



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Extremely shy & genetically close : investigating neurobiological endophenotypes of social anxiety disorder

Bas, J.M.

Citation

Bas, J. M. (2020, January 14). *Extremely shy & genetically close : investigating neurobiological endophenotypes of social anxiety disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/82705>

Version: 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/1887/82705>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/82705> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bas, J.M.

Title: Extremely shy & genetically close : investigating neurobiological endophenotypes of social anxiety disorder

Issue Date: 2020-01-14





Hoofdstuk 12

Extreem Verlegen & Genetisch Verwant –
samenvatting in het Nederlands

STEL JE VOOR ...

... dat je een presentatie moet geven voor een groep mensen. Je staat in het middelpunt van de belangstelling en alle ogen zijn op jou gericht. Hoe zou je je voelen? Of denk je eens in: je bent uitgenodigd voor een feestje waar je verder niemand kent. Je komt de feestruimte binnen en ziet dat alle andere gasten al een plekje hebben gevonden. Wat gaat er dan door je heen? Waarschijnlijk voel je je in het begin verlegen en niet zo op je gemak, maar na verloop van tijd zal deze spanning verdwijnen en heb je het naar je zin.

Er zijn echter mensen die zich in sociale situaties voortdurend extreem ongemakkelijk en gespannen voelen. Sterker nog, ze maken zich al zorgen vóórdat ze zich in een sociale setting bevinden, en ook na afloop piekeren ze over de indruk die ze hebben achtergelaten. Deze mensen hebben een extreme angst om negatief beoordeeld te worden, en zijn erg bezorgd dat ze iets doms of beschamends doen in het bijzijn van anderen. Door deze angst vermijden ze sociale situaties voor zover dat mogelijk is, en als ze er niet onder uit kunnen komen om zich in het gezelschap van anderen te begeven zijn ze als muurbloempjes die het liefst niet op willen vallen. Dit gedrag heeft vaak ernstige negatieve effecten op hun welzijn. Wanneer deze angst hun leven daadwerkelijk beperkt is er sprake van een psychiatrische aandoening: sociale angststoornis (SAS).

Eerder onderzoek heeft laten zien dat deze ‘*extreme verlegenheid*’ al tijdens de kindertijd en vroege adolescentie tot uiting komt. Ook is bekend dat sociale angst vaak binnen families voor komt; iemand die ‘*genetisch verwant*’ is aan een patiënt met SAS heeft een substantieel hogere kans om zelf ook de ziekte te ontwikkelen. Maar welke erfelijke karakteristieken maken deze kinderen en jongeren kwetsbaar om SAS te ontwikkelen?

Onderzoek naar de neurobiologische endofenotypes van sociale angststoornis

In de roman ‘Extreem Luid & Ongelooflijk Dichtbij’ dwaalt de negenjarige Oskar Schell door New York om het slot te vinden waarin een mysterieuze sleutel past. Deze sleutel was van zijn vader, die om het leven kwam bij de aanslag op het World Trade Center op 9/11. De zoektocht door New York helpt Oskar om het verlies van zijn vader een plek te geven.

Dit proefschrift beschrijft ook een zoektocht: de studies die in dit boek zijn opgenomen richten zich op het vaststellen van veranderingen in gedrag en neurobiologische breinkarakteristieken die gerelateerd zijn aan sociale angst. Ik onderzoek met name welke karakteristieken genetisch gekoppeld zijn aan SAS. Dit is van belang, omdat deze karakteristieken, die ‘endofenotypes’ worden genoemd, ons meer kunnen leren over de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS.

In dit hoofdstuk vat ik kort samen wat SAS is en waarom het van belang is om onderzoek te doen naar de factoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van deze aandoening. Ik introduceer het endofenotype concept en leg uit wat de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis uniek maakt. Vervolgens beschrijf ik kort de inhoud van de afzonderlijke

hoofdstukken van dit proefschrift, en zet per hoofdstuk de belangrijkste resultaten uiteen. Na een samenvatting van deze bevindingen reflecteer ik op deze uitkomsten, en beschrijf wat deze resultaten ons leren over de genetische kwetsbaarheid voor SAS. Ook geef ik aan welk vervolgonderzoek van belang is.

Sociale angststoornis

In de vijfde editie van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)', het handboek waarin criteria voor psychiatrische aandoeningen uiteengezet worden, wordt beschreven dat patiënten met SAS gekarakteriseerd worden door een 'duidelijke angst of vrees voor één of meer sociale situaties waarin de betrokkene wordt blootgesteld aan mogelijke kritische beoordeling door anderen' (American Psychiatric Association, 2013). Voorbeelden van zulke sociale situaties zijn gelegenheden waarin men een bepaalde taak moet uitvoeren, bijvoorbeeld het geven van een presentatie, en situaties met sociale interacties, zoals het bezoeken van feestjes of het ontmoeten van nieuwe mensen (Furmark, 2002; Neal & Edelmann, 2003). In deze sociale situaties zijn patiënten met SAS bang dat hun gedrag negatief beoordeeld zal worden door anderen, en ze vrezen dat ze op zullen vallen door zichtbare uitingen van hun sociale angst, zoals door blozen of zweten. SAS patiënten zijn altijd bang voor het begaan van een blunder in het bijzijn van anderen, en daarom vermijden ze sociale situaties zoveel als mogelijk is. Wanneer vermijden geen optie is, ervaren ze veel spanning en angst tijdens deze sociale aangelegenheden. Volgens de DSM-5 criteria voor een sociale angststoornis moeten deze angsten in alle sociale situaties en gedurende lange tijd, tenminste 6 maanden, aanwezig zijn.

Meerdere onderzoeken hebben laten zien dat SAS bij 6 tot 13 % van de bevolking voor komt (Bandelow & Michaelis, 2015; Kessler, Petukhova, Sampson, Zaslavsky, & Wittchen, 2012; Ruscio et al., 2008; Stein et al., 2010); bovendien maken recente gegevens van een 'World Mental Health' onderzoek duidelijk dat SAS niet cultuurgebonden is, maar over de hele wereld voor komt (Stein et al., 2017). SAS komt over het algemeen gedurende de late kinderjaren en vroege adolescentie tot ontwikkeling: de diagnose SAS kan vaak al op tienjarige leeftijd gesteld worden (Burstein et al., 2011; Ormel et al., 2014). De neiging om terughoudend en vermijdend te reageren op nieuwe personen, ervaringen en objecten is echter al veel eerder, namelijk al in jonge baby's, op te merken. Deze karakteristieke reactie, die 'gedragsvermijdend' wordt genoemd, weerspiegelt een stabiel en aangeboren temperamentskenmerk, en uit eerder onderzoek is gebleken dat kinderen met een gedragsvermijdend temperament een verhoogd risico hebben om later in hun leven SAS te ontwikkelen (Clauss et al., 2015; Clauss & Blackford, 2012).

Typend voor SAS is het hardnekkige en chronische beloop van de aandoening (Beesdo-Baum et al., 2012); bovendien wachten mensen die aan SAS lijden vaak jaren voordat ze met hun klachten naar een arts of psycholoog gaan om voor hun angsten behandeld te worden (Iza et al., 2013). De gevolgen van de ziekte zijn echter niet gering: patiënten met SAS

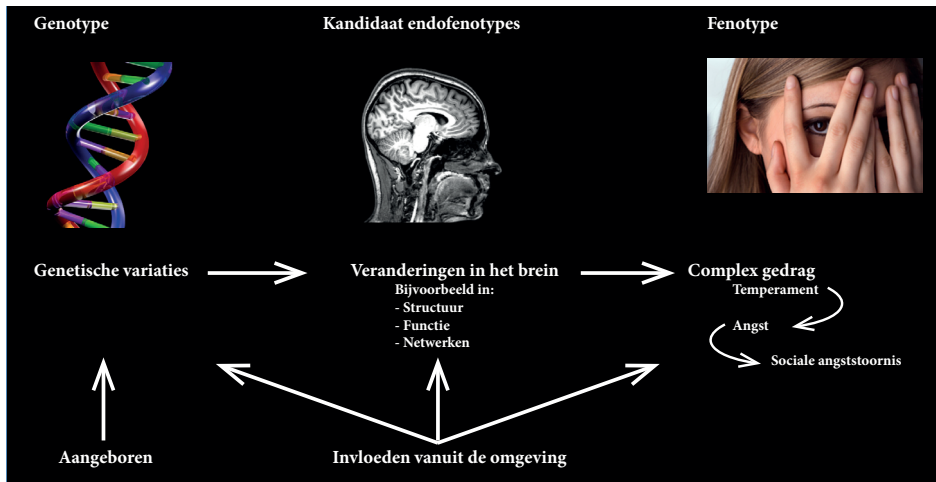
ervaren vaak problemen tijdens hun studie en werk, in activiteiten met vrienden, en in hun intieme relaties (Aderka et al., 2012; Dingemans et al., 2001; Hendriks et al., 2015; Russell & Topham, 2012). Verder lijden patiënten met SAS bovengemiddeld vaak aan andere psychiatrische aandoeningen, zoals stemmingsstoornissen, verslaving, en andere angststoornissen (Beesdo et al., 2007; Fehm et al., 2005; Ohayon & Schatzberg, 2010). Samengenomen leiden deze factoren ertoe dat SAS een aandoening is die het leven van patiënten ernstig belemmert, en die tot hoge kosten leidt voor de maatschappij, bijvoorbeeld door ziekteverzuim en verminderde productiviteit (Acarturk et al., 2009; Dams et al., 2017; Hendriks et al., 2014; Stein & Kean, 2000; Stuhldreher et al., 2014; Wittchen, Fuetsch, Sonntag, Müller, & Liebowitz, 2000).

Om deze ernstige gevolgen van SAS zoveel mogelijk te voorkomen zijn effectieve preventieve interventies, die erop gericht zijn om de ontwikkeling van de ziekte tegen te gaan, van groot belang (Craske & Zucker, 2001). Om zulke therapieën te kunnen ontwikkelen is het nodig om te weten welke factoren ervoor zorgen dat bepaalde kinderen en jongeren extra gevoelig zijn om SAS te ontwikkelen: wat maakt hen kwetsbaar?

Het is essentieel om daarbij oog te hebben voor neurobiologische processen (Beauchaine et al., 2008), aangezien eerder onderzoek aangetoond heeft dat biologische factoren, samen met psychologische en sociale factoren, een rol spelen in de ontwikkeling van SAS (Wong & Rapee, 2016). Onderzoeken in families en tweelingen hebben bijvoorbeeld laten zien dat SAS deels erfelijk is (Isomura et al., 2015; Mancini, Van Ameringen, Szatmari, Fugere, & Boyle, 1996; Middeldorp et al., 2005; Scaini, Belotti, & Ogliari, 2014; Stein, Chartier, Kozak, King, & Kennedy, 1998), maar de genetische variaties die hieraan ten grondslag liggen zijn tot op heden nog grotendeels onbekend. Bovendien zijn deze genetische variaties moeilijk op een betrouwbare manier vast te stellen. Dat wordt deels veroorzaakt door het feit dat SAS op verschillende manieren tot uiting komt (Hyett & McEvoy, 2018): sommige patiënten worden vooral belemmerd tijdens het geven van presentaties, terwijl anderen het niet aandurven om een artikel terug te brengen naar een winkel, of ervoor terugdeinzen om iets te eten in het bijzijn van anderen. Bovendien wordt SAS niet door één enkele genetische variatie bepaald: aangenomen wordt dat meerdere kleine veranderingen in het DNA van belang zijn in de ontwikkeling van de stoornis (Domschke & Dannlowski, 2010; Meier & Deckert, 2019). Dit zorgt ervoor dat het moeilijk is om een link te leggen tussen variaties in het DNA en sociale angst (Bas-Hoogendam et al., 2016; Bearden et al., 2009). Nieuwe onderzoeksparadigma's en studie-opzetten kunnen echter helpen om meer inzicht te krijgen in de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS. Een voorbeeld van zo'n nieuwe benadering betreft onderzoek naar *endofenotypes* van psychiatrische aandoeningen (Gottesman & Gould, 2003).

Het endofenotype concept

Endofenotypes zijn meetbare karakteristieken die de schakel vormen tussen individuele waarneembare eigenschappen aan de ene kant (*'fenotype'*), en de onderliggende genetische variaties aan de andere kant (*'genotype'*). In dit proefschrift onderzoek ik endofenotypes van het fenotype 'sociale angst' (Figuur 12.1). Voorbeelden van endofenotypes zijn veranderingen in de structuur en functie van de hersenen, afwijkingen in cognitief functioneren, en neurofysiologische veranderingen (Glahn, Knowles, et al., 2014).



Figuur 12.1 De relatie tussen genotype, endofenotype, en fenotype.

Figuur geïnspireerd door het werk van Kendler & Neale (2010). Illustratie DNA: Wikimedia Commons, National Human Genome Research Institute, ID 85329. Foto: www.smartgirlsgroup.com. Deze figuur is gebaseerd op Figure 1, gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2016, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*).

Het is van belang om te realiseren dat niet elk meetbaar kenmerk een endofenotype is; in de wetenschappelijke literatuur worden vier belangrijke criteria gebruikt om dit vast te stellen (Glahn et al., 2007; Gottesman & Gould, 2003; Lenzenweger, 2013b; Puls & Gallinat, 2008). Ten eerste moet een endofenotype *geassocieerd zijn met een bepaalde aandoening*. Volgens het tweede criterium moet een endofenotype *stabiel zijn* over de tijd, terwijl het derde criterium beschrijft dat een endofenotype *erfelijk* moet zijn. Ten slotte moet een endofenotype *samen met de aandoening vóórkomen binnen families, waarbij het van belang is dat het endofenotype ook meetbaar is in familieleden zonder de aandoening, wanneer deze familieleden vergeleken worden met individuen uit de gemiddelde bevolking* (endofenotype criterium 4). Door deze kenmerken kan een endofenotype meer inzicht geven in de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen, en in de manier waarop genetische variaties leiden tot deze aandoeningen (Flint et al., 2014; Miller & Rockstroh, 2013). Ook kunnen endofenotypes, omdat ze niet noodzakelijkerwijs uniek gerelateerd zijn aan één specifieke aandoening, kennis opleveren over de overlappende,

zogenaamde *transdiagnostische*, karakteristieken van mentale aandoeningen (Beauchaine & Constantino, 2017; Miller & Rockstroh, 2013).

In de afgelopen tien jaar is de endofenotype benadering gebruikt om meer inzicht te krijgen in verschillende psychiatrische aandoeningen, zoals depressie (Goldstein & Klein, 2014), obsessieve-compulsieve dwangstoornis (Bey et al., 2018; de Vries et al., 2013; Vaghi et al., 2017), en schizofrenie (Blakey et al., 2018; Glahn, Williams, et al., 2014; Honea et al., 2008; McCarthy et al., 2018). Deze onderzoeken lieten veranderingen in de structuur en functie van het brein zien die niet alleen aanwezig waren in patiënten, maar ook in gezonde familieleden van deze patiënten. Daarmee ondersteunen deze bevindingen het idee dat genetische variaties een rol spelen in de kwetsbaarheid voor deze aandoeningen, aangezien de hersenveranderingen niet alleen gerelateerd zijn aan het hebben van een psychiatrische aandoening, maar ook aanwezig zijn in verwanten van patiënten die *niet* aan deze stoornissen lijden. Ook maken deze resultaten duidelijk dat deze hersenveranderingen *erfelijk* zijn.

Onderzoek naar endofenotypes van SAS is tot op heden echter niet uitgevoerd. Er zijn wel onderzoeken bekend waarin patiënten met SAS vergeleken zijn met gezonde deelnemers. Deze studies, die bijvoorbeeld gebruik maakten van functionele magnetische resonantie imaging (fMRI), hebben waardevolle inzichten opgeleverd met betrekking tot neurobiologische hersenveranderingen die *geassocieerd zijn met SAS* (endofenotype criterium 1). De familieleden van SAS patiënten werden echter niet onderzocht, waardoor deze studies niet in staat waren om te bepalen of deze hersenveranderingen ook *erfelijk* zijn (endofenotype criterium 3); ook kon niet worden vastgesteld of de hersenveranderingen *samen met de aandoening vóórkomen binnen families* (eerste deel van endofenotype criterium 4). In andere woorden, deze onderzoeken brachten diverse *biomarkers* van SAS aan het licht: karakteristieken in de structuur en functie van het brein die gerelateerd zijn aan een bepaalde aandoening, maar die niet noodzakelijkerwijs op een functionele manier betrokken bij de ontwikkeling van de ziekte. Biomarkers kunnen bijvoorbeeld ook het gevolg zijn van het jarenlange ziekteproces of van het gebruik van medicatie (Lenzenweger, 2013a). Het is echter onbekend of deze eigenschappen ook als *endofenotypes* beschouwd kunnen worden, die een uiting zijn van de genetische gevoeligheid om SAS te ontwikkelen. Omdat SAS vaak binnen families voorkomt en deels erfelijk is, kan onderzoek naar endofenotypes van SAS belangrijke kennis opleveren over de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van de aandoening. Deze inzichten kunnen vervolgens gebruikt worden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelmogelijkheden, en het verbeteren van bestaande therapieën (Dick, 2018).

De Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis

De Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis (in het Engels: *Leiden Family Lab study on Social Anxiety Disorder*, LFLSAD) is opgezet als een eerste stap om het hierboven beschreven hiaat in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot endofenotypes van SAS te vullen. Zoals de naam aangeeft werden in de LFLSAD niet alleen patiënten met

SAS onderzocht: ook hun familieleden werden uitgenodigd voor deelname. We kozen voor deze aanpak omdat familiestudies bij uitstek geschikt zijn om twee belangrijke criteria voor endofenotypes te testen (Glahn et al., 2018). Ten eerste maakt een familiestudie het mogelijk om te onderzoeken of de endofenotypes *samen met de aandoening in de families vóórkomen* (eerste deel van endofenotype criterium 4). Ten tweede is het, doordat meerdere familieleden onderzocht worden, mogelijk om een schatting van de *erfelijkheid* van de endofenotypes te verkrijgen (endofenotype criterium 3). Verder hebben familiestudies goed statistisch onderscheidingsvermogen om betekenisvolle relaties tussen genotypes en fenotypes te detecteren, en zijn familiestudies kostenefficiënt (Glahn et al., 2018). Het doel van de LFLSAD was om neurobiologische endofenotypes van SAS vast te stellen, met behulp van magnetische resonantie imaging (MRI) en elektro-encefalografie (EEG). In *Hoofdstuk 3* beschrijf ik de achtergrond en opzet van het onderzoek in meer detail. In de rest van dit proefschrift vat ik de resultaten van een aantal MRI studies samen; de bevindingen van het EEG onderzoek zijn beschreven in het al eerder verschenen proefschrift van Anita Harrewijn (Harrewijn, 2017).

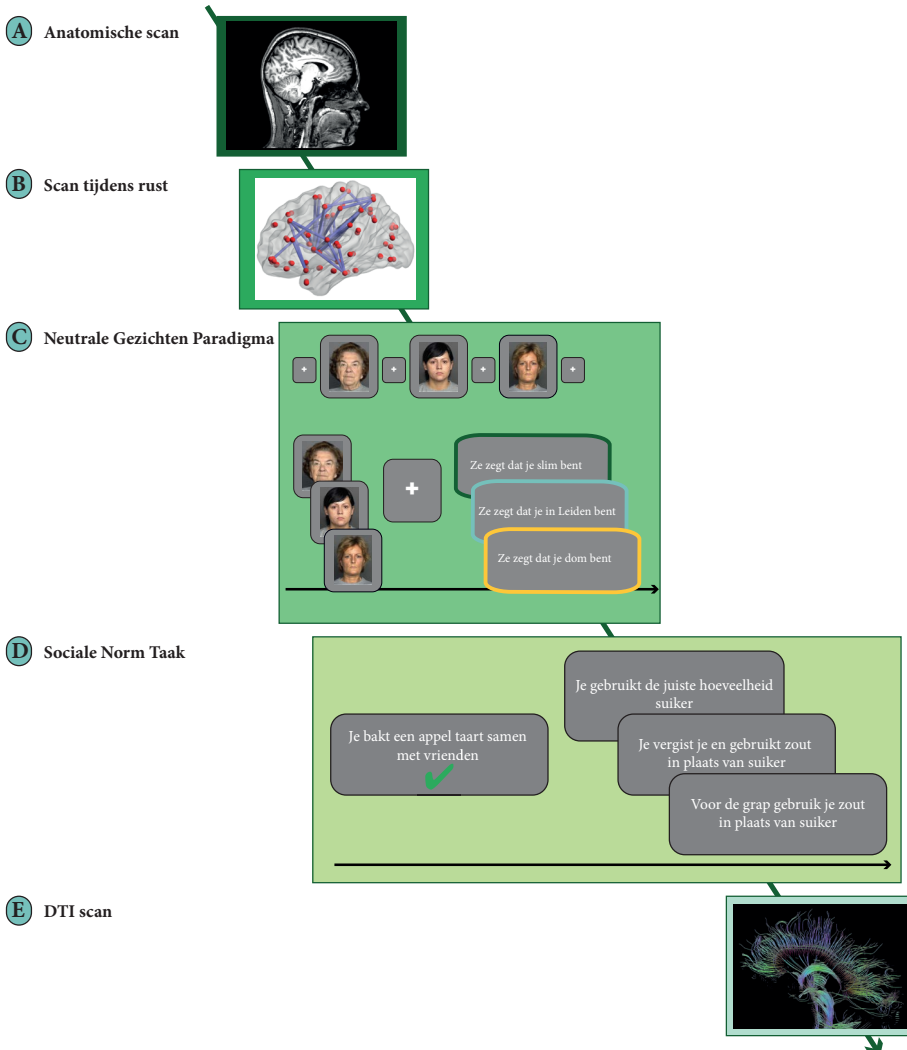
De verschillende MRI scans die ik binnen het LFLSAD onderzoek heb gebruikt zijn weergegeven in *Figuur 12.2*. We kozen deze MRI paradigma's op basis van eerder beeldvormend onderzoek naar biomarkers van SAS, omdat deze studies al bewijs leverden voor het eerste endofenotype criterium, namelijk de *associatie van het endofenotype met SAS*. In onze keuze namen we ook mee dat de MRI paradigma's gericht waren op verschillende regio's in het brein, en dat we vermoedden dat veranderingen deels erfelijk bepaald zouden zijn. In de volgende paragraaf vat ik de belangrijkste resultaten van dit eerdere onderzoek kort samen.

Beeldvormend onderzoek naar SAS

Het neuroimaging onderzoek naar sociale angst is in de afgelopen jaren steeds verder uitgebreid: terwijl de focus van de eerste beeldvormende onderzoeken naar SAS vooral lag op specifieke hersenstructuren zoals de amandelkern (amygdala) (Birbaumer et al., 1998) en diepgelegen delen van de hersenen (ook wel 'subcorticale gebieden' genoemd) (Potts et al., 1994; Schneider et al., 1999), is recent onderzoek erop gericht om breder in kaart te brengen welke veranderingen in de *structuur* en *functie* van het brein geassocieerd zijn met SAS.

MRI kan allereerst gebruikt worden om onderzoek te doen naar de structuur, oftewel de anatomie van het brein. Zulke studies meten bijvoorbeeld de grootte van bepaalde hersenkernen, schatten de dikte van het laagje grijze stof aan de buitenkant van het brein, en brengen in kaart wat de oppervlakte van hersengebieden is. Een recent samenvattend artikel van Brühl en collega's liet zien dat er bij patiënten met SAS, in vergelijking met gezonde deelnemers, door het hele brein kleine anatomische verschillen meetbaar zijn (Brühl, Del-signore, et al., 2014). In *Hoofdstuk 4* en *Hoofdstuk 5* van dit proefschrift bouw ik op deze resultaten verder; ik onderzoek daar veranderingen in de structuur van het brein in een groot, internationaal onderzoek, en analyseer vervolgens of deze anatomische hersenveran-

deringen endofenotypes van SAS zijn, door te bepalen of deze hersenveranderingen *samen met SAS binnen families vóórkomen* en of deze *erfelijk* zijn (Figuur 12.2A).



Figuur 12.2 Magnetische resonantie imaging (MRI) protocol van de Leidse Familienstudie naar Sociale Angststoornis (LFLSAD).

Een structurele MRI scan, bedoeld om een gedetailleerd beeld te krijgen van de anatomie van het brein (Figuur 12.2A) en een rust scan (waarin deelnemers hun ogen gesloten hadden; Figuur 12.2B) werden gevolgd door twee functionele (f)MRI paradigma's: het Neutrale Gezichten Paradigma Figuur 12.2C) en de Sociale Norm Taak (Figuur 12.2D). Aan het eind van het scanprotocol werden diffusie tensor imaging (DTI) scans gemaakt om de witte stofverbindingen in het brein in kaart te brengen (Figuur 12.2E). Het hele protocol duurde ongeveer een uur.

Met behulp van functioneel (f)MRI onderzoek is het mogelijk om inzicht te krijgen in de manier waarop de hersenen *functioneren*. Daarbij wordt gebruik gemaakt van veranderingen in het zuurstofgehalte in het bloed; deze veranderingen zijn een indicatie van de mate van activatie in een bepaald hersengebied. fMRI studies naar SAS maken vaak gebruik van stimuli die bij patiënten met SAS angst opwekken. Voorbeelden van zulke stimuli zijn foto's van gezichten met een negatieve (bijvoorbeeld boos of angstig) of neutrale gezichtsuitdrukking, verhaaltjes die sociale situaties beschrijven, of zinnen waarin persoonlijke feedback gegeven wordt (Brühl, Delsignore, et al., 2014). Eerder onderzoek heeft laten zien dat zulke stimuli leiden tot meer hersenactiviteit in patiënten met SAS, waarbij verschillende hersengebieden betrokken zijn. Verder is er meermaals een verband gevonden tussen de ernst van SAS (de hoeveelheid symptomen) en de mate waarin deze verhoogde hersenactiviteit gemeten wordt (Frick, Howner, Fischer, Kristiansson, et al., 2013), en hebben onderzoeken aan kunnen tonen dat een succesvolle behandeling met angstremmende medicijnen geassocieerd is met een verlaging van deze intensere hersenreactie op sociale stimuli (Phan et al., 2013). Deze bevindingen maken duidelijk dat functionele beeldvormende onderzoeken belangrijke en relevante kennis opleveren over de neurobiologische veranderingen in de functie van de hersenen bij patiënten met SAS.

In de *Hoofdstukken 8, 9 en 10* beschrijf ik onderzoek waarin ik gebruik heb gemaakt van fMRI om te onderzoeken of deze functionele hersenveranderingen niet alleen biomarkers van SAS zijn, maar ook als endofenotypes van SAS beschouwd kunnen worden. Ik richtte me daarbij op twee hersenfuncties die bijzonder relevant zijn in de context van SAS: het verwerken van de informatie die overgebracht wordt door gezichten met een neutrale gezichtsuitdrukking (*Hoofdstuk 9 en Hoofdstuk 10; Figuur 12.2C*), en het lezen van korte verhaaltjes die sociale situaties met verschillende uitkomsten beschrijven (*Hoofdstuk 8; Figuur 12.2D*). Opnieuw onderzocht ik of er bewijs was voor twee endofenotype criteria: ik bekeek of veranderingen in hersenfunctie *samen met SAS binnen de families voorkwamen* en of deze veranderingen *erfelijk* waren.

Beeldvormend onderzoek met MRI biedt ook de mogelijkheid om in kaart te brengen hoe gebieden in het brein met elkaar verbonden zijn in zogenaamde netwerken. Deze netwerken kunnen vastgesteld worden door te meten in welke gebieden het patroon van hersenactiviteit een bepaalde mate van synchroniciteit vertoont (Damoiseaux et al., 2006), of door de integriteit van witte stofbanen tussen gebieden te bepalen door middel van diffusie tensor imaging (DTI) (Chanraud et al., 2010). Eerdere onderzoeken in patiënten met SAS hebben veranderingen in beide netwerkmaten laten zien, zoals samengevat door Cremers & Roelofs (2016). In de LFLSAD hebben we ook scans gemaakt om deze netwerken te reconstrueren en binnen sociaal-angstige families te onderzoeken (*Figuur 12.2B, Figuur 12.2E*). Deze onderzoeksgegevens worden op het moment geanalyseerd, en de resultaten zijn daarom nog niet in dit proefschrift vermeld.

DE BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het onderzoek dat samengevat is in dit proefschrift heb ik, samen met mijn collega's, uitgevoerd om de kennis over de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS te vergroten. Om dit te bereiken hebben we de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis opgezet, en de onderzoeksgegevens van deze studie getoetst aan een aantal belangrijke criteria voor endofenotypes. In de volgende paragrafen vat ik de inhoud van de afzonderlijke hoofdstukken van het proefschrift samen.

In *Hoofdstuk 2* beschrijf ik de endofenotype benadering in meer detail, gebaseerd op een literatuur onderzoek (gepubliceerd als Bas-Hoogendam et al., 2016). Omdat het endofenotype concept in de daaropvolgende hoofdstukken steeds terugkomt, zet ik allereerst op een rij aan welke vier criteria een endofenotype moet voldoen. Deze criteria, die al eerder in dit hoofdstuk zijn besproken, zijn geïllustreerd in *Figuur 12.3*, en maken duidelijk dat endofenotypes méér zijn dan *biomarkers*. Biomarkers zijn meetbare karakteristieken die geassocieerd zijn met een bepaalde aandoening, maar hebben niet noodzakelijkwijs een genetische basis. Endofenotypes, daarentegen, zijn per definitie erfelijk én komen voor binnen families met sociale angst; daardoor geven ze inzicht in de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS. Dit onderscheid is kort en krachtig verwoord door Lenzenweger, in een artikel dat in 2013 verschenen is, en ik citeer: *'Alle endofenotypes zijn biomarkers, maar niet alle biomarkers zijn endofenotypes'* (Lenzenweger, 2013a, pagina 187).

Vervolgens vat ik samen wat de waarde van endofenotype onderzoek is, waarbij het inzicht verschaffen in de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS voor de rest van dit proefschrift de belangrijkste is. Daarna beschrijf ik in hoeverre de resultaten van eerder onderzoek aanwijzingen geven voor een aantal kandidaat endofenotypes, die met MRI te meten zijn. Ik selecteerde vier meetbare eigenschappen van het brein, namelijk de *structuur* van de hersenen, de *functie* van de *amygdala* en de *prefrontale cortex*, en de *verbindingen* tussen de verschillende hersengebieden. Vervolgens ging ik voor elk van deze hersenkaracteristieken na of de bestaande wetenschappelijke literatuur aanwijzingen bood voor de vier criteria voor een endofenotype zoals samengevat in *Figuur 12.3*. Zoals eerder in dit hoofdstuk al werd opgemerkt zijn er nog geen directe endofenotype studies naar SAS uitgevoerd. Daarom maakten we bij het creëren van dit overzicht gebruik van de bevindingen van studies waarin patiënten met SAS vergeleken werden met gezonde deelnemers; ook bekeken we in hoeverre de resultaten van dieronderzoek en van studies in individuen zonder sociale angst indirect bewijs opleverden voor de endofenotype criteria. We vonden vooral bewijs voor het eerste endofenotype criterium: meerdere studies rapporteerden een significante *associatie tussen SAS en de hersenkenmerken* die we geselecteerd hadden. Bewijs voor de andere criteria was echter slechts sporadisch aanwezig, met name door het ontbreken van familiestudies waarin zowel patiënten met SAS als hun familieleden onderzocht werden.

- 1) Een endofenotype is geassocieerd met de ziekte
Er zijn verschillen in de aanwezigheid van het endofenotype wanneer patiënten met SAS vergeleken worden met gezonde deelnemers uit de algemene populatie (AP).
- 2) Een endofenotype is een stabiel kenmerk, dat al aanwezig is voor de aandoening een klinisch level heeft bereikt. Daardoor reflecteert een endofenotype de genetische kwetsbaarheid voor een bepaalde aandoening.

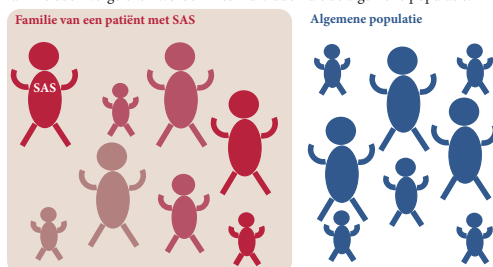


- 3) Een endofenotype is erfelijk



- 4) Een endofenotype komt samen met de aandoening binnen een familie voor (genetisch-verwante familieleden)

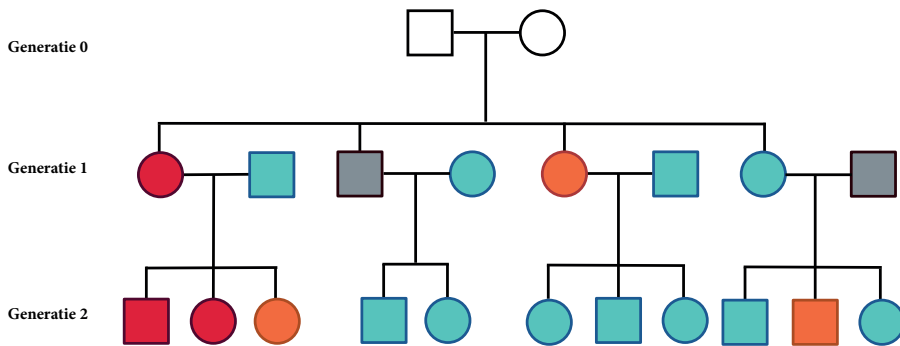
Ook in familieleden zonder de stoornis is het endofenotype aanwezig, wanneer deze familieleden vergeleken worden met individuen uit de algemene populatie.



Figuur 12.3 Illustratie van de vier criteria voor een endofenotype. Deze figuur is gebaseerd op Figure 2, eerder gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2016, Neuroscience & Biobehavioral Reviews).

In de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis (LFLSAD) werden familieleden wél onderzocht, en in *Hoofdstuk 3* van dit proefschrift beschrijf ik de achtergrond, de opzet en de methode van dit onderzoek in meer detail (Bas-Hoogendam et al., 2018a). Kenmerkend voor de LFLSAD is dat er in de families die in het onderzoek meededen *tenminste twee* familieleden last hadden van SAS, als een indicatie dat het een familiale variant van SAS betrof. De belangrijkste vereiste voor deelname was namelijk dat er binnen een gezin tenminste één ouder (leeftijd 25 - 55 jaar) voldeed aan de criteria voor een diagnose van SAS; verder moest tenminste één kind van deze ouder (leeftijd 8 - 21 jaar) last hebben van symptomen van sociale angst. Naast deze ouder-kind combinatie werden alle andere gezinsleden van dit zogenaamde 'kerngezin' uitgenodigd: de partner van de patiënt, en hun eventuele andere kinderen (minimumleeftijd: 8 jaar). Verder vroegen we aan de patiënt met SAS om zijn of haar broers en zussen, met hun partners en kinderen, te informeren over het onderzoek. Wanneer deze familieleden ervoor open stonden nodigden we ook hen uit om deel te nemen.

Door deze uitnodigingsstrategie bestond de onderzoeksgroep van de LFLSAD uit familieleden van twee generaties (Figuur 12.4). We kozen voor deze zogenaamde *multiplex* (dat wil zeggen: meerdere individuen met SAS binnen een familie), *multigenerationele* (namelijk: twee generaties per familie) onderzoeksopzet om een stap verder te kunnen gaan dan studies waarin enkel patiënten en gezonde deelnemers onderzocht worden: door het familie design van de LFLSAD konden we onderzoeken of de endofenotypes *samen met sociale*



Figuur 12.4 Voorbeeld van een familie binnen de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis (LFLSAD).

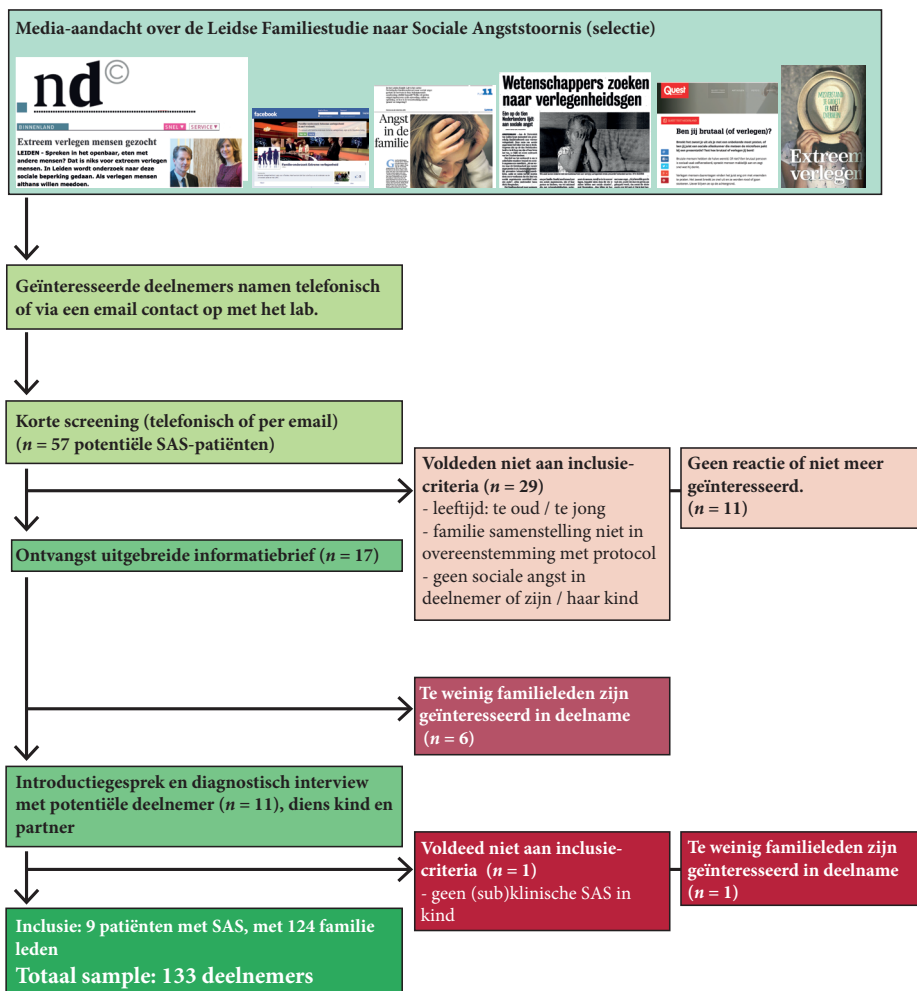
Families werden geïncludeerd op basis van de combinatie van een ouder met SAS (generatie 1; weergegeven in rood) en een kind van deze ouder (generatie 2) met SAS (rood) of verhoogde symptomen van sociale angst (oranje). Verder werden zoveel mogelijk familieleden uit generatie 1 en generatie 2 uitgenodigd; de hoeveelheid symptomen van SAS in deze familieleden speelde bij de inclusie geen rol (geen SAS: licht blauw; wilde niet deelnemen: grijs). Grootouders (generatie 0; weergegeven in wit) werden niet uitgenodigd om deel te nemen. Deze stamboom is bewerkt om anonimiteit te waarborgen; het aantal familieleden en de aanwezigheid van sociale angst zijn echter waarheidsgetrouw. Vierkanten en cirkels geven mannen dan wel vrouwen weer. Deze figuur is gebaseerd op Figure 1, eerder gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2018a, *International Journal of Methods in Psychiatric Research*).

angst binnen de families vóórkwamen; ook konden we de erfelijkheid van de endofenotypes onderzoeken.

Na het uiteenzetten van de onderzoeksopzet beschrijf ik in *Hoofdstuk 3* hoe de steekproef tot stand gekomen is. Dit proces is weergegeven in *Figuur 12.5*. We brachten het onderzoek onder de aandacht van ‘extreem verlegen families’ door middel van interviews op de radio, televisie, en in kranten; ook zochten we contact met huisartsenpraktijken, klinisch psychologen en patiëntenverenigingen zoals de ‘Angst, Dwang en Fobie stichting’ en de ‘Vereniging van Verlegen Mensen’. Gegeven de aard van sociaal-angstige mensen om terughoudend te zijn in sociale contacten kostte dit proces veel tijd (zomer 2013 – zomer 2015), maar we merkten dat families het prettig vonden om met meerdere familieleden aan het onderzoek deel te nemen. Uiteindelijk namen negen families, met in totaal 133 familieleden, deel aan de Leidse Familiestudie. Binnen de onderzoeksgroep voldeden 19 deelnemers aan de criteria voor een klinische diagnose van SAS, maar geen van deze deelnemers was voor deze klachten behandeld voor aanvang van het onderzoek.

Alle familieleden van de deelnemende families werden uitgenodigd om naar Leiden te komen. In het lab namen zij vervolgens deel aan verschillende onderdelen van het onderzoek: een diagnostisch interview met een psychiater of psycholoog, voor het vaststellen van psychiatrische diagnoses; het invullen van vragenlijsten om de ernst van sociale angstsymptomen en andere gerelateerde karakteristieken in kaart te brengen; twee korte testjes voor

het schatten van IQ. Daarnaast vond het EEG- en MRI onderzoek plaats, en werd speeksel verzameld voor latere DNA analyses. Een klein deel van de deelnemers gaf er de voorkeur aan om thuis een aantal vragenlijsten in te vullen; van deze deelnemers ($n = 8$) zijn dan ook niet alle gegevens beschikbaar.



Figuur 12.5 Stroomschema van de inclusie van de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis.

Deze figuur is gebaseerd op Figure 2, eerder gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2018a, *International Journal of Methods in Psychiatric Research*).

In Hoofdstuk 3 vat ik vervolgens een aantal belangrijke kenmerken van de uiteinde-lijke LFLSAD onderzoekspopulatie samen. Ten eerste is het belangrijk om te vermelden dat de onderzoeksgroep inderdaad bestond uit families waarin extreme verlegenheid veel

voorkwam: uit de diagnostische interviews bleek dat 38.3 % van de deelnemers in meer of mindere mate last had van SAS (ter vergelijking: in de algemene bevolking ligt dit percentage rond 13 % (Kessler et al., 2012)). Uit de antwoorden op de vragenlijsten bleek verder dat deze familieleden met SAS in het dagelijks leven niet alleen last hadden van sociale angst, maar ook meer gehinderd werden door depressie, angst in het algemeen, en door angst om negatief beoordeeld te worden door anderen. Deze bevindingen bevestigen eerder onderzoek naar SAS (Bas-Hoogendam et al., 2017a; Campbell et al., 2009; Claus & Blackford, 2012; Goldin, Manber, Hakimi, Canli, & Gross, 2009) en ondersteunen de validiteit van de LFLSAD onderzoekspopulatie.

Karakteristieken van hersenstructuur: endofenotypes van SAS?

In het tweede deel van het proefschrift focus ik op veranderingen in de anatomie van het brein die een relatie laten zien met SAS. In twee verschillende onderzoekspopulaties onderzochten we karakteristieken van grijze stof in de hersenen.

In *Hoofdstuk 4* vat ik de bevindingen samen van een internationale mega-analyse in de grootste dataset van structurele MRI hersenscans die er op dat moment beschikbaar was (Bas-Hoogendam et al., 2017a). Deze hersenscans waren afkomstig van onderzoekscentra over de hele wereld (*Figuur 12.6*); de totale dataset bestond uit 174 MRI scans van patiënten met SAS, en 213 MRI scans van gezonde deelnemers. We onderzochten of het zogenaamde ‘grijze stof volume’ *geassocieerd was met SAS* (eerste endofenotype criterium), en maakten gebruik van ‘voxel-based morphometry (VBM)’, een gestandaardiseerde methode die gedetailleerd (op een schaal van millimeters) een inschatting maakt van de verhouding grijze stof in het brein (Ashburner & Friston, 2000, 2001). De resultaten van deze analyse lieten zien dat patiënten met SAS meer grijze stof hadden in twee diepgelegen gebieden in het brein: de



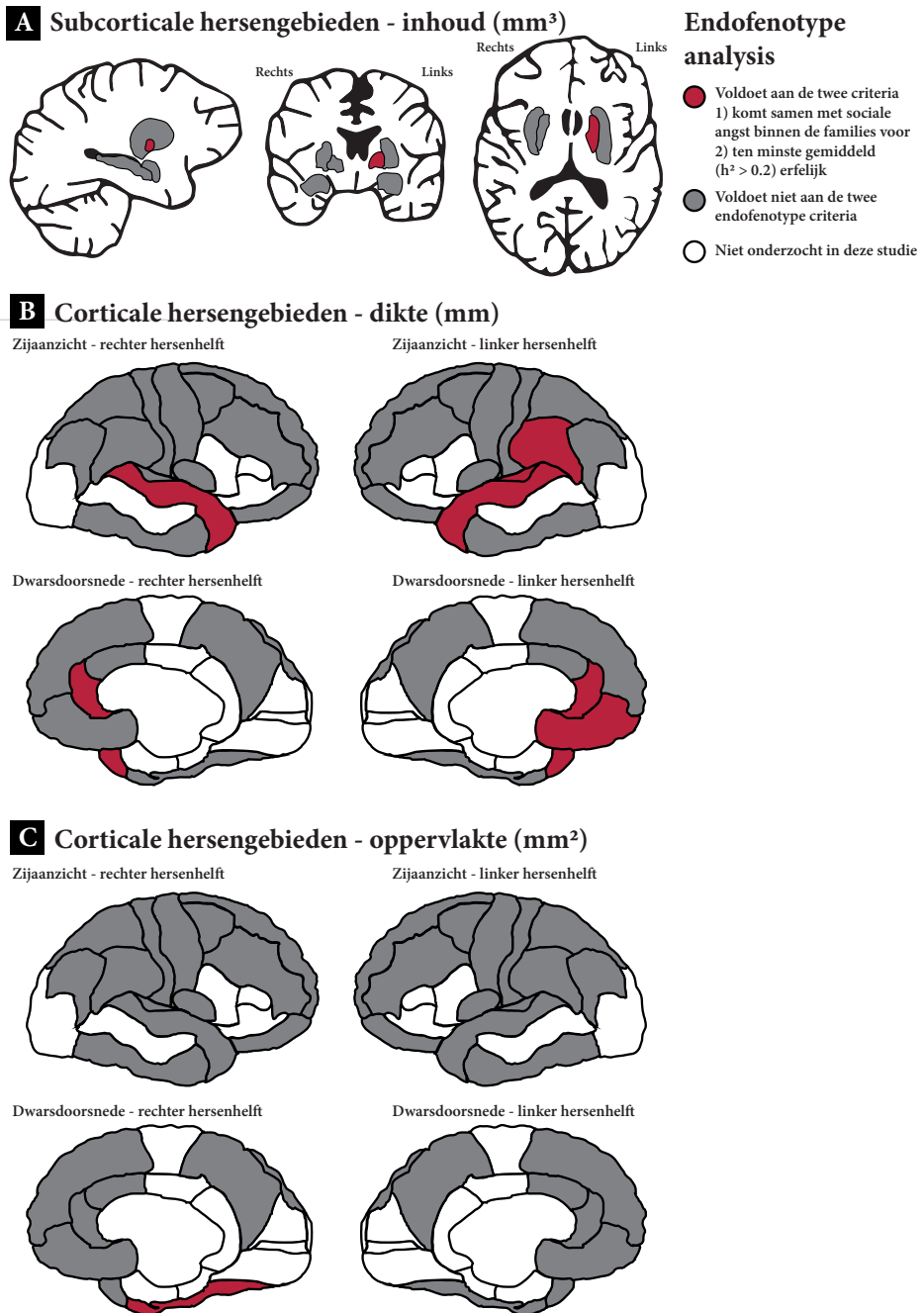
Figuur 12.6 Onderzoeksentra gerepresenteerd in de mega-analyse naar SAS.

putamen en het pallidum, beide onderdeel van het dorsale striatum. Deze toename in grijze stof was bovendien gerelateerd aan de hoeveelheid sociale angstsymptomen die deelnemers rapporteerden. Deze bevindingen geven aan dat grijze stof volume in het dorsale striatum *geassocieerd is met SAS*.

In het onderzoek dat beschreven staat in *Hoofdstuk 5* bouwden we op deze resultaten verder (Bas-Hoogendam et al., 2018b). We onderzochten of veranderingen in grijze stof in het brein beschouwd kunnen worden als endofenotypes van SAS. Om deze vraag te beantwoorden maakten we gebruik van de gedetailleerde anatomische MRI scans van het LFLSAD onderzoek (*Figuur 12.2A*), en toetsten twee endofenotype criteria. Ten eerste onderzochten we of karakteristieken van grijze stof *samen met SAS binnen de familie vóórkwamen*. Ook maakten we een schatting van de *erfelijkheid* van deze grijze stof karakteristieken. Omdat het statistisch op het moment van het onderzoek niet mogelijk was om de hierboven beschreven VBM-methode toe te passen binnen het familieonderzoek, gebruikten we een andere methode. We kozen voor het software pakket FreeSurfer, dat volgens een aantal geautomatiseerde stappen een schatting maakt van ¹⁾ de *inhoud* (gemeten in kubieke millimeters) van diepgelegen, zogenaamde ‘subcorticale’ hersengebieden; ²⁾ de *dikte* van het laagje grijze stof aan de buitenkant van het brein (de zogenaamde ‘corticale gebieden’; gemeten in millimeters); en ³⁾ de *oppervlakte* van deze corticale hersengebieden (uitgedrukt in vierkante millimeters). We beperkten onze analyses tot hersengebieden die in eerder onderzoek geassocieerd waren met SAS, en vonden opnieuw, net als in *Hoofdstuk 4*, een positief verband tussen de inhoud van het pallidum en de mate van sociale angst binnen de families. Bovendien bleek het volume van het pallidum deels erfelijk te zijn. Verder vonden we verspreid over het brein veranderingen in de dikte en het oppervlakte van corticale hersengebieden die *samen met SAS binnen de familie aanwezig waren*; bovendien bleken deze hersenveranderingen veelal *erfelijk* te zijn. Alhoewel deze resultaten statistisch niet sterk genoeg bleken om een correctie voor het aantal testen te doorstaan, bieden ze het eerste, voorlopige bewijs dat karakteristieken van grijze stof in het brein (geïllustreerd in *Figuur 12.7*) endofenotypes van sociale angst zijn.

Karakteristieken van hersenfunctie: endofenotypes van SAS?

In het derde deel van dit proefschrift beschrijf ik onderzoek naar veranderingen in de *functie* van het brein die gerelateerd zijn aan SAS. Eerder onderzoek, zoals samengevat door Brühl en collega’s (2014) en Cremers & Roelofs (2016), liet zien dat SAS vaak samengaat met sterkere hersenactiviteit in subcorticale en corticale (namelijk in frontale, pariëtale en occipitale) hersengebieden. Meestal maakten deze eerdere studies gebruik van onderzoeksparadigma’s waarin de reactie van deelnemers op angst-opwekkende stimuli gemeten kon worden. Binnen de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis gebruikten we twee paradigma’s, elk gericht op een ander aspect van neurocognitief functioneren in SAS. We



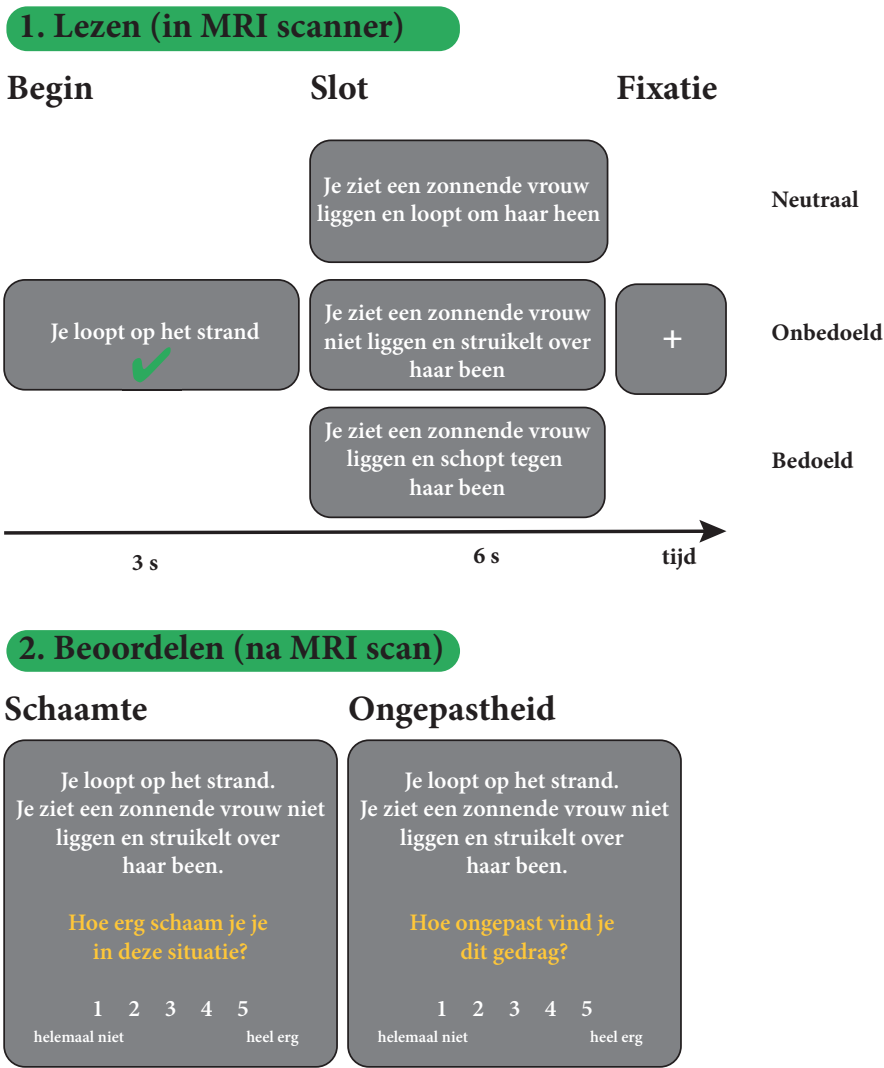
Figuur 12.7 Overzicht van grijze stof karakteristieken die veelbelovende endofenotypes van SAS zijn. Deze figuur is gebaseerd op Figure 5, eerder gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2018b, *EbioMedicine*).

onderzochten of hersenactiviteit tijdens deze functionele taken, gemeten met fMRI, een mogelijk endofenotype van SAS is.

De reactie op sociale norm overschrijdingen

Het eerste functionele paradigma dat we gebruikten, de zogenaamde ‘Sociale Norm Taak’ (in het Engels: Social Norm Processing Task, afgekort SNPT) richt zich op de angst van sociaal-angstige personen om *onbedoeld* een sociale norm te overschrijden in de aanwezigheid van anderen (Moscovitch, 2009); bij deze taak is vooral de mediale prefrontale cortex, het hersengebied net achter het voorhoofd dat van belang is bij het reflecteren op jezelf en op het gedrag van anderen, van belang. De SNPT is geïllustreerd in *Figuur 12.8*. Tijdens de SNPT lezen deelnemers, terwijl ze in de MRI scanner liggen, korte verhaaltjes die geprojecteerd worden op een scherm. We vroegen de deelnemers om zich in de verhaaltjes in te leven en zich voor te stellen wat hun eerste reactie zou zijn in de beschreven situaties. Elk verhaaltje bestond uit twee zinnen; de eerste zin beschreef een bepaalde situatie (bijvoorbeeld: ‘Je loopt op het strand’), de tweede zin gaf aan wat er vervolgens gebeurde. Elke beginzin werd (in afwisselende volgorde) gecombineerd met een slotzin die ofwel een *neutrale* situatie weergaf (bijvoorbeeld: ‘Je ziet een zonnende vrouw liggen en loopt om haar heen.’), of een situatie waarin een sociale norm *per ongeluk* (‘Je ziet een zonnende vrouw niet liggen en struikelt over haar heen.’), dan wel *expres* werd overschreden (‘Je ziet een zonnende vrouw liggen en schopt tegen haar heen.’). Na afloop van de MRI scan lazen de deelnemers alle verhaaltjes nog eens op een laptop, en dit keer vroegen we hen om aan te geven hoe ongepast ze de beschreven situaties vonden, en hoe erg ze zich zouden schamen wanneer ze zich zelf in een dergelijke situatie zouden bevinden.

Door bij elk verhaaltje de drie mogelijke vervolgzinnen te presenteren kan de SNPT gebruikt worden om te onderzoeken welke verschillen in hersenactiviteit en gedrag (beoordelingen van ongepastheid en schaamte) er bestaan bij het inleven in *bedoelde* dan wel *onbedoelde* overschrijdingen van sociale normen, en hoe deze gerelateerd zijn aan sociale angst. In de Engelstalige wetenschappelijke literatuur is de SNPT eerder beschreven (Berthoz et al., 2002, 2006; Blair et al., 2010), en om deze taak binnen de LFLSAD te kunnen gebruiken brachten we een aantal veranderingen in de taak aan. Dit proces is beschreven in *Hoofdstuk 6* van het proefschrift (Bas-Hoogendam, et al., 2017b). Allereerst zorgden we ervoor dat de verhaaltjes ook geschikt zouden zijn voor kinderen en adolescenten; ook creëerden we aparte versies voor mannen en vrouwen, zodat de verhaaltjes waarin deelnemers zich moesten inleven zo goed mogelijk aansloten bij ieders persoonlijke situatie. Op deze manier bestond onze herziening van de SNPT uit vier versies: voor jongens jonger dan 18 jaar, voor meisjes jonger dan 18 jaar, voor mannen vanaf 18 jaar, en voor vrouwen vanaf 18 jaar. De verschillen tussen de versies waren klein, maar betroffen bijvoorbeeld het afzakken van een zwembroek danwel bikinibroekje bij een duik in het zwembad (man / vrouw verschil), en het vervangen van een situatie in een klaslokaal met een leraar (versies voor jongens



Figuur 12.8 Overzicht van de herziene Sociale Norm taak (Social Norm Processing Task; SNPT-R). Tijdens de lees-fase, die plaatsvindt in de MRI scanner (1), lezen deelnemers korte verhaaltjes die uit twee zinnen bestaan. Deze verhalen beschrijven een neutrale sociale situatie, een situatie waarin per ongeluk een sociale norm wordt overgeschreden, of een situatie waarin met opzet een sociale norm geschonden wordt. We vroegen deelnemers om zich in de situaties in te leven. Na afloop van de scan (2) beoordeelden deelnemers de verhalen met het oog op schaamte en ongepastheid. Deze figuur is gebaseerd op Figure 1, eerder gepubliceerd in Bas-Hoogendam et al. (2017b, *PLOS ONE*).

en meisjes) door een werkomgeving met een collega (versie voor volwassen mannen en vrouwen). Verder brachten we een aantal methodologische verbeteringen aan, en zorgden we ervoor dat de verhaaltjes Nederlandstalig waren (originele versie: Engelstalig).

De betrouwbaarheid van deze herziene versie van de SNPT onderzochten we in adolescenten en volwassenen uit de algemene bevolking. Volgens onze verwachtingen, en in lijn met eerder onderzoek, beoordeelden deelnemers de *bedoelde* overschrijdingen van sociale normen als ongepast, en als meer beschamend, dan de *onbedoelde* sociale norm overschrijdingen. Analyses van de fMRI scans, waarmee we hersenactiviteit tijdens het inleven in bedoelde en onbedoelde sociale norm overschrijdingen konden vergelijken, lieten zien dat bepaalde hersengebieden bij beide processen betrokken waren, terwijl andere gebieden enkel actief waren bij het inleven in onbedoelde overschrijdingen. Deze resultaten zijn beschreven in *Hoofdstuk 6*.

In een vervolgonderzoek zochten we uit wat de relatie was tussen de mate waarin deelnemers sociale angstklachten rapporteerden en de beoordelingen van ongepastheid en schaamte voor de drie verschillende soorten situaties (*Hoofdstuk 7*) (Bas-Hoogendam et al., 2018c). In overeenstemming met onze verwachtingen, die gebaseerd waren op eerder onderzoek in patiënten met SAS (Blair et al., 2010), vonden we een positieve relatie tussen de mate van sociale angst en de beoordelingen. De sterkste resultaten vonden we voor de schaamte-beoordelingen van de situaties die *onbedoelde* sociale norm overschrijdingen weergaven: deelnemers met weinig tot gemiddelde niveaus van sociale angst beoordeelden deze onbedoelde sociale norm overschrijdingen als minder beschamend dan de bedoelde sociale norm overschrijdingen. Dat wil zeggen dat zij onderscheid maakten tussen het bewust en opzettelijk ingaan tegen de sociale standaarden aan de ene kant, en het begaan van een onbedoelde blunder aan de andere kant. Deelnemers met méér dan gemiddelde niveaus van sociale angst vonden de *onbedoelde* overschrijdingen echter net zo beschamend als de *bedoelde* overschrijdingen van sociale normen. Deze bevindingen suggereren dat deze sterkere ervaring van schaamte, die vaak gepaard gaat met een negatief zelfbeeld, een rol speelt in de ontwikkeling van SAS, en ook bijdraagt aan het in stand houden van de aandoening.

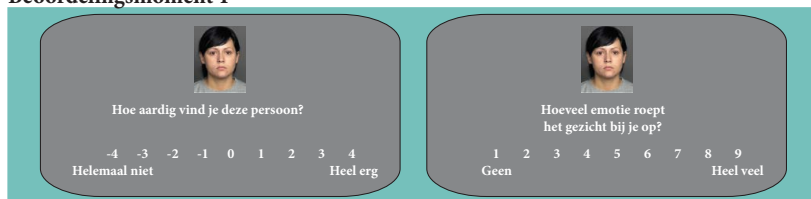
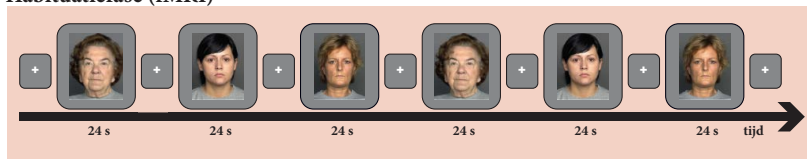
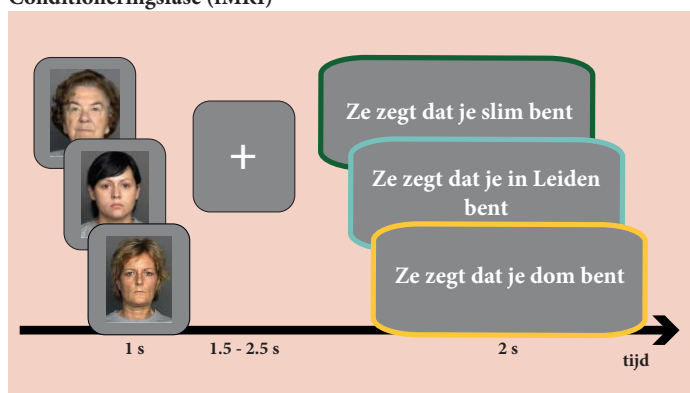
In het volgende hoofdstuk (*Hoofdstuk 8*) beschrijf ik vervolgens het onderzoek waarin we de herziene SNPT gebruikten om in de families van de LFLSAD de reactie op sociale norm overschrijdingen in kaart te brengen (Bas-Hoogendam et al., 2019a). Op basis van onze bevindingen zoals samengevat in *Hoofdstuk 7*, en eerder onderzoek in patiënten met SAS uitgevoerd door Blair en collega's (Blair et al., 2010), onderzochten we of neurobiologische (dat wil zeggen: hersenactiviteit) en gedragsmatige (beoordelingen van schaamte) reacties op met name *onbedoelde* sociale norm overschrijdingen voldeden aan de criteria voor endofenotypes. Net als in *Hoofdstuk 5* beoordeelden we twee endofenotype criteria: het *samen vóórkomen van het endofenotype met sociale angst binnen de families* en de *erfelijkheid* ervan.

De fMRI resultaten lieten inderdaad een positief verband zien tussen sociale angst en hersenactiviteit in de mediale prefrontale cortex en temporale hersengebieden (mediale en bovengelegen temporale gyrus, met daar tussen de temporale sulcus), gerelateerd aan het zich inleven in onbedoelde overschrijdingen van sociale normen. Verder bleken deze patronen van hersenactiviteit deels erfelijk te zijn. Onze verwachtingen met betrekking tot de beoordelingen van schaamte werden slechts deels door de onderzoeksgegevens ondersteund: we vonden een positief verband tussen de mate van sociale angst en de hoeveelheid schaamte die deelnemers rapporteerden, maar dit verband was niet specifiek voor de *onbedoelde* overschrijdingen, en was bovendien niet erfelijk. Samengevat bieden de resultaten van deze studie sterke aanwijzingen dat hersenactiviteit gerelateerd aan het verwerken van sociale norm overschrijdingen een endofenotype van SAS kan vormen.

De reactie op neutrale gezichten

Het tweede paradigma dat we toepasten om binnen de families van de LFLSAD naar de relatie tussen sociale angst en de mate van hersenactiviteit te kijken maakt gebruik van foto's waarop gezichten met een neutrale uitdrukking te zien zijn. Neutrale gezichten zijn, in sociaal opzicht, relevante stimuli, die echter een onduidelijke betekenis hebben: neigen ze naar positief, of hebben ze een negatieve lading? De amygdala (amandelkern) in het brein is van groot belang voor het interpreteren van de emotionele inhoud van gezichten, en door middel van het 'neutrale gezichten paradigma' (NGP) brachten we de functie van de amygdala in sociaal-angstige families in kaart. Het NGP dat we speciaal voor de LFLSAD ontwierpen bestaat uit twee fases, waardoor we de functie van de amygdala in twee verschillende processen konden bestuderen (*Figuur 12.9*).

In de eerste fase, de zogenaamde 'habituatiefase', onderzochten we het verloop van hersenactivatie tijdens het herhaaldelijk presenteren van drie neutrale gezichten. Habituatiefase houdt een afname in hersenactiviteit in, die meetbaar is als een bepaalde stimulus herhaaldelijk getoond wordt zonder dat er een betekenisvolle consequentie aan verbonden is. Deze habituatiefase heeft een belangrijke functie; door na verloop van tijd minder hersenactiviteit te spenderen aan een stimulus die toch niet werkelijk van belang blijkt te zijn, worden individuen in staat gesteld om zich te richten op andere, mogelijk belangrijkere zaken. Eerder onderzoek, in jongeren met een gedragsvermijdend temperament en in jongvolwassenen met sociale angst (Avery & Blackford, 2016; Blackford et al., 2013), heeft laten zien dat habituatiefase van hersenactiviteit in deze groepen niet, of slechts in mindere mate, optreedt. Gebaseerd op deze resultaten verwachtten wij dat afwijkingen in de habituatiefase een endofenotype van sociale angst zou kunnen zijn. Inderdaad lieten de resultaten van de familiestudie zien dat er in familieleden met meer sociale angst, minder habituatiefase meetbaar was in de amygdala en hippocampus: deze hersenstructuren bleven actief reageren op de neutrale gezichten, tijdens de gehele tijdspanne van de taak, en de gebruikelijke afname in activiteit bleef uit. Verminderde habituatiefase kwam dus *samen met sociale angst*

Beoordelingsmoment 1**Habituatiefase (fMRI)****Beoordelingsmoment 2****Conditioneringsfase (fMRI)****Beoordelingsmoment 3****Figuur 12.9** Overzicht van het neutrale gezichten paradigma (NGP).

Het paradigma bestaat uit twee fMRI fases, een habituatiefase en een conditioneringsfase. Tijdens de habituatiefase worden drie neutrale gezichten herhaaldelijk gepresenteerd; tijdens de conditioneringsfase worden de gezichten gecombineerd met positieve, negatieve, of neutrale beoordelingen, waardoor deelnemers de sociale waarde van de gezichten kunnen leren. Op drie momenten tijdens het NGP beoordelen de deelnemers de gezichten, en geven daarbij onder andere aan hoe aardig ze de persoon op de foto vinden. De foto's van de neutrale gezichten zijn afkomstig uit de FACES database (Ebner et al., 2010).

binnen de families voor; bovendien bleek deze verminderde habituatie-reactie, specifiek in de rechter hippocampus, deels erfelijk te zijn. Deze resultaten, beschreven in *Hoofdstuk 9* van het proefschrift, laten zien dat verminderde habituatie een endofenotype van SAS is (Bas-Hoogendam et al., 2019b).

In de tweede fase van het NGP werden de drie neutrale gezichten opnieuw gepresenteerd, maar dit keer werd elk gezicht direct gevolgd door een zin die betrekking had op de deelnemer zelf: het waren beoordelende zinnen met een positieve ('zij zegt dat je slim bent'), negatieve ('zij zegt dat je dom bent') of neutrale ('zij zegt dat je in Leiden bent') inhoud. Doordat elk neutraal gezicht consequent gevolgd werd door één van deze drie soorten feedback konden deelnemers de betekenis van de drie gezichten leren kennen. Dat dit leerproces (ook wel *conditionering* genoemd) inderdaad plaatsvond bleek uit de onderzoeksgegevens: op verschillende momenten tijdens het NGP vroegen we deelnemers om aan te geven hoe aardig ze de personen op de foto's vonden (*Figuur 12.9*). Na de conditioneringsfase vonden de deelnemers het gezicht gecombineerd met de negatieve feedback significant minder aardig, terwijl ze het gezicht dat voorafging aan de positieve feedback juist aardiger waren gaan vinden.

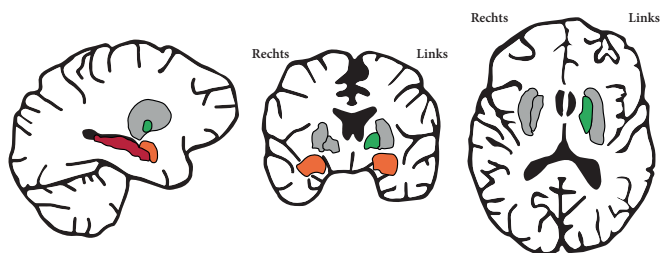
Eerder onderzoek waarin deze conditioneringstaak werd gebruikt liet zien dat de amygdala een belangrijke functie heeft tijdens dit leerproces (Davis et al., 2010), maar de relatie tussen amygdala-functioneren tijdens dit conditioneringsproces en sociale angst is niet eerder onderzocht, laat staan in families met sociale angst. In *Hoofdstuk 10* beschrijf ik het onderzoek waarin we de functie van de amygdala tijdens conditionering onderzochten, in de families van de LFLSAD (Bas-Hoogendam et al., 2019c). We vonden verhoogde amygdala activiteit in reactie op de geconditioneerde gezichten, die *samen met sociale angst binnen de families voorkwam*, en die voor een deel *erfelijk bepaald* bleek te zijn. Een interessante bevinding betreft het resultaat dat deze overactiviteit van de amygdala niet, zoals we van tevoren gedacht hadden, specifiek was voor het bekijken van het gezicht met een negatieve lading; ook de andere gezichten leidden tot overactiviteit in de amygdala, waarschijnlijk doordat de deelnemers in alle situaties direct aangesproken werden ('Zij zegt dat je...'). Kortom, deze bevindingen geven aan dat de verhoogde activiteit van de amygdala in reactie op gezichten met een aangeleerde sociale betekenis een neurobiologisch endofenotype van SAS zou kunnen zijn.

SAMENVATTING VAN DE NEUROBIOLOGISCHE GENETISCHE KWETSBAARHEID VOOR HET ONTWIKKELEN VAN SAS

De hierboven beschreven bevindingen van de LFLSAD heb ik samengevat in *Figuur 12.10*. Deze grafische weergave representeert de neurobiologische veranderingen in het brein die *samen met sociale angst binnen de families voorkomen* en ten minste deels *erfelijk* ($h^2 \geq 0.20$)

Kandidaat endofenotypes van SAS

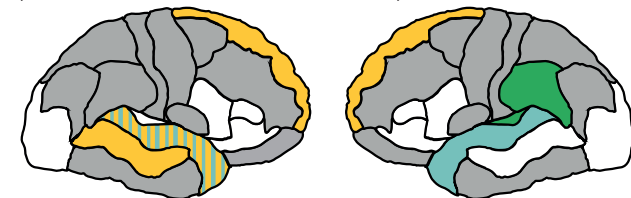
A Subcorticale hersengebieden



B Corticale hersengebieden

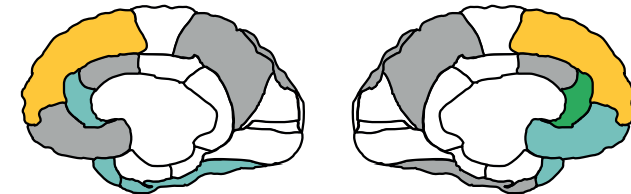
Zij aanzicht - rechter hersenhelft

Zij aanzicht - linker hersenhelft



Dwarsdoorsnede - rechter hersenhelft

Dwarsdoorsnede - linker hersenhelft



Veranderingen in hersenstructuur (anatomie)

- Toename (inhoud / dikte / oppervlakte)
- Afname (inhoud / dikte / oppervlakte)
- Onderzocht, maar geen bewijs voor SAS endofenotype

Veranderingen in hersenfunctie

- Toegenomen hersenactiviteit in reactie op onbedoelde sociale norm overschrijdingen
- Toegenomen hersenactiviteit in reactie op gezichten met een sociale betekenis
- Afgenomen habituatie-reactie

Algemeen

- Functie en structuur niet binnen de LFLSAD onderzocht

Figuur 12.10 Grafische samenvatting van neurobiologische endofenotypes van SAS, op basis van onderzoeksgegevens van de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis (LFLSAD).

Hersengebieden in *felle kleuren* geven regio's aan waarin de functie en / of de structuur samen met sociale angst binnen de families voorkomt, en die ten minste deels erfelijk zijn. Regio's in *grijs* geven gebieden aan waarin geen veranderingen gevonden werden, terwijl regio's weergegeven in *wit* niet specifiek onderzocht werden in de studie.

zijn, en zodoende als endofenotypes van SAS beschouwd kunnen worden. Deze veranderingen in structuur dan wel functie zijn aangegeven met heldere kleuren. Regio's waarin we geen veranderingen vonden met betrekking tot de anatomie van het brein (zoals beschreven in *Hoofdstuk 5*) zijn grijs van kleur; hersengebieden die niet expliciet onderzocht zijn in het proefschrift zijn weergegeven in wit. Ik wil benadrukken dat deze samenvatting een momentopname is van 'werk in uitvoering', een punt dat ik later verder zal uitwerken. Desondanks biedt deze grafische samenvatting aanleiding voor een aantal opvallende observaties, die ik kort zal samenvatten.

Meerdere hersengebieden zijn betrokken bij de genetische kwetsbaarheid voor SAS

Allereerst maakt *Figuur 12.10* duidelijk dat de hersenkaracteristieken die gerelateerd zijn aan de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS, verspreid zijn over het hele brein. Deze regio's, waarvan de functie en / of de structuur gezien kan worden als een potentieel endofenotype van SAS, komen grotendeels overeen met de regio's die beschreven werden in een eerder neurobiologisch model van SAS (Brühl, Delsignore, et al., 2014). Dit model, dat gebaseerd was op een kwalitatief onderzoek en een meta-analyse van 76 eerder verschenen neuroimaging onderzoeken in volwassen patiënten met SAS, beschrijft veranderingen in hersenfunctie in subcorticale, frontale, pariëtale en occipitale hersengebieden, en ook afwijkingen in de netwerkstructuur van het brein. Met hun model breidden Brühl en collega's destijds een ouder model van Etkin & Wager uit, dat functionele hersenveranderingen in het zogenaamde 'angst netwerk' van het brein beschreef in patiënten met angststoornissen (Etkin & Wager, 2007); de resultaten van dit proefschrift stellen ons in staat om op onze beurt het model van Brühl uit te breiden, door aan te geven dat sommige van deze hersenveranderingen niet alleen maar *biomarkers* zijn (dat wil zeggen: gerelateerd aan de aandoening maar niet noodzakelijkwijs betrokken bij de genetische kwetsbaarheid voor SAS), maar ook gezien kunnen worden als *endofenotypes* van de aandoening, en als zodanig onderdeel uitmaken van de manier waarop genetische veranderingen leiden tot SAS (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Dit onderscheid tussen biomarkers en endofenotypes is belangrijk, omdat het aangeeft dat de neurobiologische veranderingen die samengevat zijn in *Figuur 12.10* niet het resultaat zijn van het (vaak chronische) verloop van SAS, en ook niet toe te schrijven zijn aan de effecten van psychologische behandeling, medicatie, of door het samen vóórkomen van SAS met aan SAS gerelateerde psychiatrische stoornissen (Beauchaine & Constantino, 2017; Lenzenweger, 2013a). Onze resultaten geven daarmee aan dat SAS al in een vroeg stadium (namelijk, al op het niveau van aangeboren kwetsbaarheid) meerdere hersengebieden omvat.

Het striatum: een nieuwe speler in beeldvormend onderzoek naar angst

Een ander opvallend resultaat van dit proefschrift betreft de rol van het dorsale striatum, een diepgelegen hersenkern waarvan onder andere het pallidum en het putamen deel uit maken. Dit hersengebied, dat pas in de laatste jaren geleidelijk meer aandacht heeft gekregen in het kader van beeldvormend onderzoek naar angst, was nog geen onderdeel van het neurobiologische model van Brühl en collega's (2014). In twee onafhankelijke studies, namelijk de internationale mega-analyse beschreven in *Hoofdstuk 4* van dit proefschrift, en in de endofenotype studie in families van de LFLSAD (*Hoofdstuk 5*), vonden we positieve associaties tussen sociale angst en de hoeveelheid grijze stof in deze hersengebieden. Deze bevindingen zijn recent door andere studies gerepliceerd. Zo vond een onderzoek in gezonde individuen een omgekeerd verband tussen de mate waarin deze personen om kunnen gaan met onzekere situaties en het volume van het striatum (Kim et al., 2017), terwijl de resultaten van een andere studie lieten zien dat gezonde vrouwen die meer sociale angst rapporteren een groter striatum hebben (Günther et al., 2018). Verder is het interessant om te vermelden dat in een recent onderzoek, in een groep van honderden patiënten met een psychiatrische stoornis (depressie, post-traumatische stressstoornis, obsessieve-compulsieve stoornis of schizofrenie) en een kleinere groep familieleden van deze patiënten, een vergroting van het putamen gerelateerd was aan de erfelijke kwetsbaarheid om een psychiatrische stoornis te ontwikkelen (Gong et al., 2019).

Deze bevindingen sluiten aan bij onze resultaten, en maken tegelijkertijd duidelijk dat een vergroot striatum niet uitsluitend te vinden is in SAS, maar ook in andere psychiatrische aandoeningen meetbaar is. Dit is echter niet in tegenspraak met de bewering dat een vergroot striatum een endofenotype van SAS is. In een veelgeciteerd overzichtsartikel zetten Cannon en Keller namelijk uiteen dat specificiteit geen vereiste is voor een endofenotype; bepaalde endofenotypes kunnen bijdragen aan de kwetsbaarheid voor meerdere angst- en stemmingsstoornissen (Cannon & Keller, 2006). Voortbordurend op deze uitspraak is mijn hypothese, op basis van de hierboven beschreven bevindingen, dat een vergroot dorsaal striatum de algemene genetische kwetsbaarheid voor angst- en stemmingsstoornissen weer spiegelt (Ohi et al., 2019; Shimada-Sugimoto et al., 2015). Deze verwachting is in lijn met onlangs gepubliceerde onderzoeksresultaten, die aantoonen dat de genetische variaties die geassocieerd zijn met verschillende psychiatrische aandoeningen, onderling sterk overeenkomen (Anttila et al., 2018). Verder wordt mijn hypothese ondersteund door een recent artikel dat beschrijft dat het striatum een essentiële rol speelt in drie psychologische processen die vaak aangetast zijn in angst- en stemmingsstoornissen, namelijk aandachtsprocessen, leerprocessen, en motivatie (Lago et al., 2017). Deze bevindingen geven aanleiding om de anatomische variatie en de functionele veranderingen in het striatum in toekomstige onderzoeken verder onder de loep te nemen, om daardoor meer inzicht te verkrijgen in de genetische kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen in het algemeen, en voor sociale angst in het bijzonder.

Een overactief, emotioneel brein

De laatste observatie met betrekking tot de samenvatting van de genetische kwetsbaarheid voor SAS (*Figuur 12.10*), die tegelijkertijd ook een overeenkomst met het model van Brühl (2014) weergeeft, betreft de bevinding dat beide modellen enkel *toenames* van hersenactiviteit in SAS impliceren. Op basis van de onderzoeksgegevens van de LFLSAD vonden wij *meer* amygdala activiteit in reactie op neutrale gezichten met een sociaal-relevante betekenis (*Hoofdstuk 10*), *meer* hersenactiviteit bij het inleven in sociale situaties waarin een sociale norm onbedoeld werd overschreden (*Hoofdstuk 8*), en een *langer aanhoudende* hersenactiviteit bij het herhaaldelijk zien van neutrale gezichten (*Hoofdstuk 9*). Dit komt overeen met de resultaten van de meta-analyse van Brühl en collega's (Brühl et al., 2014), die lieten zien dat meerdere hersengebieden *meer* actief zijn in patiënten met SAS dan in gezonde deelnemers. In hun overzichtsartikel beschrijven Brühl en anderen (2014) dat deze toegenomen activiteit waarschijnlijk toe te schrijven is aan het feit dat emotionele stimuli, bijvoorbeeld gezichten, meer gevoelens van opwinding teweeg brengen in patiënten met SAS. De auteurs zetten vervolgens een aantal mogelijke onderliggende mechanismen op een rij (Brühl, Delsignore, et al., 2014), maar het voert te ver om die in deze samenvatting weer te geven. Wel is het van belang om op te merken dat er wel degelijk fMRI onderzoeken bekend zijn waarin gevonden werd dat bepaalde hersengebieden juist *minder* actief zijn in patiënten met SAS (Brühl et al., 2011; Sareen et al., 2007), tijdens het uitvoeren van opdrachten die geen deel uitmaakten van het protocol van de LFLSAD.

WERK IN UITVOERING EN SUGGESTIES VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Deze opmerking brengt mij haast automatisch bij een belangrijke algemene kanttekening met betrekking tot de samenvatting zoals die weergegeven is in *Figuur 12.10*, namelijk, dat dit overzicht van de neurobiologische genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS nog niet compleet is, en door vervolgonderzoek aangevuld moet worden. Ik schets kort vier onderzoekslijnen die in dit verband van belang zijn.

Ten eerste is het van belang om aanvullende neurocognitieve onderzoeksparadigma's te gebruiken om hersenactiviteit in sociaal-angstige families te onderzoeken. Binnen het protocol van LFLSAD was ruimte voor twee zorgvuldig geselecteerde fMRI taken (het Neutrale Gezichten Paradigma en de Sociale Norm Taak, *Figuur 12.2*), maar het was niet mogelijk om extra scans aan het protocol toe te voegen: de MRI sessie zou dan te lang duren en onprettig worden voor de deelnemers. Recent gepubliceerde onderzoeken hebben echter laten zien dat andere, nieuwe onderzoeksparadigma's ook veranderingen in hersenfunctie in SAS patiënten in beeld kunnen brengen; dit betreft bijvoorbeeld een studie die hersenactiviteit in reactie op het horen van menselijke stemmen onderzocht (Kreifelts et al., 2019),

en een onderzoek dat zich richtte op het verwerken van positieve en negatieve feedback door patiënten met SAS (Peterburs et al., 2016). De resultaten van deze en andere studies (bijvoorbeeld Figel et al., 2019; Kim et al., 2018) maken duidelijk dat SAS geassocieerd is met veranderingen in hersenfunctie in gebieden die niet binnen de LFLSAD onderzocht zijn; bovendien is het belangrijk om ervan bewust te zijn dat de context bepaalt of een bepaald hersengebied meer of minder actief is in patiënten met SAS (Kraus et al., 2018). Toekomstig onderzoek is nodig om vast te stellen of deze veranderingen in hersenfunctie die geassocieerd zijn met SAS, ook voldoen aan de endofenotype criteria.

Ten tweede is het interessant om de verbindingen tussen hersengebieden in kaart te brengen, en te onderzoeken in hoeverre veranderingen in deze netwerken endofenotypes van SAS zijn. Binnen de LFLSAD maakten we scans om deze netwerken in kaart te brengen (Figuur 12.2B en Figuur 12.2E), maar deze scans zijn nog niet geanalyseerd. Onderzoek dat erop gericht is om deze netwerken in SAS en in familieleden van SAS patiënten vast te stellen is van groot belang, omdat veranderingen in deze netwerken bij kunnen dragen aan de ontwikkeling en het verloop van psychiatrische stoornissen (Bassett & Sporns, 2017; Buckholz & Meyer-Lindenberg, 2012; Morgan et al., 2018). Ook heeft eerder onderzoek vastgesteld dat genetische variaties van invloed zijn op de stabiliteit van deze hersennetwerken (Thompson, Ge, Glahn, Jahanshad, & Nichols, 2013). Endofenotype studies zijn van belang om vast te stellen of veranderingen in de integriteit van hersennetwerken bijdragen aan de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS.

Verder stel ik vervolgonderzoek voor dat erop gericht is om vast te stellen hoe stabiel de endofenotypes van SAS, die we in dit proefschrift beschrijven, zijn (endofenotype criterium 2; Figuur 12.3). De onderzoeksgegevens van de LFLSAD zijn niet geschikt om dit te bepalen, aangezien de deelnemers slechts één keer onderzocht zijn. Langlopend onderzoek met meerdere meetmomenten is essentieel om na te gaan of de gevonden endofenotypes inderdaad *stabiele kenmerken zijn*, en om vast te stellen in hoeverre therapie kan bijdragen aan het verminderen van de mate waarin het endofenotype tot uitdrukking komt. Het is in het bijzonder van belang om zulk langlopend onderzoek te doen bij adolescenten, aangezien SAS vaak in deze leeftijdsgroep voor het eerst tot uiting komt (Haller et al., 2018) en er in de adolescentie belangrijke veranderingen plaatsvinden in de functie en structuur van hersengebieden die een rol spelen in sociaal-emotionele processen (Blakemore, 2008; Crone & Dahl, 2012; Mills et al., 2012; Nelson et al., 2015). Daarnaast verbreden adolescenten letterlijk en figuurlijk hun leefwereld, waardoor een gevoeligheid voor sociale angst meer op de voorgrond kan komen te staan (Caouette & Guyer, 2014; Haller et al., 2015). Het is echter nog onbekend op welke manier deze processen inwerken op de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS. Daarom ben ik een sterk voorstander van langlopende onderzoeken in grote onderzoeksgroepen van adolescenten met en zonder een familiale kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS. Dergelijk onderzoek stelt ons in staat om beter te begrijpen hoe de ontwikkeling van het brein tijdens de adolescentie en de genetische

kwetsbaarheid voor SAS interacteren in de ontwikkeling van sociale angst, en om vast te stellen welke individuele karakteristieken hierbij van belang zijn (Crone & Elzinga, 2015).

Ten slotte is het interessant om in vervolgonderzoek te verkennen welke genetische variaties geassocieerd zijn met de endofenotypes die in dit proefschrift beschreven zijn. Op basis van het buisje speeksel dat de deelnemers van de LFLSAD hebben afgestaan kunnen we gericht onderzoek doen naar DNA variaties die bijdragen aan de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS.

METHODOLOGISCHE OVERWEGINGEN

In de afzonderlijke hoofdstukken van dit proefschrift heb ik, voor elk onderzoek, de sterke kanten en de beperkingen samengevat. Hier wil ik een aantal prominente eigenschappen van de LFLSAD in het algemeen voor het voetlicht brengen.

Allereerst is de LFLSAD, voor zover wij weten, de eerste en enige studie waarin, met behulp van beeldvormend onderzoek, het brein van meerdere generaties van familieleden van SAS patiënten in kaart gebracht wordt. Zoals al eerder vermeld kozen we voor een familiestudie om te kunnen onderzoeken in hoeverre hersenkaracteristieken *samen met sociale angst vóór komen binnen de families* en *erfelijk* zijn. Familiestudies leveren zo unieke informatie op over de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS, hebben veel statistische zeggingskracht en zijn kosteneffectief (Glahn et al., 2018). Er worden echter maar weinig familiestudies uitgevoerd, alhoewel we op de hoogte zijn van enkele familiestudies die in kaart brachten hoe en in welke mate symptomen van sociale angst en gerelateerde psychiatrische aandoeningen binnen meerdere generaties aanwezig waren (Knappe et al., 2009; Lawrence et al., 2019; Merikangas et al., 2003). Deze onderzoeken lieten zien dat SAS inderdaad vaak binnen families voorkomt, maar omdat er geen beeldvormend onderzoek plaatsvond verschaften deze onderzoeken geen inzicht in de neurobiologische veranderingen die hierin een rol spelen. Aan de andere kant zijn er enkele interessante MRI studies die kinderen van ouders met een (sociale) angststoornis hebben onderzocht (Christensen, Van Ameringen, & Hall, 2015; Suffren et al., 2019), maar in deze onderzoeken werden geen MRI scans gemaakt bij de ouders of andere familieleden, waardoor het niet mogelijk is om te bepalen of de hersenveranderingen die bij deze kinderen gevonden werden, endofenotypes zijn.

Wanneer we breder kijken en ons niet beperken tot het onderzoek naar SAS zijn er een klein aantal onderzoeken die, tot op zekere hoogte, een vergelijkbare opzet hebben als de LFLSAD. Ten eerste wil ik de 3G studie noemen, waarin de mate waarin opvoedstijlen, emotie-regulatie en stressverwerking in meerdere generaties familieleden doorgegeven worden, onder andere met behulp van beeldvormend onderzoek, in kaart gebracht wordt (van den Berg et al., 2018, 2019). Verder is er een langlopende familiestudie naar depressie,

die in 1982 werd gestart en waarin EEG- en MRI gegevens werden verzameld in drie opeenvolgende generaties van families waarin depressie veel voorkomt, of juist niet aanwezig is (Talati, Weissman, et al., 2013). Ten slotte kennen we familiestudies die zich richten op het vaststellen van de neurobiologische veranderingen die geassocieerd zijn met schizofrenie, bipolaire stoornis, depressie en obsessieve-compulsieve dwangstoornis (een aantal recente voorbeelden zijn beschreven in Blakey et al., 2018; Goghari, MacDonald, & Sponheim, 2014; Miskowiak et al., 2018; Vaghi et al., 2017; Yalin et al., 2019); deze onderzoeken betreffen vaak echter 'slechts' patiënten, enkele gezonde familieleden, en gezonde deelnemers die niet genetisch verwant zijn aan de patiënten, maar omvatten niet, zoals de LFLSAD, hele families. Kortom, de opzet van de LFLSAD is uniek, niet alleen binnen het onderzoek naar SAS, maar ook breder in het onderzoeksveld dat zich richt op de neurobiologische veranderingen die geassocieerd zijn met het ontstaan van psychiatrische stoornissen.

Het is van belang om stil te staan bij de vraag of de patiënten met SAS die deel uit maakten van de LFLSAD in bepaalde opzichten afwijken van SAS patiënten die in andere onderzoeken 'in hun eentje' werden onderzocht. Een eerder onderzoek toonde namelijk aan dat patiënten met schizofrenie die deel uit maakten van een familiestudie (waarbij het dus van belang was dat ook hun familieleden bij het onderzoek betrokken waren) gemiddeld genomen jonger en hoger opgeleid waren, en beter presteerden op neurocognitieve opdrachten, in vergelijking met patiënten die deelnamen aan studies waarin 'enkel' patiënten en gezonde controle deelnemers betrokken waren (Gur et al., 2015). Gebaseerd op deze bevinding stelden Glahn en collega's (2018) dat 'studies die gebruik maken van een patiënt-controle opzet mogelijk deelnemers bevatten die blootgesteld zijn aan factoren die een negatieve invloed hebben op het ziektebeloop, in vergelijking met deelnemers die deel uit maken van studies waarin het van belang is dat ook hun familieleden betrokken zijn'. Deze vertekening zou ook binnen de LFLSAD een rol kunnen spelen, aangezien families geselecteerd waren op basis van de combinatie van een ouder met SAS en een kind met symptomen van SAS; verder streefden we ernaar om minimaal acht deelnemers per familie in de studie te includeren, wat in de praktijk vaak betekende dat de patiënt met SAS tenminste één van zijn of haar broers / zussen moest willen en kunnen benaderen voor deelname aan het onderzoek. Gegeven bevindingen uit eerder onderzoek dat patiënten met SAS gemiddeld genomen minder vaak getrouwd zijn (Wells et al., 1994), en de observatie dat patiënten met SAS vaker ontevreden zijn over hun familieleven (Stein & Kean, 2000) en meer moeilijkheden rapporteren in het onderhouden van relaties (Wenzel et al., 2005), kunnen we niet uitsluiten dat de deelnemers met SAS die deel uit maakten van de LFLSAD leden aan een minder ernstige variant van SAS.

Daar staat echter tegenover, en ik maak opnieuw gebruik van het werk van Glahn en anderen (2018), dat familieonderzoeken waarin meerdere familieleden aan een bepaalde aandoening lijden vaak patiënten betreffen die een *ernstiger* ziektebeeld laten zien, in vergelijking met patiënten die geen genetische kwetsbaarheid voor de desbetreffende

ziekte hebben. Dit is ook van toepassing op de LFLSAD, aangezien we families selecteerden waarin SAS veel voorkwam (zie de resultaten samengevat in *Hoofdstuk 3*). Verder is het van belang om op te merken dat de patiënten met SAS die deelnamen aan de LFLSAD allemaal voldeden aan de DSM-5 criteria voor de stoornis, en dus in hun dagelijks leven daadwerkelijk gehinderd werden door hun klachten. Daarom zijn we van mening dat de deelnemers binnen de LFLSAD geen selectie zijn van patiënten die lijden aan een mildere variant van SAS.

Ethische overwegingen met betrekking tot de LFLSAD

In de afzonderlijke hoofdstukken van dit proefschrift beschrijf ik dat het onderzoeksprotocol van de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis goedgekeurd is door de Medisch Ethische Commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ook ontvingen alle deelnemers uitgebreide informatie over het onderzoek, en gaven zij persoonlijk toestemming voor deelname aan de studie (deze procedure is beschreven in *Hoofdstuk 3*). Desalniettemin brengen familiestudies, waarin familieleden afkomstig uit meerdere generaties deelnemen, specifieke ethische overwegingen met zich mee. Geïnspireerd door de discussie in het werk van Mesman (2015) wil ik een aantal ethische aspecten voor het voetlicht brengen.

Ik begin met een aantal kritische kanttekeningen die bij het familieonderzoek geplaatst zouden kunnen worden. Allereerst zou men kunnen stellen dat het uitnodigen van familieleden om deel te nemen aan een onderzoek naar ‘extreme verlegenheid binnen families’ leidt tot gevoelens van stress, omdat familieleden zich door deze uitnodiging meer bewust worden van het feit dat zij een verhoogd risico hebben om aan een sociale angststoornis te lijden. Verder is het mogelijk dat er sprake is van bepaalde groepsdruk: we benadrukten immers dat het voor het interpreteren van de onderzoeksgegevens van belang was dat zoveel mogelijk familieleden aan het onderzoek deelnamen. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat familieleden zich niet vrij gevoeld hebben om te beslissen of ze aan de studie wilden deelnemen.

In de praktijk ontvingen we echter vooral positieve feedback van deelnemers, alhoewel we niet systematisch in kaart hebben gebracht hoe familieleden het onderzoek ervaren hebben. Een aantal elementen uit de spontane feedback wil ik hier verder noemen. Ten eerste vertelden meerdere deelnemers ons dat het onderzoek hen ervan bewust maakte dat de ‘extreme verlegenheid’, waar ze in hun dagelijks leven hinder van ondervonden, geen persoonlijke zwakte betrof; ze leerden dat het een erkende psychiatrische aandoening is, die bovendien geassocieerd is met veranderingen in het brein én onderzocht wordt door een wetenschappelijk team van neurowetenschappers, artsen en psychologen. Deze erkenning was voor veel deelnemers aan de LFLSAD van groot belang, en hielp hen om het gesprek over hun angsten aan te gaan. Meerdere deelnemers vertelden ons dat ze zich door het onderzoek realiseerden dat ze ‘niet de enige zijn’ die te kampen hebben met gevoelens van

sociale angst. In sommige families wisten familieleden onderling niet van elkaars angsten, en deelname aan het onderzoek hielp hen om hun ervaringen met elkaar te delen.

Verder vertelden meerdere deelnemers ons dat ze gemotiveerd waren om aan het onderzoek deel te nemen omdat ze wilden weten wat ze konden doen om te voorkómen dat hun kinderen ook gehinderd zouden worden door sociale angst. Daarom denken we dat de uitnodiging voor deelname aan de familiestudie hen niet vanuit het niets in een zogenaamde ‘hoog-risico positie’ bracht, zoals hierboven beschreven: hun motivatie impliceert dat deze deelnemers zich al bewust waren van sociaal-angstige karaktertrekken in hun kinderen, en dat ze zich zorgen maakten dat deze klachten zouden verergeren.

Ook denken we dat de Leidse Familiestudie de drempel om hulp te zoeken heeft verlaagd, zowel voor ouders als hun kinderen. Geen van de deelnemers met SAS was behandeld voor de aandoening voordat de studie van start ging; na afloop informeerden meerdere deelnemers echter naar mogelijkheden voor therapie. Dit is van groot belang, omdat patiënten met SAS niet snel hulp zoeken, waarschijnlijk veroorzaakt door schaamte over hun klachten of een onderschatting van de ernst ervan. Hierdoor duurt het vaak opvallend lang (soms wel 10 tot 15 jaar) voordat patiënten behandeling ontvangen (Alonso et al., 2018; Dingemans et al., 2001; Iza et al., 2013). Verder vestigde een recent artikel de aandacht op barrières die kinderen met angstklachten ervaren in hun zoektocht naar hulp, waarbij het gegeven dat ‘ouders niet weten waar en bij wie ze hulp moeten zoeken’ de belangrijkste belemmering bleek te zijn (Salloum et al., 2016). Ook bleek dat minder dan 1 % van de kinderen van patiënten met een ernstige angst en / of stemmingsstoornis deelnam aan een preventief interventie programma dat speciaal voor deze hoog-risico groep ontwikkeld was, zoals beschreven in Potijk, Drost, Havinga, Hartman, & Schoevers (2019). Dit is zorgelijk, omdat een adequate en tijdige behandeling van angstklachten in kinderen en jongeren, bij voorkeur voordat er sprake is van een daadwerkelijke angststoornis, de ontwikkeling van een ernstigere aandoening later in het leven kan voorkomen (Hirshfeld-Becker & Biederman, 2002; Marín, 2016; Sylvester et al., 2018; Talati, Weissman, et al., 2013). Een recent onderzoek liet veelbelovende resultaten zien: een kort preventief behandelprogramma leidde tot verminderde angstsymptomen in kinderen van ouders met een angststoornis, wat duidelijk werd toen deze kinderen een jaar na afloop van het programma opnieuw onderzocht werden (Ginsburg et al., 2015). Preventieve behandelingsprogramma's, liefst ingebed in de standaard psychiatrische zorg en met oog voor de hele familie, zijn van groot belang om toekomstig lijden in kinderen met een hoog genetisch risico voor het ontwikkelen van een angststoornis te verminderen (Knappe, Beesdo-Baum, & Wittchen, 2010; Potijk et al., 2019).

Ik wil afsluiten met het uitspreken van de hoop dat de bevindingen van de LFSLAD niet alleen in wetenschappelijk opzicht waardevol zijn, maar dat de familiestudie ook op persoonlijk vlak positieve gevolgen heeft voor de deelnemers. Ik ben ervan overtuigd dat het van groot belang is dat we wetenschappelijk onderzoek naar SAS blijven doen, waarbij

we sociaal-angstige personen ‘in the spotlight’ zetten; niet letterlijk, maar door onderzoek te doen naar hun brein, zodat we deze patiënten, die vaak zo ongemerkt lijden, in de toekomst beter kunnen helpen.

CONCLUSIE

Samengevat bieden de onderzoeken die in dit proefschrift opgenomen zijn nieuwe inzichten in de neurobiologische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van SAS. Door gebruik te maken van onderzoeksgegevens van de Leidse Familiestudie naar Sociale Angststoornis konden we diverse veranderingen in de structuur en functie van de hersenen vast stellen die *samen met sociale angst binnen de families vóórkwamen* en bovendien *erfelijk* waren. Dat maakt deze karakteristieke kansrijke endofenotypes van SAS. Vervolgonderzoek is nodig om openstaande vragen te beantwoorden, maar de veelbelovende resultaten die in dit proefschrift beschreven zijn bieden hiervoor een waardevol uitgangspunt.

