

# Samenvatting

## Hoofdstuk 1. Introductie

### *Achtergrond*

Tijdens hun vruchtbare jaren hebben vrouwen twee keer zoveel kans om een klinische depressie te ontwikkelen als mannen. Sommige vrouwen ervaren dusdanige stemmingswisselingen tijdens het gebruik van de anticonceptiepil, dat dit zelfs een klinische depressie kan worden vastgesteld. Vooral jonge vrouwen lijken vatbaar te zijn voor deze depressogene effecten van de pil (Skovlund et al., 2017). Aangezien de pil nog steeds één van de meest gebruikte anticonceptiemethoden is, is verder onderzoek nodig naar specifieke determinanten die hieraan ten grondslag kunnen liggen.

### *Rationale*

In dit promotieonderzoek onderzochten we of pilgebruik en de menstruele cyclusfase emotionele informatieprocessen geassocieerd met depressie bij gezonde premenopauzale vrouwen beïnvloedden. Wij richtten ons daarbij op de detectie van subtiele invloeden die in het dagelijks leven misschien niet opgemerkt worden. Daarnaast hebben we onderzocht of effecten van de vrouwelijke hormonale status zouden worden beïnvloed door genetische variatie in een bepaald onderdeel van de cortisol-feedbackregulatie in het stressresponsstelsel, namelijk de mineralocorticoid receptor (MR) (De Kloet et al., 2005; Boron & Boulpaep, 2012).

De focus ligt op de MR omdat eerder onderzoek heeft aangetoond dat genetische variatie in deze receptor stressbestendigheid en veerkracht na psychotrauma in de kinderjaren voorspelde. Zo bleken vrouwen met MR-haplotype 2 minder vaak stemmingsproblematiek als gevolg van jeugdtrauma te ontwikkelen dan vrouwen met MR-haplotype 1/3. Dit verschil tussen de MR-haplotypes is vooral zichtbaar in pre-menopausale vrouwen, hetgeen een interactie tussen de vrouwelijke hormonale status en genetische variatie in de MR doet vermoeden (Klok et al., 2011; Vinkers et al., 2015). In de volgende paragrafen wordt de inhoud van de hoofdstukken 2 tot en met 7 samengevat en gevolgd door een algemene conclusie.

## Hoofdstuk 2. De pil kan de detectie van emoties in gezichtsuitdrukkingen beïnvloeden

### *Achtergrond*

Dit PhD project begon met een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek waarin we de mogelijke antidepressieve effecten van de krachtige synthetische mineralocorticoid fludrocortison (FC) onderzochten. In dit onderzoek werden verschillende computertaken afgenomen die geassocieerd worden met verschillende aspecten van de (emotionele) informatieverwerking. De gebruikte testbatterij dient als onderzoeksmodel voor een mogelijke therapeutische respons op antidepressiva en is gevalideerd in meerdere onderzoeken waarbij het effect van verschillende geregistreerde antidepressiva is onderzocht. Ook al liepen de uitkomsten van eerdere studies uiteen – ze verschilden afhankelijk van het design, het onderzochte antidepressivum, de dosering en de doelgroep – toch is in deze studies aannemelijk gemaakt dat antidepressiva subtiele effecten hebben op aspecten van de emotionele informatieverwerking die niet met behulp van vragenlijsten kunnen worden onderzocht. Het moet nog worden aangetoond dat de (omvang van de) effecten op de testbatterij verband houden met de daaropvolgende klinische respons op antidepressiva, maar de onmiddellijke effecten van enkelvoudige doses bij gezonde vrijwilligers zijn herhaaldelijk

aangetoond en kunnen een efficiënte manier zijn om het antidepressieve potentieel van nieuwe middelen te beoordelen (zie onder andere Harmer et al., 2009; Warren et al., 2019).

We hebben FC in dit model gebruikt omdat het een krachtige mineralocorticoïde agonist is met ook glucocorticoïde activiteit. Daardoor kan FC de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as onderdrukken, wat van farmacologisch belang kan zijn bij de behandeling van aandoeningen zoals depressie (Lembke et al., 2013; Buckley et al., 2007). FC versnelde bijvoorbeeld de antidepressieve effecten van het SSRI-escitalopram (Otte et al., 2010), terwijl spironolacton, een mineralocorticoid receptor (MR) antagonist, de werkzaamheid van het antidepressivum amitriptyline bij depressieve patiënten verminderde (Holsboer et al., 1999). We hebben besloten om deelnemers die de anticonceptiepil gebruikten niet uit te sluiten. We verwachtten namelijk dat een relatief hoge dosis FC de mogelijke versturende effecten van de pil zou opheffen.

### *Procedure*

We onderzochten 40 gezonde vrouwelijke vrijwilligers in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeksopzet met parallelle groepen. Gezonde premenopauzale vrijwilligers werden geïncludeerd na lichamelijk onderzoek en gescreend op huidige en eerdere psychische klachten. Na inclusie werd wat bloed afgenomen ter bepaling van het MR-haplotype, zodat MR-haplotype 2 draagsters konden worden vergeleken met MR-haplotype 1/3 draagsters. Om een relatief stabiele cortisolspiegel te garanderen, werd twee uur na een gestandaardiseerde lunch 0,5 mg FC of placebo ingenomen. Vervolgens rustten de deelnemers twee uur, waarna de gezichtsuitdrukkingsherkennings taak (FERT) en de karaktereigenschappen taak (ECAT) werden afgenomen.

### *Resultaten*

In tegenstelling tot de verwachtingen vonden we geen effect van FC op de accuratesse in de FERT en de ECAT. Wel was er sprake van een interactie-effect tussen pilgebruik (ja vs. nee) en conditie (FC vs. placebo). Bij follow-up analyses bleek dat in pilgebruiksters geen effect van FC werd gevonden, maar in vrouwen met een natuurlijke cyclus (NC-vrouwen) wel. Ook bleek FC geassocieerd met kortere reactietijden in de FERT. Onverwacht vonden we dat de pilgebruiksters significant minder gezichtsuitdrukkingen van verdriet, woede en walging herkenden dan NC-vrouwen.

Verkennde analyses in de groep NC-vrouwen ( $n = 14$ ) lieten zien dat de toediening van één dosis FC alleen in draagsters van MR-haplotype 1/3 geassocieerd was met een betere en snellere herkenning van gezichtsuitdrukkingen van angst en blijdschap. Ook herinnerden ze zich meer positieve karaktereigenschappen. Deze effecten werden niet waargenomen bij MR-haplotype 2-draagsters ( $n = 26$ ; homo- en heterozygoten samen).

### *Conclusie*

In ons onderzoek werden de effecten van een enkele dosis FC verstoord door het gebruik van de anticonceptiepil. Verkennde analyses in de NC-groep lieten zien dat alleen bij MR-haplotype 1/3 draagsters een enkele dosis FC geassocieerd was met een positieve bias in de emotionele informatieverwerking, zoals deze ook wordt gezien na de inname van een enkele dosis antidepressivum in gezonde vrijwilligers. Het effect van de pil op emotieherkenning is een toevalsbevinding en kan, indien gerepliceerd, ofwel een effect zijn van pilgebruik of een reeds bestaand verschil betreffen tussen pilgebruiksters en NC-vrouwen. Toekomstige studies die gebruik maken van neuropsychologische testbatterijen zouden moeten controleren voor de invloed van de pil op de emotionele informatieverwerking (Hamstra, 2013; Hamstra et al., 2014).

### **Hoofdstuk 3. Mineralocorticoïd receptor haplotype, de pil en de emotionele informatieverwerking**

#### *Achtergrond*

In eerder experimenteel psychologisch onderzoek konden pilgebruiksters geen toename in positief affect rapporteren na positieve stemmingsinductie (Jarva & Oinonen, 2007). Dit effect op de affectmodulatie is één van de belangrijkste redenen om te stoppen met de pil (Oinonen & Mazmanian, 2002). Het doel van de huidige studie was om de effecten van de pil op de emotionele informatieverwerking verder te onderzoeken (hoofdstuk 2), rekening houdend met een mogelijke modererende invloed van de genetisch bepaalde gevoeligheid voor stress (MR-haplotypes). Prestaties van pilgebruiksters op verschillende aspecten van de emotionele informatieverwerking werden vergeleken met die van NC-vrouwen. Ook onderzochten we of deze resultaten zouden worden beïnvloed door het MR-haplotype. We veronderstelden te vinden dat de effecten van de pil meer uitgesproken zouden zijn bij draagsters van MR-haplotype 1/3 dan bij draagsters van MR-haplotype 2.

#### *Procedure:*

In deze verkennende studie met een cross-sectioneel design werden de verschillende groepen gelijktijdig onderzocht. Gezonde premenopauzale vrijwilligers voltooiden een testbatterij in het psychologisch laboratorium van de Universiteit Leiden. NC-vrouwen ( $n = 41$ ; gemiddelde leeftijd 20,2 jaar) werden getest tussen dag 6 en 26 van hun menstruatiecyclus. Pilgebruiksters ( $n = 44$ ; gemiddelde leeftijd 20,4 jaar) werden getest buiten hun pilvrije week. Merknaam en de samenstelling van de gebruikte anticonceptiepil, de duur van het pilgebruik en – in het geval van de NC-vrouwen – de eerste dag van de laatste menstruatie werden geregistreerd. Wangslijm ten behoeve van MR-genotypering werd bij de deelnemers afgenomen op de dag van het onderzoek.

#### *Resultaten*

Overeenkomstig de resultaten van het vorige onderzoek herkenden pilgebruiksters minder gezichtsuitdrukkingen van walging, geluk, verdriet en woede. Echter, dit verschil was alleen voor woede significant. Verder namen pilgebruiksters minder risicovolle beslissingen in een gokparadigma. Een significant interactie-effect tussen hormonale status (pil vs. NC) en MR-haplotype onthulde dat pilgebruiksters met MR-haplotype 1/3 meer verdrietige en angstige gezichten herkenden en zich meer negatieve karaktereigenschappen herinnerden dan NC-vrouwen met MR-haplotype 1/3. Dit effect werd niet gevonden in vrouwen met MR-haplotype 2 (homo- en heterozygoten samen).

#### *Conclusie*

Hoewel de effecten minder uitgesproken waren, repliceerden we dat pilgebruiksters minder uitingen van woede, walging en verdriet herkennen. Een verminderde accuratesse in de herkenning van emoties in combinatie met risicomijdend gedrag kan een afstompend effect van de pil op emotionele informatieverwerking weerspiegelen. Bovendien vertoonden alleen pilgebruiksters met MR-haplotype 1/3 een depressogene bias op emotionele informatie. De uitkomsten van deze studie kunnen mogelijk in een gedeeltelijke verklaring voorzien hoe het komt dat sommige, maar niet alle vrouwen negatieve effecten van de anticonceptiepil op hun stemming ervaren.

## Hoofdstuk 4. Mineralocorticoïd receptor haplotype modereert de invloed van de pil en de menstruatiecyclus op de emotionele informatieverwerking

### *Achtergrond*

De menstruele cyclusfase beïnvloedt de emotionele informatieverwerking. De pil onderdrukt niet alleen de maandelijkse variatie in lichaamseigen geslachtshormonen, maar beïnvloedt ook de respons van de HPA-as op stress en dan in het bijzonder de ongebonden cortisolspiegel in speeksel (Jones, 2012; Kirschbaum et al., 1999). De MR medieert het effect van cortisol op initiële stressreacties. Deze snelle effecten worden vooral gemedieerd door de MR die zich in de limbische structuren van het brein bevindt. Dit zijn regio's waarvan gevonden is dat zij na vroege levensstress, chronische stress en depressie de MR-expressie verminderen. In deze verkennende studie onderzochten we de invloed van de pil en de menstruele cyclusfase op de emotionele informatieverwerking bij MR-geenotypeerde gezonde vrijwilligers. Onze testbatterij bevatte taken waarvan eerder is aangetoond dat ze gevoelig zijn voor de invloed van de pil (zie hoofdstukken 2 en 3) en nieuwe taken om meer aspecten van de emotionele informatieverwerking te onderzoeken.

### *Procedure*

Deze studie had een cross-sectioneel design waarbij de verschillende groepen gelijktijdig werden onderzocht. Taken werden gemaakt in een vaste volgorde en de duur per taak was 5 tot 15 minuten. NC-vrouwen met een regelmatige cyclus (25 – 35 dagen) werden getest in de vroege folliculaire (EF; dag 2 – 5; n = 21) of midluteale (ML; dag 18 – 25; n = 23) fase van hun menstruatiecyclus. Alleen vrouwen die de tweede generatie anticonceptiepil (Ethinylestradiol 0,03 mg; Levonorgestrel 0,15 mg) langer dan drie maanden gebruikten, werden geïncludeerd en werden getest buiten hun pilvrije week (n = 49). Wangslijm ten behoeve van MR-genotypering werd bij de deelnemers afgenomen op de dag van het onderzoek.

### *Resultaten*

De vrouwelijke hormonale status beïnvloedde de accuratesse in de gezichtsuitdrukkings-herkenningstaak, dit effect werd gedragen door verschillen in de MR-haplotype 1/3 groep. Alleen bij MR-haplotype 1/3 draagsters herkenden pilgebruiksters significant minder gezichtsuitdrukkingen dan midluteale vrouwen. Er werden echter geen emotie-specifieke effecten waargenomen. Pilgebruiksters met MR-haplotype 1/3 rapporteerden meer depressieve cognities na een verdrietige ervaring dan draagsters van MR-haplotype 2. MR-haplotype 1/3 draagsters (pilgebruiksters en NC- vrouwen) scoorden hoger op impliciete woede en verdriet dan MR-haplotype 2 draagsters (homo- en heterozygoten).

Over het algemeen gokten vrouwen in de ML-fase meer dan vrouwen in de EF-fase. Midluteale vrouwen met MR-haplotype 2 namen in het algemeen meer risicovolle beslissingen, terwijl ML-vrouwen met MR-haplotype 1/3 alleen meer gokten in omstandigheden met een klein risico om te verliezen. De prestatie op de 'reading the mind in the eye' taak werd noch door de hormonale status, noch door het MR-haplotype beïnvloed.

### *Conclusie*

Pilgebruiksters met MR-haplotype 1/3 rapporteerden een hoger negatief impliciet affect en meer depressieve cognities na een verdrietige ervaring, hetgeen overeenkomt met de bevindingen in onze voorgaande studie (hoofdstuk 3). Bovendien bleek alleen in MR-haplotype 1/3 draagsters de hormonale status van invloed te zijn op hun prestaties in de gezichtsuitdrukkings-herkenningstaak.

In lijn met eerdere onderzoeken zagen we dat vrouwen in de midluteale fase meer gokten dan vrouwen in de vroege folliculaire fase (Bayer et al., 2013). Midluteale MR 1/3-draagsters gokten alleen meer in trials met een laag risico, midluteale MR-haplotype 2 draagsters gokten meer in algemene zin, dus onafhankelijk van het risico dat ze daarbij liepen om te verliezen. Dit gedrag van de MR-haplotype 2-draagsters weerspiegelt mogelijk een optimistische verwachting over de uitkomsten van hun beslissingen. Tekenend van dispositioneel optimisme bij MR-haplotype 2-draagsters zijn eerder waargenomen in een naturalistische cohortstudie (Klok et al., 2011).

## **Hoofdstuk 5. Mineralocorticoid receptor haplotype, estradiol, progesteron en emotionele informatieverwerking**

### *Achtergrond*

Vrouwelijke hormonen moduleren de impact van stress op stemming. Mogelijk kunnen de waargenomen effecten van de pil en menstruele cyclus op de emotionele informatieverwerking (zie hoofdstukken 2, 3 en 4) gedeeltelijk worden verklaard door variërende oestrogeen en progesteron spiegels. Bovendien komen oestrogeen- en progesteronreceptoren rijkelijk tot expressie in limbische hersenstructuren, gebieden waarin de geslachtshormonen ook de functie van de MR kunnen moduleren (Handa en Weiser, 2014). Zo bindt progesteron (P4) aan de MR met bijna dezelfde affiniteit als aldosteron en cortisol, en werkt P4 als een competitieve antagonist op de MR (Quinkler et al., 2002; Carey et al., 1995). Estradiol (E2) onderdrukt de synthese en transactivatie van de MR in hersen- en vasculaire endotheelcellen (Barrett Mueller et al., 2014; Carey et al., 1995). Dit maakt de MR een relevante factor in genetische studies die de invloed van vrouwelijke hormonen op emotionele informatieprocessen gerelateerd aan depressie onderzoeken (De Kloet et al., 2008).

Het doel van deze studie was om het effect van menstruele cyclus en pilgebruik op de emotionele informatieverwerking en de mogelijke beïnvloeding van dit effect door het MR-haplotype te onderzoeken. In tegenstelling tot de meeste eerdere onderzoeken, gebruikten we een longitudinaal, 'within-participant' design, waarbij ook E2- en P4-spiegels in speeksel werden gemeten. Onze hypothese was dat variaties in E2 en P4 een grotere invloed hebben op emotionele informatieprocessen gerelateerd aan depressie in vrouwen met MR-haplotype 1/3 dan met MR-haplotype 2.

### *Procedure*

Deze studie had een 'counterbalanced within-participant' design: alle deelnemers moesten dus twee keer dezelfde testbatterij voltooien. Pilgebruiksters (Ethinylestradiol 0,03 mg; Levonorgestrel 0,15 mg; n = 57) werden eenmaal in de tweede week van actief pilgebruik (dag 8 – 14) en eenmaal tijdens inactief pilgebruik (dag 4 - 7 van de pilvrije week) getest. NC-deelnemers (n = 39) werden getest op twee momenten in de menstruele cyclus die worden gekenmerkt door relatief stabiele hormoonspiegels van E2 en P4. Eenmaal vroeg in de folliculaire fase (dag 2 – 6), wanneer de E2 en P4 spiegels laag zijn, en eenmaal in het midden van de luteale fase (3 – 10 dagen voor het begin van de nieuwe cyclus), wanneer de concentratie van P4 maximaal is en E2 een tweede piek bereikt (Bayer et al., 2014; Jones, 2012). Bij de intake werd de gemiddelde cyclusduur van de NC-deelnemers geregistreerd. Na bevestiging van de start van de nieuwe cyclus, werden testgegevens gepland en aangepast aan de individuele cyclusduur, redenerend dat de luteale fase altijd twee weken duurt (Jones, 2012). Deelname eindigde na bevestiging van de start van de nieuwe cyclus. Deze informatie over het begin van de cyclus werd gebruikt om te bevestigen of deelnemers op het juiste

moment waren getest. Wangslijm ten behoeve van MR-genotypering (aantal MR-haplotype 2 allelen: 0, 1 of 2) werd bij de deelnemers afgenomen op de dag van het onderzoek.

### *Resultaten*

We repliceerden gedeeltelijk onze eerdere bevinding dat pilgebruiksters minder goed presteren op de gezichtsuitdrukkingsherkenningstaak: ze herkenden minder uitdrukkingen van geluk en verdriet. Verder hadden ze significant kortere reactietijden op de correct herkende trials. Pilgebruiksters presteerden significant beter op de aandachtstaak. Deze effecten waren echter niet langer significant na correctie voor herhaalde vergelijkingen. In tegenstelling tot onze vorige studie (zie hoofdstuk 4), herkenden pilgebruiksters significant meer positieve karaktereigenschappen in de ‘reading the mind in the eye’ taak ( $p = .001$ ).

Vrouwen met lagere E2 en P4 spiegels presteerden significant ( $p < .001$ ) beter op de aandachtstaak in de tweede sessie, dus nadat men gewend was aan de testsituatie. Ook vonden we indicaties dat het MR-haplotype de invloed van E2 en P4 op de emotionele informatieverwerking modereert. Zo scoorden vrouwen met hogere P4 spiegels hoger op impliciete angst in de eerste sessie ( $sr = 0.25$ ;  $p = 0.015$ ). Echter, na opvolging van een significant interactie-effect vonden we dat alleen MR-haplotype 2 homozygoten lager scoorden op impliciete angst als ze hogere P4 spiegels hadden ( $sr = -.61$ ;  $p = .012$ ). Uitkomsten van de tweede sessie lieten zien dat MR-haplotype 1/3 draagsters meer gezichtsuitdrukkingen van blijdschap herkenden als ze hogere E2 spiegels hadden ( $sr = .39$ ;  $p = .008$ ).

### *Conclusie*

We repliceerden de bevinding dat pilgebruiksters minder gezichtsuitdrukkingen van geluk en verdriet herkennen. Ook presteerden zij beter op de aandachtstaak. Dit laatste is in overeenstemming met eerdere bevindingen (Hollander et al., 2005). Homozygoten met MR-haplotype 2 hadden hogere scores op impliciete blijdschap en langzamere reactietijden op gezichtsuitdrukkingen van blijdschap, ook bleken zij significant meer risico-preferent, hetgeen aansluit op andere onderzoeksbevindingen (Bogdan et al., 2010; Klok et al. 2011; hoofdstukken 3 en 4). Het feit dat MR-haplotype 2 draagsters meer gokten, maar alleen in trials waarin men weinig risico liep te verliezen, weerspiegelt mogelijk ook een meer rationele houding. Bovendien zagen wij een lineair verband: hoe meer MR-haplotype 2-allelen de deelnemer had, hoe hoger men scoorde op impliciete blijdschap en hoe meer risicovolle beslissingen men nam. Ook vonden we aanwijzingen dat het MR-haplotype de invloed van E2 en P4 op de emotionele informatieverwerking kan beïnvloeden. Bijvoorbeeld, hogere P4 spiegels bleken positief gecorreleerd met een toename in impliciete angst, maar in MR-haplotype 2 homozygoten bleek P4 sterk gecorreleerd met verminderde impliciete angst in de eerste sessie, dus als men nog moet wennen aan de testsituatie. Deze ogenschijnlijk tegenstrijdige bevindingen sluiten aan op andere onderzoeken waarin een controversiële rol van P4 bij angst is geobserveerd.

Alleen in vrouwen met MR-haplotype 1/3 bleek een hogere E2 spiegel geassocieerd met een betere herkenning van gezichtsuitdrukkingen van blijdschap. Gezonde vrijwilligers herkenden ook meer blijdschap op dezelfde taak na de inname van een enkele dosis van een antidepressivum (Harmer et al., 2003, 2009). Een beter herkenning van blijdschap weerspiegelt mogelijk een positieve bias in de emotionele informatieverwerking. Eerder vonden we een ‘depressogene’ bias op dezelfde taak bij pilgebruiksters met MR-haplotype 1/3 (hoofdstukken 3 en 4). Mogelijk kan deze negatieve bias worden verklaard doordat de pil de afgifte van E2 onderdrukt of door een intrinsiek effect van het synthetisch oestrogeen dat één van de bestanddelen is van de anticonceptiepil.

Tegen onze verwachting in vonden we belangrijke leereffecten. Ook bleek het patroon van de correlaties te verschillen per sessie. Voor toekomstig experimenteel psychologisch onderzoek naar de invloed van de menstruele fase verdient het aanbeveling dat de cyclusfase wordt geverifieerd met behulp van een bevestiging van het begin van de volgende cyclus. We moesten namelijk 15 deelnemers (gemiddelde leeftijd = 20.7 jaar) excluderen omdat hun huidige cyclus korter of langer was dan verwacht. Menstruele onregelmatigheden worden vaker waargenomen bij jonge vrouwen (Jones, 2012).

## **Hoofdstuk 6. De pil heeft een positieve invloed op de stemming bij gezonde PMS-vrije vrouwen: een longitudinale studie**

### *Achtergrond*

De term reproductieve depressie verwijst naar een verhoogde affectieve gevoeligheid als gevolg van veranderingen in de vrouwelijke hormonale status. Deze kan worden gekenmerkt door verhoogde prikkelbaarheid en interpersoonlijke gevoeligheid, depressieve stemming en cognitieve disfunctie (Deecher et al., 2008; Harald & Gordon, 2012). Eerder vonden wij dat de anticonceptiepil en de menstruele cyclus invloed hebben op sommige aspecten van de emotionele informatieverwerking geassocieerd met depressie. Ook zagen wij dat het MR-haplotype een modererende invloed hierop heeft (hoofdstukken 2 – 5). Hierop aansluitend wilden we onderzoeken of hormonale schommelingen tijdens de cyclus stemmingsveranderingen kunnen veroorzaken op een MR-haplotype-afhankelijke wijze. In deze studie hebben we de hypothese getest dat NC-vrouwen hogere scores hadden op metingen die verband houden met reproductieve depressie dan pilgebruiksters. Ook veronderstelden we te vinden dat NC-vrouwen met MR-haplotype 1/3 hogere scores hadden op deze metingen dan draagsters van MR-haplotype 2. We hebben ons onderzoeksdoel zorgvuldig gemaskeerd om te voorkomen dat de waarneming van de deelnemers zou worden beïnvloed door – al dan niet veronderstelde –menstruatiecyclus gerelateerde symptomen (Aubuchon & Calhoun, 1985).

### *Procedure*

Deze studie had een prospectieve longitudinale opzet. Alle gegevens werden verzameld met behulp van een online enquêtetool (Qualtrics, Provo, UT). In chronologische volgorde werden vragenlijsten afgenomen over het chronotype en de slaapkwaliteit (uitkomsten niet gerapporteerd), positief en negatief affect (Watson et al., 1998), interpersoonlijke gevoeligheid (Boyce & Parker, 1989), affect labiliteit (Oliver & Simons, 2004) en depressieve cognities na een verdrietige gebeurtenis (Van der Does et al, 2002).

NC-vrouwen (n = 35) vulden vragenlijsten in op vier tijdstippen van twee opeenvolgende menstruatiecycli. Er werd voor gezorgd dat de tijdstippen werden aangepast aan de individuele cyclusduur. Pilgebruiksters die de pil (0,03 mg Ethinylestradiol; 0,15 mg Levonorgestrel; N = 57) gedurende ten minste drie maanden gebruikten, beantwoordden gedurende twee opeenvolgende maanden op vier vergelijkbare tijdstippen dezelfde vragenlijsten. We controleerden cyclusfase en zwangerschap aan de hand van E2, P4 en oestriol spiegels in speeksel afgenomen tijdens twee sessies in ons laboratorium.

We maskeerden ons onderzoeksdoel door de deelnemers te informeren dat we de impact van chronotype en slaap op de stemming onderzochten bij gezonde MR-geenotypeerde vrouwen. Na afronding van de achtste sessie vroegen we de deelnemers om de onderliggende onderzoeksvraag (open vraag) te raden, waarmee we konden controleren of de maskering succesvol was. Vervolgens vulden de deelnemers een vragenlijst in gericht op de screening van het

premenstrueel syndroom, waarna ze werden geïnformeerd over de daadwerkelijke onderzoeksvraag.

### *Resultaten*

Het maskeren van de onderzoeksvraag was succesvol. Zowel pilgebruiksters als NC-vrouwen rapporteerden last te hebben van driftbuien in de eerste cyclusweek ( $p < .001$ ), dus tijdens de menstruatie of in de pilvrije week. Pilgebruiksters rapporteerden minder stemmingswisselingen tussen somberheid en opgetogenheid dan NC-vrouwen in de midluteale fase, dus als de E2 en P4 spiegels maximaal zijn ( $p = .002$ ). In vergelijking met NC-vrouwen rapporteerden pilgebruiksters ook minder te piekeren ( $p = .001$ ). Deze effecten bleven bestaan nadat we hadden gecontroleerd voor het feit of men een vaste relatie had of niet.

### *Conclusie*

De uitkomsten suggereerden wederom dat het MR-haplotype een modererende invloed heeft op de impact van de hormonale status op de stemming, maar deze effecten waren na correctie voor herhaalde vergelijkingen niet meer significant. Pilgebruiksters rapporteerden minder stemmingsklachten geassocieerd met reproductieve depressie dan NC-vrouwen. Ook leek er bij pilgebruiksters minder sprake van stemmingswisselingen, hetgeen in lijn is met eerder onderzoek. Daarbij is het goed om op te merken dat beide groepen niet significant van elkaar verschilden in persoonlijkheidskenmerken zoals neuroticisme, psychische en fysieke gezondheid en positieve en negatieve stemming op het moment dat zij de vragenlijsten invulden.



## Hoofdstuk 7. Mineralocorticoïd receptor haplotype, maar niet de pil, beïnvloedt de EEG theta/ bèta ratio in rust bij gezonde vrouwen

### *Achtergrond*

Het MR-haplotype kan de invloed van de menstruele cyclusfase, pilgebruik, oestrogeen en progesteron op emotionele informatieverwerking geassocieerd met depressie modereren, zoals gezien in onderzoeken waarbij gebruik is gemaakt van zowel computertaken als zelfrapportages (hoofdstuk 3, 4, 5 en 6). Psychofysiologische studies kunnen subtiele veranderingen in de informatieverwerking signaleren die onopgemerkt blijven in gedragsstudies. Oestrogeen en progesteron versterken de corticale-subcorticale communicatie, wat kan bijdragen aan verbeterde emotieregulatie (Peper et al., 2011). Elektro-encefalografie in rusttoestand (rsEEG) theta / beta-ratio (TBR) is een biomarker van cognitieve controle over het affectieve systeem. Thetagolven worden geassocieerd met door de prefrontale cortex (PFC) gemedieerd doelgericht gedrag en bètagolven met agitatie. Het doel van deze studie was om rsEEG TBR te onderzoeken in gezonde pilgebruiksters en NC-vrouwen. We onderzochten daarbij ook of de mogelijke invloed van de hormonale status werd gemodereerd door het MR-haplotype.

### *Procedure*

Deze studie had hetzelfde onderzoeksdesign als de studie in *hoofdstuk 5*.

### *Resultaten*

Pilgebruiksters (N = 44) en NC-vrouwen (N = 44) verschilden niet in rsEEG TBR. TBR was verschillend tussen MR-haplotypes: MR-haplotype 2 homozygoten hadden een kleinere TBR-ratio dan MR-haplotype 2 heterozygoten, wat duidt op meer cognitieve controle.

### *Conclusie*

Variatie in het MR-haplotype moduleert de cognitieve controle over agitatie in gezonde vrouwen, ongeacht hun hormonale status. Met name MR-haplotype 2 homozygoten hebben een verbeterde cognitieve controle. Mensen met een betere cognitieve controle lijken minder kwetsbaar te zijn voor (de ontwikkeling van) stemmingsstoornissen.

## Hoofdstuk 8. Algemene discussie

In dit PHD-project is gebleken dat de vrouwelijke hormonale status en de genetisch bepaalde stressgevoeligheid - zoals in dit project gedefinieerd door het MR-haplotype - de uitkomsten van experimenteel psychologisch onderzoek kunnen beïnvloeden. Bovendien kan de inclusie van deze variabelen in modellen van emotionele informatieverwerking helpen bij het begrijpen en behandelen van stemmingsstoornissen bij vrouwen. Zelfs subtiele veranderingen in de verwerking van emotionele informatie kunnen al van invloed zijn op de perceptie van onze sociale omgeving en de gevoeligheid voor stemmingsstoornissen.

Ons onderzoek heeft laten zien dat de genetisch bepaalde gevoeligheid voor stress een modererende invloed kan hebben op de impact van de vrouwelijke hormonale status op emotionele informatieprocessen geassocieerd met depressie in gezonde premenopauzale vrouwen. Gezonde vrouwelijke draagsters van MR-haplotype 1/3 zijn mogelijk gevoeliger. Zo zijn zij gevoeliger voor stress en de gevolgen daarvan zoals stemmingsstoornissen. Mogelijkerwijs zijn zij ook gevoeliger voor (farmacologische) interventies die hun kwetsbaarheid kunnen tegengaan of in stand houden. In lijn hiermee hebben we subtiele markers van depressogene bijwerkingen van de pil alleen waargenomen bij MR-haplotype 1/3 draagsters. Onze bevindingen met betrekking tot vrouwen met MR-haplotype 2 zijn over het algemeen in overeenstemming met eerder onderzoek. Vooral de MR-haplotype 2 homozygoten zijn minder stressgevoelig en hebben een optimistischer denkpatroon. Daarnaast blijkt bij hen ook sprake te zijn van een wat rationeler, minder empathische mindset. Deze associaties moeten echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Stress-gerelateerde psychopathologie is zeer heterogeen van aard en eiwitten van meerdere genen kunnen een interactie aangaan in het stressgevoelige fenotype. Tevens is de verhoogde kwetsbaarheid van vrouwen voor stemmingsstoornissen het gevolg van een geheel aan biologische, psychologische en vooral ook sociologische factoren.

Pilgebruiksters lieten een lagere affectvariabiliteit zien en een verminderde gevoeligheid voor interpersoonlijke emotionele signalen. Dit kan door de ene pilgebruikster als een prettig stemming stabiliserend effect worden ervaren, en door de ander als een afstompend effect op de affectmodulatie. De lagere scores van pilgebruiksters op symptomen van reproductieve depressie in onze longitudinale studie suggereren een beschermend effect van de monofasische anticonceptiepil. Toekomstige studies zouden deze effecten in grotere cohorten van pilgebruiksters nader moeten onderzoeken, waarbij onderscheid moet worden gemaakt tussen nieuwe gebruiksters, tevreden gebruiksters en pilwisselaars.