor family functioning reported later in childhood, i.e., at ages 6 and 10. Importantly, after adjusting for prior child problem behavior at age 1.5 years, the association of maternal-reported poor family functioning during pregnancy with preadolescent problem behavior was partially mediated by hippocampal volumes. Upon analyzing combined maternal and paternal functioning, we observed similar results; however, maternal-reports poor family functioning largely drove the associations.

In the following **Chapter 5.1**, we reported results that investigated whether more positive early-life family functioning would be associated with more global white matter microstructure, after extensive adjustment for baseline confounders. We observed that higher levels of prenatal family functioning were associated with greater white matter microstructure in preadolescent children. Further, we found no evidence suggesting an association between mid-childhood healthy family functioning and brain morphology outcomes. We concluded that children exposed to parental healthy family functioning may impact neurodevelopmental advantages throughout childhood.

In **Chapter 6**, we examined associations of prenatal and early childhood parental hostility would be associated with difference in maternal, paternal and child brain structures if analyzed in together, i.e. as triads. We found that prenatal parental hostility is associated with smaller volumes of total gray matter, white matter, and the hippocampus in children, suggesting that parental psychopathology may have long-lasting neurodevelopmental correlates in children. Maternal and paternal hostility were each associated with differences in his or her own brain morphology as well as his or her partner's total white and gray matter, hippocampus and amygdala volumes. The association of parental hostility during pregnancy and child aggressive behavior was partially mediated by the child's as well as maternal hippocampal volumes. Our findings suggest that hostility of a parent negatively relates to different family subsystems.

Finally, **Chapter 7** discusses overall findings presented in this thesis, methodological considerations, clinical and public health implications, as well as provide directions for future research. From this thesis, we conclude that prenatal and childhood family disruption result in neurodevelopmental vulnerability to develop emotional, behavioral, and cognitive problems.



## SAMENVATTING

Het is algemeen bekend dat een ontwrichte gezinssituatie, zoals slecht functioneren in het gezin, conflict, echtscheiding van ouders, angst en depressie van ouders en bepaalde vormen van ouderschap, geassocieerd zijn met langdurige problemen bij het kind, waaronder emotionele en gedragsproblemen, een slechter cognitief functioneren en slechtere schoolprestaties. Het is echter onduidelijk in welke ontwikkelingsfase kinderen kwetsbaar zijn hiervoor, in welke volgorde familiegebeurtenissen de meeste impact hebben, en wie de grootste kans heeft op zulke problemen. In dit proefschrift verkennen we de associaties tussen gezinsontwrichting vanaf de zwangerschap en de hersenontwikkeling van het welzijn van het kind.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de associaties tussen familieconflict sinds de zwangerschap en door moeder en vader gerapporteerd probleemgedrag van kinderen tot aan adolescentie. Dit is verder geïllustreerd door het gebruik van een vierwegsdecompositie, welke suggereerde dat prenataal familieconflict leidt tot een toegenomen kwetsbaarheid van het kind voor de gevolgen van een echtscheiding van de ouders. De additieve interactie tussen prenataal familieconflict en echtscheiding suggereert dat het kind zich vaak alleen slechter aanpast aan ouderlijk conflict en echtscheiding als meerdere schakels in de keten tegelijkertijd falen. Zulke bevindingen suggereren dat ouderlijke echtscheiding niet het probleemgedrag van het kind verhogen als de echtscheiding plaatsvindt in een gezin met weinig conflict. Dit werd verder ondersteund door sensitiveitsanalyses waarbij de ongeobserveerde confounding werd getest; het directe effect nam toe, terwijl het indirecte effect afnam. Tot slot suggereerden bidirectionele bevindingen dat probleemgedrag van het kind invloed heeft op de persistentie van gezinsconflicten.

**Hoofdstuk 2.1** beschrijft de associaties van de door moeder en vader gerapporteerde slechte familie functioneren en ouderlijke scheiding met de schoolprestaties van het kind op 12-jarige leeftijd, waarbij zorgvuldig gecorrigeerd werd voor de indicatoren van het intrinsieke cognitieve vermogen van de moeders. Deze analyses lieten zien dat de associaties van slechte pre- en postnataal familieaanpassingen en echtscheidingen met de schoolprestaties van het kind onafhankelijk van elkaar zijn, en dat ze worden verklaard door het non-verbale IQ bij 6 jaar oud. Via een mediatieanalyse illustreerden we dat aandachtsproblemen bij het kind onafhankelijk van IQ deze associaties mediëren. Samengevat suggereren onze bevindingen dat in kinderen uit gezinnen met vroege gezinsontwrichting een lager cognitief vermogen impact heeft op schoolprestaties later in de kindertijd.

In **hoofdstuk 2.2** tonen we verder aan dat de associatie tussen het opleidingsniveau van de ouders en schoolprestaties van het kind bij 12 jaar wordt verklaard door non-verbaal

IQ op 6-jarige leeftijd. Deze associatie werd gemedieerd door opvoedpraktijken en gezinsroutines in de vroege en midden-kindertijd.

In **hoofdstuk 3** gebruikten we aparte maten voor psychopathologie van de moeders en vaders, en voor moeder en vader gerapporteerd probleemgedrag van het kind om aan te tonen dat bidirectionele associaties tussen psychopathologie van ouder en kind consistent kunnen worden gedetecteerd als de data van dezelfde ouder kwam, zonder verschil tussen data van de vaders en moeders. Het niveau van psychopathologie van het kind was echter amper geassocieerd met psychopathologie in de ouders. Ook vonden we geen associaties tussen ouderlijke psychopathologie en psychopathologie van het kind als gerapporteerd door de andere ouder. Dit suggereert dat de metingen van de psychopathologie van het kind gekleurd worden door de psychopathologie van de ouder van wie de meting komt. Ook hebben we de analyses uitgevoerd met verdere herhalingen van alle metingen, waarbij we dezelfde patronen vonden.

**Hoofdstuk 4** is uitgevoerd in 1420 deelnemers van de prospectieve, longitudinale, populatie-representatieve Great Smoky Mountains Study. We onderzochten de associatie tussen eenzaamheid tijdens de kindertijd en langdurige verstoring van de mentale gezondheid tot in de volwassenheid. Hier vonden we dat eenzaamheid een tijdelijke dysforische staat is die de huidige mentale gezondheid beïnvloedt en dus kan leiden tot emotionele problemen op de lange termijn. De aanwezigheid van tegenslagen tijdens de kindertijd had weinig invloed op deze associatie. Daarentegen vonden we geen associatie tussen eenzaamheid tijdens de kindertijd en stoornissen gerelateerd aan middelenmisbruik.

In **hoofdstuk 5** rapporteren we onze bevindingen van een hersenscanstudie naar de associatie tussen slecht familiefunctioneren sinds de zwangerschap en hersenontwikkeling van het schoolgaande kind, en of deze associatie ten grondslag ligt aan emotionele en gedragsproblemen. We toonden aan dat slecht familiefunctioneren als gerapporteerd tijdens de zwangerschap geassocieerd is met kleinere volumes van de hippocampus en de occipitale kwab in de kinderen. We vonden dergelijke associaties niet voor slecht gezinsfunctioneren zoals gerapporteerd in latere fasen van de kindertijd, namelijk bij 6 en 10 jaar. Interessant genoeg vonden we ook, nadat gecorrigeerd was voor probleemgedrag van het kind bij 1,5 jaar, dat de associatie tussen slecht prenataal familiefunctioneren en later probleemgedrag van het kind gemedieerd werd door het hippocampale volume. We vonden vergelijkbare resultaten als het functioneren gerapporteerd door beide ouders werd gecombineerd, hoewel de moeder gerapporteerde maat het meeste invloed had.

In **hoofdstuk 5.1** onderzochten we of familiefunctioneren tijdens de kindertijd samenhang met de witte stof in de hersenen. We vonden dat beter prenataal familiefunctione-



ren samenhang met betere indicatoren van de witte stof in schoolgaande kinderen. Dit vonden we niet voor familiefunctioneren tijdens latere fases van de kindertijd. Hieruit concluderen we dus dat ouderlijk familiefunctioneren impact heeft op de hersenontwikkeling tijdens de kindertijd.

In **hoofdstuk 6** verkenden we de associaties tussen pre- en postnatale ouderlijke hostiliteit en de hersenstructuren van kind, moeder en vader. De analyses werden uitgevoerd op de triades, dus op het kind en de ouders in hetzelfde statistische model. We vonden dat prenatale ouderlijke hostiliteit samenhang met kleinere volumes van de totale grijze stof, de totale witte stof en de hippocampus van het kind, wat suggereert dat ouderlijke psychopathologie samenhangt met de hersenontwikkeling van het kind. Hostiliteit van de moeder en vader hingen samen met hun eigen hersenstructuur en met die van hun partner, gekeken naar grijze stof, witte stof, de hippocampus en de amygdala. Verder toonden we aan dat de associatie tussen prenatale ouderlijke hostiliteit en later agressief gedrag van het kind werd gemedieerd door de hippocampale volumes van het kind en van de moeder. Samengevat toont dit aan dat ouderlijke hostiliteit negatieve invloeden heeft op verschillende subsystemen van het gezin.

Ten slotte bespreekt **hoofdstuk 7** de algemene bevindingen van dit proefschrift, de methodologische afwegingen, de implicaties voor klinische zorg en de volksgezondheid, en richtingen voor verder onderzoek. Uit al dit werk concluderen we dat verstoringen in het gezin – zowel prenataal als tijdens de kindertijd – leiden tot kwetsbaarheden in de hersenontwikkeling die kunnen leiden tot emotionele, cognitieve en gedragsproblemen.