

Nederlandstalige samenvatting

Depressie op latere leeftijd, kenmerken van de hersenen en ECT respons.

Inleiding

Wereldwijd neemt het aantal mensen met een leeftijd ouder dan 60 jaar in de komende jaren toe. Er wordt verwacht dat deze bevolkinggroep toeneemt van 900 miljoen (12% van de bevolking) naar 2 miljard (22% van de bevolking) in 2050. Meer dan 20% van de ouderen in de wereld heeft neurologische of geestelijke problemen, waarvan dementie en depressie het meest voorkomen (WHO 2015).

Ongeveer 5 tot 10 % van de ouderen boven de 60 jaar heeft een of meer depressieve episodes met ernstige consequenties voor het functioneren en de kwaliteit van leven. Depressie op latere leeftijd wordt gediagnosticeerd gebruik makend van the American Psychiatric Associations's Diagnostic Statistic Manual (DSM), en er kan onderscheid gemaakt worden tussen een depressie met vroeg begin van de eerste episode (voor het 60^e levensjaar) en een depressie met laat begin (na het 60^e levensjaar).

Verschillende factoren zijn in verband gebracht met het ontstaan van depressie bij ouderen. Dit zijn o.a. leeftijd gerelateerde veranderingen in endocriene systemen, immuunsystemen, cardiovasculair of neuroanatomie. Tevens zijn stressvolle levensgebeurtenissen, cognitieve achteruitgang en sociaal isolement in verband gebracht met het ontstaan van depressie bij ouderen. Met het stijgen van de leeftijd vinden er veranderingen plaats in de hersenen (figuur 1). Deze komen voor in de perifere grijze stof (corticaal, figuur 4), in dieper gelegen grijze stof (subcorticaal, figuur 2) en in de witte stof (figuur 3). Veranderingen in de grijze en/of de witte stof zijn mogelijk betrokken bij het ziekte proces van depressie op latere leeftijd. Deze veranderingen kunnen veroorzaakt worden door verminderde dorbloeding van de hersenen, neurodegeneratie of neuroinflammatie van de hersenen.

Ouderen met een ernstige depressie worden behandeld met antidepressiva en vaak opgenomen op een afdeling gespecialiseerd in ouderenpsychiatrie. Elektroconvulsieve therapie (ECT) is een belangrijke behandeling bij patiënten die resistent zijn voor antidepressiva of als snel effect levensreddend is. Een ernstige depressie bij ouderen kan onderverdeeld worden in verschillende subtypes, te weten; psychotische depressie of melancholische depressie. Melancholische symptomen bestaan uit anhedonie, ernstige somberheid, ernstige gewichtsdeling of verlies van eetlust, psychomotore agitatie of retardatie, vroeg wakker in de morgen, schuldgevoelens en een verslechtering van de stemming in de morgen. Psychotische symptomen bestaan uit stemmings-congruente hallucinaties en/of wanen over

persoonlijk falen, schuld, ziekte, nihilisme of het verdienen van straf. Beide subtypes komen vaker voor op latere leeftijd.

Tijdens een ECT behandeling wordt er via elektrodes kortdurend een elektrische stroom door de hersenen verspreid om een gegeneraliseerd insult op te wekken. De patiënten worden verslapt met spierverslappers om beschadiging van de botten te voorkomen. De elektrodes worden enkelzijdig of dubbelzijdig geplaatst. Bij enkelzijdige plaatsing treden er minder cognitieve bijwerkingen op. Gemiddeld krijgen patiënten 12 behandelingen waarbij remissie cijfers variëren van 50% tot 90% afhankelijk van de duur en het subtype van de depressie.

Ondanks dat ECT al sinds 1930 wordt gebruikt is het werkingsmechanisme nog niet opgehelderd. Er zijn verschillende hypothesen waarvan dit de drie belangrijkste zijn:

- De monoamine hypothese gaat ervan uit dat ECT de dopamine, noradrenaline en serotonine concentratie in de hersenen verhoogt.
- De neurochemische effect hypothese beschrijft het verbeteren van de balans tussen gamma-amino boterzuur (GABA) en glutamaat na ECT.
- De neurogenese hypothese is gebaseerd op een toename van neurotrofe factoren, zoals brain derived neurotrophic factor (BDNF), die de overleving en groei van neuronen stimuleren. Uit verschillende studies blijkt dat na ECT de corticale en subcorticale hersenvolumes zijn toegenomen, mogelijk als gevolg van een toename van BDNF.

Verskillende factoren die een succesvolle ECT behandeling beïnvloeden zijn onderzocht. De psychotische depressie is gerelateerd aan hogere en snellere remissie cijfers in vergelijking met een niet-psychotische depressie. Maar ook kenmerken van de grijze en witte stof bij ouderen zijn onderzocht in relatie tot ECT respons. Tot op heden zijn er weinig studies verricht en de resultaten spreken elkaar tegen. Biologische markers, zoals kenmerken van de hersenen (witte en grijze stof), kunnen helpen om in de toekomst de effectiviteit van ECT bij subtypes van depressie op latere leeftijd beter te voorspellen.

Het doel van dit proefschrift is om de relatie te onderzoeken tussen verschillende subtypes van depressie, de psychotische depressie in het bijzonder, in relatie tot kenmerken van de hersenen, ECT respons en cognitieve achteruitgang op de korte en lange termijn. Zo kunnen we in de toekomst beter voorspellen welke patiënten goed gaan reageren op ECT en welke patiënten een hoger risico hebben op bijwerkingen van het geheugen. Deze relatie wordt onderzocht aan de hand van verschillende studies die per hoofdstuk beschreven worden.

In hoofdstuk 2 onderzochten we de relatie tussen kenmerken van de hersenen en ECT respons bij 81 patiënten met een depressie op latere leeftijd. Voor de start van de ECT werden hersenscans gemaakt en deze werden visueel beoordeeld

op afname van het grijze hersenweefsel in het algemeen en in het bijzonder in de hippocampus, een gebied belangrijk voor het geheugen en de stemming. Ook werd de witte stof schade beoordeeld. Na ECT behandeling liet 74.1% van de patiënten een goede respons zien en 48.1% van de patiënten liet een volledige remissie zien van de depressie. We vonden een significante relatie tussen matige of ernstige hippocampus atrofie en een slechtere ECT respons; patiënten zonder hippocampusatrofie hadden een drie maal grotere kans op remissie na ECT. De aanwezigheid van hippocampus atrofie had geen effect op de respons bij patiënten met een psychotische depressie. Wel bleek dat patiënten met een psychotische depressie en matige of ernstige hippocampus atrofie meer ECT behandelingen nodig hadden, 17.2 in tegenstelling tot 12.4 bij patiënten met een psychotische depressie zonder hippocampusatrofie. We vonden geen significante relaties tussen globale corticale grijze stof of witte stof en ECT respons. De gevonden resultaten leiden tot de hypothese dat de hippocampus een belangrijke rol speelt in het werkingsmechanisme van ECT.

Kwetsbare ouderen met een depressie die worden behandeld met ECT hebben soms last van tijdelijke cognitieve achteruitgang, tijdelijke verwardheid, tijdens de ECT behandelingen. In [hoofdstuk 3](#) onderzochten we de relatie tussen witte stof schade en tijdelijke cognitieve achteruitgang tijdens de ECT behandelingen. De resultaten lieten een significante relatie zien tussen matige of ernstige witte stof schade en een verslechtering van de cognitie in patiënten die wisselden van unilaterale naar bilaterale ECT behandeling. Deze tijdelijke verwardheid verdween weer als de ECT behandelingen gecontinueerd werden en na afloop van de ECT behandelingen werd er geen significant verschil meer waargenomen (met betrekking tot het geheugen) tussen de patiënten met en zonder witte stof schade.

In [hoofdstuk 4](#) wordt een studie beschreven die de relatie onderzoekt tussen grijze stof volumes, subtypes van depressie bij ouderen en ECT respons. Hierbij werd er bij 55 patiënten voor de start van de ECT gebruik gemaakt van een geautomatiseerde methode om het grijze stof volume te meten op de hersenscans. Deze methode heet voxel-based morphometry (VBM) en werkt via een computerprogramma. De belangrijkste resultaten uit dit onderzoek lieten zien dat er geen verschil is in remissie na ECT tussen ouderen met een depressie die begonnen is voor het 60^e levensjaar en een die begonnen is na het 60^e levensjaar. Wel zagen we dat een depressie die begonnen is na het 60^e levensjaar gekenmerkt wordt door een kleiner volume van de dubbelzijdige laterale temporale cortex. Dit gebied liet in de totale patiëntengroep een relatie zien met een betere respons. De psychotische depressie op latere leeftijd bleek gerelateerd te zijn aan een betere remissie na ECT (70%) in vergelijking met de niet-psychotische depressie (38.7%). De psychotische symptomen in depressie op latere leeftijd kenmerkten zich in de hersenen door een kleiner volume van de linkszijdige inferieure frontale gyrus, die betrokken is bij het

verwerken van emotionele informatie. Een kleiner volume van dit gebied bleek in de gehele patiënten groep gerelateerd te zijn aan een snellere ECT respons. Mogelijk is dit gebied dus belangrijk voor het werkingsmechanisme van ECT.

In hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven waarin we gekeken hebben naar activiteit van verschillende netwerken van de hersenen in rust, voor de aanvang van de ECT in verschillende subtypes van depressie. Deze studie werd gedaan in Amsterdam en Leuven. Via een computerprogramma werd de mate van verbinding (connectiviteit) van netwerken in de hersenen bepaald. Alleen in de patiëntengroep uit Amsterdam vonden we een verschil tussen de psychotische en niet-psychotische depressie. Dit verschil was een afname van connectiviteit van het rechter gedeelte van het frontoparietale netwerk bij patiënten met een psychotische depressie vergeleken met patiënten met een niet-psychotische depressie. Het frontoparietale netwerk is betrokken bij aandacht en emotieregulatie en speelt mogelijk een rol bij de psychotische depressie en het werkingsmechanisme van ECT.

In hoofdstuk 6 wordt er geëvalueerd na 7 tot 12 jaar hoe het gegaan is met de patiënten die met ECT zijn behandeld. Hierbij hebben we de relatie onderzocht tussen kenmerken van de hersenen voor ECT en geheugen problemen of dementie 7-12 jaar na de initiële ECT behandeling. Deze follow-up werd gedaan door middel van een gevalideerde vragenlijst die vraagt aan een betrokkene of er veranderingen in het geheugen hebben plaatsgevonden bij de patiënt in de afgelopen 10 jaar. In totaal werd er bij 62% van de patiënten achteruitgang van het geheugen gerapporteerd en bij 18% van de patiënten was er sprake van een dementie diagnose. Deze percentages waren niet gerelateerd aan kenmerken van de hersenen (grijze of witte stof) voor de start van de ECT. Wel zagen we dat patiënten met een psychotische depressie minder geheugenproblemen hadden na follow-up in vergelijking met patiënten met een niet-psychotische depressie. Ook bleek dat patiënten met ernstige witte stof schade voor de start van de ECT gemiddeld een kortere levensduur hadden na de ECT.

De belangrijkste conclusies en aanbevelingen naar aanleiding van de studies uit dit proefschrift worden besproken in hoofdstuk 7.

De conclusies voor alle subtypes zijn:

- Matige tot ernstige hippocampus atrofie is geassocieerd met een slechtere ECT respons, maar niet met geheugenklachten na ECT.
- Matige tot ernstige witte stof schade is geassocieerd met tijdelijke geheugenklachten gedurende de ECT behandelingen, maar niet met geheugenklachten na afloop van de ECT.
- Ernstige witte stof schade, gemeten voor ECT, bij patiënten met een depressie op latere leeftijd is geassocieerd met een kortere levensduur na 7 tot 12 jaar na ECT.

De conclusies voor de psychotische depressie zijn:

- Matige tot ernstige hippocampus atrofie is niet geassocieerd met een slechtere ECT respons maar er zijn wel meer behandelingen nodig om respons te bereiken.
- ECT behandeling bij patiënten met een depressie op latere leeftijd met psychotische symptomen brengt 70% van de patiënten in volledige remissie. De psychotische depressie kenmerkt zich in de hersenen door een kleiner volume van de inferieure frontale gyrus en minder connectiviteit van het frontoparietale netwerk.
- Depressie op latere leeftijd met psychotische symptomen is na 7 tot 12 jaar follow-up geassocieerd met minder cognitieve problemen dan de niet-psychotische depressie, gerapporteerd door een betrokkene.

De aanbevelingen voor de klinische praktijk zijn:

Depressie op latere leeftijd met psychotische symptomen is een zeer ernstige, levensbedreigende ziekte. ECT moet overwogen worden in een vroeg stadium. Ook is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat patiënten met een psychotische depressie en ernstige hippocampus atrofie meer ECT behandelingen nodig zullen hebben om respons te bereiken.

Bij alle subtypes van depressie op latere leeftijd is witte stof schade gerelateerd aan tijdelijke geheugenproblemen tijdens de ECT als er een verandering van unilaterale naar bilaterale ECT toediening plaatsvindt. Patiënten en familieleden kunnen hierop worden voorbereid. Bovendien moet er aandacht blijven voor behandeling van co-morbiditeit gerelateerd aan witte stof schade, omdat blijkt dat witte stof schade voor de start van de ECT gerelateerd is aan een kortere overleving na lange termijn follow-up.

