

Nederlandse Samenvatting

Waarom?

Psychische gezondheid is een essentieel deel van onze algemene gezondheid. Wereldwijd vormen psychische stoornissen in toenemende mate een uitdaging voor de algemene gezondheid. Psychische stoornissen, inclusief de depressieve stoornis, bipolaire stoornis en schizofrenie, hebben niet alleen hun uitwerking op de kwaliteit van het persoonlijke leven, maar leiden ook tot enorme sociale en economische kosten. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie vinden jaarlijks wereldwijd meer dan 800.000 zelfmoordpogingen plaats, waarvan de meeste herleid kunnen worden tot een psychische stoornis. Het hoge sterftecijfer en beperkingen in het dagelijks leven die samenhangen met psychische stoornissen, onderstrepen het belang van een nauwkeurige diagnose en effectieve behandeling van deze stoornissen.

"De hersenen zijn het orgaan van de psyche. Waar anders zou het kunnen zijn als het niet in de hersenen zou liggen?"

(Eric Kandel, Neuropsychiater, Nobelprijs laureaat)

Anders dan bij de meeste lichamelijke ziekten, wordt de diagnose van psychische stoornissen hoofdzakelijk gebaseerd op observaties van psychiaters zonder dat enige biologische metingen worden verricht (zoals bijv. bloedonderzoek). Echter, psychische stoornissen zijn vergelijkbaar met lichamelijke ziekten in dat zij beiden worden gekenmerkt door gedragsmatige en biologische componenten, waarbij ervan uit wordt gegaan dat psychische stoornissen grotendeels voortkomen door een verstoring in de hersenen. De afgelopen 20 jaar hebben doorbraken in de ontwikkeling van neuro-imagingtechnieken ons in staat gesteld de hersenen van

individuen met een psychische stoornis te herkennen en te begrijpen, wat vroegtijdige opsporing en interventie mogelijk maakt.

Psychische stoornissen worden over het algemeen gekenmerkt door veranderingen in gedachten, waarnemingen, emoties en gedragingen. Eén van deze veranderingen is in de verwerking van gevoelens en emotionele informatie, wat een fundamenteel onderdeel is van de menselijke cognitie. Veranderingen hierin dragen bij aan de belangrijkste symptomen van psychische stoornissen. Personen met een depressie neigen bijvoorbeeld ernaar meer negatieve ervaringen (bijv. slechte feedback op het werk) te onthouden dan positieve ervaringen (bijv. een goed cijfer op school gehaald). Dit selectieve geheugen, of *bias* in het geheugen, is een cognitief symptoom bij depressie dat verondersteld wordt een negatief effect te hebben op de stemming. Een andere vorm van verwerking van emotionele informatie, ook wel affectieve verwerking genoemd, dat een belangrijke rol speelt in het sociaal functioneren, is het verwerken van gezichtsuitdrukkingen. Patiënten met een depressieve stoornis ervaren meer gevoelens van vijandigheid dan gezonde individuen als ze worden geconfronteerd met een neutrale of boze gezichtsuitdrukking. Dit houdt mogelijk verband met een verminderd vermogen om controle te houden, wat in het uiterste geval kan leiden tot suïcidaal gedrag. Bovendien veranderen psychische stoornissen het menselijk vermogen om hun eigen emoties op te merken, uit te drukken of te beïnvloeden. Geconfronteerd met een stressvolle situatie, zoals het krijgen van kritische vragen van je baas over je werk, zal een gezond persoon dit waarschijnlijk als motiverend ervaren om beter te presteren, terwijl patiënten met een psychische stoornis zich eerder op de kritiek zal richten, en zich daardoor eerder verdrietig, overstuur of boos zal voelen.

In dit proefschrift heb ik de werking van de hersenen tijdens affectieve verwerking onderzocht in drie psychiatrische stoornissen: de depressieve stoornis (MDD), bipolaire stoornis en schizofrenie.

Hoe?

Om de werking van de hersenen te onderzoeken, heb ik in de studies beschreven in dit proefschrift, gebruik gemaakt van functionele magnetische resonantie beeldvorming, ook wel fMRI (waarbij de I voor het Engelse Imaging staat). De menselijke hersenen hebben veel gespecialiseerde corticale gebieden die geassocieerd zijn met specifieke functies zoals zien, horen, taalverwerking en -productie, beweging en emotie. De activatie van zenuwcellen varieert gedurende verschillende activiteiten en verschillende gemoedstoestanden. Wanneer zenuwcellen in een hersengebied worden geactiveerd tijdens een bepaalde taak, is er meer vraag naar

zuurstof in dat gebied, wat betekent dat er meer bloedtoevoer naar dat gebied plaats vindt. Met gebruik van fMRI wordt op een veilige en niet invasieve manier hersenenactivatie bepaald door het verschil te meten in de mate van zuurstoftoevoer. Bovendien geeft fMRI sneller beeld van de verschillende hersenstructuren dan andere radiologische technieken (zoals Computer Tomografie, Positronemissietomografie (PET), Single Photon Emissietomografie (SPECT)). Door deze eigenschappen van fMRI, wordt fMRI niet alleen veel gebruikt om het normale functioneren van de hersenen te onderzoeken, maar ook om te begrijpen hoe het functioneren van de hersenen is veranderd bij patiënten met psychische stoornissen.

Wat?

Vraag 1: Waarom is de ene persoon 3 maanden depressief, terwijl de ander dit drie jaar is?

De depressieve stoornis (MDD-*Major depressive disorder*) wordt gekenmerkt door een sombere stemming, verlies aan plezier, gevoelens van schuld en minderwaardigheid, vermoeidheid, verminderde concentratie en suïcidale gedachten. Depressie kent veel verschillen in beloop: sommige patiënten herstellen snel, anderen hebben terugkerende symptomen, of langdurige klachten. We hebben geprobeerd de vraag te beantwoorden of het beloop van depressie kan worden voorspeld.

Hiervoor hebben we in *Hoofdstuk 2*, 74 depressieve patiënten en 45 gezonde individuen gescand tijdens een emotionele geheugentaak en daarna hebben we hen twee jaar lang gevolgd. Tijdens de twee jaar tussen de metingen lieten de patiënten verschillen zien in beloop: sommige patiënten waren hersteld, terwijl dit bij anderen niet het geval was. We hebben getest of de hersenenactivatie in gebieden die gerelateerd zijn aan het emotionele geheugen zoals de hippocampus, amygdala en insula het natuurlijk beloop (namelijk zonder specifieke interventie) van depressie konden voorspellen. Patiënten waarbij de klachten niet waren verminderd gedurende de twee jaar toonden bij de start van de studie een hogere activiteit van de insula, hippocampus en amygdala tijdens het herinneren van woorden met een negatieve betekenis vergeleken met gezonde individuen. Bovendien werd gevonden dat een hogere activatie in de hippocampus bij de start van de studie was geassocieerd met een vertraagd herstel. Opmerkelijk was dat de effecten niet waren gerelateerd aan de ernst van de ziekte en de behandeling die gedurende de follow-up periode was gegeven. Ook werd de prestatie op de geheugentaak onderzocht bij alle onderzoeksdeelnemers. Echter, de prestatie op de geheugentaak was niet gerelateerd aan het beloop van de depressie gedurende de follow-up periode.

Samenvattend geven onze resultaten aan dat het beloop van een depressie mogelijk te voorspellen is op basis van de activatie van hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor affectieve verwerking en geheugenwerking. Vergeleken met een gedragsindex (i.e. de geheugenprestatie) blijkt een neurobiologische index, (i.e. de activatie van insula en hippocampus tijdens het verwerken van negatieve informatie), sensitiever te zijn om het beloop van de depressie te voorspellen. Neurale activatie van hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor affectieve verwerking en geheugencodering zou in de toekomst dienst kunnen doen als aanduiding voor een ongunstig beloop van depressie. Deze resultaten moeten echter eerst nog in een onafhankelijk onderzoek worden gereproduceerd.

Vraag 2: Herstelt hersenactivatie tijdens affectieve verwerking wanneer je niet meer depressief bent of vormt het een langdurig 'litteken' van depressie?

Een beter geheugen voor negatieve levensgebeurtenissen en een minder goed geheugen voor positieve levensgebeurtenissen zijn belangrijke factoren voor de ontwikkeling en instandhouding van depressie. Deze *geheugenbias* is zowel bij acuut depressieve patiënten als bij herstelde patiënten waargenomen, wat suggereert dat de bias niet afhangt van hoe ernstig je depressief bent. De bias kan misschien wel verklaren dat je depressief wordt en vormt wellicht dus eerder een stabiele kwetsbaarheidsfactor. Ons doel was om voor het eerst te onderzoeken of ook hersenactivatie gedurende geheugenverwerking wel of niet verandert bij een verandering in de ernst van de depressie. Bovendien vroegen wij ons af of een langere periode van depressieve klachten geassocieerd is met blijvende veranderingen in hersenactivatie. Dit zou kunnen verklaren waarom iemand die vaker depressief is geweest een nog grotere kans heeft om opnieuw depressief te worden dan iemand die maar eenmalig depressief is geweest.

In *Hoofdstuk 3* beschrijven we een studie waarin we 40 patiënten met depressie en 29 gezonde personen tweemaal hebben gescand, eenmaal op 'baseline' en eenmaal na twee jaar. Gedurende de follow-up waren 21 patiënten hersteld van hun depressieve klachten en 19 hadden nog steeds klachten. Bij elk bezoek voerden de deelnemers tijdens de fMRI- scan een emotionele geheugentaak uit. We ontdekten dat vermindering van symptomen was geassocieerd met veranderingen over tijd in activatie van de hippocampus en amygdala, met name gedurende het onthouden van positieve gebeurtenissen. Deze verandering gaf een herstel van activatie aan in opgeknapte patiënten: bij herstel leken patiënten weer normale activiteit te hebben in de hippocampus en amygdala tijdens het onthouden van positieve stimuli. Er werd

geen verband gevonden tussen de veranderingen in hersenactivatie over tijd en de duur van de depressieve symptomen tijdens de twee jaar. Bovendien bleken onze resultaten onafhankelijk te zijn van veranderingen in de mate van angst, medicijngebruik of psychotherapie.

We concluderen dat de activatie van de hippocampus tijdens het onthouden van positieve gebeurtenissen mogelijk terugkeert op het niveau van voor de depressieve episode, en dat dit geen blijvend effect is na een langdurige depressieve periode.

Vraag 3: Kunnen we depressieve patiënten met of zonder suïcidaal gedrag onderscheiden op basis van hersenactivatie tijdens de verwerking van sociaal-emotionele informatie en tijdens plannen?

In de meest extreme situatie kan depressie (MDD) leiden tot suïcide. Suïcidale patiënten hebben, net als depressieve patiënten in het algemeen, problemen met emotionele en cognitieve processen. Echter, niet alle MDD patiënten denken aan suïcide, doen een poging of plegen suïcide. Het is lastig om depressieve patiënten met een risico voor suïcide te identificeren op basis van het klinische beeld. We stelden onszelf daarom de vraag: Verschillen depressieve patiënten met of zonder suïcidaal gedrag (gedachten, plannen, of een poging in het verleden) in de neurale respons tijdens het verwerken van sociaal-emotionele informatie en tijdens cognitieve controle?

In *Hoofdstuk 4* rapporteren we een studie waarin we hersenactivatie hebben onderzocht tijdens het impliciet verwerken van sociaal relevante emotionele informatie (namelijk het verwerken van emotionele gezichtsuitdrukkingen) en een planningstaak (Tower of London taak) bij patiënten met of zonder suïcidaliteit (huidige suïcidale gedachten, of een poging in het verleden). Vergeleken met patiënten zonder suïcidaliteit toonden suïcidale patiënten afwijkingen in de activatie van de hippocampus-amygdala tijdens het kijken naar emotionele gezichtsuitdrukkingen, met name bij het kijken naar neutrale gezichtsuitdrukkingen. Dit ging samen met een wat langere reactietijd. Vergeleken met niet-suïcidale patiënten en gezonde proefpersonen hadden suïcidale patiënten echter geen moeite met de uitvoering en hersenactivatie van een planningstaak. De resultaten waren niet gerelateerd aan de mate van suïcidaliteit, de ernst van de depressie, medicijngebruik en emotionele mishandeling tijdens de kindertijd.

Samenvattend suggereren deze bevindingen dat depressieve suïcidale patiënten kunnen worden onderscheiden van niet-suïcidale patiënten op basis van hun neurale responses tijdens emotionele verwerking. Dit onderscheid duidt een

algemeen hogere gevoeligheid aan voor sociaal-emotionele informatie, met name als de informatie ambigu is. Daarnaast lijken suïcidale patiënten relatief intacte executieve controlefuncties te hebben in een niet-emotionele context. Deze resultaten kunnen mogelijk een waardevolle bijdrage leveren aan klinisch onderzoek en interventie. Wel moeten hiervoor de resultaten eerst gerepliceerd worden in een onafhankelijk onderzoek.

Vraag 4: Kunnen psychiatrische stoornissen worden onderscheiden op basis van de vorm van hun neuronale respons tijdens emotie regulatie?

Depressie is ook een belangrijk kenmerk van een andere stemmingsstoornis, namelijk bipolaire stoornis. De bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door wisselingen tussen manisch/hypomanische en depressieve periodes, met tussendoor periodes met een normale geestesgesteldheid. Manische periodes zijn typisch voor de bipolaire type I stoornis, die bestaan uit een extreem verhoogde of prikkelbare gemoedstoestand, hyperactiviteit, drang om te blijven praten, een verhoogd gevoel van eigenwaarde en een verminderde behoefte aan slaap. De bipolaire type II stoornis wordt gekenmerkt door hypomanische perioden, wat minder zware manische perioden inhoudt. De bipolaire stoornis wordt in de DSM-5, het handboek met de diagnostische criteria voor psychiatrische stoornissen, beschreven als een stoornis die mogelijk op het continuüm ligt tussen schizofrenie en MDD. Schizofrenie is een zeer ernstige stoornis met psychotische symptomen zoals hallucinaties (horen, zien of dingen voelen die er niet zijn), wanen (onjuiste overtuigingen die niet weerlegbaar zijn, zelfs als er tegenstrijdig bewijs voor is), negatieve symptomen zoals verminderde emotionele expressie en apathie (verminderd zelf-geïnitieerd en doelgericht gedrag wat resulteert in bijvoorbeeld een verminderde neiging om aan werk of sociale activiteiten deel te nemen).

Hoewel de bipolaire stoornis en schizofrenie verschillende affectieve afwijkingen en problemen in emotieregulatie laten zien, wordt gedacht dat beiden stoornissen verstoringen hebben in een prefrontaal netwerk van hersengebieden. Het is echter onduidelijk of regulatieproblemen in deze patiënten komt door het niet kunnen volhouden van de frontale controle tijdens de hele periode van bewuste regulatie of dat de oorzaak ligt in het überhaupt niet activeren van de frontale gebieden. Het is ook niet duidelijk of het mogelijk is dat deze stoornissen te onderscheiden zijn op basis van die verschillen in de vorm van de respons (hierna temporele dynamiek of profielen genoemd) in neurale netwerken onderliggend aan verschillende emotionele disfuncties.

In *Hoofdstuk 5* onderzochten we de temporele profielen van hersenreacties bij 16 patiënten met schizofrenie en 15 patiënten met een bipolaire stoornis terwijl zij een emotieregulatie taak uitvoerden. Tijdens deze taak werden patiënten gevraagd om negatieve situaties te herinterpreteren om zo hun negatieve emoties te verminderen en een meer positieve gemoedsgesteldheid te krijgen (cognitieve herinterpretatie). Voor de analyse van de fMRI-signalen werd de exacte vorm van de hersenrespons over tijd weergegeven door een specifieke temporele modelleringstechniek (*finite impulse response modeling*). Er werden stoornis-specifieke hersenactivatiepatronen gevonden tijdens de totale tijdsperiode van cognitieve emotieregulatie: schizofrenie werd gekarakteriseerd door het niet kunnen vasthouden van de activatie in de prefrontale- limbische gebieden, terwijl bipolaire stoornis werd gekenmerkt door een algemeen gebrek aan betrokkenheid van deze gebieden tijdens het herinterpreteren. Onze bevindingen kunnen mogelijk meer helderheid geven over verschillende strategieën van emotieregulatie bij patiënten. Deze resultaten suggereren dat de nadruk van cognitieve training bij schizofrenie zou moeten liggen in het voortzetten van bewuste regulering, terwijl bij bipolaire patiënten de nadruk meer zou moeten liggen op het activeren en realiseren van effectieve regulatie.

Toekomst...

Samenvattend suggereren de bevindingen in dit proefschrift dat functionele neuroimaging mogelijk gebruikt kan worden als 1) aanvulling op klinische metingen door het verloop te voorspellen van psychische stoornissen, 2) voor het identificeren van processen die afhankelijk zijn van de depressieve stemming en mogelijk een aanduiding van succes van een therapie kunnen zijn, 3) het onderscheiden van verschillende psychopathologie of psychiatrische stoornissen. Ondanks dat de hoge kosten en beperkte beschikbaarheid van MRI technieken (alleen in grote medische centra) het gebruik van biomarkers in de dagelijkse praktijk beperkt, kan het identificeren van fMRI-markers een eerste stap zijn om risico inschatting mogelijk te maken of een behandeling te kiezen binnen de klinische psychiatrie.

Voor klinisch gebruik is het voor toekomstige neuroimaging onderzoekers nodig om individuele klassificatie benaderingen te gebruiken voor het bepalen van patronen in hersenactiviteit om zo functionele MRI-data te vertalen naar betekenisvolle informatie op het niveau van de individu. Een individuele benadering is van groot belang gezien de grote individuele verschillen die bij patiënten die lijden aan psychiatrische stoornissen worden aangetroffen.