



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The Affective Amygdala : towards a better understanding of adolescent depressive and anxiety disorders

Bulk, B.G. van den

Citation

Bulk, B. G. van den. (2015, June 2). *The Affective Amygdala : towards a better understanding of adolescent depressive and anxiety disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/33130>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/33130>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33130> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bulk, Bianca Gabriella van den

Title: The affective amygdala : towards a better understanding of adolescent depressive and anxiety disorders

Issue Date: 2015-06-02





Nederlandstalige samenvatting

References

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications

Nederlandstalige samenvatting

Inleiding

De overgang van de kindertijd naar de adolescentie is een gevoelige periode waarin veel veranderingen plaatsvinden: adolescenten gaan van de basisschool naar de middelbare school, ze beginnen vaak aan een bijbaantje, ze krijgen nieuwe vrienden die erg belangrijk voor ze worden en tegelijkertijd worden ze minder afhankelijk van hun ouders. Naast deze externe veranderingen, vinden er ook veel veranderingen plaats op biologisch niveau, zoals een toename in puberteitshormonen (Blakemore, Burnett, & Dahl, 2010) en de continuerende ontwikkeling van het brein (Giedd et al., 1999). De meeste adolescenten merken relatief weinig van deze veranderingen en de veranderingen zorgen niet voor grote problemen in hun verdere leven. Natuurlijk ervaren de meeste adolescenten wel wat problemen, zoals het vaker ruzie maken met hun ouders bijvoorbeeld over hoe laat ze thuis moeten zijn of het hebben van liefdesverdriet nadat hun eerste vriendje of vriendinnetje de verkering heeft uitgemaakt.

Bij de meeste adolescenten gaan deze gevoelens van boosheid, verdriet of somberheid naar verloop van tijd vanzelf weer over. Echter, bij sommige adolescenten verloopt de overgang van de kindertijd naar de adolescentie en de volwassenheid niet zonder gevolgen. Deze adolescenten ontwikkelen tijdens de adolescentie bijvoorbeeld een depressie of angststoornis. Hoewel we vrij veel weten over de ontwikkeling en instandhouding van depressie en angststoornissen tijdens de adolescentie en er verschillende behandelmethoden beschikbaar zijn die voor veel adolescenten effectief gebleken zijn (Compton, Burns, Helen, & Robertson, 2002; Compton, March, Brent, Albano, Weersing, & Curry, 2004), zijn er ook vrij veel adolescenten die niet profiteren van de bestaande behandelmethoden.

Door onderzoek te doen naar de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen bij adolescenten, kunnen we beter inzicht krijgen in de ontwikkeling en instandhouding van deze stoornissen. Deze kennis kan mogelijk in de toekomst omgezet worden in betere interven-

tie en behandelstrategieën die beter aansluiten bij adolescenten.

In de afgelopen jaren zijn er verschillende studies uitgevoerd die aan hebben getoond dat de amygdala een belangrijk hersengebied is voor het verwerken van emoties (Fusar-Poli et al., 2009; Whalen, Davis, Oler, Kim, Kim, & Neta, 2009). Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat volwassenen en adolescenten met een depressie of angststoornissen meer amygdala activiteit laten zien tijdens het verwerken van emotionele gezichten dan gezonde controle proefpersonen (Beesdo et al., 2009b; Monk et al., 2008a; Monk et al., 2008b; Perlman et al., 2012; Thomas et al., 2001a). De resultaten van deze studies suggereren dat de amygdala een belangrijk gebied is om verder te onderzoeken als het gaat om de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen.

Op basis van deze kennis, hebben we een grote longitudinale studie opgezet waarin we amygdala activiteit en connectiviteit hebben onderzocht in een groep adolescenten met een depressie en/of angststoornis, EPISCA (Emotional Pathways' Imaging Study in Clinical Adolescents). Binnen de studie was er sprake van drie hoofddoelen: (1) onderzoeken of adolescenten met depressie en/of angststoornis andere patronen van amygdala activiteit laten zien dan adolescenten zonder psychische klachten tijdens het verwerken van emotionele gezichten, (2) de test-hertest betrouwbaarheid van het fMRI-sigitaal te onderzoeken in verschillende hersengebieden die betrokken zijn bij het verwerken van emotionele gezichten en (3) de longitudinale veranderingen in amygdala activiteit en connectiviteit te onderzoeken bij adolescenten met depressie en/of angststoornis die cognitieve gedragstherapie (CGT) hebben gekregen.

In deze samenvatting worden kort de resultaten besproken van de verschillende studies uit dit proefschrift, waarin de adolescenten met depressie en angststoornissen vergeleken worden met normaal ontwikkelende adolescenten zonder psychische klachten (controlegroep). De samenvatting eindigt met het bespreken van de beperkingen van deze studies en de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

Amygdala activiteit in reactie op emotionele gezichten

In *hoofdstuk 2*, is een studie beschreven waarin onderzocht is of adolescenten met depressie en angststoornissen andere patronen van amygdala activiteit laten zien dan adolescenten zonder psychische klachten (controle-groep) tijdens het verwerken van emotionele gezichten. Op basis van de bestaande literatuur werd verwacht dat adolescenten met een DSM-IV diagnose van een depressie of angststoornis meer amygdala activiteit zouden laten zien bij het zien van angstige gezichten, dan de adolescenten uit de controle groep. Daarnaast verwachtten we dat er een positieve relatie zou zijn tussen de hoeveelheid zelf gerapporteerde angstsymptomen en activiteit in de amygdala. De resultaten van deze studie toonden aan dat de gebruikte taak voor activiteit zorgde in hersengebieden die eerder gekoppeld zijn aan het verwerken van emotionele gezichten, zoals de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), de amygdala en de visuele cortex (Costafreda et al, 2008; Fusar-Poli et al, 2009). Wanneer het patroon van hersenactiviteit tussen de twee groepen met elkaar vergeleken werd, werden er geen significante verschillen in hersenactiviteit gevonden. Als er in een meer specifiek gedeelte van de hersenen gekeken werd, de linker en rechter amygdala, konden er ook geen significante groepsverschillen gevonden worden. Wel was er een effect van emotie: de amygdala was meer actief tijdens het zien van bange en blij gezichten dan tijdens het zien van neutrale gezichten. Daarnaast werd een sterke positieve relatie gevonden tussen de hoeveelheid zelf gerapporteerde angstsymptomen en de mate van amygdala activiteit tijdens het zien van emotionele gezichten (bang, blij en neutraal) binnen de groep adolescenten met een depressie of angststoornis. Deze bevinding komt overeen met de resultaten van eerdere studies waarin ook een positieve relatie gevonden werd tussen de hoeveelheid zelf gerapporteerde angstsymptomen en amygdala activiteit tijdens het verwerken van emotionele gezichten (Bal et al, 2012; Monk et al, 2003a; Stein et al, 2007; Thomas et al, 2001a).

Hoewel er geen groepsverschillen werden gevonden in amygdala activiteit, suggereert de sterke positieve relatie tussen de hoeveelheid zelf

gerapporteerde angstsymptomen en amygdala activiteit dat angstsymptomen een onderliggende kenmerkende eigenschap zijn voor zowel depressie als angststoornissen.

Vervolgens hebben we onderzocht of amygdala activiteit tijdens het verwerken van emotionele gezichten een verschillend patroon van habituatie laat zien bij adolescenten met depressie en angststoornissen, adolescenten die seksueel misbruikt zijn in de kindertijd en adolescenten uit de controle groep (*hoofdstuk 3*). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat zowel adolescenten met depressie en angststoornissen als seksueel misbruikte adolescenten andere patronen van amygdala activiteit laten zien dan adolescenten zonder psychische klachten (Garrett et al, 2012; Monk et al, 2008b; Robertson-Nay et al, 2006). Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat habituatie van amygdala activiteit bij adolescenten met depressie of angststoornissen trager verloopt dan bij gezonde controle deelnemers (Hare et al., 2008). Op basis van deze eerdere studies verwachtten wij dat de adolescenten in de twee klinische groepen een andere mate van habituatie van amygdala activiteit zouden laten zien dan de adolescenten uit de controle groep. Daarnaast waren we geïnteresseerd in de verschillen in habituatie tussen de depressie/angst groep en de groep adolescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt. Adolescenten in deze twee klinische groepen laten een grote overlap in symptomen zien, maar de adolescenten uit de seksueel misbruik groep hebben ook iets unieks, namelijk het meemaken van een traumatische ervaring.

De resultaten van deze studie toonden aan dat het patroon van amygdala habituatie in de controle groep verschilde van het patroon van habituatie in de twee klinische groepen. De depressieve en angstige adolescenten lieten aan het begin van de taak een vergelijkbaar patroon van amygdala activiteit zien als de controle groep, maar er was geen sprake van habituatie van amygdala activiteit in deze groep terwijl de adolescenten uit de controle groep wel habituatie van amygdala activiteit lieten zien. De ado-

lescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt lieten een heel ander patroon van amygdala habituatie zien: zij vertoonden meer amygdala activiteit tijdens het eerste gedeelte van de taak, gevolgd door een snelle habituatie van amygdala activiteit tot een niveau vergelijkbaar met dat van de twee andere groepen. Mogelijk is de initiële verhoogde amygdala activiteit in de groep adolescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt, gerelateerd aan een verhoogde waakzaamheid voor emotionele gezichten welke veroorzaakt kan zijn door het meemaken van een traumatische ervaring. Daarnaast lijkt de regulerende functie van cognitieve controle gebieden in de hersenen bij deze groep intact, aangezien er vrij snel habituatie van amygdala activiteit optreedt. Bij adolescenten met depressie en angststoornissen werkt het mechanismen mogelijk de andere kant op: bij hen lijkt er geen sprake te zijn van een verhoogde initiële emotionele reactie (verhoogde amygdala activiteit), maar mogelijk is de integratie van informatie door cognitieve controle gebieden onvoldoende wat kan leiden tot emotie regulatie problemen. Deze hypothese zou passen bij het top-down regulatie model voor depressie, waarin men stelt dat depressiesymptomen veroorzaakt en in stand gehouden worden door een inefficiënte top-down regulatie door de prefrontale cortex (Mayberg, 1997).

Betrouwbaarheid van het fMRI-sigitaal

Momenteel worden er steeds meer longitudinale studies opgezet waarin individuele verschillen in neurobiologische mechanismen worden onderzocht. Om de resultaten van deze longitudinale studies op de juiste manier te kunnen interpreteren, is het van belang om te weten of patronen van hersenactiviteit binnen proefpersonen gelijk is over tijd. De laatste jaren is er in beperkte mate onderzoek gedaan naar de test-hertest betrouwbaarheid van het fMRI signaal in gezonde volwassen proefpersonen (Johnstone et al, 2005; Plichta et al, 2012). Vergelijkbaar onderzoek bij adolescenten ontbreekt echter, terwijl de adolescentie juist een periode is waarin aanzienlijke veranderingen optreden in het sociaal emotioneel functioneren (Dahl, 2004). Deze

veranderingen zijn mogelijk van invloed op de test-hertest betrouwbaarheid van het fMRI-signaal.

In *hoofdstuk 4* wordt een studie beschreven waarin de test-hertest betrouwbaarheid van activiteit in verschillende hersengebieden is onderzocht. Alle beschreven hersengebieden zijn betrokken bij het verwerken van emotionele gezichten. We hebben gebruik gemaakt van een groep normaal ontwikkelende adolescenten zonder psychische klachten die drie keer werden gescand in een periode van zes maanden. De resultaten van laten zien dat de gebruikte taak hersengebieden activeerde die eerder gerelateerd zijn aan het verwerken van emotionele gezichten: bilaterale amygdala, bilaterale DLPFC en de visuele cortex. Daarnaast toonden de analyses van zowel de gedragsdata als de fMRI data geen significante veranderingen over tijd. Echter, als er gebruikt werd gemaakt van een specifieke statistische methode, test-hertest betrouwbaarheidsanalyses, bleek dat er aanzienlijke intra-individuele variatie is in DLPFC en amygdala activiteit: de test-hertest betrouwbaarheid voor de visuele cortex was hoog, die voor de DLPFC redelijk en voor de amygdala was deze laag. Deze bevindingen tonen aan dat er zeker sprake kan zijn van intra-individuele variatie in hersenactiviteit over tijd, ook al wordt dit niet gevonden in groepsanalyses. In de groepsanalyses kan de individuele variatie over tijd uitgemiddeld worden door het samen nemen van alle data van alle proefpersonen. De bevindingen uit *hoofdstuk 4* komen overeen met de resultaten van eerdere studies waarin de test-hertest betrouwbaarheid van hersenactiviteit is onderzocht in volwassenen (Plichta et al., 2012). Het is belangrijk dat toekomstige longitudinale onderzoeken de huidige bevindingen meenemen bij het interpreteren van hun bevindingen.

Longitudinale veranderingen in de amygdala activiteit

Eerdere studies hebben aangetoond dat adolescenten met depressie en angststoornissen andere patronen van amygdala activiteit laten zien dan adolescenten zonder psychische klachten (Monk et al, 2008a; Monk et al,

2008b; Perlman et al, 2012; Thomas et al., 2001a). Echter, dit soort studies bevatten vaak maar één meting. Hierdoor is het niet mogelijk om de longitudinale veranderingen in de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angst te onderzoeken. Er zijn een aantal studies die proefpersonen met een depressie en/of angststoornis over tijd hebben gevolgd, maar deze studies hebben vaak maar één fMRI meting bij de start van de (Canli et al, 2005; Siegle et al, 2006). De resultaten van deze studies suggereren dat de hoeveelheid amygdala activiteit in reactie op emotionele gezichten af neemt als gevolg van de behandeling die de proefpersonen kregen (Clark & Beck, 2010; Guide et al, 2012). Opvallend is dat deze studies eigenlijk alleen maar gedaan zijn met volwassen proefpersonen. Er is slechts één longitudinale studie waarbij de onderzoekers gekeken hebben naar veranderingen in amygdala activiteit in een groep adolescenten met angststoornis. De resultaten van deze studie lieten een toename in amygdala activiteit over tijd zien in een gedeelte van de groep proefpersonen, namelijk de adolescenten die een doorverwijzing ontvingen van behandeling met CGT (Maslowsky et al., 2010).

Om een beter beeld te krijgen van eventuele longitudinale veranderingen in amygdala activiteit bij adolescenten met een depressie of angststoornis, hebben we een longitudinale fMRI studie uitgevoerd. In deze studie werden adolescenten met een depressie en/of angststoornis en normaal ontwikkelende adolescenten zonder psychische klachten drie keer gescand in een periode van zes maanden (*hoofdstuk 5*). Tijdens elke scansessie maakten de adolescenten een emotionele gezichten taak waarin zij bange, blij en neutrale gezichten te zien kregen. De resultaten van deze studie lieten zien dat de adolescenten uit de klinische groep een significante afname liet zien in zelf gerapporteerde depressie en angstsymptomen. Daarnaast kwam naar voren dat de adolescenten uit de klinische groep op de derde meting significant meer amygdala activiteit lieten zien dan de adolescenten uit de controle groep. Op de eerste en de tweede meting was er geen significant verschil tussen de groepen, wat een toename van amygdala activiteit over

tijd suggereert in de klinische groep. Deze bevindingen komen overeen met de eerdere bevindingen van Maslowsky en collega's (2010): zij rapporteerde een toename in amygdala activiteit over tijd in een groep adolescenten met een angststoornis die CGT hebben gekregen. Daarnaast zijn er recente studies die aantonen dat het uitdoven van een geconditioneerde angst reactie bij adolescenten veel langer duurt dan bij kinderen en volwassenen, wat zou kunnen leiden tot een verhoogde gevoeligheid van de amygdala in reactie op emotionele stimuli (Drysdale et al, 2013; Pattwell et al, 2012). Toekomstig onderzoek is nodig om de robuustheid van deze effecten verder te onderzoeken en om te bepalen of de longitudinale veranderingen samenhangen met veranderingen in de hoeveelheid zelf gerapporteerde symptomen en/of behandeluitkomst.

Naast het onderzoeken van longitudinale veranderingen in taak gerelateerde amygdala activiteit, hebben we ook gekeken naar longitudinale veranderingen in functionele connectiviteit tijdens rust. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat adolescenten met depressie en angststoornissen andere patronen van functionele connectiviteit laten zien dan normaal ontwikkelende adolescenten zonder psychische klachten tijdens rust. Deze verschillen werden bijvoorbeeld gevonden in de connectiviteit tussen de amygdala en delen van de mediale prefrontale cortex (Hulvershorn et al, 2011; Pannekoek et al, 2014a). Deze studies bevatten meestal maar één meting en het daardoor niet mogelijk om te kijken naar longitudinale veranderingen in functionele connectiviteit tijdens rust in deze hersengebieden. In **hoofdstuk 6** wordt een studie beschreven waarin longitudinale veranderingen in functionele connectiviteit tijdens rust onderzocht zijn. Daarbij is een groep adolescenten met depressie en angststoornissen vergeleken met een controle groep. Alle adolescenten zijn twee keer gescand in een periode van zes maanden. Gedurende deze zes maanden werden de adolescenten met depressie en angststoornissen behandeld voor hun klachten door middel van CGT. We hebben specifiek gekeken naar functionele connectiviteit vanuit de

amygdala (bilateraal) naar andere hersengebieden. De resultaten lieten een significante interactie tussen groep en sessie zien, waarbij de adolescenten met een depressie en angststoornis een toename in positieve connectiviteit lieten zien tussen de rechter amygdala en de mediale prefrontale cortex. Daarnaast was er een significante negatieve relatie tussen de verandering rechter amygdala – mediale prefrontale cortex connectiviteit en verandering in zelf gerapporteerde depressiesymptomen in de hele groep proefpersonen. Met andere woorden: adolescenten die een sterkere toename van positieve connectiviteit tussen de amygdala en mediale prefrontale cortex lieten zien, rapporteerden ook een grotere afname in depressiesymptomen.

Hoewel de gebruikte functionele connectiviteitsanalyses geen informatie geven over de richting van de effecten, kunnen de resultaten mogelijk wijzen op een toename in top-down regulatie van de mediale prefrontale cortex over de amygdala. Deze interpretatie komt overeen met een veel gebruikt model voor depressie waarin gesuggereerd wordt dat depressiesymptomen worden veroorzaakt door een inefficiënte top-down regulatie van de prefrontale cortex over de primaire emotionele reactie van de amygdala (Mayberg, 1997). Andere studies die functionele connectiviteit tijdens rust hebben onderzocht in volwassenen met depressie en angststoornissen ondersteunen dit model (Clark, & Beck, 2010; Månsson et al, 2013). Hoewel de huidige bevindingen ons nieuwe inzichten geven in de verandering in functionele connectiviteit tijdens rust bij adolescenten met depressie en angststoornissen, is verder onderzoek nodig. Daarbij is het belangrijk dat onderzoekers in de opzet van hun studie verschillende vormen van behandeling verwerken, zoals een gestructureerde vorm van CGT of specifieke medicatie.

Conclusie

Het doel van de beschreven studies in dit proefschrift was om de neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen in de adolescentie te onderzoeken. Hiervoor is gebruik gemaakt van een cross-sectionele en longitudinale studie opzet en er is gekeken naar zowel taak ge-

relateerde hersenactiviteit als functionele connectiviteit tijdens rust. De resultaten van de verschillende studies hebben aangetoond dat adolescenten met depressie en angststoornissen andere patronen van amygdala activiteit en connectiviteit laten zien dan normaal ontwikkelende adolescenten zonder psychische klachten. De bevindingen hebben aangetoond dat de amygdala een belangrijk hersengebied is voor het verwerken van emotionele gezichten en dat een focus op amygdala activiteit en connectiviteit verder inzicht kan geven in het ontstaan van depressie en angststoornissen tijdens de adolescentie. Daarnaast bieden de longitudinale studies handvaten voor toekomstig onderzoek naar het verloop en de in stand houding van depressie en angststoornissen tijdens de adolescentie. In alle beschreven studies van dit proefschrift is gebruik gemaakt van een dimensionele benadering in plaats van een categorische benadering. Met andere woorden, er is gekeken naar het verloop in zelf gerapporteerde depressie en angstsymptomen in plaats van alleen maar naar het wel of niet hebben van een depressie of angststoornis. Uit deze dimensionele benadering kwam naar voren dat vooral zelf gerapporteerde angstsymptomen een belangrijke rol lijken te spelen in de mate van amygdala activiteit in reactie op emotionele gezichten.

In de volgende paragrafen zal ik een aantal algemene overwegingen en richtlijnen voor toekomstig onderzoek weergeven.

Groepsvergelijkingen

In de *hoofdstukken 2 en 3* beschrijven we de resultaten van twee studies met behulp van groepsvergelijkingen en gegevens van slechts één sessie. De resultaten van deze studies toonden een sterke positieve relatie tussen de hoeveelheid zelf gerapporteerde angstsymptomen en de mate van amygdala activiteit. Deze relatie werd niet gevonden voor zelf gerapporteerde depressiesymptomen. Daarnaast waren er verschillen in de mate van habituatie van amygdala activiteit tussen groepen: adolescenten met depressie en angststoornissen leken geen habituatie van amygdala activiteit te laten zien, terwijl adolescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt en

normaal ontwikkelende adolescenten wel habituatie van amygdala activiteit laten zien.

De specifieke relatie tussen amygdala activiteit en zelf gerapporteerde angstsymptomen duidt er mogelijk op dat angstsymptomen, en niet depressiesymptomen, een belangrijke voorspeller zijn voor onderscheidende patronen van amygdala activiteit in deze klinische groepen. Hoewel meerdere studies het belang laten zien van het meenemen van vragenlijsten voor zelf gerapporteerde depressie en angstsymptomen om onderscheidende patronen van amygdala activiteit te onderzoeken, zijn er niet heel veel studies die dit ook daadwerkelijk hebben gedaan. Daarnaast lijkt er wat inconsistentie te zijn over de relatie van zelf gerapporteerde depressie en angstsymptomen en amygdala activiteit: een aantal studies laat consistent zien dat adolescenten die meer angst rapporteren ook meer amygdala activiteit laten zien tijdens een emotionele gezichten taak (McClure et al., 2007b; Monk et al, 2008b), terwijl vergelijkbare studies waarin adolescenten met een depressie stoornis worden onderzocht vaak een inconsistent beeld geven (Monk et al, 2008a; Roberson-Nay et al, 2006; Thomas et al, 2001a). Om meer duidelijkheid te krijgen over de exacte relatie tussen zelf gerapporteerde angstsymptomen en amygdala activiteit in zowel adolescenten met depressie als adolescenten met angststoornissen, moet meer onderzoek gedaan worden waarin een dimensionale benadering gebruikt wordt.

Zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, lijken de adolescenten met depressie en angststoornissen geen habituatie van amygdala activiteit te vertonen tijdens het zien van emotionele gezichten. Het ontbreken van habituatie in deze groep en de snelle habituatie in de groep adolescenten die seksueel misbruik hebben meegemaakt, wijst mogelijk op een verschillend onderliggend neurobiologisch mechanisme voor deze twee klinische groepen. Hoewel speculatief, kunnen de resultaten wijzen op een predispositie voor het ontwikkelen van depressie en angststoornissen door de aanwezigheid van specifieke persoonlijkheidsstijlen, zoals neuroticisme. De ontwikkeling van depressie en angstsymptomen bij adolescenten die seksueel misbruik heb-

ben meegemaakt lijkt daarentegen per definitie het gevolg van een traumatische ervaring: mogelijk maakt het meemaken van een traumatische ervaring deze adolescenten meer waakzaam voor emotionele gezichten wat tot uiting komt in verhoogde amygdala activiteit tijdens het verwerken van emotionele gezichten (Garrett et al, 2012; Hart, & Rubia, 2012). Voor adolescenten met depressie en angststoornissen werkt dit mechanisme misschien anders: mogelijk liggen de problemen in deze groep niet bij een verhoogde primaire reactie op emotionele gezichten (amygdala activiteit), maar in de verminderde top-down regulatie door de prefrontale cortex welke de depressie en angstsymptomen kunnen verminderen. Mogelijk kan toekomstig onderzoek meer duidelijkheid geven over de onderliggende neurobiologische mechanismen door bijvoorbeeld naar hersen activiteit te kijken terwijl proefpersonen actief proberen hun emoties en gevoelens te reguleren.

Longitudinale veranderingen

In de *hoofdstukken 5 en 6* zijn de longitudinale veranderingen in amygdala activiteit en connectiviteit onderzocht. Voor zowel amygdala activiteit als amygdala connectiviteit vonden we significante veranderingen over tijd. Binnen de groep adolescenten met depressie en angststoornissen vonden we een toename in amygdala activiteit over tijd in reactie op het verwerken van emotionele gezichten. Ook vonden we in deze groep een toename in positieve connectiviteit tussen de rechter amygdala en de mediale prefrontale cortex.

De toename in amygdala activiteit over tijd tijdens het verwerken van emotionele gezichten hebben we geïnterpreteerd als zijnde een verhoogde gevoeligheid van amygdala activiteit die mogelijk gedreven wordt door de invloed van behandeling of door de verandering in de hoeveelheid klachten. Eerder onderzoek door Maslowsky en collega's (2010) liet vergelijkbare resultaten zien, namelijk een toename in amygdala activiteit in een groep adolescenten die behandeld werden met CGT. Recent zijn er een aantal studies verschenen die deze bevindingen ondersteunen. Deze studies suggereren dat adolescenten er langer over doen om een aangeleerde angstreactie weer

te laten uitdoven. Dit kan dan weer leiden tot een verhoogde gevoeligheid van de amygdala in reactie op emotionele gezichten (Drysdale et al, 2013; Pattwell et al, 2012). De resultaten voor de connectiviteitsanalyses, waarbij een toename in positieve connectiviteit tussen de amygdala en de mediale prefrontale cortex werd gevonden, zijn geïnterpreteerd als een toename in top-down controle van de mediale prefrontale cortex over de amygdala. Deze interpretatie past in de bestaande literatuur over vergelijkbaar onderzoek bij volwassenen (Fu et al, 2008; Månsson et al, 2013) en bij de huidige ideeën over de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen (Mayberg, 1997; Quide et al, 2012).

Als we resultaten van deze twee studies samenvoegen, dan lijken zij elkaar te ondersteunen: de toename in positieve connectiviteit tussen de amygdala en de mediale prefrontale cortex kan worden aangedreven door een toename van de primaire reactie in de amygdala. Dit kan vervolgens leiden tot een verhoogde top-down regulatie door de mediale prefrontale cortex. De functionele connectiviteitsanalyses geven echter geen informatie over de richting van de toename in positieve connectiviteit. Het is op basis van de huidige bevindingen niet te zeggen of amygdala activiteit meer op mediale prefrontale cortex activiteit gaat lijken of andersom. Om hier verdere uitspraken over te doen, zijn complexe analyse methoden nodig zoals Dynamic Causal Modelling (DCM) (Friston, Harrison & Penny, 2003). Het zou zeker interessant zijn om in toekomstig longitudinaal onderzoek deze twee methoden, taak gerelateerde amygdala activiteit en amygdala connectiviteit, te combineren en verder te onderzoeken. Mogelijk geeft ons dat dan meer informatie over wat er precies gebeurt in de hersenen van adolescenten met depressie en angststoornissen; is er een toename in amygdala activiteit, een toename in top-down regulatie vanuit de mediale prefrontale cortex en/of van beide mechanismen? Daarnaast kan dergelijk longitudinaal onderzoek de relatie tussen veranderingen in de hersenen, veranderingen in zelf gerapporteerde depressie en angstsymptomen en behandel-effectiviteit verder onderzoeken.

In *hoofdstuk 4* beschrijven we een longitudinale studie waarin we de test-hertest betrouwbaarheid van het fMRI signaal hebben onderzocht in een groep normaal ontwikkelende adolescenten. De resultaten van deze studie toonden aan dat de test-hertest betrouwbaarheid van de visuele cortex heel goed is, van de laterale prefrontale cortex matig is en van de amygdala heel slecht is. Met andere woorden, de activiteit van de visuele cortex is binnen proefpersonen heel stabiel over tijd, terwijl de activiteit van de amygdala binnen proefpersonen heel erg kan verschillen over tijd. Deze resultaten komen overeen met eerder onderzoek waarin de betrouwbaarheid van vergelijkbare gebieden getest is in volwassenen (Hare et al, 2008; Plichta et al, 2012.). Het is erg belangrijk dat onderzoekers rekening houden met deze variatie van activiteit in bepaalde gebieden binnen proefpersonen, vooral wanneer er drie of meer metingen gedaan worden. De momenteel beschikbare analyse programma's voor fMRI data, zoals SPM (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department Cognitive Neurology, Londen), beschikken nog niet over de best passende analyse methoden voor het analyseren van longitudinale hersen data. Bij deze methoden moet men denken aan bijvoorbeeld multi-level modellen. Een model dat momenteel wel al beschikbaar is, is het 'flexible factorial model'. Binnen dit model bestaat de mogelijkheid om aan te geven dat proefpersonen meerdere keren zijn getest en dat de variabiliteit over tijd binnen proefpersonen in acht moet worden genomen. Echter, niet alle beschikbare modellen voor hersenanalyses bieden deze flexibiliteit. Als er analyses gedaan worden op basis van specifieke interesse gebieden met behulp van statistische programma's zoals SPSS, dan zijn er al veel meer dingen mogelijk: bijvoorbeeld het gebruik herhaalde metingen ANOVA of multi-level analyse. Hopelijk leidt toekomstig onderzoek tot de beschikbaarheid van betere statistische modellen in de analyse programma's voor fMRI zodat longitudinale analyse nog beter uitgevoerd kunnen worden.

Beperkingen en aanbevelingen

Hoewel de bevindingen uit dit proefschrift interessant zijn en ons nieuwe informatie geven over de ontwikkeling en in stand houding van depressie en angststoornissen in de adolescentie, is het van belang dat andere onderzoeksgroepen deze resultaten repliceren. Daarbij moeten een aantal punten meegenomen worden in de opzet van de studies. Allereerst adviseren wij dat onderzoekers gebruik maken van een longitudinale studie opzet waarbij er sprake is van een voormeting, een meting na behandeling en een follow-up meting. Door een gebruik te maken van een dergelijke opzet, is het mogelijk om met meer zekerheid conclusies te trekken over de veranderingen in bijvoorbeeld hersenactiviteit en de relatie met behandel effecten. Daarnaast geeft het onderzoekers de mogelijkheid om uitspraken te doen over welke jongeren wel profiteren van behandeling en welke jongeren niet. In de studieopzet die gebruikt is voor dit proefschrift was deze opzet niet haalbaar: door gebruik te maken van 'treatment as usual' ontstond er een grote variabiliteit in het aantal behandelingen, de periode waarin de adolescenten behandeling kregen en de precieze invulling van de behandelingen. Alle behandelingen hadden als basis CGT, maar sommige adolescenten ontvingen individuele therapie, terwijl andere adolescenten groepstherapie hebben gekregen.

In aanvulling op deze suggesties, is het ook van belang dat toekomstig onderzoek gebruik maakt van een gestandaardiseerde vorm van behandeling. Gedacht kan worden aan het gebruik van een gestructureerd CGT protocol waarbij alle adolescenten evenveel behandel sessies krijgen die op dezelfde manier ingevuld worden. Tevens zou het interessant zijn om meerdere behandelvormen met elkaar te vergelijken. Hierbij kan gedacht worden aan een groep adolescenten die CGT ontvangen, een groep adolescenten die medicatie ontvangen en een groep adolescenten die beide vormen van behandeling ontvangen. Onderzoek heeft namelijk aangetoond dat zowel CGT als medicatie effectief kan zijn in de behandeling van depressie en angststoornissen en dat een combinatie van beide behandelmethoden mogelijk

nog effectiever is (Compton et al, 2004; Walkup et al., 2008). Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze vormen van behandeling de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen tijdens de adolescentie beïnvloeden.

Tenslotte is het belangrijk dat toekomstig onderzoek er naar streeft om grotere groepen adolescenten met depressie en angststoornissen probeert te includeren. Door meer proefpersonen te includeren, is het mogelijk om nog specifiekere te kijken naar mogelijke verschillen in de neurobiologische mechanismen tussen depressie en angststoornissen. In het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift hebben we gebruik gemaakt van een gecombineerde groep adolescenten met een depressie en/of angststoornissen. Wij zijn van mening dat een gecombineerde groep een betere representatie van wat klinici in de praktijk tegen komen. Depressie en angststoornissen zijn vooral tijdens de adolescentie zo nauw aan elkaar verwant (hoge co morbiditeit) dat het bijna onmogelijk is om de stoornissen geheel los van elkaar te zien (Essau, 2008). Om toch uitspraken te kunnen doen over de invloed van depressie en angststoornissen op bijvoorbeeld amygdala activiteit, hebben we een dimensionele benadering gebruikt. Deze benadering kan ons belangrijke informatie geven over de vraag of depressie of juist angststoornissen meer invloed hebben op onderscheidende patronen van amygdala activiteit en connectiviteit. We hebben bijvoorbeeld een sterk positief verband gevonden tussen de hoeveelheid amygdala activiteit tijdens het verwerken van emotionele gezichten en de hoeveelheid zelf gerapporteerde angstsymptomen (*hoofdstuk 2*). Daarnaast hebben we een relatie gevonden tussen de verandering in amygdala - mediale prefrontale cortex activiteit en zelf gerapporteerde depressiesymptomen (*hoofdstuk 6*). Deze resultaten suggereren dat depressie en angstsymptomen op een andere manier invloed hebben op de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angst. Door het includeren van meer proefpersonen van depressie en angststoornissen, waarmee je de power van de analyses vergroot, kan de unieke bijdrage van depressie en angstsymptomen verder onderzocht worden.

Concluderend kan gezegd worden dat de beschreven studies in dit proefschrift belangrijke en waardevolle nieuwe informatie bevatten over de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie en angststoornissen bij adolescenten. Toekomstig onderzoek moet de huidige bevindingen zeker proberen te repliceren en uit te breiden door gebruik te maken van grote longitudinale studies met een voor-, na- en follow-up meting waarin adolescenten met een depressie en angststoornis een gestructureerde vorm van behandeling aangeboden krijgen. Alleen door het doen van dit soort studies, kunnen we onze kennis over de ontwikkeling en instandhouding van depressie en angststoornissen tijdens de adolescentie vergroten. In het meest ideale geval zal dat uiteindelijk leiden tot een verbetering van de huidige interventie en behandelstrategieën.

