

Nederlandse samenvatting

# **Genetische & omgevingsrisico- factoren voor Obsessieve- Compulsieve symptomen: Beïnvloeden zij het brein op dezelfde manier?**

Obsessieve-compulsieve (OC) symptomen worden gekenmerkt door terugkerende, aanhoudende en indringende beangstigende gedachten (obsessies) en daaropvolgende herhalende gedragingen (compulsies) die worden uitgevoerd om de angst of het ongemak veroorzaakt door de obsessies te verminderen. Bekende obsessies zijn smetvrees, overmatig twijfelen en lichamelijke (angst dat er iets mis is met het lichaam, zoals angst voor kanker en seksueel overdraagbare aandoeningen), seksuele en religieuze obsessies. Voorbeelden van compulsies zijn wassen en schoonmaken, overmatig bidden, controleren, om geruststelling vragen, tellen, ordenen en symmetrie handhaven. Wanneer deze obsessies en/of compulsies aantoonbaar lijden veroorzaken, tijdrovend zijn (meer dan een uur per dag aanwezig zijn) en aanzienlijk invloed hebben op het dagelijks functioneren van een persoon, zal deze persoon gediagnosticeerd worden met een OC stoornis. Hoewel de exacte ontstaansgeschiedenis van een OC stoornis nog niet helemaal bekend is, wijzen resultaten uit voorgaande studies mede in de richting van een biologische basis. Zo hebben familie- en tweeling studies ons geleerd dat genetische risicofactoren naast omgevingsrisicofactoren een belangrijke rol spelen in het ontstaan van OC symptomen. De erfelijkheid van OC symptomen wordt geschat op 27-47% voor volwassenen en 45-65% voor kinderen. Genoombreed koppelingsonderzoek en studies met kandidaat genen wijzen op functionele veranderingen in genen van OC patiënten die betrokken zijn bij serotonerge, dopaminerge en glutamaterge signaaloverdracht in het brein. Verder hebben resultaten verkregen uit neurologische, neurochirurgische, neuroimaging en farmacologische studies geleid tot een neuro-anatomisch model voor OC stoornis. Dit model veronderstelt dat er een disbalans is in het neurale pad, betrokken bij het initiëren en aanhouden van gedrag, en het neurale pad, betrokken bij het onderdrukken van en het switchen tussen gedrag, van het cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) circuit dat resulteert in een hyperactief ventraal- en hypoactief dorsaal frontaal-striataal circuit (voor een overzicht van dit model, zie **figuur 1.1** uit de inleiding van dit proefschrift). De bevindingen van voorgaande studies zijn echter niet eenduidig wat betreft de aangedane hersengebieden. Ook de richting van de verstoring in hetzelfde hersengebied is niet altijd eenduidig; waar in de ene studie een verhoogde activiteit van het hersengebied wordt gevonden, rapporteert een andere studie juist een verminderde activiteit. Het gebrek aan eenduidigheid in voorgaande studies kan komen door methodologische verschillen, zoals een verschil in samenstelling van de gescande patiënt groepen of verschillen in grootte van de onderzochte groepen, de gebruikte parameters voor het verkrijgen van de hersenafbeelding (MRI) of in de analysemethoden. Het is echter ook mogelijk dat er 'echte' variabiliteit zit in de onderliggende neurobiologie van de OC stoornis. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat een verstoring in heel verschillende hersengebieden kan leiden tot zeer vergelijkbare veranderingen op gedragsniveau, omdat deze hersengebieden allemaal

betrokken zijn bij het reguleren van angst en compulsies. De verschillende hersengebieden kunnen een verschillende gevoeligheid hebben voor de effecten van omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen.

Het hoofddoel van dit proefschrift was om te onderzoeken of omgevings- of genetische risicofactoren voor OC symptomen dezelfde gebieden van de hersenen op dezelfde of op verschillende wijzen beïnvloeden. Hiervoor heb ik structurele en functionele MRI scans vergeleken tussen eeneiige tweelingparen die verschillend (discordant) of juist heel erg gelijk (concordant) scoorden op een vragenlijst naar OC symptomen. Eeneiige tweelingen zijn genetisch (vrijwel) identiek. Een verschil in hun gedrag, in dit geval in OC symptomen, zal daarom met grote waarschijnlijkheid zijn ontstaan uit een verschillende blootstelling aan omgevingsinvloeden. Door de hersenstructuur en -functie te vergelijken binnen eeneiige tweelingparen waarvan één van de tweeling heel hoog scoort op OC symptomen en de tweelingbroer/zus juist heel laag (het discordante eeneiige tweeling design) kunnen hersenveranderingen worden geïdentificeerd die samenhangen met een omgevingsrisicofactor voor OC symptomen. Aan de andere kant, als beide leden van een eeneiig tweelingpaar juist heel erg veel op elkaar lijken qua gedrag, ze scoren beiden hoog of beiden juist laag op OC symptomen, dan wordt dit hoogstwaarschijnlijk gedreven door óf hun gedeelde genen óf door hun gedeelde omgeving. Omdat voorgaande studies hebben aangetoond dat gedeelde omgevingsfactoren geen significante rol spelen bij OC symptomen is het meest aannemelijke model dat de overeenkomst in OC symptomen binnen eeneiige tweelingparen is ontstaan door hun genetische overeenkomst. Door de hersenstructuur en -functie te vergelijken van eeneiige tweelingparen die beiden hoog scoren voor OC symptomen met eeneiige tweelingparen die beiden laag scoren voor OC symptomen (het concordante eeneiige tweeling design) heb ik hersenveranderingen proberen te identificeren die samenhangen met een genetische risicofactor voor OC symptomen.

### **Omgevings- en genetische risicofactoren voor obsessieve-compulsieve symptomen: beïnvloeden zij dezelfde hersengebieden?**

In de studies beschreven in hoofdstuk 3 tot en met 6 van dit proefschrift is met behulp van het discordante/concordante eeneiige tweeling design onderzocht of omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen het brein op dezelfde of juist op verschillende manieren beïnvloeden. In **hoofdstuk 3** worden taakprestatie en hersenactivatie tijdens een planningstaak (de Tower of London taak) vergeleken binnen eeneiige tweelingparen die discordant scoren voor OC symptomen. **Hoofdstuk 4** beschrijft hersenveranderingen voor dezelfde planningstaak, maar vergelijkt naast de discordante tweelingparen ook eeneiige

concordant hoogscorende tweelingparen met concordant laagscorende tweelingparen. De gegevens van dezelfde groepen van discordante en concordante eeneiige tweelingparen zijn geanalyseerd om de verschillende invloed van omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen op hersenactivatie betrokken bij impuls onderdrukking (Stroop en Flanker taak: **hoofdstuk 5**) en op witte stof structuur (**hoofdstuk 6**) te bestuderen. De bevindingen van deze studies, samengevat in **tabel 10.1** van **hoofdstuk 10** (summary and discussion), kunnen in grote lijnen onderverdeeld worden in 3 categorieën: 1) omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden verschillende hersengebieden (**tabel 10.1**, ongekleurde cellen); 2) omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden dezelfde hersengebieden (**tabel 10.1**, groene cellen); 3) omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden dezelfde hersengebieden maar met tegenovergestelde effecten (**tabel 10.1**, rode cellen).

#### 1) Omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden verschillende hersengebieden

Met name de studies naar witte stof structuur en planning gerelateerde hersenactiviteit suggereren dat omgevingsrisicofactoren voor OC symptomen voornamelijk het dorsolaterale-prefrontale gedeelte van het brein beïnvloeden, terwijl genetische risicofactoren voor OC symptomen voornamelijk de onderste frontale en striatale hersengebieden beïnvloeden. Interessant aan deze resultaten is dat al deze hersengebieden onderdeel uitmaken van het algemeen geaccepteerde neuro-anatomische model voor OC stoornis, dat een disbalans veronderstelt in het CSTC circuit, waarbij met name sprake is van een hyperactief ventraal en hypoactief dorsaal frontaal-striataal netwerk. Dit model wordt door deze nieuwe resultaten dus verder ondersteund. Het dorsolaterale-prefrontale gedeelte van de hersenen maakt deel uit van het dorsale netwerk waarin een verstoring kan leiden tot dwangmatigheden, verlaagde mentale controle en verminderde impuls onderdrukking. Het onderste frontale gedeelte van de hersenen maakt deel uit van het ventrale netwerk waarin een verstoring kan leiden tot tactloos, impulsief en ongeremd gedrag. Dus ook al suggereren onze resultaten dat omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen gedeeltelijk aangrijpen op andere hersengebieden, beide typen risicofactoren beïnvloeden hersengebieden die een disbalans in het CSTC circuit kunnen creëren wat uiteindelijk leidt tot OC symptomen.

#### 2) Omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden dezelfde hersengebieden

De studieresultaten suggereren ook dat een aantal hersengebieden worden beïnvloed door zowel omgevings- als genetische risicofactoren voor OC symptomen. Hiertoe behoren de voorste cingulate schors, bovenste parietale

en dorsolaterale-prefrontale hersengebieden. Een verstoring in de voorste cingulate schors en/of dorsolaterale prefrontale gebieden hangt mogelijk zeer nauw samen met het geobserveerde OC gedrag. De voorste cingulate schors is betrokken bij de beoordeling van emotionele informatie en de regulatie van emotionele reacties. Wanneer dit gebied niet optimaal functioneert zou dit kunnen leiden tot de angstige gedachten en daaropvolgende repetitieve gedragingen. Een verstoring in het dorsolaterale-prefrontale deel van het brein wordt vaak geassocieerd met ongeremd gedrag, iets wat gezien wordt bij patiënten tijdens het uitvoeren van de compulsies. Een alternatieve verklaring kan zijn dat de geobserveerde verhoging in voorste cingulate schors activiteit tijdens plannen en dorsolaterale-prefrontale activiteit tijdens impuls onderdrukking in de personen die hoog scoren voor OC symptomen, fungeren als compensatiemechanismen om de taak ondanks de stoornis goed uit te kunnen voeren. Dat is in overeenstemming met de bevinding dat personen die hoog scoren op OC symptomen niet slechter op deze taken presteren dan de laagscorende personen.

### 3) Omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen beïnvloeden dezelfde hersengebieden maar in tegenovergestelde richting

Ook zijn er gebieden gevonden die beïnvloed worden door zowel omgevings- als genetische risicofactoren voor OC symptomen, maar waarbij de richting van de verstoring in tegenovergestelde richting was (bijv. verhoogde activiteit in omgevingsgerelateerde OC symptomen versus verlaagde activiteit in hetzelfde gebied in genetisch gerelateerde OC symptomen). Hiertoe behoren veranderingen in witte stof structuur en/of planning gerelateerde hersenactiviteit in midden frontale, onderste parietale en midden temporale hersengebieden. Deze gebieden hebben functionele connecties met hersengebieden van het CSTC circuit en verstoringen in beide richtingen (te veel of te weinig activiteit) kan leiden tot een disbalans en daarmee tot OC symptomen.

## Aanscherping van de analysemethoden

Bij de vergelijking van hersenstructuur en -functie kunnen de verkregen resultaten beïnvloed zijn geweest door keuzes in de gebruikte methodiek. In **hoofdstuk 7** van dit proefschrift is onderzocht in hoeverre veranderingen in het functionele MRI signaal beïnvloed worden door taakgerelateerde variatie in hartslag en of dit een effect kan hebben gehad op de interpretatie van de functionele MRI resultaten. Hiervoor is gelijktijdig hartslag- en hersenactiviteit gemeten in een groep personen tijdens de afname van de cognitieve Stroop (impuls onderdrukking) taak en Tower of London (planning) taak. Dit onderzoek laat zien dat veranderingen in hartslag en functionele MRI activiteit tijdens de uitvoering van de cognitieve

taken sterk met elkaar gecorreleerd zijn. Toch had een correctie voor de sterke relatie tussen functionele MRI activiteit en hartslag geen effect op de uiteindelijke functionele MRI resultaten voor de taak, wat suggereert dat het niet noodzakelijk is om te corrigeren voor hartslagvariaties bij de functionele MRI analyse van deze veelgebruikte taken. Een andere factor die mogelijk de MRI resultaten van onderzoeken naar psychiatrische symptomen kan beïnvloeden zijn sekseverschillen. Voorgaande studies hebben laten zien dat mannen en vrouwen verschillen in zowel globale als regionale hersenvolumes. Echter, wat betreft regionale verschillen zijn de studies niet eenduidig. In **hoofdstuk 8** is door middel van het bestuderen van regionale grijze en witte stof volumes, witte stof integriteit en corticale dikte, in een grote groep van zorgvuldig op elkaar afgestemde man-vrouw paren, geprobeerd om een zo compleet mogelijk beeld te creëren van normale sekseverschillen. Deze studie laat zien dat mannen grotere grijze stof volumes en hogere fractionele anisotropy (een maat voor de anatomische eigenschappen van de witte stof, zoals doorsnede en dichtheid van zenuwvezels) hebben in, of rondom, subcorticale structuren die betrokken zijn bij seksuele driften en voortplanting (hypothalamus) en bij het plannen en bijsturen van bewegingen (putamen, globus pallidus, thalamus). Bij vrouwen is een vergroting in grijze stof volume en een toename in corticale dikte te zien in hersengebieden die betrokken zijn bij de verwerking van emotie en interoceptief bewustzijn (insula, voorste cingulate schors). Voorgaande studies hebben verder aangetoond dat er verschillen zijn tussen mannen en vrouwen in OC symptomen en de ontwikkeling daarvan. Zo hebben vrouwen vaker last van smetvrees, terwijl symmetrie handhaven, religieuze en seksuele obsessies en een vroege onset van de symptomen vaker voorkomen bij mannen. Daarom is onderzocht of neurobiologische veranderingen die samenhangen met OC symptomen anders zijn in mannen en vrouwen en of dit geen potentiële bron van de verschillende uitkomsten kan zijn. In **hoofdstuk 9** is getest of OC symptomen met andere grijze stof veranderingen samenhangen in mannen en vrouwen. Deze studie liet zien dat OC symptoom gerelateerde veranderingen in de linker en rechter midden temporale schors en rechter precuneus verschillen in mannen en vrouwen. De linker temporale schors was groter in mannen die hoog scoren op OC symptomen vergeleken met de laagscorende mannen, maar tussen hoog en laagscorende vrouwen was er geen verschil. De rechter temporale schors was ook groter in hoogscorende mannen terwijl deze structuur juist kleiner was in hoogscorende vrouwen ten opzichte van laagscorende vrouwen. De rechter precuneus was vergroot in hoogscorende vrouwen, maar verkleind in hoogscorende mannen. Deze bevindingen kunnen mogelijk voor een deel de verschillen tussen voorgaande studies verklaren en laten zien dat het belangrijk is om rekening te houden met sekseverschillen bij onderzoek naar de neurobiologie van OC symptomen.

## Conclusies

De studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat omgevings- en genetische risicofactoren voor OC symptomen het brein deels op een andere manier beïnvloeden, wat aangeeft hoe belangrijk het is om bij het onderzoeken van de neurobiologie onderscheid te maken tussen OC stoornis met name ontstaan door een erfelijke aanleg en OC stoornis met name gemedieerd door omgevingsrisicofactoren. Een belangrijke bevinding is dat hoewel genetische en omgevingsrisicofactoren voor OC symptomen gedeeltelijk andere hersengebieden beïnvloeden, beide risicofactoren gebieden verstoren in het ventrale of dorsale CSTC circuit, wat het belang van deze hersengebieden bij OC gedrag bevestigt. De resultaten uit dit proefschrift laten verder zien dat bij functionele MRI taken zoals de Tower of London en Stroop het niet nodig is om te corrigeren voor variaties in hartslag geassocieerd met verschillende taakcondities. Tenslotte suggereren de resultaten dat OC symptoom gerelateerde veranderingen in grijze stof volumes gedeeltelijk anders zijn voor mannen dan voor vrouwen. Dit geeft aan dat toekomstig psychiatrisch MRI onderzoek rekening dient te houden met sekseverschillen.