



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Untangling the adolescent internalizing brain: investigations on brain networks in youth with anxious and depressive problems

Roelofs, E.F.

Citation

Roelofs, E. F. (2026, March 11). *Untangling the adolescent internalizing brain: investigations on brain networks in youth with anxious and depressive problems*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4296562>

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/1887/4296562>

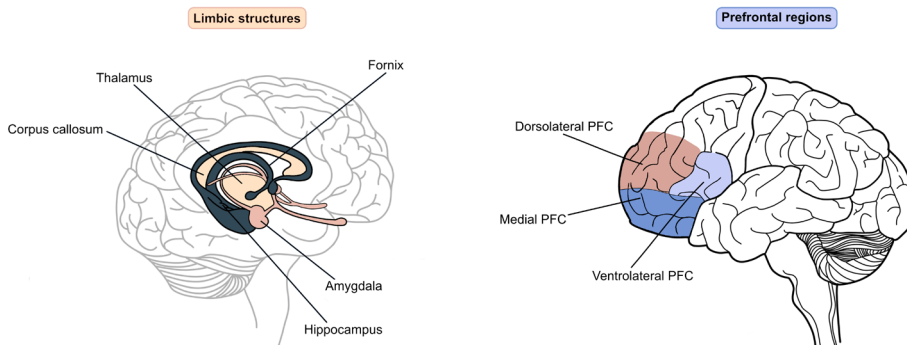
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Introductie

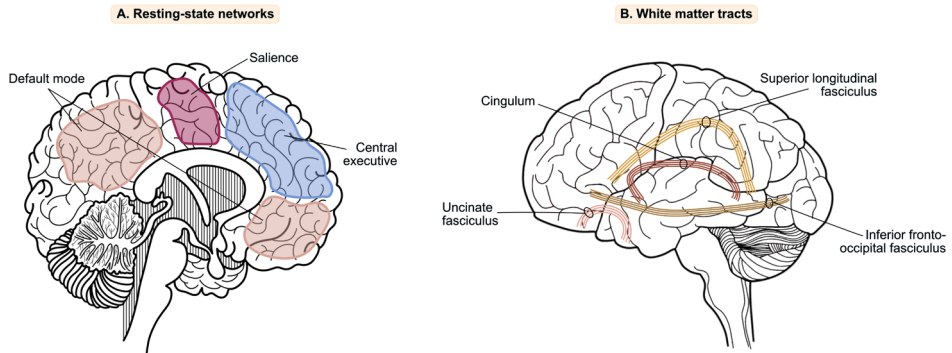
Angst- en depressieve stoornissen zijn veelvoorkomende problemen bij jongeren die vaak een grote impact hebben op het dagelijks leven, schoolprestaties en sociale relaties. We noemen deze stoornissen ook wel *internaliserende* stoornissen. Deze stoornissen beginnen vaak in de puberteit, een cruciale ontwikkelingsperiode waarin veel fysieke, mentale en sociale veranderingen plaatsvinden. Jongeren met internaliserende problemen ervaren niet alleen op dat moment veel last, maar lopen ook een verhoogd risico op blijvende problemen in hun volwassen leven, zoals verslavingen, verminderd functioneren op school of werk, en moeite met het onderhouden van vriendschappen en relaties. Belangrijk is dat angst- en depressieve stoornissen vaak samen voorkomen bij dezelfde persoon, een fenomeen dat comorbiditeit wordt genoemd. Deze overlap in symptomen is veelvoorkomend en leidt vaak tot ernstiger klachten en een slechtere prognose. Ondanks het beschikbare behandelaanbod, zoals psychotherapie en medicatie, blijven veel jongeren last houden van hun klachten. Om behandelingen te kunnen verbeteren en mogelijk zelfs te voorkomen dat jongeren deze problemen ontwikkelen, is het essentieel om beter te begrijpen wat er in hun hersenen gebeurt tijdens deze belangrijke ontwikkelingsfase.

De hersenen van adolescenten zijn volop in ontwikkeling. In deze periode verandert niet alleen de structuur van de hersenen, maar ook de manier waarop verschillende hersendelen met elkaar samenwerken. Een belangrijk aspect hierbij is het evenwicht tussen delen van de hersenen die emoties genereren (zoals de amygdala in het limbische systeem) en delen die helpen bij het reguleren van deze emoties (zoals de prefrontale cortex). Bij gezonde jongeren ontwikkelen de emotionele hersengebieden zich eerder dan de regulerende gebieden, wat kan leiden tot typisch adolescent gedrag zoals verhoogde emotionaliteit en risico-nemend gedrag. Bij gezonde jongeren ontwikkelt dit evenwicht zich geleidelijk, maar bij jongeren met angst en depressie lijkt dit proces verstoord te zijn. Dit netwerk van hersendelen dat betrokken is bij emoties wordt het corticolimbisch netwerk genoemd (zie Figuur 1).



Figuur 1 Het corticolimbisch netwerk.

Eerdere studies hebben veranderingen aangetoond in zowel de structuur als de werking van de hersenen bij jongeren met internaliserende stoornissen (zie Figuur 2), maar de meeste studies hebben slechts op één moment gemeten. Hierdoor weten we weinig over hoe deze hersenveranderingen zich ontwikkelen over tijd en hoe ze samenhangen met het verloop van de klachten. Longitudinaal onderzoek, waarbij dezelfde jongeren op meerdere momenten worden onderzocht, is daarom noodzakelijk om deze ontwikkelingsprocessen beter te begrijpen.



Figuur 2 Functionele en structurele connectiviteit in adolescenten met internaliserende problemen.

Dit proefschrift richt zich op het onderzoeken van hersennetwerken bij jongeren met angst en depressie door te kijken naar zowel de structurele als functionele connectiviteit van de hersenen. *Structurele* connectiviteit verwijst naar de fysieke verbindingen tussen hersendelen via witte stofbanen, vergelijkbaar met snelwegen die verschillende steden met elkaar verbinden. *Functionele* connectiviteit gaat over hoe deze hersendelen met elkaar communiceren en samenwerken tijdens rust, wat je zou kunnen vergelijken met het verkeer over die snelwegen. Dit proefschrift bestaat uit twee delen: het eerste deel onderzoekt hoe deze ‘snelwegen’ en de communicatie daarover veranderen over tijd bij jongeren met angst en depressie, terwijl het tweede deel zich richt op de ‘snelwegen’ bij één specifieke angststoornis, namelijk de sociale angststoornis. Sociale angststoornis is één van de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen met een levenslange prevalentie van 4-13% en begint vaak in de kindertijd of vroege adolescentie. Patiënten met deze stoornis ervaren intense angst om door anderen beoordeeld te worden, wat leidt tot aanzienlijke beperkingen in hun dagelijks functioneren en kwaliteit van leven. In het tweede deel van dit proefschrift wordt op innovatieve manieren onderzocht óf, en zo ja, welke structurele hersenveranderingen erfelijk zijn, en of er verschillen zijn tussen gezonde mensen en mensen met een sociale angststoornis. Hiervoor wordt de grootste internationale database tot nu toe gebruikt, verkregen uit een wereldwijd internationaal consortium.

Dit proefschrift heeft twee hoofddoelen: ten eerste het onderzoeken van longitudinale veranderingen in structurele en functionele hersenconnectiviteit bij adolescenten met internaliserende stoornissen, en ten tweede het verdiepen van ons begrip van witte stof microstructuur bij sociale angststoornis door zowel te kijken naar erfelijke kwetsbaarheid als naar structurele veranderingen in het grootste internationale cohort tot nu toe.

Deel 1: veranderingen in hersennetwerken over de tijd in internaliserende stoornissen

In **Hoofdstuk 2** onderzoeken we of de structuur van de witte stof in de hersenen anders ontwikkelt bij jongeren met angst en depressie vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Witte stof bestaat uit zenuwbanen die verschillende hersendelen met elkaar verbinden en is cruciaal voor effectieve communicatie binnen het brein. Deze structuren ontwikkelen zich gedurende de adolescentie en blijven zich verfijnen tot ver in de volwassenheid. Voor deze studie hebben we jongeren twee keer gescand met een MRI-scanner: aan het begin van de studie en drie maanden later. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van een geavanceerde MRI-techniek, diffusion tensor imaging (DTI), waarmee we de microstructuur van witte stof in detail kunnen bestuderen.

Hoewel we geen verschillen vonden in hoe de witte stof zich over deze drie maanden ontwikkelde tussen jongeren met internaliserende stoornissen en gezonde jongeren, ontdekten we wel een interessante bevinding binnen de groep jongeren met problemen. Degenen die aan het begin van de studie een bepaald patroon in hun witte stof microstructuur lieten zien, met name hogere waarden van fractionele anisotropie (een maat voor de organisatie van witte stof) in specifieke hersenbanen, vertoonden drie maanden later meer verbetering in hun depressieve klachten. Dit suggereert dat de structurele kenmerken van de hersenen aan het begin van de behandeling mogelijk voorspellende waarde hebben voor het verloop van depressieve symptomen. Deze bevinding is klinisch relevant omdat het in de toekomst mogelijk zou kunnen bijdragen aan het identificeren van jongeren die meer of minder kans hebben op verbetering, wat kan helpen bij het personaliseren van behandelstrategieën. Het is belangrijk om op te merken dat de periode van drie maanden relatief kort is voor structurele hersenveranderingen, wat mogelijk verklaart waarom we geen groepsverschillen in ontwikkeling vonden. Toekomstig onderzoek met langere follow-up periodes is nodig om deze bevindingen verder te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 gaat over hoe verschillende delen van de hersenen met elkaar samenwerken wanneer iemand in rust en wakker is, een benadering die resting-state functionele connectiviteit wordt genoemd. We hebben specifiek gekeken naar de amygdala, een hersengebied dat centraal staat in emoties en angst. De amygdala is geen homogene structuur, maar bestaat uit verschillende subkernen die elk hun eigen functie hebben. Daarom hebben we niet alleen naar de hele amygdala gekeken, maar ook specifiek naar verschillende onderdelen: de laterobasale amygdala (betrokken bij angstverwerking en emotionele leerprocessen) en de centromediale amygdala (belangrijk voor angstreacties). Daarnaast hebben we ook gekeken naar grotere netwerken in het brein, de zogenaamde resting-state netwerken, waaronder het affectieve netwerk, het default mode netwerk, het salience netwerk en het central executive netwerk.

We ontdekten dat de functionele connectiviteit tussen een specifiek deel van de amygdala, namelijk de laterobasale amygdala, en andere hersendelen zich anders ontwikkelde bij jongeren met angst en depressie dan bij gezonde jongeren over een periode van drie maanden. Deze bevinding was specifiek voor dit subgebied van de amygdala; we vonden geen vergelijkbare verschillen voor de andere amygdala-subkernen. Interessant genoeg vonden we geen significante verschillen in ontwikkeling wanneer we keken naar de connectiviteit tussen de grotere resting-state netwerken. Bij de groep jongeren met internaliserende problemen zagen we bovendien dat veranderingen in de hersencommunicatie van de basolaterale amygdala samenhangen met veranderingen in hun klinische symptomen over tijd. Jongeren bij wie de functionele connectiviteit toenam, lieten andere symptoomveranderingen zien dan jongeren bij wie deze afnam.

Deze resultaten onderstrepen het belang van het bestuderen van specifieke subregio's van de amygdala in plaats van alleen naar het geheel te kijken. De verschillende onderdelen van de amygdala hebben duidelijk verschillende functies en ontwikkelingspatronen, en door deze te onderscheiden kunnen we een genuanceerder beeld krijgen van wat er anders is bij jongeren met internaliserende stoornissen. Een belangrijke kanttekening is dat het in deze studie onduidelijk blijft of de geobserveerde veranderingen in functionele connectiviteit het resultaat zijn van behandeling (alle jongeren ontvingen reguliere klinische zorg), natuurlijk herstel over tijd, of een combinatie van beide. Toekomstig onderzoek met controlegroepen die geen behandeling ontvangen zou hier meer duidelijkheid over kunnen verschaffen, hoewel dit ethisch complex is bij klinische populaties.

Deel 2: Structurele connectiviteit in sociale angststoornis

In **Hoofdstuk 4** zoomen we in op de sociale angststoornis en gebruiken we een unieke onderzoeksaanpak: het familiestudiedesign. De sociale angststoornis komt vaak voor in families, wat suggereert dat er erfelijke factoren een rol spelen. Voor dit onderzoek hebben we hele families onderzocht waarbij sociale angststoornis vaker voorkomt dan in de algemene bevolking. Door verschillende familieleden te bestuderen, waaronder mensen met een sociale angststoornis en hun familieleden die geen stoornis hebben, kunnen we onderzoeken of bepaalde hersenkenmerken erfelijk zijn en mogelijk al aanwezig zijn voordat iemand de stoornis daadwerkelijk ontwikkelt. Deze hersenkenmerken worden endofenotypes genoemd: biologische markers die in de causale keten zitten tussen genetische aanleg en de symptomen van een stoornis.

We onderzochten de witte stof microstructuur en vonden dat een specifiek patroon in een belangrijke witte stof verbinding, de superior longitudinale fasciculus (een bundel zenuwbanen die frontale en pariëtale hersengebieden met elkaar verbindt), samenhangt met sociale angstklachten binnen deze families. Zowel mensen met een sociale angststoornis als hun niet-aangedane familieleden vertoonden hogere waarden van fractionele anisotropie in deze hersenbaan vergeleken met gezonde controles zonder familiegeschiedenis. Dit patroon werd gevonden onafhankelijk van of iemand daadwerkelijk de diagnose had of niet, wat suggereert dat dit hersenpatroon inderdaad een endofenotype is: een erfelijke kwetsbaarheid die wordt doorgegeven binnen families.

Bovendien konden we aantonen dat de kenmerken van witte stof microstructuur die we onderzochten inderdaad een substantiële erfelijke component hebben door gebruik te maken van heritabiliteitsanalyses binnen de familiestructuren. Dit betekent dat een deel van de individuele verschillen in deze hersenkenmerken kan worden toegeschreven aan genetische factoren. Deze bevindingen zijn belangrijk omdat ze laten zien dat structurele hersenafwijkingen al aanwezig kunnen zijn voordat iemand daadwerkelijk een sociale angststoornis ontwikkelt, wat erop wijst dat deze veranderingen mogelijk deel uitmaken van de kwetsbaarheid voor de aandoening in plaats van enkel een gevolg ervan te zijn. In de toekomst zou dit hersenpatroon mogelijk kunnen dienen als een vroege marker voor het risico op sociale angststoornis, wat zou kunnen helpen bij het identificeren van mensen die baat zouden kunnen hebben bij preventieve interventies. Wel is meer onderzoek nodig met grotere steekproeven en longitudinale designs om te bevestigen of deze marker daadwerkelijk voorspellende waarde heeft voor het ontwikkelen van de stoornis.

Hoofdstuk 5 beschrijft een grote internationale samenwerking binnen het ENIGMA consortium (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis), waarbij we gegevens van twaalf onderzoeksgroepen wereldwijd hebben samengevoegd om witte stofbanen bij mensen met een sociale angststoornis te onderzoeken. Dit is de grootste studie ooit gedaan naar de structurele hersenconnectiviteit bij sociale angststoornis, met in totaal 495 mensen met een sociale angststoornis en 1612 gezonde controles, variërend in leeftijd van 8 tot 65 jaar. Door deze grote aantallen te bereiken via internationale samenwerking, konden we veel betrouwbaardere en robuuste bevindingen verkrijgen dan in eerdere studies met kleinere steekproeven mogelijk was.

In deze mega-analyse hebben we gebruik gemaakt van gestandaardiseerde analysemethoden die in alle deelnemende centra op dezelfde manier werden toegepast, wat de vergelijkbaarheid en betrouwbaarheid van de resultaten vergroot. We vonden dat mensen met een sociale angststoornis lagere waarden van fractionele anisotropie lieten zien in belangrijke witte stof verbindingen vergeleken met gezonde controles. Deze verschillen werden met name gevonden in het corpus callosum (de grote verbinding tussen de linker- en rechterhersenhelft die betrokken is bij interhemisferische communicatie) en de fornix (een belangrijke verbinding binnen het limbische systeem die de hippocampus verbindt met andere hersenstructuren en betrokken is bij geheugen en emotieregulatie).

Opvallend was dat we ook substantiële verschillen zagen tussen mannen en vrouwen in onze analyses. We vonden dat vooral vrouwen met een sociale angststoornis afwijkende patronen in witte stof microstructuur vertoonden vergeleken met gezonde vrouwen, terwijl deze effecten minder uitgesproken waren bij mannen. Dit suggereert dat er mogelijk sekse-specifieke neurobiologische mechanismen zijn bij sociale angststoornis, een bevinding die belangrijke implicaties kan hebben voor onze conceptualisering van de stoornis en mogelijk ook voor behandeling. Toekomstig onderzoek zou zich meer moeten richten op deze sekseverschillen om te begrijpen waarom vrouwen mogelijk kwetsbaarder zijn voor structurele hersenveranderingen bij sociale angststoornis.

Interessant genoeg vertoonden de hersenveranderingen die we vonden bij mensen met een sociale angststoornis sterke overeenkomsten met patronen die eerder zijn gerapporteerd bij andere psychiatrische aandoeningen, zoals schizofrenie en depressie, in vergelijkbare ENIGMA studies. Dit suggereert dat sommige structurele hersenveranderingen misschien niet uniek of specifiek zijn voor één enkele stoornis, maar mogelijk gemeenschappelijke neurobiologische kenmerken representeren die bij meerdere psychiatrische aandoeningen voorkomen. Deze bevinding past binnen een groeiende wetenschappelijke trend die psychiatrische stoornissen niet ziet als volledig afzonderlijke entiteiten, maar eerder als aandoeningen die op een spectrum liggen met gedeelde onderliggende mechanismen. Dit heeft belangrijke implicaties voor hoe we psychiatrische classificatiesystemen conceptualiseren en hoe we behandelingen kunnen ontwikkelen die gericht zijn op deze gedeelde mechanismen in plaats van op symptomen van individuele stoornissen.

Discussie

De studies in het eerste deel van dit proefschrift hebben laten zien dat jongeren met angst en depressie een andere ontwikkeling doormaken in hoe verschillende hersendelen met elkaar communiceren (*functionele connectiviteit*), specifiek in de verbindingen van de basolaterale amygdala met andere hersengebieden. Deze veranderingen in functionele communicatie hingen samen met veranderingen in symptomen. Daarentegen vonden we over een periode van drie maanden geen groepsverschillen in de ontwikkeling van fysieke verbindingen tussen hersendelen (*structurele connectiviteit*).

Dit verschil tussen functionele en structurele bevindingen is begrijpelijk vanuit een neurobiologisch perspectief: veranderingen in hoe hersendelen met elkaar communiceren (zoals gemeten met resting-state fMRI) kunnen relatief snel optreden, binnen weken tot maanden, terwijl veranderingen in de fysieke structuur van witte stofbanen (zoals gemeten met DTI) een veel langzamer proces zijn dat maanden tot jaren in beslag neemt. Onze follow-up periode van drie maanden was waarschijnlijk te kort om structurele veranderingen te detecteren, maar wel voldoende om functionele veranderingen waar te nemen. Dit onderstreept het belang van het kiezen van geschikte tijdsintervallen voor verschillende typen neurobiologische metingen en suggereert dat toekomstig onderzoek met langere follow-up periodes nodig is om structurele ontwikkeling beter in kaart te brengen.

De studies over sociale angststoornis in het tweede deel van dit proefschrift hebben op twee manieren bijgedragen aan ons begrip van structurele hersenveranderingen bij deze stoornis. Ten eerste identificeerden we in de familiestudie specifieke hersenkenmerken in de superior longitudinale fasciculus die mogelijk erfelijk zijn en deel uitmaken van de genetische kwetsbaarheid voor sociale angststoornis. Dit biedt een interessant aanknopingspunt voor verder onderzoek naar de biologische basis van de aandoening en opent mogelijk wegen voor vroege identificatie van risicopersonen. Ten tweede vonden we in de internationale mega-analyse structurele veranderingen in het corpus callosum en de fornix bij patiënten met sociale angststoornis, waarbij we ook belangrijke sekseverschillen ontdekten die erop wijzen dat vrouwen mogelijk anders worden getroffen dan mannen.

Een opvallende bevinding die nader verklaard moet worden, is dat we in hoofdstuk 4 (de familiestudie) verhoogde waarden van fractionele anisotropie vonden in de superior longitudinale fasciculus bij families met sociale angststoornis, terwijl we in hoofdstuk 5 (de mega-analyse) juist verlaagde waarden van fractionele anisotropie zagen bij patiënten in andere witte stofbanen. Dit lijkt op het eerste gezicht tegenstrijdig, maar kan worden verklaard door verschillende factoren. Ten eerste keken we in elk hoofdstuk naar verschillende witte stofbanen (superior longitudinale fasciculus versus corpus callosum en fornix). Ten tweede gebruikten we verschillende onderzoekspopulaties en analysemethoden: de familiestudie keek specifiek naar genetisch verrijkte families en gebruikte een endofenotype-benadering, terwijl de mega-analyse een breed patiëntencohort onderzocht met gestandaardiseerde methoden. Ten derde is het mogelijk dat erfelijke kwetsbaarheid (zoals gemeten in families) zich anders manifesteert in hersenstructuur dan de daadwerkelijke aandoening bij patiënten. De verhoogde waarden bij families zouden kunnen wijzen op een compensatiemechanisme of een kwetsbaarheidsfactor, terwijl de verlaagde waarden bij patiënten mogelijk meer het effect van de chronische stoornis zelf weerspiegelen.

Er zijn een aantal belangrijke beperkingen van het huidige onderzoek. Ten eerste was de follow-up periode in de longitudinale studies relatief kort (drie maanden), wat betekent dat we vooral vroege veranderingen in hersennetwerken hebben kunnen observeren. Langere follow-up studies zijn nodig om te begrijpen hoe hersennetwerken zich ontwikkelen over meerdere jaren en hoe deze ontwikkeling samenhangt met het beloop van internaliserende stoornissen op de lange termijn. Ten tweede waren alle jongeren in onze longitudinale studies in behandeling, waardoor we niet konden onderscheiden welke hersenveranderingen het gevolg waren van behandeling en welke van natuurlijk herstel. Toekomstige studies met onbehandelde controlegroepen (waar ethisch verantwoord) of studies die specifieke behandelinterventies vergelijken, zouden hier meer inzicht in kunnen geven.

Tot slot is het belangrijk om concrete aanbevelingen voor toekomstig onderzoek te bekijken. Deze omvatten onder meer: het gebruik van grotere en meer diverse steekproeven om de generaliseerbaarheid van bevindingen te vergroten; longitudinaal onderzoek over langere periodes om zowel structurele als functionele hersenveranderingen beter in kaart te brengen; meer aandacht voor sekseverschillen in neurobiologisch onderzoek naar internaliserende stoornissen; het combineren van verschillende neuroimaging technieken om een completer beeld te krijgen van hersenveranderingen; en het voortzetten van internationale samenwerkingen zoals binnen het ENIGMA consortium om grotere en meer betrouwbare datasets te creëren. Uiteindelijk is het doel van dit onderzoek om bij te dragen aan betere diagnostische methoden en effectievere, meer gepersonaliseerde behandelingen voor jongeren met angst en depressie, waarbij we hun unieke hersenkenmerken en ontwikkelingstrajecten in acht nemen. De bevindingen uit dit proefschrift vormen een belangrijke stap in die richting, maar maken ook duidelijk dat er nog veel werk te verzetten valt voordat we neurobiologische markers daadwerkelijk kunnen implementeren in de klinische praktijk.

