

Samenvatting

Paniekstoornis is een aandoening die in Nederland bij ongeveer 600.000 mensen voorkomt. Paniekstoornis wordt gekenmerkt door het plotseling (aanvalsgewijs) en zonder duidelijke oorzaak optreden van lichamelijke verschijnselen als bijvoorbeeld hartkloppingen, benauwdheid, pijn op de borst, tintelingen in handen en voeten, duizeligheid, trillen en zweten. Naast deze lichamelijke verschijnselen is er ook sprake van angst (voor controleverlies of om dood te gaan) of in ieder geval een sterke mate van ervaren ongemak. In het diagnostisch handboek dat in de psychiatrie het meest gebruikt wordt, de DSM-IV (1994), wordt bovendien als voorwaarde gesteld dat er sprake moet zijn van anticipatie angst: de voortdurende angst dat opnieuw een aanval zal optreden. Deze angst leidt bij veel mensen tot vermindering van situaties waarin men vermoedt dat de kans groter is om opnieuw een paniekaanval te krijgen, of waar men het gevoel heeft onvoldoende hulp te krijgen bij het optreden van een paniekaanval. Een groot deel van de patiënten met paniekstoornis, ongeveer de helft, blijft daarom thuis en durft niet meer alleen de straat op. Dit noemen we agorafobie. Meestal komen agorafobie en paniekaanvallen gezamenlijk voor, maar agorafobie kan ook zonder paniekaanvallen voorkomen.

Met betrekking tot de oorzaken en de behandeling van angst, en meer specifiek paniekstoornis en agorafobie, zijn in de loop der tijd verschillende theorieën gevormd. In de inleiding van dit proefschrift wordt kort deze ontwikkeling beschreven. De laatste jaren wordt steeds meer duidelijk dat emotionele processen, zoals onder andere angst, verbonden zijn met biologische processen. De ontwikkeling van de geneeskunde, met steeds betere methoden om biologische processen in kaart te brengen, geeft ons de mogelijkheid om door middel van onderzoek deze verbinding tussen emotionele processen en biologische processen verdergaand te onderzoeken. Ongeveer 15 jaar geleden moesten wij in het humane onderzoek nog genoegen nemen met het onderzoek van afgeleide processen, zoals het onderzoek van bepaalde stoffen in lichaamsvloeistoffen (bloed, urine, hersenvocht) en farmacologische provocatietesten, of waren we afhankelijk van proefdieronderzoek. Tegenwoordig is de techniek dusdanig ontwikkeld, dat het mogelijk is door middel van beeldvormend onderzoek een indruk te krijgen van structurele en functionele veranderingen in de hersenen. De combinatie van beide soorten van onderzoek biedt mogelijkheden voor het verkrijgen van steeds meer inzicht in de gebeurtenissen in ons lichaam. Naar aanleiding van deze uitbreiding van mogelijkheden is het onderzoek ontwikkeld dat in dit proefschrift staat beschreven. Door een combinatie van een farmacologische provocatietest en beeldvormende techniek werd getracht meer inzicht te krijgen in wat er gebeurt in de hersenen tijdens angst en paniek.

In de inleiding van dit proefschrift staat beschreven welke verschillende methoden van onderzoek in de loop der tijd bij paniekstoornis en andere angststoornissen zijn gebruikt, en welke resultaten daarbij behaald werden. Een belangrijke plaats is ingeruimd voor de methoden die ook gebruikt werden voor dit proefschrift: 1. de farmacologische provocatietest, in het bijzonder het gebruik van cholecystokinine (afgekort CCK₄) en pentagastrine, en 2. het functionele beeldvormende onderzoek van de hersenen, de functionele neuroimaging en in het bijzonder de zogenaamde water PET scan (H₂¹⁵O PET (positron emission tomography)). Er is veel onderzoek gedaan naar het opwekken van angst en paniek door middel van farmacologische provocatie, en uit dit onderzoek blijkt dat CCK₄ en pentagastrine goede methoden zijn om

bij patiënten met paniekstoornis een paniekaanval op te wekken die sterk lijkt op de aanval die zij “spontaan” beleven. Om praktische redenen van verkrijgbaarheid is in het onderzoek voor dit proefschrift pentagastrine gebruikt. De PET scanner is een positronen scanner. Dit betekent dat de proefpersoon die in de scanner ligt positronen moet uitzenden die opgepikt worden door de scanner en omgezet in beelden. Dit gebeurt door de proefpersoon een licht radioactieve, snel vervallende vloeistof in te spuiten (radioactief gemaakt water in het geval van dit onderzoek). De radioactiviteit wordt door het bloed verspreid, en door vervolgens een plaatje te maken van de verdeling van de radioactiviteit krijgt men een beeld van de verdeling van het bloed in het lichaam. Het idee achter dit type onderzoek is dat processen in ons lichaam afhankelijk zijn van bloed. Er is een voortdurende afwisseling tussen verschillende delen van het lichaam die meer of minder zuurstof nodig hebben en daardoor meer of minder bloedtoevoer nodig hebben. Uitgangspunt voor het functionele neuroimaging onderzoek is dat delen van de hersenen die meer bloeddorstrooming hebben actief zijn in het proces dat onderzocht wordt, en delen van de hersenen waar de bloeddorstrooming minder is of niet veranderd ook minder betrokken zijn bij het onderzochte proces. In de afgelopen tien jaar speelt het functionele neuroimaging een steeds belangrijker rol bij het onderzoek naar de relatie tussen angst en andere emotie's, en het functioneren van de hersenen.

Verschillende oudere onderzoeken (o.a. dierproeven en post-mortem onderzoek) wezen er reeds op dat een aantal hersenstructuren een belangrijke rol lijkt te spelen bij angst en paniek. De betrokkenheid van deze hersenstructuren werd grotendeels bevestigd door het neuroimaging onderzoek, maar er was geen overkoepelend onderzoek waarin een algemeen patroon, een neuronaal circuit dat betrokken is bij angst (angst netwerk) in de hersenen, werd bevestigd. Wel is door Ledoux in het begin van de 90-er jaren een angst netwerk model opgesteld naar aanleiding van zijn en andermans bevindingen, uit voornamelijk dierproeven. De hersenstructuren die hierin genoemd worden, worden over het algemeen genoemd als behorend bij het limbisch systeem. Het gaat om de volgende hersengebieden: de prefrontale cortex (zowel het orbitale als het mediale gedeelte), de temporaal kwab met de gyrus parahippocampalis, de amygdala en de hippocampus, de gyrus cinguli, de voorste basale kernen, de hypothalamus en de thalamus. In afbeelding 1 is te zien waar deze gebieden gelegen zijn in de hersenen.

De grondslag voor de verschillende onderzoeken, die de basis vormen van dit proefschrift, was om ondersteuning te vinden met behulp van neuroimaging onderzoek voor het bestaan van een dergelijk angst netwerk in de hersenen. Het bestaan van dit angst netwerk werd op verschillende manieren onderzocht. Door patiënten met paniekstoornis te vragen om een provocatietest te ondergaan onder de PET scan, konden zowel de paniekaanval (geïnduceerd door pentagastrine), alsook de anticipatie angst (vlak vóór de toediening van de pentagastrine) én de situatie in rust worden geëvalueerd. De situatie in rust was belangrijk als basis waartegen de andere condities afgezet konden worden, en daarnaast ook omdat in de literatuur gesuggereerd wordt dat patiënten met paniekstoornis altijd leven met een basaal soort anticipatie angst (aangezien zij volgens de DSM-IV definitie altijd bang zijn voor een nieuwe aanval). Dit laatste aspect kon uitgezocht worden door de vergelijking van de bevindingen bij patiënten met paniekstoornis met die bij gezonde proefperso-

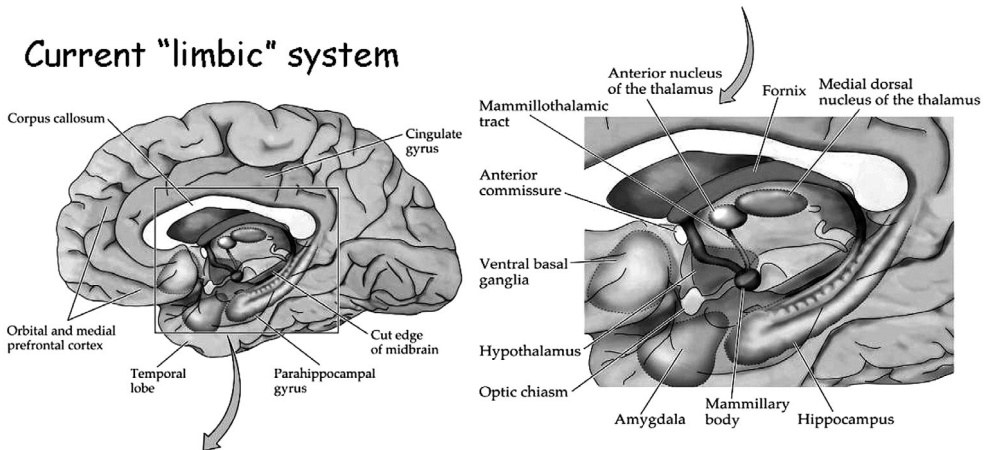
nen. De gezonde proefpersonen werd gevraagd om eenzelfde protocol te ondergaan: ook zij kregen het provocatiemiddel toegediend onder neuroimaging. In de verschillende hoofdstukken worden al deze condities met elkaar vergeleken. Het inleidende hoofdstuk besluit dan ook met een overzicht van de experimentele studies die in het proefschrift behandeld worden in de verschillende hoofdstukken.

Aan het onderzoek deden in totaal 20 patiënten met paniekstoornis mee en 21 gezonde vrijwilligers. Het grootste deel van de proefpersonen deed één keer mee met het onderzoek, maar er waren ook 6 patiënten die bereid waren twee maal de pentagastrine provocatie test in de PET scanner te ondergaan, een keer voor en een keer na het gebruik van medicatie. Vanwege het onderzoek werden van de proefpersonen meerdere scans gemaakt: een scan voor de injectie van pentagastrine, een scan tijdens de injectie van pentagastrine en een scan na de injectie van pentagastrine. Verder werd na elke scan de hartslag en de bloeddruk van de proefpersonen gemeten en werd een vragenlijst (met de afkorting API) afgenomen om de achterhalen hoe het angstniveau van de proefpersoon was en of deze een paniekaanval had gehad.

In hoofdstuk twee wordt beschreven in welke hersengebieden de bloeddoorstroming verandert door anticipatieangst. Hiervoor werden de scans van voor de pentagastrine injectie van de patiënten met paniekstoornis vergeleken met de scans van voor de pentagastrine injectie van de controle proefpersonen. De hersengebieden waarin verschillen werden gevonden in anticipatieangst tussen de patiënten en de controle proefpersonen waren de volgende: de gyrus precentralis, de gyrus frontalis inferior, the amygdala, de insula, de gyrus parahippocampalis, de bovenste temporaal kwab, de hypothalamus, de gyrus cinguli anterior en een deel van de hersenstam (het midbrein). In deze studie werd ook gekeken naar de situatie in relatieve rust: de scans van na de pentagastrine provocatie van de paniekstoornis patiënten werden vergeleken met die van de controle proefpersonen. Er was ook in rust nog een verschil te zien in de bloeddoorstroming van bepaalde hersengebieden tussen patiënten en controles, mogelijk door de al eerder genoemde continu aanwezige angstcomponent. Het ging hierbij om de volgende hersengebieden: de gyrus precentralis, de gyrus frontalis inferior, de insula, de gyrus parahippocampalis, de bovenste temporaal kwab, de gyrus cinguli anterior en de middenhersenen. Opvallend hierbij is dat vrijwel dezelfde hersengebieden betrokken zijn bij de anticipatie angst zoals gemeten voor de pentagastrine provocatie en het basale angstniveau zoals dat aanwezig is bij patiënten met paniekstoornis in rust.

In hoofdstuk drie wordt de door pentagastrine geïnduceerde paniek geëvalueerd. Hierin wordt beschreven wat er precies gebeurt tijdens een pentagastrine provocatie test. Van de 17 patiënten met paniekstoornis kregen er 16 een paniekaanval na de pentagastrine injectie, terwijl er van de 21 controleproefpersonen slechts twee aan de criteria voor een paniekaanval voldeden. De paniekaanval ging gepaard met een verhoogde hartslag en bloeddruk. Ook de spanning bij de proefpersonen die niet in paniek raakten liep op, zoals gemeten met de API, en ook bij hen bleken bloeddruk en hartslag verhoogd te zijn ten opzichte van rust. In dit hoofdstuk werd onderzocht in welke hersengebieden de bloeddoorstroming verschilde tijdens paniek in patiënten met paniekstoornis vergeleken met de door pentagastrine geïnduceerde spanning bij gezonde proefpersonen. In de volgende gebieden waren verschillen te zien:

Current "limbic" system



de gyrus parahippocampalis, de orbitofrontale cortex, het cerebellum, de temporaal kwab, de pons, de thalamus en de amygdala. Verder hebben we bekeken bij de patiënten met paniekstoornis waar tijdens een paniekaanval de bloeddorstrooming ten opzichte van rust veranderd was. Dat bleek te zijn in de volgende gebieden: de gyrus parahippocampalis, de prefrontale cortex, de orbitofrontale cortex, gyrus frontalis inferior, het cerebellum, de basale ganglia, de gyrus frontalis superior, de temporaal kwab, de thalamus, de hippocampus en de insula. Van de gezonde proefpersonen werden de scans gemaakt tijdens de pentagastrine provocatie test ook vergeleken met de rust situatie. De spanning die opgeroepen werd door de provocatie leidde ook hier tot veranderingen in bloeddorstrooming in dezelfde hersengebieden, te weten: de temporaal kwab, de basale ganglia, het cerebellum, de gyrus parahippocampalis, de amygdala, de orbitofrontale cortex, de hypothalamus, de gyrus cinguli anterior, de gyrus precentralis, de gyrus frontalis superior, de insula, de gyrus cinguli posterior en de orbitofrontale cortex. Opvallend was dat bijna alle hersengebieden waarvan we vanuit modellen en eerder onderzoek wisten dat ze betrokken zijn bij het ervaren van angst, in deze vergelijkingen ook daadwerkelijk verandering van de bloeddorstrooming lieten zien. Bovendien vonden we in alle gevallen ongeveer hetzelfde patroon van verandering van bloeddorstrooming: tijdens de anticipatie angst, in rust bij paniekpatiënten, tijdens een paniekaanval geïnduceerd door pentagastrine en tijdens de door de pentagastrine provocatie veroorzaakte spanning bij gezonde controles.

In hoofdstuk vier worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar het effect van antidepressieve medicatie bij paniekpatiënten. De meest voorgeschreven medicatie bij patiënten met paniekstoornis zijn de antidepressiva, en met name de zogenaamde SSRI's (serotonine heropname remmers). We hebben een groep patiënten met paniekstoornis gedurende twaalf weken behandeld met één van deze middelen, sertraline (Zoloft®). Een groot deel van de patiënten had baat bij dit middel: de paniekaanvallen traden minder vaak op en werden minder ernstig. Helaas waren slechts zes patiënten bereid om een tweede keer een pentagastrine provocatietest in de PET scanner te ondergaan. Van deze zes patiënten hebben we de scans van de eerste en de tweede keer (dus voor en na behandeling) met elkaar vergele-

ken. De conclusie die uit de resultaten valt te trekken is dat er bij patiënten met paniekstoornis een partiële normalisatie plaatsvindt van de bloeddorstroming in de hersenen, zowel in rust als tijdens de pentagastrine provocatie. Slechts twee van de zes patiënten kregen de tweede keer weer een paniekaanval op pentagastrine, terwijl de eerste keer alle zes de patiënten een paniekaanval kregen. Bovendien was de paniekaanval bij de twee patiënten die wel angstig werden duidelijk minder hevig dan de eerste keer. Er was slechts een partiële normalisatie te zien. Dit kan een gevolg zijn van het feit dat er na 12 weken voor de tweede keer gemeten werd. Wellicht hadden we bij later meten meer normalisatie gezien. Het kan ook zijn dat de hersengebieden waarin geen normalisatie werd gezien een soort kenmerk (trait) vormen van patiënten met paniekstoornis. Mogelijk ligt in deze hersengebieden de sleutel tot de vraag waarom sommige mensen wel paniekaanvallen en paniekstoornis ontwikkelen en anderen niet.

In het vijfde hoofdstuk werd de vraag onderzocht in hoeverre een door pentagastrine geïnduceerde paniekaanval bij patiënten met paniekstoornis nou overeenkomt met een spontane paniekaanval. Een zestal patiënten kreeg terwijl ze in de PET scanner lagen een spontane paniekaanval tijdens één van de scans. De kenmerken en de scans van de spontane paniekaanvallen zijn vergeleken met die van de door pentagastrine geïnduceerde paniekaanvallen bij dezelfde patiënten. Er bleken geen verschillen aantoonbaar in de bloeddorstroming en de bloeddruk van de patiënten. Wel was er een klein verschil in de API en in de hartslag te zien: de door pentagastrine geïnduceerde paniekaanvallen werden als heviger ervaren dan de spontane paniekaanvallen. De resultaten van deze vergelijking leveren extra steun voor het gebruik van pentagastrine als paniek provocatie middel; het cerebrale doorbloedingspatroon verschilt immers nauwelijks van dat van "spontane" paniekaanvallen. In het laatste hoofdstuk worden de conclusies uit de verschillende hoofdstukken samengebracht en bediscussieerd in het licht van de theorie. Dit leidt tot de conclusie dat de bloeddorstroming telkens in dezelfde hersengebieden verandert tijdens verschillende vormen van angst, en dat dit bovendien vrijwel alle gebieden zijn die ook vanuit de theorie steeds weer genoemd worden als zijnde betrokken bij angst. Wij vermoeden daarom dat paniek en angst, in termen van het neuronale circuit dat geactiveerd wordt, niet zozeer verschillen als soms wel gedacht wordt. Het lijkt erop dat patiënten met paniekstoornis slechts weinig verschillen van gezonde proefpersonen. Wellicht is er eerder sprake van een soort drempel in het angst netwerk in de hersenen. Bij het overgaan van deze drempel verandert angst in paniek. Het is mogelijk dat de "angstdrempel" in patiënten met paniekstoornis lager is dan bij gezonde personen. Farmacotherapie, en wellicht ook andere vormen van therapie, zou deze "angstdrempel" kunnen verhogen, waardoor paniek minder snel ontstaat. In toekomstig onderzoek met behulp van neuroimaging zou meer aandacht besteed moeten worden aan deze kwetsbaarheid van patiënten met paniekstoornis.