



Universiteit
Leiden

The Netherlands

The embarrassed brain : towards a neurobiology of generalized social anxiety disorder

Veen, J.F. van

Citation

Veen, J. F. van. (2010, October 28). *The embarrassed brain : towards a neurobiology of generalized social anxiety disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16086>

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/1887/16086>

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

Nederlandse samenvatting en discussie

Samenvatting

In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar de betrokkenheid van diverse neurobiologische systemen in de hersenen bij gegeneraliseerde sociale angststoornis.

In **hoofdstuk 1** wordt het proefschrift ingeleid. Sociale angststoornis (SAD)¹, ook wel sociale fobie genoemd, wordt gekenmerkt door een aanhoudende angst voor sociale situaties waarin de persoon in contact komt met mensen of mogelijke kritiek van anderen. Voorbeelden van dit soort situaties zijn: het voeren van een gesprek, het bijwonen van een vergadering, het geven van een presentatie, op visite gaan, koffie drinken in gezelschap, telefoneren in gezelschap en het geven van de eigen mening of kritiek. Blootstelling aan de gevreesde situaties lokt angst uit, die vaak gepaard gaat met lichamelijke angstverschijnselen zoals blozen, transpireren, trillen en/of hartkloppingen. De angst kan zo hevig zijn dat er een paniekaanval ontstaat. Door deze klachten ontstaat anticipatieangst en vermijdingsgedrag ten aanzien van de sociale situaties. De klachten gaan meestal gepaard met veel schaamte. De symptomen ontstaan in het algemeen in de puberteit of al daarvoor. Er kunnen twee subtypen van SAD onderscheiden worden: het specifieke subtype (sSAD) en het gegeneraliseerde subtype (gSAD). In dit proefschrift hebben we ervoor gekozen het gegeneraliseerde subtype te onderzoeken, omdat dat het meest invaliderende, ernstigste en meest volledige type is en alle aspecten van sociale angst vertoont. gSAD is geassocieerd met verminderd functioneren in het sociale leven, het gezinsleven en op het werk. Een Canadese studie naar het voorkomen van gSAD toont aan dat gedurende het leven 5.9 % van de bevolking op een bepaald moment aan gSAD lijdt. Conform de Nederlandse Multidisciplinaire Richtlijnen bestaat de behandeling van gSAD uit cognitieve gedragstherapie (een vorm van kortdurende psychotherapie), medicatie, of een combinatie van beide. Als wordt gekozen voor medicatie zijn selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline heropname remmers (SNRI's) de eerst aangewezen middelen.

De neurobiologische oorzaken van gSAD zijn niet precies bekend. Het is van belang deze te onderzoeken om de stoornis en het ontstaan ervan beter te begrijpen en zo ook nieuwe en effectieve behandelmethoden te kunnen ontwikkelen. Onderzoek naar de neurobiologie van andere angst- en stemmingsstoornissen toonde de mogelijke betrokkenheid van diverse neurotransmitter systemen in de hersenen aan. Voorbeelden hiervan zijn het serotonerge en het dopaminerge systeem. Serotonine en dopamine zijn neurotransmitters (boodschapperstoffen) die de informatieoverdracht tussen zenuwcellen verzorgen. Daarnaast is er het stress-systeem, dat bestaat uit het autonome zenuwstelsel (ANS) en de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as), en dat neurotransmittersystemen in de hersenen moduleert. Bij stress wordt het hormoon CRH (corticotropin releasing hormone) in de hersenen afgegeven. Dit hormoon activeert zowel het ANS als de HPA-as. Bij stress of gevaar zorgt het ANS ervoor dat, via de uitscheiding van adrenaline en noradrenaline, het lichaam in directe staat van paraatheid wordt gebracht. De HPA-

¹ In deze Nederlandse samenvatting worden de Engelse afkortingen gebruikt conform het Engelstalige deel van dit proefschrift

as wordt ook geactiveerd door stress, waardoor de bijnieren worden gestimuleerd tot de afgifte van het stresshormoon cortisol in het bloed. Verder beïnvloeden vrouwelijke geslachtshormonen angst en stemming en zouden dus betrokken kunnen zijn bij affectieve stoornissen. Het doel van dit proefschrift is om de betrokkenheid van de bovengenoemde systemen bij de neurobiologie van gSAD te onderzoeken. gSAD en paniekstoornis (PD) behoren tot de meest voorkomende angststoornissen. Hoewel ze verschillende primaire kenmerken hebben, PD wordt gekenmerkt door spontane paniekaanvallen en gSAD door de angst om door anderen bekritiseerd te worden, suggereren epidemiologische, farmacologische, genetische en neurobiologische onderzoeken dat beide angststoornissen elkaar op neurobiologisch gebied overlappen. In **hoofdstuk 2** hebben we de gedragsmatige en biologische effecten van een acute serotonerge provocatietest bij zeven (vijf mannen en twee vrouwen) patiënten met gSAD, PD en gezonde controles direct met elkaar vergeleken. Deze provocatietest werd verricht door 0.1 mg/kg meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP), een stof die het serotonerge systeem stimuleert, maar die ook een gering effect heeft op het adrenerge en dopaminerge systeem, snel in een bloedvat toe te dienen. De deelnemers hadden geen andere psychiatrische of lichamelijke ziekten. Na de provocatietest werd het effect op het angstniveau van de deelnemers gemeten en werd bepaald of er een paniekaanval was opgetreden. Daarnaast werden de temperatuur, de bloeddruk en de hartfrequentie gemeten en werden cortisol en groeihormoon in het bloed bepaald. Paniekaanvallen uitgelokt door m-CPP toediening bleken vaker voor te komen bij mensen met PD (85%) dan bij mensen met gSAD (14%) en gezonde controles (0%). De angstscores waren hoger bij patiënten met PD dan in de andere twee groepen. Er waren geen verschillen in de groepen wat betreft de temperatuur, bloeddruk, hartfrequentie, of hormoon spiegels. De eerste conclusie op basis van deze studie was dat de verschillen in respons op m-CPP suggereren dat PD en gSAD verschillende psychiatrische stoornissen zijn op neurobiologisch niveau. De tweede conclusie was dat patiënten met gSAD anders reageren op deze serotonerge provocatietest dan gezonde controles. Hiermee werd aangetoond dat het serotonerge systeem een rol speelt in de neurobiologie van gSAD. We hebben dit verder geëxploreerd in het onderzoek dat in hoofdstuk 3 wordt beschreven.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we een studie waarin we de binding van ^{123}I - β -(4-iodophenyl)-tropane (^{123}I - β -CIT) aan de serotonine en dopamine transporteiwitten met behulp van SPECT scans onderzochten. Bij een SPECT scan (afkorting van Single Photon Emission Computed Tomography) wordt gebruik gemaakt van radioactief gelabelde stoffen waardoor een driedimensioneel beeld gemaakt wordt. Doordat ^{123}I - β -CIT zich selectief bindt aan de serotonine en dopamine transporteiwitten kan een afbeelding worden verkregen van de hoeveelheid en verdeling hiervan in de hersenen. Om de binding aan de transporteiwitten voor serotonine vast te leggen werd 4 uur na toediening van de ^{123}I - β -CIT een SPECT scan gemaakt, om de binding aan de transporteiwitten voor dopamine vast te leggen na 24 uur. Twaalf patiënten met gSAD (5 vrouwen en 7 mannen), die nog nooit psychiatrische medicatie hadden gebruikt en 12 op leeftijd en geslacht gematchte gezonde vrijwilligers werden onderzocht. We vonden hogere binding van ^{123}I - β -CIT aan de transporteiwitten voor serotonine in de thalamus (een hersenstructuur die een

verbindingstation vormt tussen de informatie die binnenkomt vanuit het lichaam en de hogere hersengebieden) en een hogere binding van ^{123}I - β -CIT aan de transporteiwitten voor dopamine in het striatum (een hersenstructuur die onder andere geactiveerd is bij belonende stimuli) bij gSAD patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers. Dit onderzoek levert direct bewijs dat er afwijkingen zijn in zowel het serotonerge als het dopaminerge systeem bij patiënten met gSAD.

De effectiviteit van mirtazapine op de symptomen van gSAD werd bestudeerd in een onderzoek dat beschreven is in **hoofdstuk 4**. Mirtazapine is een antidepressivum dat het serotonerge systeem stimuleert via stimulatie van het noradrenerge systeem. Mirtazapine beïnvloedt ook het histaminerge systeem. Studies met deze stof bij andere angststoornissen suggereerden dat mirtazapine angstverlagend werkt. We onderzochten de effecten van mirtazapine 30 mg per dag gedurende 12 weken bij veertien patiënten met gSAD zonder andere psychiatrische stoornis. Twaalf patiënten maakten het onderzoek af. Twee patiënten (14.3%) vielen uit omdat ze teveel last van bijwerkingen hadden. In het algemeen werd mirtazapine goed verdragen. Vijf van de twaalf patiënten werden geclassificeerd als responders op de behandeling, wat wil zeggen dat ze een afname hadden op de Liebowitz Sociale Angst Schaal (LSAS) van 40% of meer. De gemiddelde LSAS score in de hele groep patiënten nam significant af. Dit onderzoek suggereert de betrokkenheid van serotonerge, noradrenerge en mogelijk histaminerge systemen in gSAD.

In **hoofdstuk 5** hebben we onderzoek naar zowel de HPA-as activiteit als de activiteit van het autonome zenuwstelsel (ANS) beschreven bij patiënten met gSAD in basale omstandigheden en na toediening van 0.5 mg dexamethason. Met dexamethason kan de remming van het stress-systeem getest worden. Om ervan verzekerd te zijn dat de verzameling van de gegevens stressvrij verliep hebben we speeksel in plaats van bloed verzameld waaruit cortisol en speeksel alpha-amylase (sAA) werden bepaald. (Bloed prikken levert stress op wat ervoor zorgt dat het stress-systeem ongewenst wordt geactiveerd. Speeksel wordt verzameld door het kauwen op een watje en is niet stressvol). Cortisol is een al langer bestaande maat voor HPA-as activiteit. sAA is een relatieve nieuwe marker voor het autonome zenuwstelsel. Drieënveertig onbehandelde gSAD patiënten zonder comorbiditeit werden vergeleken met 43 op leeftijd en geslacht geselecteerde gezonde controles op sAA en speeksel cortisol in niet-stressvolle omstandigheden, gemeten op verschillende tijdstippen van de dag. Aan het eind van de eerste meetdag werd dexamethason ingenomen, en de volgende dag werden sAA en cortisol opnieuw op 2 tijdstippen gemeten. De resultaten waren dat patiënten met gSAD significant hogere sAA waarden over de dag hadden, zowel vóór als na toediening van dexamethason. Er werden geen verschillen gevonden tussen de groepen wat betreft de cortisolwaarden. Dit betekent dat bij gSAD onder basale, niet-stressvolle, omstandigheden hyperactiviteit van het autonome zenuwstelsel (ANS) aanwezig is. Bovendien hebben we gevonden dat de HPA-as activiteit niet parallel loopt aan de activiteit van het ANS, maar gelijk blijft aan die van de gezonde vrijwilligers. De hyperactiviteit van het ANS komt overeen met de klinisch geobserveerde lichamelijke symptomen van hyperarousal bij gSAD zoals trillen, blozen en transpireren.

Hoofdstuk 6 beschrijft de wisselwerking tussen het serotonerge systeem en het stress-systeem bij gSAD. Twee groepen met negen paarsgewijs op leeftijd en geslacht gemaakte patiënten met gSAD, die succesvol behandeld waren met een SSRI (citalopram), ondergingen een tryptofaan-depletietest (TD) of een placeboconditie. Een TD procedure zorgt ervoor dat er tijdelijk minder serotonine beschikbaar is, en dus dat het serotonerge systeem minder actief is. Om het stress-systeem te activeren werd deze TD procedure of de placebo procedure gecombineerd met een 'public speaking task', waarbij de deelnemer een voordracht moest houden voor een gefingeerd publiek. Om de stress te verhogen werd voorgewend dat deze voordracht werd opgenomen op video en er werd verteld dat er een beoordeling op zou volgen. In het speeksel werd sAA gemeten als maat voor het ANS en speeksel cortisol als maat voor de HPA-as. De resultaten waren dat de na de 'public speaking task' de TD groep een significant hogere sAA respons had dan de placebo groep. Dit betekent dat er sprake is van hyperresponsiviteit van het ANS in deze groep. Er werden geen verschillen gezien in cortisolrespons tussen de groepen. Deze resultaten suggereren dat er bij gSAD een ontregeling is in ANS functie en niet in HPA-as functie. Aangezien dit werd gevonden na een TD, betekent dat mogelijk dat het serotonerge systeem een modulerende rol speelt in de hyperresponsiviteit van het ANS.

In **hoofdstuk 7** staat een studie beschreven die tot doel had de rol van de vrouwelijke geslachtshormonen in gSAD te exploreren. We recruteerden vrouwelijke patiënten met gSAD die voorheen hadden meegewerkt aan onze onderzoeksprojecten in het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Leids Universitair Medisch Centrum. Zesenvertig procent van 140 benaderde vrouwen met gSAD retourneerden de enquête met vragen over de invloed van menarche (allereerste menstruatie), menstruele cyclus, gebruik van orale anticonceptie, zwangerschap, borstvoeding, periode na de bevalling en de overgang, op gSAD symptomen. De meeste respondenten rapporteerden geen invloed van deze hormonale fasen op hun sociale angstklachten. Maar, in de subgroep van vrouwen die wel invloed hadden gerapporteerd, werden statistische verschillen gevonden op hun gerapporteerde angstverschijnselen gedurende de menstruele cyclus en de zwangerschap. In de premenstruele periode rapporteerden deze vrouwen ernstiger gSAD symptomen. Tijdens de zwangerschap werden de symptomen minder, maar in de periode na de bevalling werden de symptomen weer net zo ernstig als vóór de zwangerschap. Dus in een subgroep van vrouwen werd een invloed bemerkt van de vrouwelijke geslachtshormonen op gSAD symptomen gedurende de menstruele cyclus en de zwangerschap.

Discussie

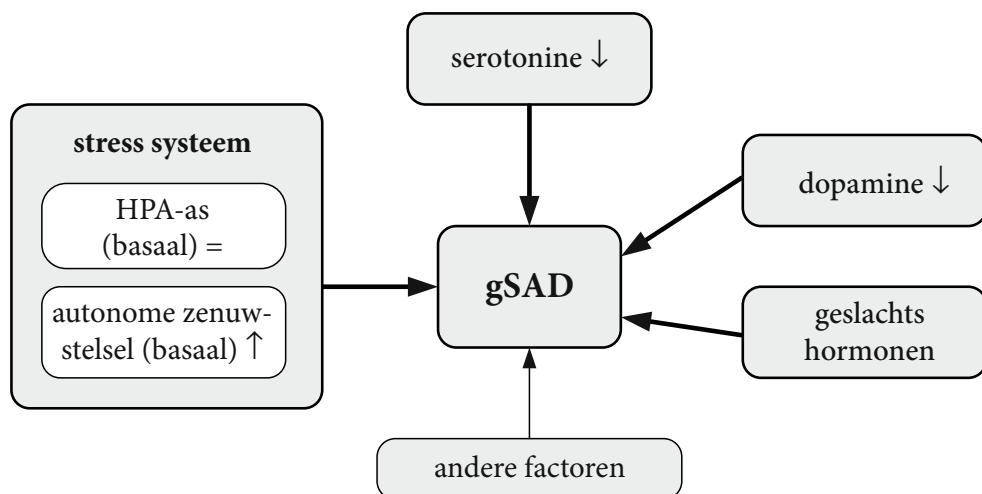
Het resultaat van de m-CPP provocatie test in **hoofdstuk 2** waarbij de patiënten met gSAD een sterkere reactie laten zien dan de gezonde controles is mogelijk het resultaat van verlaagde serotonerge activiteit. De verhoogde binding van ^{123}I - β -CIT aan de serotonine transporteiwitten in de thalamus in **hoofdstuk 3** kan het resultaat zijn van verminderde serotonine niveaus rondom de transporteiwitten of van een groter aantal transporteiwitten met als resultaat minder serotonine in de omgeving. Onze

hypothese, voortkomend uit beide studies, is dat gSAD geassocieerd is met verlaagde serotonerge activiteit. Deze hypothese wordt onder meer gesteund door de effectiviteit van SSRI's bij patiënten met gSAD.

Met betrekking tot de hogere binding van ^{123}I - β -CIT aan de dopamine transporteiwitten in het striatum in gSAD, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, gelden dezelfde verklaringsmogelijkheden als hierboven beschreven voor de serotonine transporteiwitten. Wij hypothetiseren dat er bij gSAD sprake is van verminderde dopaminerge activiteit, hetgeen bijvoorbeeld ook zou passen bij het toegenomen voorkomen van gSAD bij (voorafgaand aan de manifestatie van) de ziekte van Parkinson.

Uit **hoofdstuk 4, 5 en 6** kan geconcludeerd worden dat het noradrenerge systeem/ANS hyperactief is bij gSAD, terwijl de HPA-as functie niet afwijkt van gezonde controles.

Uit **hoofdstuk 7** kan de conclusie worden getrokken dat een subgroep van vrouwen met gSAD kwetsbaar lijkt te zijn voor de invloeden van vrouwelijke geslachtshormonen.



Op grond van onze conclusies komen we tot het bovenstaande hypothetische model dat de neurobiologie van gSAD schematisch weergeeft. Wij denken dat er sprake is van verminderd functioneren van zowel het serotonerge als het dopaminerge systeem, dat er sprake is van verhoogde activiteit van het autonome zenuwstelsel en dat de HPA-as functie niet synchroon loopt met de verhoogde activiteit van het autonome zenuwstelsel. We denken ook dat er aanwijzingen zijn voor de modulerende rol van vrouwelijke geslachtshormonen bij gSAD bij een subgroep van vrouwen.

Conclusie: de onderzoeken beschreven in dit proefschrift zijn een belangrijke aanvulling op de inzichten wat betreft de rol van het serotonerge en dopaminerge systeem, het stress-systeem bestaand uit het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, en de vrouwelijke geslachtshormonen in de neurobiologie van de gegeneraliseerde sociale angststoornis.

