

Nederlandse Samenvatting

Titel: Cognitieve Kwetsbaarheid voor Depressie: Genetische en Omgevingsinvloeden

Het onderwerp van dit proefschrift is cognitieve kwetsbaarheid voor depressie en de wisselwerking tussen genetische en omgevingsinvloeden. Jaarlijks lijdt ongeveer vijf procent van de bevolking aan depressie. Velen van hen zullen op een bepaald moment in hun leven een nieuwe episode ervaren. Het determineren van mechanismen die een individu kwetsbaar maken voor een depressie (of een herhaling ervan) blijft een uitdaging.

Vanuit een cognitief wetenschappelijk perspectief, wordt kwetsbaarheid voor depressie gekarakteriseerd door negatieve patronen van informatie verwerking. Deze patronen worden mogelijk gevormd gedurende een depressieve gemoedstoestand. Na remissie van een depressie kunnen deze patronen latent aanwezig blijven en gereactiveerd worden door stress of door milde fluctuaties in de stemming. Eén type van cognitieve kwetsbaarheid is cognitieve reactiviteit (CR): het gemak waarmee disfunctionele cognities geactiveerd kunnen worden door een (niet-pathologische) verlaagde stemming. Een ander type van cognitieve kwetsbaarheid omvat informatieverwerking biasen in aandacht, besluitvorming, herkenning van emotionele gezichtsuitdrukkingen en andere cognitieve processen die cruciaal zijn voor hoe een individu persoonlijke en sociaal relevante affectieve informatie verwerkt. Dergelijke factoren staan er bekend om een belangrijke rol te spelen in de ontwikkeling en instandhouding van een depressie. Vanwege hun specificiteit zijn deze factoren recentelijk voorgedragen als potentiële endofenotypen; liggende tussen genen en complexe fenotypen zoals depressie.

Het doel van dit proefschrift is tweeledig. In het eerste deel wordt de rol van cognitieve reactiviteit en emotionele informatie verwerking, als kwetsbaarheidsfactoren of endofenotypen van depressie, onderzocht. In het tweede deel worden de effecten van experimentele manipulaties op emotionele cognitie onderzocht.

In **Hoofdstuk 1** wordt de theoretische opzet van dit proefschrift beschreven en worden de onderzoeksvragen geïntroduceerd, die vervolgens onderzocht worden in hoofdstukken 2 t/m 6. In **Hoofdstuk 2** wordt de rol van cognitieve reactiviteit (CR) in recidiverende depressie bestudeerd binnen de context van suïcidaliteit. Suïcidale ideaties, die kunnen ontstaan als onderdeel van de negatieve denkpatronen tijdens de eerste episodens, zouden een associatie kunnen vormen met depressieve stemming, zodanig dat toekomstige stemmingsfluctuaties ook tijdens remissies van de depressie dergelijke gedachten kunnen reactiveren. Individuen die geleden hebben aan suïcidale tendensen

tijdens hun depressie werden onderzocht binnen een longitudinaal onderzoeksproject: de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst. Het CR profiel van herstelde depressieve individuen met en zonder suïcidale ideatie werd gemeten met een zelfrapportage maat van CR, de Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R), welke een aantal subschalen omvat. De resultaten tonen aan dat een geschiedenis van suïcidale ideaties geassocieerd is met een specifiek CR profiel gedurende remissie, namelijk met verhoogde hopeloosheid reactiviteit scores. Deze relatie was onafhankelijk van angststoornis comorbiditeit. Daarnaast was een geschiedenis met suïcide *poging(en)* geassocieerd met zowel hogere hopeloosheid reactiviteit als hogere agressie reactiviteit. Deze studie toont aan dat suïcidale ideaties en suïcidaal gedrag geassocieerd zijn met afzonderlijke CR patronen. Aangezien CR een potentieel behandelbare kwetsbaarheidmarker van recidiverende depressie is, heeft dit belangrijke klinische implicaties.

In **Hoofdstuk 3** wordt de status van CR als een endofenotype van depressie onderzocht. De interactie tussen genetische variatie van het serotonine transporter gen (5HTTLPR) en negatieve jeugdervaringen (een gen - omgeving interactie) werd onderzocht op CR, op het persoonlijkheidskenmerk neuroticisme, en op depressie diagnose. De bevindingen tonen aan dat deelnemers die de homozygote lage expressie genotype (*ss*) dragen, de hoogste CR hebben indien zij in hun jeugd emotionele mishandeling hebben ervaren, maar de laagste CR hebben indien dergelijke ervaringen ontbreken. Deze interactie was het sterkst op de Ruminatie subschaal van de LEIDS-R. Er werden geen significante GxE interacties gevonden voor neuroticisme of depressie diagnose en er werd geen direct effect van genotype gevonden. Het patroon van de resultaten ondersteunen eerder een differentieel gevoeligheidsgenotype dan een kwetsbaarheidsgenotype: de *ss* genotype groep had gunstiger CR scores dan de *ll* genotype groep bij afwezigheid van mishandeling.

In **Hoofdstuk 4** wordt herkenning van emotionele gezichtsuitdrukkingen onderzocht als een ander potentieel endofenotype van depressie. Biasen in de perceptie van emotionele gezichtsuitdrukkingen kan invloed hebben op sociale en emotionele adaptatie, en bijdragen aan kwetsbaarheid voor depressie. De associatie van het 5HTTLPR gen, stressvolle levensgebeurtenissen en geslacht met emotionele gezichtsperceptie werd onderzocht. Homozygote *S* deelnemers herkenden negatieve gezichtsuitdrukkingen (boosheid, verdriet, angst) bij een lagere intensiteit dan andere genotype groepen. Dit effect was duidelijker in de vrouwelijke deelnemers en in deelnemers die negatieve levensgebeurtenissen hadden ervaren. De verhoogde

gevoeligheid van het homozygote *s* genotype wordt verondersteld gerelateerd te zijn aan een verhoogd neurobiologische respons op dreiging (zoals ook wordt aangetoond in neuro-imaging studies) en daarop volgend een verhoogde kwetsbaarheid voor affectieve stoornissen.

In Deel B (Hoofdstuk 5 & 6) werden biasen in emotionele cognitie experimenteel gemanipuleerd. De meeste onderzoeken tot nu toe hebben onderzocht hoe alternatieve behandelingsbenaderingen, zoals omega-3 vetzuur supplementen, de stemming of depressieve symptomen beïnvloeden; er is echter weinig onderzoek verricht naar de cognitieve effecten. In **Hoofdstuk 5** worden de effecten van omega-3 supplementatie op depressie-gerelateerde cognitieve functies onderzocht. Vierenvijftig gezonde deelnemers werden gerandomiseerd om omega-3 supplementen of placebo gedurende 4 weken in te nemen, in een dubbelblind design. De resultaten suggereren dat de omega-3 groep minder risico-mijdende beslissingen namen dan de placebo groep. Dit gedrag werd niet vergezeld van een toename in impulsiviteit. De omega-3 groep had ook lagere scores op de controle/perfectionisme subschaal van de LEIDS-R, en rapporteerde minder vermoeidheid. Er werden geen effecten gevonden op andere cognitieve taken en op stemming.

In **Hoofdstuk 6** worden de effecten van omega-3 supplementen op cognitie en stemming onderzocht in een kwetsbaardere groep, namelijk individuen die zijn hersteld van een depressie. Eenenzeventig deelnemers die ooit een depressie hebben gehad werden gerandomiseerd om of omega-3 of placebo te slikken gedurende 4 weken in een dubbelblind design. De resultaten tonen een effect van omega-3 supplementatie op emotionele besluitvorming en op sombere stemming en gespannenheid aan. De deelnemers in de omega-3 groep hadden mogelijk ook een verminderde herkenning van angstige gezichten vergeleken met de placebo groep, maar interpretatie van dit effect werd bemoeilijkt door een leereffect op deze taak. Er werden geen effecten geobserveerd op aandachtstesten, geheugen, cognitieve reactiviteit en depressieve symptomatologie. Aangezien de neuropsychologische effecten van omega-3 vetzuren nog weinig onderzocht zijn, blijft toekomstig onderzoek in dit veld nodig.

Tenslotte, **Hoofdstuk 7** is het afsluitende hoofdstuk van dit proefschrift. Het bevat een samenvatting en integratie van de voornaamste bevindingen in de context van de theoretische opzet. In het kort, cognitieve reactiviteit is een waardevolle maat van kwetsbaarheid voor depressie. Cognitieve reactiviteit en emotionele gezichtsperceptie

vormen plausible endofenotypen van depressie, welke beïnvloed worden door gen – omgeving interacties. Sommige aspecten van cognitieve kwetsbaarheid kunnen gemodificeerd worden door omega-3 vetzuur supplementatie. In elk deel van dit proefschrift zijn methodologische overwegingen uiteengezet, klinische implicaties aan de orde gesteld en toekomstige onderzoeksrichtingen in het veld voorgesteld.

