

Samenvatting

Gewelddadig gedrag is nog steeds een groot probleem in de maatschappij. Ook al komt geweld voor in meerdere omstandigheden, individuele uitingen van agressief gedrag bepalen het grootste gedeelte van geweld in de samenleving. Het aantal onderzoeken naar de neurologische processen onderliggend aan agressie is de laatste jaren exponentieel toegenomen, want het voorspellen van agressief gedrag in forensische patiënten is cruciaal voor de behandelingen in de forensische zorg. Huidige interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, blijken vaak niet voldoende te werken binnen de forensische sector en ook niet voldoende te leiden tot een vermindering in gewelddadige recidive (Greeven & Bosma, 2012; Koeter et al., 2009). Een onderliggend probleem die de effectiviteit van de huidige behandelingen belemmert is dat een groot gedeelte van deze patiënten ook een verslavingsachtergrond heeft. Deze doelgroep is vaak slecht gemotiveerd om deel te nemen aan behandeling omdat er vaak sprake is van een complex medisch-psychiatrische aandoening, waarbij het langdurig gebruik van middelen tot functionele en structurele veranderingen in de hersenen heeft geleid (Volkow et al., 2009). Het gebruik van middelen kan gewelddadig gedrag vergroten door de psychofarmaca (stoffen die invloed hebben op het brein) in drugs en alcohol, waardoor agressie toeneemt en daardoor ook een verhoging in gewelddadige delicten (Collins, 1981; De Looft et al., 2017; Virkkunen & Linnoila, 1993; White & Gorman, 2000). Een effectieve behandeling voor forensische patiënten met een afhankelijkheid van middelen is dus van groot belang voor de veiligheid van de maatschappij.

Recentelijk is de interesse voor het onderzoeken van innovatieve methoden op het gebied van neuropsychologie duidelijk toegenomen. In de neurowetenschap wordt er gekeken naar bepaalde afwijkende activiteit of tekorten in het brein, die mogelijk in relatie kunnen staan met gedragingen passend bij een stoornis of neurologische tekorten. Een veelbelovende interventie die de afwijkingen in het brein kan beïnvloeden is transcraniële Direct Current Stimulation (tDCS). Op deze manier kan het gedeelte van het brein dat onderliggend is aan agressief gedrag worden gemoduleerd. Voordat ik meer uitleg geef over deze nieuwe techniek, eerst wat achterliggende informatie over welk deel van het brein betrokken is bij agressie.

Het brein kan worden ingedeeld in verschillende hersendelen, en met name het voorste gedeelte, de prefrontale cortex (PFC) staat in relatie met agressie en antisociaal gedrag. Studies hebben aangetoond dat met name de dysfuncties in de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC) een cruciale rol spelen in het agressieve gedrag van justitiabelen met een verslavingsachtergrond (met name alcohol en cocaïne). De vmPFC is een gebied in het frontale (voorste) deel van het brein die een belangrijke rol speelt in emotieregulatie, sociale interacties, het maken van beslissingen en het kunnen onderdrukken van bepaalde impulsen. Omdat de vmPFC zo belangrijk is voor het reguleren van emoties, heeft het ook een specifieke rol in het adapteren aan een anderma's perspectief en empathie. Uit onderzoeken die gebruik maken van neuro imaging, een techniek die het brein visueel in kaart kan brengen, is gebleken in dat de vmPFC van antisociale individuen beschadigd is, met als gevolg een stoornis in het modelleren van agressief gedrag. Bovendien, is er uit neurocognitieve modellen (Blair et al., 2001, 2005, 2006) gebleken dat empathie een grote rol speelt in de remming van gewelddadig gedrag. Een individu die een tekort heeft aan empathisch vermogen zou hierdoor minder gevoelig zijn voor de effecten van agressie en hierdoor ook minder motivatie hebben om agressie te onderdrukken, waardoor het risico op het uiten van gewelddadig gedrag toeneemt. Ook is er in onderzoeken aangetoond dat de hersenstructuren die relevant zijn voor empathie, zoals de vmPFC, aangetast zijn bij personen met antisociale trekken. Deze hersenstructuren zijn betrokken bij het geven van een moreel oordeel, impulsiviteit en staan in relatie met agressie en gewelddadig gedrag.

Terwijl de associatie van de prefrontale cortex en agressief gedrag al eerder is onderzocht in neuroimaging-, gedrags- en klinische studies, is er zover wij weten nog weinig bekend over de causale rol van de vmPFC in empathische vaardigheden en agressief gedrag in verslaafde justitiabelen. Gezien de relatie tussen de vmPFC met empathisch vermogen en agressief gedrag, kan het moduleren van de vmPFC om empathisch vermogens te vergroten en agressief gedrag te verlagen binnen deze doelgroep van groot belang zijn. Zoals eerder al kort genoemd, is tDCS een interventie die kan inspelen op het moduleren van hersengebieden. tDCS is een neuromodulatie techniek die op een non-invasieve (niet-schadelijke) manier de vmPFC kan moduleren. Deze techniek maakt gebruik van zwakke elektrische stroompjes om activiteit in het betreffende hersengebied te verhogen of te verlagen. Hierdoor wordt de prikkelbaarheid van hersencellen veranderd en op die manier kunnen membraampotentialen worden gemoduleerd wat weer leidt door de veranderbaarheid van de synapsen (punt waart twee hersencellen met elkaar communiceren). Het zorgt er dus voor dat de hersencellen gevoeliger worden en sneller kunnen 'vuren' waardoor de neurale plasticiteit kan worden aangepast en de leerbaarheid



van de hersencellen kan worden verhoogd.

Een goede manier om de effecten van tDCS te meten op de activiteit in het brein is elektro-encefalografie (EEG). EEG is een methode waarbij elektroden op de hoofdhuid worden geplakt en hierdoor kan de elektrische activiteit van het brein worden onderzocht. Door middel van EEG kan gekeken worden naar event-gerelateerde potentialen (ERPs) en naar het frequentiespectrum. ERPs beschrijven de elektrofysiologische reacties van de hersenen op gebeurtenissen (events). Hierdoor kan er worden gekeken naar hoe een individu reageert op stimuli; in dit proefschrift hebben we ons gericht op emotionele stimuli in lijn met agressie en empathie (sociale interacties). Het frequentiespectrum is een range van hersensignalen in het brein dat wordt uitgedrukt in hertz (Hz). De golflengtes binnen deze range kunnen worden onderverdeeld in delta (1-4 Hz), theta- (4-8 Hz), alpha- (8-12 Hz), beta- (12-25 Hz) en gamma-activiteit (>25 Hz). Elk van deze frequentiebanden duidt een verschillend moment aan in de brein oscillaties en kan worden gelinkt aan verschillend gedrag. Een verandering hierin of een afwijkend patroon kan dus worden gekoppeld aan bijvoorbeeld agressie of een antisociale stoornis. Hierdoor wordt naast het meten van de effectiviteit van High-Definition transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) als behandeling, de verandering in agressie en empathie, ook het effect van tDCS op het EEG meegenomen in dit proefschrift.

Allereerst is er een onderzoek gedaan in de bestaande literatuur naar wat er al bekend is over het gebruik van tDCS in het verhogen van empathische vermogens en het verlagen van agressief gedrag door middel van een review onderzoek (Hoofdstuk II). Hierin wordt een overzicht gegeven van de studies die deze variabelen hebben onderzocht en hieruit komt naar voren dat de vmPFC een kerngebied is voor empathie en agressie. De meeste studies hebben de Dorsolaterale Prefrontale Cortex (DLPFC) gestimuleerd, mede omdat dit gebied wat minder diep in het brein ligt en hierdoor makkelijker te bereiken is met tDCS, maar ook omdat dit gebied vaker is gestimuleerd in voorgaande onderzoeken en ook de daarop volgende studies kiezen voor deze aanpak. Het blijkt echter dat door het stimuleren van de DLPFC, voornamelijk bij verslaving, er vooral veel verandering teweeg wordt gebracht in de vmPFC. Door de bevindingen vanuit dit review onderzoek en vanuit de eerder onderliggende theorieën die de vmPFC als cruciale kern beschrijven is in dit het onderzoek dat dragend is voor dit proefschrift gekozen voor het moduleren van de vmPFC.

In Hoofdstuk III is het studieprotocol beschreven van de studie naar het effect van HD-tDCS in het verhogen van empathische vermogens en verlagen van agressief gedrag. Deze studie is gerandomiseerd (willekeurige indeling van patiënten in groepen), gecontroleerd (er is ook een controlegroep meegenomen om te vergelijken) en dubbelblind (zowel onderzoeker als patiënt weten niet in welke conditie ze zitten). In dit protocol wordt beschreven dat de studie afgenomen wordt in twee forensische verslavingsklinieken in Poortugaal, Rotterdam. De Forensische Verslavingskliniek (FVA) en de Afdeling

Forensische Zorg (AFZ), beide met net een ander beveiligings- en integratieniveau. Beide instellingen bieden zorg voor verslaafde justitiabelen. Na een zorgvuldige screening op medicatie en neurologische stoornissen werden de patiënten willekeurig toegewezen aan dan wel de actieve tDCS behandeling of de sham (controle) conditie. Omdat het belangrijk is te zien wat de tDCS voor effecten teweegbrengt, werden de resultaten vergeleken door middel van een pretest (baseline sessie voor de behandeling) en een posttest (na de behandeling). In de pretest werden verschillende metingen gedaan, waaronder zelfrapportagevragenlijsten, een EEG-taak in rusttoestand, passieve empathie taak tijdens EEG (afbeeldingen van agressieve en neutrale situaties), een empathietaak met het beoordelen van de afbeeldingen uit de passieve empathie taak en ten slotte een agressie taak (de Point Subtraction Aggression Paradigm; PSAP, Chereck, 1992). De pretest werd altijd op de vrijdag uitgevoerd voordat de week begon waarin de patiënten de interventie met tDCS ondergingen. Tijdens de daaropvolgende week ontvingen de deelnemers gedurende vijf opeenvolgende dagen twee keer per dag 20 minuten HD-tDCS-stimulatie of sham stimulatie, eindigend op een vrijdag. De uitgebreide beschrijving hiervan is te lezen in Hoofdstuk III. De primaire uitkomstmaten van deze studie waren de empathietaken, de agressietaak en de elektrofysiologische maten (de ERP). De vragenlijsten dienden als secundaire uitkomstmaten, maar waren van zeker belang op de effectiviteit van de behandeling. Het doel van het gebruik van HD-tDCS was het verhogen van empathische vermogens en het reduceren van agressief gedrag van forensische patiënten.

In Hoofdstuk IV worden de resultaten van de hierboven beschreven studie besproken. De resultaten zijn veelbelovend op het verlagen van agressie omdat is aangetoond dat voor zowel de agressietaak (de PSAP) en als voor de zelf-gerapporteerde agressie (RPQ) een afname te zien was voor de tDCS groep in vergelijking met de controlegroep. Voor zowel de PSAP als de RPQ ging het om een afname in reactieve agressie. De afname van agressieve reacties op de PSAP wordt gezien als een indicatie voor het meten van reactieve agressie en de afname in reactieve agressie antwoorden was ook te zien op de vragenlijst. Op elektrofysiologische niveau werd er een toename gevonden in de LPP-amplitude (dus een toename in de emotionele verwerking) na de tDCS interventie in vergelijking met de controlegroep. Er werden geen effecten gevonden op de empathietaak, zelf-gerapporteerde empathie en voor de P3 amplitude. De huidige bevindingen zijn de eerste die laten zien dat tDCS effectief is in het moduleren van elektrofysiologische reacties die betrokken zijn bij emotionele verwerking en daarmee het reduceren van agressie in verslaafde justitiabelen. De resultaten tonen daarmee het potentieel aan van tDCS als interventie in de forensische geestelijke gezondheidszorg.



Uit onderzoeken is gebleken dat de activiteit van het brein in ruststaat kenmerkend kan zijn om onderliggende stoornissen in kaart te brengen en de karakteristieke veranderingen in breinfuncties in patiënten kan aantonen. Gebaseerd op deze onderzoeken en onderliggende theorieën is er tijdens de studie ook een EEG-taak opgenomen die de activiteit meet in rust toestand. In Hoofdstuk V wordt er dieper ingegaan op de elektrofyysiologische activiteit door het analyseren van de EEG-taak in rust toestand. In deze taak moesten de patiënten één minuut hun ogen dichtdoen en vervolgens één minuut hun ogen opendoen, deze condities wisselden elkaar af gedurende vier minuten. De data van deze EEG-taak is toen verder geanalyseerd en vervolgens is gekeken wat het effect van de HD-tDCS behandeling is op drie verschillende methoden van het bekijken van breinactiviteit tijdens rust.

Allereerst is er gekeken naar het effect van de tDCS behandeling op drie verschillende frequentiebanden. Zoals eerder genoemd duidt elk van deze frequentiebanden een verschillend moment aan in de brein oscillaties en kan worden gelinkt aan verschillend gedrag. Gebaseerd op eerdere onderzoeken wordt er in dit proefschrift onderzoek gedaan naar de activiteit van theta (4-7 Hz), alpha (8-13 Hz) en beta (14-30 Hz), omdat deze in relatie staan met agressieve gedragingen of kenmerkend zijn voor de hersenactiviteit van gewelddadige patiënten. Vanuit de literatuur blijkt dat gewelddadige individuen een verhoogde activiteit in de theta laten zien en een verlaagde activiteit in de alpha. Dit is in vergelijken met individuen zonder agressieve trekken of een antisociale stoornis afwijkend. Echter hebben we voor de eerste onderzoeksvraag geen effect gevonden van de tDCS behandeling op de power (activiteit) in deze frequentiebanden.

Een andere manier om naar corticale activiteit te kijken is het bestuderen van de asymmetrische activiteit, het blijkt dat vooral de linkerhersen helft gerelateerd is aan agressieve gedragingen en het beïnvloeden van de activiteit in de rechterhersen helft kan leiden tot een reductie van agressie. We hebben geen effect gevonden van de tDCS interventie van pretest tot posttest op de asymmetrische activiteit in alpha, in beta vonden we een verband, maar ook dit bleek niet over de behandelperiode te zijn veranderd.

De laatste methode die wordt beschreven in Hoofdstuk V is het analyseren van de synchronisatie tussen elektrodes. Op deze manier kan er gekeken worden naar de communicatie tussen hersengebieden. Elektrodes zijn verbonden aan bepaalde gebieden in het brein en aangezien het frontale gedeelte van het brein het kerngebied is voor agressie is er in deze studie is voor de frontale elektrodes gekozen. Door middel van een analyse is gekeken of de tDCS behandeling de communicatie tussen de elektrodes heeft versterkt. In de alpha en beta frequentiebanden is er verhoogde synchronisatie, of communicatie, gevonden na de tDCS behandeling. Hierdoor kan er gesuggereerd worden dat de activiteit in het frontale gebied van het brein verhoogd kan worden door de tDCS behandeling.

De resultaten tonen hiermee aan dat tDCS kan worden gebruikt om de activiteit te moduleren in het brein van gewelddadige patiënten en hopelijk hiermee de cognitieve vaardigheden te kunnen versterken.

In Hoofdstuk VI worden de resultaten van alle studies beschreven en wordt er een conclusie gegeven alsmede implicaties voor het gebruik van tDCS in de forensische praktijk.

De bevindingen in dit proefschrift hebben kunnen aantonen dat tDCS een effectieve interventie zou kunnen zijn voor het verlagen van agressie in forensische patiënten. Voordat het gebruik van tDCS als behandelmethode in de forensische praktijk kan worden geïmplementeerd zijn er wel nog een paar stappen nodig. Allereerst is er meer onderzoek nodig in verschillende instellingen in zowel Nederland als internationale klinieken om te kunnen bepalen of de gevonden effecten uit deze ‘proof of concept studie’ kunnen worden gerepliceerd. Ten tweede is het van belang om verschillende soorten gewelddadige patiënten te onderzoeken om te kijken of dezelfde effecten kunnen worden behaald en hierdoor de generaliseerbaarheid van neuromodulatie als behandeling te kunnen toetsen. Ten derde zou het gebruiken van neuro-imaging technieken (fMRI) samen met EEG-tDCS kunnen bijdragen aan het in kaart brengen van de activatie van specifieke gebieden in het brein. Op deze manier kan specifiek worden gekeken naar de breingebieden die in relatie staan met de tekorten of afwijkende hersenactiviteit en zo kan optimaal worden bepaald welke gebieden er moeten worden gemoduleerd. Ten vierde is het van cruciaal belang om per onderzoek en doelgroep te bepalen welk tDCS protocol het beste past om de gewenste resultaten te kunnen bereiken. Het bepalen van de sterkte van de stimulatie, locatie van de elektrodes, hoelang een stimulatie moet duren, hoe vaak dit moet worden herhaald en hoelang het effect aanhoudt (follow-up). Tenslotte, zou de samenwerking van verschillende onderzoekers nationaal en internationaal zou hierin transparant moeten zijn. De communicatie en betrokkenheid van meerdere disciplines, zowel in biologisch (neuro) als in psychosociaal in wetenschappelijk onderzoek zou moeten worden gestimuleerd. Op deze manier zouden deze velden samen een doorslaggevende rol kunnen spelen in het verwezenlijken van het gemeenschappelijke doel om neuromodulatie te implementeren in de (forensische) zorg. Het gebruiken van neuromodulatie in de forensische praktijk staat nog in de kinderschoenen, maar dit proefschrift is een goede ‘proof of concept’ studie in het aantonen van de effectiviteit van tDCS als behandelmethode in het reduceren van agressief gedrag en het moduleren van elektrofysiologische activiteit in het brein van forensische patiënten.



Concluderend, de studies beschreven in dit proefschrift tonen aan dat HD-tDCS een effectieve behandeling kan zijn als aanvulling op de al bestaande behandelingen in de forensische praktijk. Het is non-invasief, heeft geen bijwerkingen en is gebruiksvriendelijk na een goede training. Onze resultaten toonden aan dat meerdere sessies van HD-tDCS gericht op de vmPFC resulteerden in verminderde agressie. Bovendien resulteerde deze modulatie ook in verhoogde activiteit in het brein na het zien van afbeeldingen met agressieve scènes. Dit duidt op een verhoogde activatie voor- en emotionele evaluatie van scènes met slachtoffers van agressie (i.e. empathische verwerking). Verder heeft dit proefschrift ook aangetoond dat tDCS een invloed heeft op de corticale activiteit in rust en heeft het de samenwerking in het frontale gebied van het brein vergroot. Deze resultaten leiden tot een beter begrip van agressie door gewelddadige individuen en deze neurobiologische inzichten kunnen in de toekomst bijdragen aan het verminderen van recidive en een beter begrip van het agressieve brein. Hierdoor kan dit ondersteuning bieden voor de effectiviteit van alternatieve aanvullende behandelinterventies binnen de forensische verslavingszorg.