

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45136> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Werff, S.J.A. van der

**Title:** The stressed brain - discovering the neural pathways to risk and resilience

**Issue Date:** 2017-01-10





# Appendix

Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Dankwoord

## Nederlandse samenvatting

Het menselijk lichaam is erop ingericht om zich aan te kunnen passen aan uitdagende situaties. Toch kunnen sommige ervaringen zo heftig zijn dat ze kunnen leiden tot verstoringen in gedrag en geestelijk en lichamelijk functioneren. Uit het feit dat niet alle mensen eenzelfde reactie vertonen als gevolg van een hevig stressvolle ervaring kunnen we afleiden dat er een mate van intra-individuele variatie bestaat. Neuroimaging technieken kunnen helpen om de karakteristieken van hersenstructuur en functie die gerelateerd zijn aan kwetsbaarheid en veerkracht voor ernstige stress in kaart te brengen.

Voor het in dit proefschrift gerapporteerde onderzoek zijn de volgende neuroimaging modaliteiten gebruikt om de karakteristieken van het brein gerelateerd aan (dis)functie na blootstelling aan hevige stress te bestuderen: 'Voxel-based morphometry (VBM)' is gebruikt om grijze stof volumes te bestuderen, 'diffusion tensor imaging (DTI)' is gebruikt om de integriteit van witte stof banen te bestuderen en resting-state functionele mri (rs-fMRI) is gebruikt om functionele connectiviteit te bestuderen. Om de effecten van hypercortisolisme en heftige stress op het brein te onderzoeken hebben we zowel mensen bestudeerd die in het verleden de ziekte van Cushing's hebben gehad als mensen die in de kindertijd emotionele mishandeling hebben meegemaakt. Daarnaast hebben de karakteristieken van het brein gerelateerd aan veerkracht onderzocht binnen de Nederlandse politie en in een groep mensen die in hun kindertijd regelmatig blootgesteld zijn aan mishandeling.

### **Blootstelling aan extreme stress, hersenstructuur en hersenfunctie**

Mensen die in de kindertijd regelmatig slachtoffer zijn geweest van emotionele mishandeling hebben een verhoogde kans op de ontwikkeling van psychopathologie tijdens de volwassenheid. In hoofdstuk 2 worden de resting-state functionele connectiviteit karakteristieken van volwassenen die in hun kindertijd regelmatig emotionele mishandeling hebben meegemaakt (CEM) bestudeert. Daarvoor is gekozen voor een seed-based correlatieve benadering. Deze benadering brengt de functionele connectiviteit van een a priori gekozen gebied (de seed) met de rest van het brein in kaart. De seeds in dit hoofdstuk zijn zo gekozen dat ze vier de functionele connectiviteit van vier netwerken in kaart brengen: 'het limbische netwerk', 'het salience netwerk', 'het default mode netwerk', en een netwerk dat gebaseerd is op eerdere vondsten in structurele verandering. De sterkte van de connectiviteit van de netwerken met de rest van het brein is in dit hoofdstuk vergeleken tussen twee groepen bestaande uit volwassenen met en zonder blootstelling aan herhaaldelijk emotionele mishandeling in de kindertijd. Beide

groepen bestonden uit 44 mensen. We vonden verminderde connectiviteit tussen het limbische netwerk en de bilaterale precuneus en bilaterale occipitale cortex in de CEM groep. Daarnaast vonden we toegenomen connectiviteit tussen het limbische netwerk en de linker putamen en de linker hippocampus. Connectiviteit van het salience netwerk en een gebied met de angular cortex en de precuneus was afgenomen binnen de CEM groep vergeleken met de controle groep, daarnaast was de connectiviteit met de mediale prefrontale cortex afgenomen. We vonden geen verschillen tussen de groepen in resting-state functionele connectiviteit van het default mode netwerk en het netwerk gebaseerd op eerdere bevindingen in hersenstructuur.

De ziekte van Cushing wordt gekenmerkt door een tumor op de hypofyse die dit hersendeel stimuleert tot de afgifte van ACTH. ACTH op zijn beurt stimuleert de bijnieren tot de afgifte van cortisol (het stresshormoon). Hierdoor hebben mensen met deze ziekte constant hoge niveaus van cortisol in hun lichaam. Dit gaat gepaard met een reeks van fysieke, maar ook psychische klachten. De behandeling van de ziekte van Cushing bestaat uit de verwijdering van de tumor door middel van een operatie, waarna de HPA as (het stresssysteem) weer in balans gebracht wordt. In sommige gevallen gebeurt dit natuurlijk, en in sommige gevallen wordt de balans herstelt door middel van supplementen. Alhoewel de fysieke en psychische klachten afnemen, blijven veel patiënten kampen met klachten als depressie, angst en apathie. Onze hypothese was dat dit zou kunnen komen doordat hersenstructuur en functie persistent verandert zijn onder invloed van de langdurige blootstelling aan hoge niveaus van cortisol (hypercortisolisme)

In hoofdstuk 3 worden de effecten van langdurige blootstelling aan hoge niveaus van cortisol op het brein onderzocht. We hebben hiervoor MRI scans gemaakt van 25 mensen die langere tijd in remissie zijn van de ziekte van Cushing en 25 controles die overeenkwamen wat betreft leeftijd, geslacht en niveau van opleiding. Vergeleken met de controle groep vonden we in de patiënten groep afgenomen grijze stof volumes in de anterior cingulate cortex en toegenomen grijze stof volumes in de linker cerebellum, maar konden deze veranderingen in structuur niet relateren aan gedrag of cognitie.

Binnen dezelfde patiëntengroep wordt de structurele connectiviteit (of witte stof integriteit) onderzocht in hoofdstuk 4. We vonden verminderde witte stof integriteit in alle gebieden waarover we hypothesen hadden (de uncinate fasciculus, de cingulum, en het corpus callosum). Daarnaast vonden we een relatie tussen

depressie scores binnen de patiëntengroep en witte stof integriteit van de linker uncinata fasciculus. Deze bevindingen werden in een ander perspectief gezet door de resultaten van de exploratieve analyse op het gehele brein. Met deze analyse vonden we dat de afgenomen witte stof integriteit niet beperkt was tot de eerder gevonden gebieden, maar dat de witte stof integriteit afgenomen was door het gehele brein. Deze bevinding is later gerepliceerd door Pires et al. (2015).

Hoofdstuk 5 beschrijft de karakteristieken van resting-state functionele connectiviteit van de patiënten waarbij de ziekte van Cushing langere tijd in remissie is. Eerst zijn door de data gedreven onafhankelijke componenten geïdentificeerd, waarbij er drie netwerken zijn geselecteerd voor onze resting-state functionele connectiviteit analyses: het limbische netwerk, het default mode netwerk, en het executieve controle netwerk. Binnen de patiëntengroep vonden we toegenomen connectiviteit tussen het limbische netwerk en de subgenuale gedeelte van de anterior cingulate cortex. Daarnaast vonden toegenomen connectiviteit tussen het default mode netwerk en de linker laterale occipitale cortex.

Deze studies laten zien dat stress veroorzaakt door zowel externe factoren (emotionele mishandeling tijdens de kindertijd), als door interne factoren (de ziekte van Cushing) de structuur en functie van het brein voor langere tijd kunnen veranderen en dit zou een verklaring kunnen zijn voor de toegenomen kwetsbaarheid voor psychische problematiek binnen de mensen die in het verleden slachtoffer zijn geweest van emotionele mishandeling, en de patiënten met de ziekte van Cushing in remissie.

### **Veerkracht voor extreme stress, hersenstructuur en hersenfunctie**

Hoofdstuk 6 is een review waarin beschreven staat wat we wisten over veerkracht en hoe dit geregeld is in het brein toen we begonnen aan ons onderzoek in 2011. Locaties die met veerkracht in verband werden gebracht waren de hippocampus, de amygdala, de anterior cingulate cortex en de prefrontale cortex. De meeste studies gebruikten een design waarbij mensen die blootgesteld waren aan trauma opgedeeld waren in twee groepen die onderling vergeleken werden: een groep met PTSD en een groep zonder PTSD. Eén van de belangrijkste conclusies uit deze review was dat door dit design de meeste studies niet ingericht waren om de karakteristieken van PTSD, veerkracht en trauma exposure te ontvlechten. We beschrijven daarom een aantal suggesties voor designs die ons wel in staat stellen om de karakteristieken te ontvlechten, zoals een longitudinale studies, en een driegroeps design waarbij een controle groep bestaande uit mensen zonder trauma blootstelling en zonder PTSD wordt toegevoegd aan het klassieke design.

In hoofdstuk 7 gebruiken we het door ons voorgestelde drie-groeps design om resting-state functionele connectiviteit van veerkracht te onderzoeken binnen een groep mensen die tijdens de kindertijd mishandeld zijn. We vergelijken hierbij drie groepen: mensen die tijdens de kindertijd mishandeld zijn en geen psychiatrische stoornissen hebben ontwikkeld in het latere leven (de veerkrachtige groep); mensen die tijdens de kindertijd mishandeld zijn en wel een psychiatrische stoornis hebben ontwikkeld in het latere leven (de kwetsbare groep); en een gezonde controle groep zonder een verleden van mishandeling en zonder psychiatrische stoornissen. Hierbij zijn dezelfde netwerken onderzocht als in hoofdstuk 2. We vonden toegenomen connectiviteit tussen het salience netwerk en de linguale gyrus en occipitale fusiforme gyrus, specifiek voor de veerkrachtige groep ten opzichte van de andere twee groepen.

Hoofdstuk 8 beschrijft de karakteristieken van hersenstructuur en functie van veerkracht binnen Nederlandse politie agenten. Agenten zijn een zeer relevante groep om veerkracht te onderzoeken gezien het hoge aantal traumatische ervaringen waaraan ze worden blootgesteld vanwege hun beroep. In deze studie hebben we drie groepen vergeleken, alle deelnemers waren werkzaam binnen de Nederlandse politie. De veerkrachtige groep bestond uit agenten die veelvuldig blootgesteld zijn aan traumatische ervaringen, en geen psychiatrische stoornissen hadden ontwikkeld; de kwetsbare groep bestond uit agenten met veelvuldige blootstelling aan traumatische ervaringen, die wel een psychiatrische stoornis hebben ontwikkeld; de controle groep bestond uit leerlingen van de politieacademie die nog niet blootgesteld zijn aan traumatische ervaringen en die nooit een psychiatrische stoornis hadden gehad. De resultaten lieten zien dat nergens in het brein grijze stof volume specifiek was voor veerkracht. We vonden echter wel dat de witte stof integriteit van een deel van de corticopontine baan ter hoogte van de linker putamen specifiek was voor veerkracht. Post-hoc analyses wezen uit dat de toegenomen witte stof integriteit van de corticopontine baan vergezeld werd door toegenomen functionele connectiviteit tussen gebieden die door deze baan verbonden worden, namelijk de putamen en de precuneus. Daarnaast waren zowel de witte stof integriteit als de functionele connectiviteit gerelateerd aan positieve herinterpretatie als coping stijl.

Het feit dat onze resultaten zich niet bevonden in gebieden die vaak worden gerelateerd aan stress-gerelateerde psychiatrische stoornissen wijst erop dat, op het niveau van hersenstructuur en functie, veerkracht niet simpelweg het tegenovergestelde is van het hebben van klachten, maar juist gezien moet worden als een onafhankelijk construct.