

The threatened brain : magnetic resonance imaging studies into fear and panic

Citation for published version (APA):

Goossens, L. (2009). The threatened brain : magnetic resonance imaging studies into fear and panic. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Vanuit ethologische experimenten wordt een onderscheid gemaakt tussen de fenomenen angst, vrees en paniek naargelang de afstand die bestaat tussen een mens of dier en een bron van gevaar. De reactie die optreedt bij een potentieel gevaar op vrij grote afstand noemt men angst. De respons op een nabije, actuele bedreiging heet vrees. De reactie op gevaar afkomstig vanuit het eigen lichaam, met afstand nul dus, noemen we paniek.

Het doel van dit proefschrift is het in kaart brengen van de neurale mechanismen van vrees en paniek. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een combinatie van experimentele psychopathologie en magnetische resonantie beeldvorming.

Het grootste gedeelte van de studies gaat over de rol van de amygdala in vrees. Uit dierstudies blijkt dat de amygdala een centrale rol heeft in de hersencircuits die defensieve responsen sturen. Activatie van deze amandelvormige structuur leidt tot een fysiologische mobilisatie cascade, verhoogde waakzaamheid, en de neiging tot vluchten uit een gevaarlijke situatie.

Specifieke fobie kan beschouwd worden als een naturalistisch en realistisch model om vrees te bestuderen. Fobische mensen vertonen een overdreven vreesrespons op een welbepaalde stimulus en hebben meestal geen andere psychiatrische klachten. In hoofdstuk twee tot vier gebruiken we specifieke fobie dan ook als pathologisch model voor vrees. De studie in hoofdstuk twee maakt gebruik een aangepast 'event-related' fMRI paradigma. Er wordt aangetoond dat fobische individuen verhoogde amygdala activiteit vertonen vergeleken met controle personen bij het kijken naar foto's van spinnen. Ook is er verhoogde activiteit in de gyrus cinguli anterior en de insula. Deze laatste hersengebieden maken deel uit van de limbische motorische en sensorische cortex.

In een volgende stap werden fobische patiënten behandeld voor hun fobie door middel van gedragstherapie. Hoofdstuk drie tracht dan ook te achterhalen welke hersengebieden betrokken kunnen zijn bij het afleren van vrees. De reactie op visuele presentatie van spinnen werd onderzocht tijdens een fMRI scan zowel voor als na de gedragstherapie. Het blijkt dat de hyperreactiviteit in de amygdala verminderd kan worden door een éénmalige intensieve sessie gedragstherapie. Bovendien is het klinische succes van de behandeling recht evenredig met de reactiviteit van de amygdala op deze bedreigende stimuli. Dit is een eerste studie die erop wijst dat er sprake is van desensitisatie ter hoogte van subcorticale structuren en niet van een toegenomen remming door hogere prefrontale hersengebieden.

Hoofdstuk vier gaat nog een stap verder. Deze studie toont aan dat er niet enkel functionele veranderingen optreden na therapie, maar ook structurele veranderingen in de witte stof die de verbinding verzorgt tussen verschillende hersengebieden. Door middel van 'diffusion tensor imaging' (DTI) werd een consistente daling in de fractionele anisotropie (FA) waarde gevonden rondom de amygdala na gedragstherapie. De exacte onderliggende moleculaire mechanismen van de FA-waarde bij DTI zijn nog niet helemaal duidelijk. Toch wijst de studie in hoofdstuk 4 erop dat veranderingen in gedrag op korte termijn kunnen leiden tot structurele veranderingen in de hersenen.

De amygdala wordt vaak beschouwd als een uniform geheel. Deze structuur bestaat echter uit verschillende subgroepen van kernen. Uit dierstudies blijkt dat deze subgroepen verschillende processen ondersteunen tijdens vreesconditionering (kort beschreven in hoofdstuk 1).

De subgroepen zijn niet goed te onderscheiden wanneer alleen gebruik gemaakt wordt van de huidige beeldvormingstechnieken. We kunnen wel een goed idee krijgen door gebruik te maken van een zogenaamde *probabilistische kaart* van de amygdala. Op basis van postmortem studies is er een probabilistische kaart gemaakt van de amygdala.

De studie beschreven in hoofdstuk vijf combineert deze kaart met een fMRI paradigma dat bekend staat om zijn robuuste amygdala activatie, namelijk: het kijken naar foto's van menselijke gezichten. Het blijkt dat gezichten vooral de superficiële subgroep van de amygdala activeren, onafhankelijk van de emotionele expressie.

Hoofdstuk zes gaat over paniek, de defensieve respons op bedreigingen vanuit het eigen lichaam. Het is reeds lang bekend dat inhalatie van een verhoogde concentratie van CO₂ een paniekaanval kan veroorzaken. De exacte onderliggende neurobiologische mechanismen hiervan zijn echter nog steeds onduidelijk.

De preliminaire resultaten van hoofdstuk zes tonen aan dat het toedienen van 7% CO₂ de gyrus cinguli anterior en de insula activeert, zowel in mensen met een paniekstoornis als in controle personen. Deze hersengebieden worden geassocieerd met het bewuste gevoel van ademnood dat uitgelokt wordt door CO₂. Ademnood kan gezien worden als een zogenaamde *primaire emotie* waartoe bijvoorbeeld ook honger en dorst behoren. Het beleven van deze laatste emoties gaat gepaard met activiteit in dezelfde hersengebieden.

Uit dierstudies blijkt dat ook de substantia grisea centralis en de nuclei raphes een rol hebben in paniek. Door technische limitaties kon deze studie echter nog geen uitsluitsel bieden over de implicaties van CO₂ op

deze meer caudale hersenstam gebieden. Deze studie zal dus in de toekomst verder uitgebreid worden.

Dit proefschrift belicht slechts een klein deel van de onderliggende processen van vrees en paniek.

In onze snel veranderende omgeving is het zeer belangrijk om gedrag aan te passen aan verschillende situaties. Het vermogen tot aanpassen is verstoord bij mensen met angststoornissen. Zij vertonen een overreactie in situaties die in werkelijkheid niet bedreigend zijn.

Om meer inzicht te krijgen in deze stoornissen is het dan ook wenselijk om in de toekomst verder onderzoek te verrichten naar de biologische mechanismen van het aan- en afleren van vrees. Deze processen vormen een uitstekend startpunt om de neurobiologie te onderzoeken van zulk een defensieve overreactie. Voorstellen voor verder onderzoek worden gesuggereerd in hoofdstuk zeven.