

Wetenschappelijke Samenvatting

1. Kwetsbaarheid en emotionele verwerking bij depressie

In dit proefschrift wordt onderzocht wat spaak loopt in de hersenen van iemand met een depressie. Er wordt ook onderzocht of mensen met een kwetsbaarheid voor depressie, sterkere afwijkingen in de hersenen laten zien. Daarnaast wordt de samenhang tussen kwetsbaarheidsfactoren en depressieve klachten onderzocht, in het bijzonder voor beloop van de klachten en klachtenpatronen. Tot slot wordt onderzocht of behandeling van depressies de kwetsbaarheid ervoor kan verminderen.

Depressie is een aandoening waarbij iemand zichzelf langdurig somber voelt en moeite heeft zich tot activiteiten te zetten en plezier te ervaren. Een depressie kan serieuze gevolgen hebben, zoals een onvermogen om te werken, te investeren in sociale en liefdesrelaties en in uitzonderlijke gevallen de keuze om zichzelf van het leven te beroven. De aandoening begint in de meeste gevallen op jonge leeftijd (zo rond het twintigste levensjaar) en komt vaak terug (50% kans op terugval, deze kans neemt toe met elke terugval). De ziektelast van depressie is hierdoor erg hoog, zowel voor het individu dat lijdt aan de aandoening en diens omgeving, alsook voor de maatschappij.

Een combinatie van factoren zorgt voor het ontstaan van de klachten. Vaak gaat een *ingrijpende gebeurtenis* vooraf aan het begin van een depressie, waarbij het leven van de persoon in kwestie flink op zijn kop komt te staan. Maar hoewel vrijwel iedereen in zijn leven ernstige stress meemaakt, krijgt toch lang niet iedereen depressieve klachten (slechts $\pm 20\%$). Er zijn persoonskenmerken die bepalen dat sommige mensen vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van depressieve klachten dan anderen. In dit proefschrift lichten we twee persoonskenmerken uit, die verhoogd risico op depressie en op het niet slagen van behandeling geven; dit zijn een psychologisch en een lichamelijk kenmerk.

Psychologisch kenmerk:

We kiezen een student als voorbeeld, omdat in deze levensfase vaak depressieve klachten optreden. Op het moment dat iemand zijn tentamen niet haalt, zal de ene student dit wijten aan een externe oorzaak (bijvoorbeeld: irrelevante tentamenvragen – het probleem ligt bij de docent) en een ander aan een veranderlijke interne oorzaak (niet hard genoeg gestudeerd – het probleem ligt bij mij, maar ik kan er zelf iets aan kan doen). Bij beide redematies blijft het zelfbeeld intact. Iemand met een psychologische gevoeligheid voor depressie zal eerder uitgaan van een stabiele interne oorzaak (ik ben niet slim genoeg om dit tentamen te kunnen halen, hoe hard ik ook mijn best doe). Deze student ervaart weinig controle over de situatie, ontwikkelt een hulpeloos gevoel, en het negatieve zelfbeeld wordt versterkt. Het hanteren van zo'n denkstijl noemen we in het vervolg *cognitieve kwetsbaarheid*.

Lichamelijk kenmerk:

Depressie komt vaak voor bij mensen met hart- en vaatziekten. Aan de ene kant kan dit komen door stress, lichamelijk beperkt zijn, maar ook door de confrontatie met de eigen sterfelijkheid. Depressie begint bij mensen met hart- en vaatziekten vaak op late leeftijd, en zou daardoor andere oorzaken kunnen hebben dan een reguliere depressie. Als er

verstoringen optreden in de bloedsomloop en daarmee in de zuurstoftoevoer naar de hersenen, kan er hersenschade ontstaan. Wanneer deze schade acuut optreedt en ernstig is, spreekt men van een beroerte. Er bestaan ook minder ernstige verstoringen, waarbij mensen niet direct merken dat er iets aan de hand is, maar die mogelijk toch kunnen leiden tot depressieve klachten. Dit noemt men de “vasculaire depressie” hypothese – in het vervolg van de tekst zal naar dit proces met *vasculaire kwetsbaarheid* verwezen worden.

2. Depressie en de hersenen – samenvatting van onderzoeksresultaten

Er bestaan verscheidene modellen van verstoorde informatieverwerking in de hersenen van mensen met een depressie, die zich nadrukkelijk richten op de verwerking van negatieve informatie. Hoewel er inmiddels veel onderzoek gedaan is naar positieve informatie, is het onzeker of dezelfde modellen van toepassing zijn. Wij hebben daarom een samenvattende analyse uitgevoerd op bevindingen van 44 studies in mensen met en zonder depressie en vonden verstoorde hersenactivatie in vergelijkbare hersengebieden voor negatieve en positieve informatie. De “emotionele” gebieden die betrokken zijn bij lichamelijke reacties en betekenisgeving (o.a. anterieure cingulaire hersenschors en amygdala) waren in depressieve mensen sterker actief voor negatieve informatie, en juist minder sterk voor positieve informatie. Controlerende hersengebieden vooraan in het hoofd (prefrontale cortex) waren minder sterk actief voor negatieve informatie, maar sterker voor positieve informatie. Onze studie toont aan dat het zeer belangrijk is om onderscheid te maken tussen negatieve en positieve informatie, anders kunnen veel belangrijke verschillen over het hoofd worden gezien.

In onze volgende studie werd hersenactivatie gemeten in mensen met en zonder depressie terwijl zij zichzelf en anderen beoordeelden. Er werd alleen een specifiek gebied vooraan in het hoofd (midden van de prefrontale cortex) gevonden dat sterker actief was bij mensen met een depressie. Dit gebied is eerder in verband gebracht met evaluatie en besluitvorming en de overactivatie in depressieve mensen heeft waarschijnlijk te maken met hun negatieve zelfbeeld. Het bleek in beide groepen verbonden te zijn met drie hersennetwerken, namelijk het “standaard” netwerk (functie: aandacht naar binnen richten), emotionele netwerk (functie: detectie belangrijke informatie) en controle netwerk (functie: aandacht naar buiten richten). Wij vonden geen verschil in verbindingen van de drie hersennetwerken tussen mensen met en zonder depressie, terwijl ruststudies dit wel rapporteren. Het verschil in bevindingen zou kunnen komen doordat depressieve mensen in rust hun aandacht sterker naar binnen en op zichzelf richten. Wanneer expliciet gevraagd wordt de aandacht op zichzelf te richten, blijken er weinig verschillen te zijn tussen mensen met en zonder depressie.

3. Kwetsbaarheid voor depressie en de hersenen – samenvatting van onderzoeksresultaten

Hierna werd het verband onderzocht tussen individuele verschillen in cognitieve kwetsbaarheid (ofwel negatieve denkstijl) en hersenactivatie tijdens het verwerken van emotionele informatie. Er werd aan deelnemers gevraagd negatieve en positieve gezichtsuitdrukkingen te negeren. Cognitief kwetsbare mensen lieten sterkere activatie

zien in emotionele en controlegebieden, waaronder de anterieure cingulaire schors, tijdens het negeren van negatieve gezichten. In controlegebieden lieten vooral kwetsbare mensen zonder klachten een sterkere activatie zien. Het is mogelijk dat deze overactivatie een positief effect heeft, dus dat wanneer mensen in staat zijn controlegebieden extra in te zetten, zij ook beter hun emoties kunnen controleren. Aandachtsgebieden lijken in kwetsbare mensen sterker ingezet te moeten worden tijdens het negeren van irrelevante negatieve, maar niet positieve, informatie om tot een zelfde taakprestatie te komen.

Vervolgens werd vasculaire kwetsbaarheid voor depressie onderzocht. Omdat de deelnemers vrij jong waren, werd gekozen voor verhoogde bloeddruk als vasculaire risicofactor. In oudere mensen is een verband aangetoond tussen subtiele hersenschade en het optreden van depressieve klachten. Het is nog onbekend of dit verband ook al bestaat in jongere mensen met beginnende vaatziekten. De studie leverde onverwachte bevindingen op. Bloeddruk en depressie bleken op zichzelf niet sterk geassocieerd met subtiele veranderingen in de hersenstructuur, terwijl de combinatie van de twee juist wel geassocieerd was met afwijkingen, in onder meer de anterieure cingulaire schors. Studies in jongere depressieve mensen houden vaak geen rekening met hart- en vaatziekten of een verhoogde bloeddruk. Hoge bloeddruk komt zeer veel voor en dus roepen de uitkomsten vragen op over de mate waarin de combinatie van depressie en hart- en vaatziekten van invloed is op de afwijkingen die beschreven zijn in eerdere studies naar depressie en hart- en vaatziekten. We hopen dat andere onderzoekers zullen nagaan of dit ook een rol speelt bij hun bevindingen.

4. Kwetsbaarheidsfactoren en klachten – samenvatting van onderzoeksresultaten

Vervolgens werd onderzocht of vasculaire kwetsbaarheid van invloed is op het klachtenpatroon van depressie. In onderzoek naar klachtenpatronen wordt vaak onderscheid gemaakt tussen lichamelijke (zoals slaapproblemen) en psychologische klachten (zoals schuldgevoelens). Er is gesuggereerd dat lichamelijke factoren bijdragen aan depressie bij hartpatiënten en dat lichamelijke klachten daarom sterker aanwezig zullen zijn in deze groep. Wij vergeleken klachtenpatronen tussen mensen die na een hartinfarct klinisch relevante depressieve klachten ontwikkelden en mensen die voor depressie in de geestelijke gezondheidszorg of door huisartsen behandeld werden. Het bleek dat mensen met depressie na een hartinfarct evenveel lichamelijke klachten hadden als andere depressieve mensen, maar minder last hadden van psychologische klachten. De klachtenpatronen bleken niet erg specifiek voor de groep met een vasculaire kwetsbaarheid voor depressie, want hetzelfde werd gevonden bij de groep die door een huisarts behandeld werd.

Er werd ook onderzocht of cognitieve kwetsbaarheid van invloed is op het klachtenpatroon. Voor deze studie werden mensen met en zonder depressie een jaar lang gevolgd. Het bleek dat cognitieve kwetsbaarheid (ofwel negatieve denkstijl) sterker verband hield met psychologische klachten dan met lichamelijke klachten. Een ernstigere cognitieve kwetsbaarheid was vooral sterk voorspellend voor klachten die optraden na het meemaken van een stressvolle gebeurtenis. De mate van cognitieve kwetsbaarheid geeft dus aan hoe stressgevoelig iemand is. De verbanden werden zowel voor mensen met als zonder depressieve klachten gevonden. Dit geeft aan dat iemand met een hoge cognitieve kwetsbaarheid sneller depressieve klachten ontwikkelt, maar er ook minder snel vanaf

komt wanneer deze aanwezig zijn. Andere onderzoekers hebben eerder betwijfeld of dit het geval zou zijn.

Aangezien cognitieve kwetsbaarheid in verband is gebracht met ernstigere klachten en een slechter beloop van de klachten, werd in onze laatste studie onderzocht of behandeling voor depressie gericht op een negatieve denkstijl mensen minder kwetsbaar kan maken. Mensen met depressieve klachten lieten een daling in negatieve denkstijl zien, wanneer hun depressieve klachten opknaptten. Deze daling hield zelfs tot twee jaar na aanvang van de studie aan. Het maakte voor de grootte van de daling echter niet uit welke soort behandeling iemand kreeg, als de klachten daalden ging de kwetsbaarheid mee naar beneden. De samenhang tussen de afname in klachten en kwetsbaarheid was iets sterker in de groepen met een intensievere behandeling, maar dit kwam vooral doordat mensen die niet opknaptten na een intensievere behandeling een toename in kwetsbaarheid lieten zien. Het blijkt erg lastig te zijn om mensen door middel van behandeling minder kwetsbaar te maken, terwijl dit wel de prognose zou kunnen verbeteren. Daarom moet hier meer onderzoek naar gedaan worden.

5. Implicaties van de resultaten en aanbevelingen voor verder onderzoek

In dit proefschrift werden in drie van de vier studies afwijkingen in de anterieure cingulaire schors gevonden bij mensen die last hebben van depressieve klachten. Dit hersengebied is belangrijk voor het verwerken van emotionele informatie, en vormt een belangrijke schakel tussen controlegebieden en emotiegebieden. Deze schakel lijkt niet goed te werken in mensen met een depressie. Daarnaast is het gebied onderdeel van een netwerk dat betrokken is bij het reguleren van hartslag en bloeddruk. Mogelijk speelt dit netwerk een rol in het veelvuldig samen optreden van depressie en vaatziekten. Het is interessant dat met een nieuwe techniek genaamd diepe hersenstimulatie activatie van de anterieure cingulaire schors veranderd kan worden, en dat dit sommige depressieve mensen lijkt te helpen beter te worden. Deze techniek is zeer ingrijpend omdat er een hersenoperatie voor nodig is. Het zal waarschijnlijk niet snel een standaardbehandeling worden, maar zou mogelijk uitkomst kunnen bieden voor mensen bij wie een reguliere behandeling niet aanslaat.

Een andere interessante bevinding is dat er binnen de groep mensen met een depressie belangrijke individuele verschillen zijn. De meest kwetsbare mensen hebben namelijk de ernstigste afwijkingen in de hersenen. Als deze afwijkingen een rol spelen bij het ontstaan van de depressie, is dit eigenlijk best een logische bevinding. Toch wordt er in onderzoek standaard vanuit gegaan dat alle mensen met depressie hetzelfde zijn. Een uitdaging voor vervolgonderzoek is om vast te stellen of deze kwetsbaarheid in een vroeg stadium gedetecteerd kan worden, omdat kwetsbare mensen intensievere behandeling nodig hebben en behandeling in een vroeg stadium waarschijnlijk de beste effecten heeft. Er moet nog vastgesteld worden of met scans van hersenactivatie en hersenstructuur en met vragenlijsten over negatieve denkstijl dezelfde kwetsbare individuen geïdentificeerd worden (al wijzen onze bevindingen wel degelijk in die richting). Gezien de kosten van een MRI-scan zou het een aantrekkelijk alternatief kunnen zijn om cognitieve kwetsbaarheid voor de start van een behandeling in kaart te brengen, om klinische besluiten te ondersteunen.

Desalniettemin hebben hersenscans zeker nut, zoals bijvoorbeeld voor het uitdenken van nieuwe behandelvormen: de eerder genoemde diepe hersenstimulatie of behandeling met een magneetveld. Magneetvelden worden op dit moment vooral ingezet bij het versterken van de controlegebieden in de hersenen met als doel het beïnvloeden van emotionele hersengebieden. Het bewijs voor de werkzaamheid van deze behandelvorm wordt steeds sterker en de magneten worden in de praktijk dan ook steeds meer toegepast. Hersenscans kunnen helpen te bepalen op welke locatie in de hersenen het magneetveld het beste gebruikt kan worden. Hersenscans kunnen ook helpen om beter te begrijpen waar depressieve klachten vandaan komen. Als depressieve mensen kunnen leren om meer aandacht te schenken aan positieve en minder aandacht aan negatieve informatie in hun omgeving, kunnen depressieve klachten verminderen. Er zijn nog talloze mogelijkheden om zorg in de toekomst te verbeteren, om ervoor te zorgen dat ook de meest kwetsbare groep mensen zullen herstellen van een depressie.