

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32078> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Pannekoek, Nienke

Title: Using novel imaging approaches in affective disorders : beyond current models

Issue Date: 2015-03-05

Nederlandse samenvatting

Introductie

Depressie en angststoornissen vallen onder de meest voorkomende psychiatrische stoornissen. Bovendien gaan ze vaak met elkaar gepaard. Zowel depressie als angst wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcide, persoonlijk lijden en een verminderd functioneren op sociaal vlak en op werk. Dit leidt gezamenlijk tot een aanzienlijke beperking in het dagelijks leven, wat grote economische lasten tot gevolg heeft. Vaak begint een depressie of een angststoornis tijdens de adolescentie. Het ziektebeeld en de daarmee gepaard gaande beperkingen zijn des te ernstiger bij een vroegere uiting van de stoornis.

Veel patiënten met angststoornissen kampen ook met symptomen van een depressie en andersom. Als iemand beide stoornissen heeft – dan wordt van zogeheten comorbide depressie en angst gesproken – heeft dit een grotere ernst van de symptomen tot gevolg, is er minder respons op behandeling en heeft de patiënt een slechtere prognose dan wanneer iemand slechts één stoornis heeft. Comorbiditeit is zelfs een voorspeller voor suïcide. Drie angststoornissen die het meest voorkomen in combinatie met depressie, ofwel ‘major depressive disorder’ (MDD), zijn sociale angststoornis (SAS), gegeneraliseerde angststoornis (GAS) en paniekstoornis (PS).

Neuroimaging bij depressie en angst

Juist omdat depressie en angst zo regelmatig samen voorkomen, is de vraag gerezen of ze een gezamenlijke oorzaak hebben of echt aparte stoornissen zijn. Dit laatste komt overeen met het huidige classificatiesysteem. Om een beter beeld te krijgen van de neurobiologie die ten grondslag ligt aan depressie en angst, kan beeldvormend onderzoek van de hersenen (neuroimaging) worden ingezet. Met structurele ‘magnetic resonance imaging’ (MRI) kunnen anatomische eigenschappen van het brein in kaart worden gebracht. Met functionele MRI (fMRI) wordt de activiteit van en connectiviteit tussen hersengebieden gemeten. Dit kan bijvoorbeeld door de deelnemer een taakje te laten uitvoeren in de scanner, zoals het kijken naar plaatjes of het indrukken van een knop. Op die manier kan men zien welke hersengebieden er op dat moment actief zijn. Een ander voorbeeld van fMRI is zogeheten resting-state fMRI, waarbij degene in de scanner helemaal geen taakje hoeft te doen, maar slechts zo stil mogelijk moet

liggen zonder in slaap te vallen. Hierbij wordt verondersteld dat wanneer diverse hersengebieden hetzelfde activatiepatroon laten zien, deze bij hetzelfde proces betrokken zijn en dus functioneel met elkaar verbonden zijn; dan wordt gesproken van functionele connectiviteit.

Resultaten van zowel structurele als functionele neuroimaging studies hebben aangetoond dat de structuur en functie van bepaalde hersengebieden verschillen bij mensen met angst en depressie, wanneer zij worden vergeleken met de hersenen van gezonde mensen. Bij depressie worden de anterieure cingulate cortex (ACC), hippocampus, amygdala, thalamus, het cerebellum, de posterieure cingulate cortex (PCC), en de temporale en pariëtale gebieden in de cortex stelselmatig in verband gebracht met de ziekte. Als we kijken naar studies naar angststoornissen, wordt bij PS een rol toebedeeld aan de hippocampus, amygdala en de hersenstam, maar tevens worden de ACC en de PCC genoemd. Daarnaast worden andere corticale gebieden als de insula en de prefrontale cortex (PFC) gerapporteerd. Bij SAS komen de amygdala, frontale corticale gebieden en de precuneus veel naar voren. Vergeleken met andere angststoornissen zijn er bij GAS bijzonder weinig studies uitgevoerd. Het geringe aantal studies laat echter zien dat de amygdala en de PFC een rol spelen bij deze angststoornis.

Neurobiologische modellen van depressie en angst

In de afgelopen decennia is de interesse voor de neurobiologie die ten grondslag ligt aan depressie en angst enorm gegroeid, wat heeft geleid tot de ontwikkeling van enkele theorieën.

In 1997 verscheen het neurobiologische model over depressie van Helen Mayberg, waarin zij oppert dat een reeks hersengebieden en met name verstoorde verbindingen en interacties tussen cortico-limbische hersengebieden een rol spelen bij depressie. Aangezien dergelijke interacties noodzakelijk zijn voor een normale regulatie van stemming en daarmee gepaard gaande processen, veronderstelt Mayberg dat dysfunctionele interacties de veroorzaker zijn van depressieve symptomen. De drie basiselementen uit haar theorie worden gevormd door een dorsaal, ventraal en rostraal component.

Vergelijkbaar met deze theorie ontwikkelden Mary Phillips en haar collega's hun functionele neuroanatomische model van emotie-perceptie in 2003. Het model van Phillips bouwt voort op het idee dat twee

systemen, een ventraal en dorsaal systeem, verantwoordelijk zijn voor emotie-perceptie en tevens voor het tot stand brengen en reguleren van een emotionele staat. Het model brengt duidelijke patronen van structurele en functionele afwijkingen in deze systemen in verband met specifieke symptomen van psychiatrische stoornissen, waaronder MDD.

Jack Gorman ontwikkelde in 1989 een zeer invloedrijke hypothese over paniekstoornis, welke hij in 2001 in herziende vorm opnieuw uitbracht. Gorman suggereert dat paniek voortvloeit uit een abnormaal gevoelig angstnetwerk dat de amygdala, thalamus, PFC en insula omvat, alsmede de projecties van de amygdala naar de hersenstam en hypothalamus.

Tot op heden zijn er nog geen neurobiologische modellen verschenen over SAS en GAS. Dit onderstreept de noodzaak voor meer onderzoek naar en beter begrip van deze angststoornissen.

De bestaande modellen van depressie en angststoornissen gaan uit van mechanismen die afhankelijk zijn van een adequate communicatie tussen bepaalde hersengebieden, maar waarin afwijkingen zitten. Sinds het verschijnen van deze theorieën, heeft de neuroimaging een grote ontwikkeling ondergaan en zijn de onderzoekstechnieken verbeterd en aangescherpt.

Doel van dit proefschrift

Het doel van de studies in dit proefschrift was om de onderliggende neurobiologie van depressie en angst bij volwassenen en jongeren te onderzoeken met recent ontwikkelde neuroimaging technieken, en daar waar nodig fundamentele en invloedrijke modellen aan te vullen. Volwassen deelnemers kwamen uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). Jongere deelnemers waren afkomstig van de Emotional Pathways' Imaging Study in Clinical Adolescents (EPISCA).

Ondanks het belang van connectiviteitsstudies voor een beter begrip van depressie en angst, is er nog erg weinig bekend over de netwerkinteracties tussen hersengebieden bij deze stoornissen. Het doel van dit proefschrift was te onderzoeken of nieuwe imaging-technieken zoals resting-state fMRI resultaten zouden bevestigen uit eerdere studies waarbij gebruik werd gemaakt van andere imaging-modaliteiten, of dat er neurale trajecten zouden worden gevonden die betrokken zijn bij depressie en angst die nog niet eerder werden gerelateerd aan deze ziektebeelden.

De unieke resting-state eigenschappen van paniekstoornis (PS)

werden onderzocht in Hoofdstuk 2. Wij toonden aan dat resting-state functionele connectiviteit (RSFC) in het limbisch en salience netwerk afweek in een groep PS patiënten van 11 personen, die geen enkele andere psychiatrische comorbiditeit hadden, vergeleken met 11 gezonde controles. Voor het limbisch netwerk lieten PS patiënten een verhoogde RSFC zien tussen de rechter amygdala en de bilaterale precuneus en laterale occipitale cortex. Dit effect zou gelieerd kunnen zijn aan typische paniëksymptomen zoals derealisatie en depersonalisatie, waarmee het gevoel wordt bedoeld dat iemand het contact met de realiteit of zichzelf kwijt is. Deze speculaties konden echter niet worden bevestigd, aangezien wij geen associatie hebben aangetoond tussen deze verhoogde RSFC en de ernst van de symptomen. Voor het salience netwerk lieten PS patiënten een verminderde RSFC zien tussen de linker dorsale ACC (dACC) en de bilaterale polus frontalis vergeleken met gezonde controles. Tevens werd een verhoogde RSFC gevonden bij PS patiënten met de bilaterale centrale precentrale en postcentrale gyrus, de rechter supplementaire motorische cortex en de rechter ACC. Bovendien werd een verhoogde RSFC gevonden bij PS patiënten tussen de rechter dACC en de rechter superieure pariëtale lobule, laterale occipitale cortex, angulaire gyrus en de centrale operculaire cortex gevonden. Deze resultaten zouden gerelateerd kunnen zijn aan paniëksymptomen zoals een verhoogde gewaarwording van lichamelijke sensaties, of problemen met het zelfbewustzijn. Dergelijke paniëksymptomen zijn bijvoorbeeld het gevoel dat iemand gek wordt of de controle verliest.

De RSFC van 12 medicatie-naïeve SAS patiënten zonder psychiatrische comorbiditeit, vergeleken met 12 gezonde controles, werd onderzocht in Hoofdstuk 3. Voor het limbisch netwerk lieten SAS patiënten een verhoogde negatieve RSFC zien van de amygdala met de linker middel temporale gyrus, supramarginale gyrus en de laterale occipitale cortex, vergeleken met gezonde controles. Deze gebieden zijn betrokken bij het waarnemen van gezichten, en een afwijkende RSFC ervan bij SAS patiënten zou kunnen worden geïnterpreteerd als een verhoogde gevoeligheid voor gezichtsuitdrukkingen van anderen. Voor het salience netwerk werd een verhoogde positieve connectiviteit getoond in SAS patiënten tussen de bilaterale dACC en de linker precuneus en laterale occipitale cortex. Dit zou te maken kunnen hebben met een verstoord zelfbewustzijn en een tendentieuze manier van informatieverzameling bij SAS patiënten.

Hoofdstuk 4 behandelde de gedeelde en unieke RSFC kenmerken bij groepen patiënten met *alleen* MDD, patiënten met *alleen* angst, en patiënten met comorbide depressie en angst, vergeleken met gezonde controles. Door gebruik te maken van de data-gedreven zogeheten ‘independent component analysis’ methode in combinatie met ‘dual regression’, werden RSFC verschillen gevonden tussen de comorbide groep en gezonde controles. Deze verschillen werden gevonden in het limbisch netwerk, waar comorbide patiënten een verhoogde connectiviteit vertoonden in de bilaterale precuneus, intracalcarine cortex, linguale gyrus en de PCC, alsmede met de rechter precentrale gyrus, inferieure frontale gyrus en de middel frontale gyrus. Wij suggereerden dat deze afwijkende RSFC specifiek is voor een comorbide presentatie van angst en depressie en dus alleen tot uiting komt als patiënten beide stoornissen hebben, en niet met slechts één diagnose.

Onze vierde resting-state studie werd gedaan in een groep adolescenten met een klinische diagnose van depressie die nog geen enkele vorm van behandeling hadden ondergaan, en gekoppelde gezonde controles. In Hoofdstuk 5 werden de RSFC verschillen beschreven die wij tussen deze twee groepen vonden. Voor het limbisch netwerk toonden depressieve adolescenten een verhoogde RSFC tussen de linker amygdala en de rechter middel frontale gyrus, inferieure frontale gyrus, precentrale gyrus en de postcentrale gyrus. Deze bevindingen zouden gerelateerd kunnen zijn aan een verstoorde cognitieve controle van emotieverwerking bij depressie in adolescenten. Wij vonden tevens een verminderde RSFC in de depressieve groep tussen de rechter amygdala en de linker polus frontalis, de rechter ACC, paracingulate gyrus en de superieure frontale gyrus, alsmede de linker angulaire gyrus, laterale occipitale cortex en de supramarginale gyrus. Abnormale connectiviteit tussen de amygdala en de ACC is kenmerkend voor depressie en zou geassocieerd kunnen zijn met afwijkingen in emotieregulatie. Voor het salience netwerk werd een verminderde RSFC gevonden in de depressieve groep tussen de bilaterale dACC en de rechter middel frontale gyrus, polus frontalis en de inferieure frontale gyrus. Een veranderde connectiviteit tussen de dACC en prefrontale hersengebieden zou geassocieerd kunnen zijn met een tendens naar negatieve emotionele stimuli, en een verstoorde beoordeling van affectieve stimuli.

Naast de RSFC studie uit Hoofdstuk 5, werd in Hoofdstuk 6

bij dezelfde groep klinisch depressieve adolescenten ook het grijze stof volume onderzocht. Een zogeheten 'region-of-interest' VBM ('voxel-based morphometry') toonde aan dat het volume van de ACC bij de depressieve groep 14,4% kleiner was dan bij gekoppelde gezonde controles. Dit komt overeen met bevindingen in de literatuur over depressie bij volwassenen. De ACC wordt in verband gebracht met hogere cognitieve functies, en inhibitieproblemen bij de verwerking van negatieve materie zijn veelvoorkomende symptomen bij depressie. Afwijkingen in het grijze stof volume van de ACC zouden aan zulke problemen gerelateerd kunnen zijn. Het ontstaan van psychiatrische stoornissen tijdens de adolescentie wordt geassocieerd met afwijkingen in de ontwikkeling van het brein, in combinatie met psychosociale, biologische en omgevingsfactoren. Onze resultaten zouden kunnen worden geïnterpreteerd als een resultaat van een verstoorde ontwikkeling.

Paniekstoornis

In de revisie van zijn neuroanatomische hypothese van PS stelt Gorman dat paniek voortkomt uit een hypergevoelig angstnetwerk, waarin de insula, PFC, thalamus, amygdala en de projecties van de amygdala naar de hersenstam en hypothalamus zitten. Wij toonden binnen een limbisch netwerk afwijkingen aan tussen enerzijds de amygdala en anderzijds de precuneus en laterale occipitale cortex. De amygdala wordt al genoemd in het model van Gorman. De precuneus en de laterale occipitale cortex, beide posterieure gebieden, komen echter niet aan bod; de hypothese bevat helemaal geen posterieure hersengebieden.

Eveneens nieuw zijn de verschillen tussen mensen met PS en gezonde personen die we vonden in het salience netwerk. De linker en rechter dACC toonden afwijkende RSFC met frontale en occipito-pariëtale gebieden, die betrokken zijn bij processen als het verwerken van somatosensorische informatie, aandachtscontrole en zelfbewustzijn. Het salience netwerk speelt een rol bij het toekennen van relevantie aan interne en externe prikkels. Het toeschrijven van een te grote betekenis aan dergelijke stimuli past in het kader van symptomen die typisch zijn voor PS.

Uit de resultaten van onze studie bleek dat er een breder netwerk aan hersengebieden betrokken is bij PS dan wat tot nu toe in modellen beschreven staat. Dit komt overeen met de bevindingen van andere

hedendaagse neuroimaging onderzoeken, op basis waarvan recentelijk ook enige aanvullingen op de hypothese van Gorman werden voorgesteld. De nadruk die nu op de amygdala wordt gelegd in het model zou wat afgezwakt mogen worden, aangezien *niet alle* studies even sterk wijzen op de betrokkenheid van dit gebied. Tegelijkertijd lijkt de rol van corticale gebieden zoals de insula en de ACC juist te weinig onderstreept. Het is echter duidelijk dat nog veel meer onderzoek moet worden gedaan voordat een nieuw model kan worden opgesteld dat gebaseerd is op eenduidige bevindingen.

Sociale angststoornis

Omstreeks dezelfde tijd waarin onze publicatie over SAS verscheen waren andere, internationale onderzoeksgroepen eveneens bezig met resting-state fMRI onderzoek bij SAS. Dit reflecteert de behoefte naar meer aandacht voor deze stoornis. Onze resultaten komen grotendeels overeen met dergelijke studies, waarin eveneens een afwijkende functionele connectiviteit van de amygdala en ACC – en tevens andere gebieden in de cortex – bij SAS patiënten werd gerapporteerd. Met name de connectiviteit tussen de amygdala en frontale corticale gebieden is belangrijk en dit komt ook naar voren in structurele connectiviteitsstudies. Hedendaags onderzoek benadrukt dan ook de rol van meerdere hersengebieden bij emotie, door gebruik te maken van neuroimaging technieken die betrokkenheid van neurale netwerken in plaats van een enkel hersengebied aan het licht brengen.

Uit neuroimaging onderzoek komt helder naar voren dat hersengebieden die betrokken zijn bij de perceptie en verwerking van gezichten een heel grote rol spelen bij SAS. Ook cognitieve theorieën over SAS zijn gebaseerd op de gevoeligheid van patiënten voor andermans goedkeuring en angst voor een negatief oordeel. Wij denken dat het beeld dat iemand heeft van hoe anderen over hem of haar denken voor een groot deel gebaseerd is op hun gezichtsuitdrukkingen.

Hoewel er in recente jaren beduidend meer neuroimaging onderzoek naar SAS is gedaan, heeft dit tot op heden nog niet geleid tot de ontwikkeling van een neuroanatomisch model van SAS. Wellicht is deze groei echter wel een voorbode voor de totstandkoming van een dergelijk model in de nabije toekomst.

Generaliseerde angststoornis

In de hoofdstukken 2 en 3 werden de unieke resting-state eigenschappen van respectievelijk PS en SAS onderzocht. De Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) had geen deelnemers die alleen de diagnose GAS hadden, waardoor wij niet de mogelijkheid hadden om dit ziektebeeld in dit proefschrift op dezelfde manier te beschrijven zoals PS en SAS.

Depressie

In de afgelopen decennia is er steeds meer aandacht gekomen voor depressie, met daarmee ook een groeiend aantal structurele en functionele neuroimaging studies. De theorieën van zowel Mayberg als Phillips werden veelal ondersteund door dergelijk onderzoek, waarin de rol van diverse op zichzelf staande hersengebieden werd onderzocht. Afwijkingen van de hypothalamus, hypofyse, hippocampus en amygdala werden consistent gerapporteerd, alsmede prefrontale gebieden zoals de dorsolaterale en orbitofrontale cortex. Bovendien was er vooral veel aandacht voor de ACC. Onze bevinding van een kleiner grijze stof volume in dit gebied bij adolescenten met een klinische depressie bevestigt dan ook de resultaten van de meeste structurele MRI studies, waarin eveneens kleinere ACC volumes werden beschreven.

Ook onze resting-state fMRI studie in dezelfde groep depressieve jongeren toonde afwijkingen van de ACC aan. Onze bevinding van een verminderde resting-state functionele connectiviteit tussen de amygdala en de pregenuale ACC komt overeen met bestaande literatuur en met het model van Mayberg en de theorie van Phillips over emotieperceptie. Beide hypothesen veronderstellen dat dergelijke verstoringen in het ventrale systeem de basis te vormen van depressieve klachten, wat met onze resultaten nog meer draagvlak krijgt. Het is aannemelijk dat het dysfunctioneren van deze frontocingulaire gebieden bijdraagt aan belangrijke cognitieve en affectieve afwijkingen bij depressie, waarbij moet worden gedacht aan verstoorde emotieregulatie en aan rumineren: de neiging om bezig te zijn met en het uitvergroten van negatieve informatie.

Comorbide depressie en angst

Er is nog altijd een hevige discussie gaande omtrent een gezamenlijke of aparte ontstaansgeschiedenis van depressie en angststoornissen. De bestaande literatuur slaagt er nog niet in om hier een eenduidige oplossing

voor te bieden. Hoofdstuk 4 van dit proefschrift beschrijft dat RSFC van een limbisch netwerk afwijkt in patiënten die comorbide depressie en angst hebben vergeleken met gezonde personen, maar niet vergeleken met patiënten die ofwel alleen depressie, ofwel alleen angst hebben. Op basis van onze bevindingen lijkt dit effect dus uniek te zijn voor de meervoudige diagnose van zowel angst als depressie, terwijl het niet tot uiting komt op het moment bij personen die één diagnose van of angst, of depressie hebben.

Overwegingen

De longitudinale opzet van NESDA en het feit dat de studie aan drie verschillende centra wordt uitgevoerd, heeft ervoor gezorgd dat er een grote en goed omschreven groep deelnemers uit het hele land en met een breed scala aan symptomen kon worden geïnccludeerd en over een lange periode kon worden gevolgd. Ondanks deze belangrijke sterke punten zijn er ook bepaalde kanttekeningen waar rekening mee moet worden gehouden. De patiënten in de NESDA studie werden geworven via huisartspraktijken en eerstelijns GGZ-instellingen, waardoor het mogelijk is dat patiënten met zeer ernstige problematiek niet zijn geïnccludeerd. Het is eveneens mogelijk dat patiënten met de meest ernstige klachten het uitgebreide onderzoek, waarin meerdere metingen werden gedaan en vragenlijsten werden afgenomen met nog een extra twee uur durende MRI sessie en interview voor de neuroimaging studie, als te belastend zagen en daardoor niet gemotiveerd waren om mee te doen. Een eventuele beperking van het imaging protocol zou de positie van de resting-state scan kunnen zijn, welke aan het eind van het protocol werd gemaakt. Het is niet uitgesloten dat de diverse voorafgaande taak-gerelateerde functionele scans van invloed waren op de resting-state scan.

Bij de EPISCA studie was de resting-state scan aan het begin van het protocol geplaatst, om dergelijke invloeden te voorkomen. Een kanttekening die bij dit onderzoek moet worden geplaatst is de relatief beperkte grootte van de groepen.

Een groot voordeel van resting-state fMRI is dat het onderzoekers in staat stelt om naar de functionele connectiviteit van het brein te kijken zonder enige manipulatie door middel van taakjes of stimuli. Met name klinische groepen van mensen die bijvoorbeeld aan een neuropsychiatrische of neurodegeneratieve stoornis zoals dementie lijden, zijn veelal verminderd

of helemaal niet in staat om de cognitieve belasting van taken in de scanner aan te kunnen. Eén van de moeilijkheden van resting-state fMRI is het interpreteren van de resultaten. Functionele connecties tussen hersengebieden zijn correlaties en daaruit valt geen richting of oorzakelijk verband af te leiden. Deze correlaties zijn ook gevoeliger voor andere invloeden van bijvoorbeeld fysiologische ruis door ademhaling en hartslagvariabiliteit. De techniek om dergelijke invloeden zoveel mogelijk te beperken of zelfs helemaal uit te sluiten blijft echter steeds ontwikkelen en verbeteren.

Tot slot

Structurele en functionele MRI hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan een beter inzicht in de rol die bepaalde hersengebieden spelen bij depressie en angst. Het is onwaarschijnlijk dat alleen het stijgen en dalen van hersenactiviteit afdoende is om de complexe diversiteit van angst- en depressiesymptomen te verklaren. Het combineren van verschillende onderzoeksmethoden (zoals MRI, (epi)genetica, neuroendocrinologie en omgevingsstudies) kunnen de neurobiologische en pathofysiologische kennis over depressie en angst beduidend vergroten. Het uitvoeren van dergelijke complementerende multimodale studies zou een veelbelovende volgende fase zijn in neurobiologisch onderzoek bij affectieve stoornissen.