

Nederlandse samenvatting

Borderline-persoonlijkheidsstoornis (BPS) is een ernstige psychische stoornis, die vaak voorkomt bij mensen met een voorgeschiedenis van interpersoonlijk trauma, zoals kindermishandeling en verwaarlozing (Leichsenring et al., 2011). Belangrijke kenmerken van BPS zijn emotionele disregulatie, stress-gerelateerde cognitieve problemen (verhoogde emotionele afleiding) en dissociatie (Crowell, Beauchaine, & Linehan, 2009; Schmahl et al., 2014; Vermetten & Spiegel, 2014). Emotionele disregulatie betreft zowel een affectieve overgevoeligheid als moeite om emoties en spanning te reguleren. Patiënten met BPS hebben vaak moeite met het uitvoeren van dagelijkse taken in stressvolle situaties, bijvoorbeeld nieuwe informatie te onthouden of oude informatie te herinneren, in het bijzonder als zij dissociatie ervaren.

Dissociatie is een veel voorkomend symptoom bij getraumatiseerde mensen en gaat gepaard met problemen in verschillende cognitieve processen, zoals geheugen en doelgericht gedrag (Cardena & Spiegel, 1993; Spiegel et al., 2011). Dissociatie wordt doorgaans gezien als een strategie om trauma-gerelateerde emoties te moduleren (Lanius, Vermetten, Loewenstein, Brand, Schmahl, Bremner, & Spiegel, 2010; Sierra & Berrios, 1998; Simeon et al., 2000). Tijdens dissociatie (bijvoorbeeld depersonalisatie of derealisatie) kunnen traumatische situaties als een onwerkelijke, filmachtige scène worden ervaren, alsof ze er van een afstand naar kijken. Sensorische elementen van de gebeurtenis kunnen in een vervormde wijze worden waargenomen (bijvoorbeeld geluiden lijken van ver komen, delen van het lichaam kunnen gevoelloos of groter dan normaal lijken). Op deze manier kan dissociatie een innerlijke afstand tot emotionele ervaringen creëren en een demping van het 'affectieve systeem' bevorderen. Dit gaat vaak ten koste van cognitieve processen: geheugenprocessen zijn verstoord, wat kan leiden tot psychogene amnesie. Momenteel is nog onduidelijk wat de invloed is van dissociatie op het functioneren van het brein.

In hoofdstuk 2 worden neuroimaging studies in BPS, gepubliceerd voor 2014, samengevat (Krause-Utz, Winter, Niedtfeld, & Schmahl, 2014a). Op het niveau van hersenactiviteit is BPS geassocieerd met een disbalans in cortico-limbische hersengebieden. Stress-gerelateerde cognitieve problemen bij patiënten met BPS hangen samen met processen in netwerken van het brein die betrokken zijn bij de verwerking van interne en externe gebeurtenissen (onder andere amygdala, dorsale anteriore cingulate cortex (ACC), insula) en zelf-referentiële processen, zoals het ophalen van autobiografische herinneringen ('default-mode' gebieden, bijvoorbeeld, ventrale ACC, posteriore cingulate cortex (PCC)).

Hierbij gaat het om hyperreactiviteit van limbische gebieden (onder andere amygdala) en verminderde activatie van frontale corticale 'cognitieve controle' hersengebieden. Zoals beschreven in hoofdstuk 3, is tot nu toe nog weinig bekend over de invloed van dissociatie op de verwerking van emotionele informatie in de context van een cognitieve taak bij BPS, en studies naar de hersenprocessen die hierbij betrokken zijn, zijn nog schaarser.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te verkrijgen in de associaties tussen dissociatie en hersenactiviteit, zowel tijdens rust ('resting-state') als gedurende emotionele distractie in patiënten met een BPS. In dit proefschrift is daarom de impact van dissociatie onderzocht op de activiteit en functionele connectiviteit in hersen-netwerken die betrokken zijn bij stressreacties, emotionele verwerking en het geheugen (amygdala, 'medial temporal lobe network'), aandacht (dorsale ACC, 'salience network'), en zelf-referentiële processen (ventrale ACC, posteriore cingulate cortex, 'default mode network').

Aangepaste versies van de emotionele werkgeheugentaak ('Emotional Working Memory Task', EWMT) (zie Krause-Utz, Oei, Niedtfeld, Bohus, Spinhoven, Schmahl, & Elzinga, 2012) en emotionele Stroop Task werden toegepast om cognitieve controle van emotionele stimuli te onderzoeken. Functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) werd gebruikt om veranderingen en verschillen in termen van gesynchroniseerde signaal schommelingen van de Blood-Oxygenation Level-Dependent (BOLD) respons te meten tussen patiënten met BPS en gezonde controles. Functionele connectiviteit binnen de eerder genoemde hersen-netwerken werd onderzocht met seed-based correlaties en Psychofysiologische Interaction (PPI) analyse.

In hoofdstuk 4 wordt een resting-state fMRI (RS-fMRI) onderzoek bij 20 patiënten met BPS en interpersoonlijk trauma (ernstige kindermishandeling) en 17 gezonde controles beschreven (Krause-Utz, Veer, Rombouts, Bohus, Schmahl, & Elzinga, 2014c). Alleen medicatie-vrije patiënten werden geïnccludeerd, omdat psychotrope medicatie de functionele connectiviteit tijdens resting-states kan beïnvloeden (Wolf et al, 2011;. Doll et al, 2013.). Resting state functionele connectiviteit (RSFC) in het mediale temporale lob netwerk (amygdala seed), Salience netwerk (dACC seed) en default-mode netwerk (ventrale ACC seed) werd onderzocht. Patiënten met BPS vertoonden andere RSFC tussen de eerder genoemde seeds met hersengebieden in de mediale PFC, insula en occipitale cortex. Interessant is dat in de patiëntengroep dissociatie gepaard ging met een sterkere amygdala RSFC met de dorsolaterale prefrontale cortex en een verminderde RSFC van de amygdala met hersengebieden die geassocieerd zijn met visuele verwerking.

In de functionele MRI studie, beschreven in hoofdstuk 5, zijn verschillen in functionele connectiviteit onderzocht tijdens de emotionele werkgeheugentaak (met neutrale vs. negatieve interpersoonlijke foto's vs. geen distractie) in 22 vrouwelijke medicatie-vrije patiënten met BPS en een geschiedenis van interpersoonlijk trauma, vergeleken met 22 gezonde vrouwen. Vergeleken met gezonde vrouwen hadden patiënten met BPS een sterkere functionele connectiviteit tussen de amygdala en hippocampus (medial temporal lobe network), en tussen de dACC en insula (Salience network) en een sterkere koppeling van de dACC met seeds van het default-mode netwerk (posteriore cingulate, superiore temporale gyrus). Hierbij was het opvallend dat bij patiënten met BPS die tijdens emotionele distractie aangaven te dissociëren, de amygdala een sterkere connectiviteit vertoonde met hersengebieden die een rol spelen bij emotieregulatie (ACC), controle van bewegingen en introspectieve bewustzijn (precentrale gyrus, insula), en sensory gating (thalamus).

In het eerste deel van het fMRI-onderzoek, beschreven in dit proefschrift, werd de samenhang onderzocht tussen de mate van spontane dissociatie en functionele connectiviteit tijdens rust en de emotionele werkgeheugentaak. In het tweede deel van dit proefschrift werd script-driven imagery toegepast om dissociatie experimenteel bij patiënten met BPS te induceren. Script-driven imagery is gericht op het induceren van een dissociatieve toestand aan de hand van herinneringen aan dissociatieve ervaringen in het dagelijks leven. Met elke deelnemer werd een autobiografische herinnering aan een situatie waarin dissociatie werd ervaren ('dissociatie script') uitgewerkt en vervolgens tijdens de fMRI aangeboden (Lanius et al., 2002; Lanius et al., 2004; Ludäscher et al., 2010). De deelnemers kregen de opdracht de specifieke situatie in het script zo levendig mogelijk te herinneren.

In hoofdstuk 6 wordt een studie beschreven naar de invloed deze script-geïnduceerde dissociatie op fouten, reactietijden en hersenactiviteit tijdens de Emotional Stroop Task (met neutrale, positieve of negatieve woorden). De patiënten met BPS bij wie dissociatie werd geïnduceerd, waren langzamer en minder nauwkeurig gedurende de emotionele Stroop Task en een daaropvolgende geheugentaak. Na dissociatie-inductie hadden patiënten langere reactietijden voor negatieve vs. neutrale woorden dan patiënten zonder dissociatie inductie en gezonde vrouwen. Vergeleken met patiënten die geen dissociatie inductie hadden gehad, vertoonden patiënten na dissociatie inductie verminderde activiteit in de fusiforme gyrus, inferieure pariëtale en temporale cortex. Na dissociatie-inductie werd een verhoogde activiteit in de inferieure frontale gyrus en dorsolaterale prefrontal cortex gevonden. In combinatie met de langere reactietijden voor negatieve versus neutrale woorden in de emotionele Stroop Task

lijkt dit te duiden op een weinig efficiënte cognitieve inhibitie van emotioneel afleidende informatie.

In de fMRI studie, beschreven in hoofdstuk 7, werd de impact van dissociatie op de amygdala-activiteit en functionele connectiviteit onderzocht tijdens de emotionele werkgeheugentaak in (medicatie-vrije) patiënten met BPS en een geschiedenis van mishandeling in de jeugd. Na dissociatie inductie hadden patiënten met BPS significant meer onjuiste antwoorden en missers in de emotionele werkgeheugentaak dan patiënten met BPS zonder dissociatie inductie en gezonde vrouwen (neutrale scripts). Verder vertoonden patiënten met BPS na dissociatie inductie een significant verminderde amygdala activiteit tijdens de emotionele werkgeheugentaak (dit effect was niet valentie-specifiek). Tijdens emotionele distractie, vertoonden patiënten met BPS na dissociatie inductie ook een verminderde activiteit in de cuneus, linguale gyrus en posteriore cingulate cortex in vergelijking met de twee andere groepen. Bovendien werden er afhankelijk van de dissociatie inductie significante groepsverschillen waargenomen wat betreft de functionele connectiviteit in de amygdala. Na dissociatie inductie hadden patiënten met BPS een sterkere koppeling tussen de amygdala en de inferieure pariëtale kwab en superieure temporale gyrus, maar een verminderde functionele connectiviteit tussen de amygdala en fysiiforme gyrus dan de twee andere groepen.

Samengevat blijken dissociatieve symptomen bij vrouwelijke patiënten met BPS (en een geschiedenis van kindermishandeling) samen te hangen met andere activiteit en functionele connectiviteit in hersennetwerken die van belang zijn bij het verwerken van emoties en emotieregulatie (amygdala, insula, inferieure frontale gyrus, dlPFC), sensorische gating (thalamus), visuele processen en taalverwerking (cuneus, linguale gyrus, fusiforme gyrus), aandacht en detectie van saillante gebeurtenissen (ACC, insula), en zelf-referentiële processen (posteriore cingulate cortex, superieure temporale gyrus, inferieure pariëtale cortex, mPFC). Deze bevindingen sluiten goed aan bij modellen waarin dissociatie als een zelf-beschermende strategie wordt gezien, (Lanius et al., 2010; Sierra & Berrios, 1998; Simeon et al., 2010). Het blijft onduidelijk of deze bevindingen specifiek zijn voor BPS of een neurobiologische onderbouwing van een algemener, transdiagnostische fenomeen.

De resultaten van dit proefschrift benadrukken de relevantie van het onderzoeken van dissociatieve verschijnselen in neuroimaging onderzoek en in de behandeling van patiënten met een borderline-persoonlijkheidsstoornis. Dissociatieve reacties op (trauma-gerelateerde) stressvolle situaties kunnen helpen om met overweldigende emotionele ervaringen om te gaan, maar kunnen tegelijkertijd cognitieve processen beïnvloeden die van essentieel belang

zijn voor het leren, problemen oplossen, en doelgericht gedrag. Het verminderen van dissociatieve symptomen in situaties waarin deze reacties disfunctioneel en onaangepast zijn kan bijdragen tot een beter psychosociaal en cognitief functioneren.

Samengevat levert dit proefschrift duidelijke aanwijzingen op voor een link tussen dissociatieve symptomen en veranderingen in activiteit en functionele connectiviteit tussen hersen-netwerken, die betrokken zijn bij stressreacties, emotionele verwerking en geheugen, aandacht, en zelf-referentiële processen (alle functies die verstoord kunnen zijn tijdens dissociatie). De combinatie van het induceren van dissociatie en het afnemen van affectieve-cognitieve neuropsychologische taken (zoals het emotionele werkgeheugentaak en emotionele Stroop Task) in neuroimaging onderzoek kan bijdragen tot een beter begrip van deze relatie.