

Neurale mechanismen van dissociatie: implicaties voor borderlinepersoonlijkheidsstoornis¹

A.D. KRAUSE-UTZ, B.M. ELZINGA

- ACHTERGROND** Dissociatie is een veelvoorkomend symptoom bij borderlinepersoonlijkheidsstoornis (BPS). Daar ondervinden patiënten veel hinder van, zowel in het dagelijks leven als tijdens de behandeling. Er is nog weinig bekend over de hersengebieden die hierbij een rol spelen. Uit onderzoek bij dissociatieve stoornissen en posttraumatische stressstoornis zijn afwijkingen bekend in hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve controle en arousalmodulatie. Het is niet bekend of dezelfde netwerken aangedaan zijn bij patiënten met BPS.
- DOEL** Een overzicht geven van definities, neurobiologische modellen en resultaten van beeldvormend onderzoek, zoals fMRI, naar de neurale correlaten van dissociatie bij patiënten met BPS.
- METHODE** Overzicht van de literatuur.
- RESULTATEN** Tijdens dissociatie zijn er veranderingen te zien in hersengebieden en netwerken die zijn betrokken bij het reguleren van stressreacties en emotionele verwerking, geheugen, aandacht, en zelfreferentiële processen (amygdala, anterieure cingulate cortex, mediale frontale schors, superieure temporale schors en inferieure pariëtale schors).
- CONCLUSIE** Dissociatie gaat gepaard met veranderingen in hersengebieden die het affectief-cognitief functioneren en zelfreferentiële processen reguleren. Gezien de aanzienlijke impact, zowel klinisch als op het niveau van het brein, is het belangrijk dat aandacht wordt besteed aan dissociatieve symptomen, zelfs als dit niet de primaire focus is van onderzoek of behandeling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)4, 267-275

TREFWOORDEN beeldvormend onderzoek, borderlinepersoonlijkheidsstoornis, depersonalisatie, dissociatie, trauma



Borderlinepersoonlijkheidsstoornis (BPS) is een ernstige psychische stoornis die vaak voorkomt bij mensen met een voorgeschiedenis van interpersoonlijk trauma, waaronder mishandeling en verwaarlozing in de kindertijd (Lieb e.a. 2004). Belangrijke kenmerken van BPS zijn emotionele ontregeling en stressgerelateerde cognitieve problemen (Lieb e.a. 2004; Emmelkamp & Kamphuis 2007). Emotionele ontregeling betreft zowel een affectieve overgevoeligheid als moeite om emoties en spanning te reguleren (Crowell e.a. 2009).

Patiënten met BPS zijn makkelijk afleidbaar als zij emotionele informatie krijgen aangeboden. Dit kan het geheugen negatief beïnvloeden. Hierdoor hebben patiënten met BPS vaak problemen met dagelijkse taken, zoals het onthouden of het zich herinneren van informatie, met name onder stressvolle omstandigheden. Op het niveau van het brein gaat dit gepaard met een verstoorde balans in hersengebieden die zijn betrokken bij het reguleren van stressreacties en emotionele verwerking, onder andere de amygdala, anterieure cingulate cortex

(ACC) en insula. Hierbij laten patiënten met BPS over het algemeen hyperreactiviteit zien in limbische gebieden (bijv. de amygdala) en verminderde activatie van corticale hersengebieden die betrokken zijn bij de cognitieve controle (zie Krause-Utz e.a. 2014c; van Zutphen e.a. 2015).

Een groot deel (75-80%) van de patiënten met BPS heeft last van stressgerelateerde dissociatie. Dissociatieve symptomen lijken veel invloed te hebben zowel op het functioneren in het dagelijks leven als op de behandeling van BPS. Dissociatie gaat vaak gepaard met problemen in doelgericht gedrag (Spiegel & Cardena 1991; Spiegel e.a. 2011). Het is steeds duidelijker dat dissociatieve symptomen de behandeluitkomst kunnen belemmeren, mogelijk omdat deze symptomen interfereren met de concentratie, geheugen, emotioneel leren en het integreren van nieuwe informatie in het autobiografisch geheugen (Spitzer e.a. 2007; Kleindienst e.a. 2011, 2016; Arntz e.a. 2015). Daarom is het belangrijk om deze processen beter te begrijpen.

Tot nu toe is er weinig bekend over de invloed van dissociatie op de hersenen bij BPS. Vooralsnog zijn er bijna geen overzichtsartikelen over dit onderwerp geschreven. Daarom geven we in dit artikel een overzicht van beeldvormend onderzoek naar de neurale correlaten van dissociatie bij BPS. Eerst beschrijven we definities en gangbare neurobiologische modellen betreffende dissociatieve verschijnselen. Vervolgens geven we een samenvatting van de resultaten van onderzoek naar de neurale correlaten van dissociatie bij patiënten met BPS.

Definities

Dissociatie is een onderbreking van de normale, subjectieve integratie van aspecten van psychologisch functioneren, inclusief geheugen, identiteit, bewustzijn, waarneming en motorische controle. Dissociatieve symptomen, waaronder depersonalisatie of derealisatie, kunnen een belangrijk onderdeel zijn van psychische stoornissen en komen veel voor bij getraumatiseerde mensen.

Dissociatieve symptomen kunnen worden ingedeeld in drie categorieën: 1. onderbreking van subjectieve ervaring (ongewenste intrusies); 2. onvermogen om informatie te bereiken of mentale functies te beheersen; 3. gevoel van niet meer verbonden zijn, verstoorde waarneming van zichzelf en van de omgeving, bijvoorbeeld onwerkelijk, wazig of onecht (depersonalisatie en derealisatie) (Spiegel & Cardena 1991).

Dissociatie kan verwijzen naar de acute symptomen (dissociatieve toestand) of naar een algemene neiging om dissociatieve symptomen te ervaren ('trait dissociatie'). Er zijn aanwijzingen dat personen die eerder in het leven dissociatieve verschijnselen hebben ervaren, ook vaker dissociëren in andere stressvolle situaties (Lanius e.a. 2010). Dissociatieve ervaringen zijn niet noodzakelijker-

AUTEURS

ANNEGRET D. KRAUSE-UTZ, assistent professor, Instituut voor Psychologie, Universiteit Leiden; Leiden Institute for Brain and Cognition (LIBC), Leiden.

BERNET M. ELZINGA, hoogleraar Stressgerelateerde psychopathologie, Instituut voor Psychologie, Universiteit Leiden; Leiden Institute for Brain and Cognition (LIBC), Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A.D. Krause-Utz, Instituut voor Psychologie, Universiteit Leiden, Wassenaarseweg 52, Kamer 2B49, 2333 AK Leiden.
E-mail: a.d.krause@fsw.leidenuniv.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-10-2018.

wijs pathologisch en kunnen in lichte mate ook voorkomen in niet-klinische populaties. Dissociatie wordt pathologisch als het cognitief of gedragsmatig functioneren in het dagelijks leven wordt verstoord, bijvoorbeeld in het geval van geheugenproblemen (dissociatieve amnesie) of tonische immobiliteit (wanneer er geen actie meer kan worden ondernomen) (Spiegel & Cardena 1991). Er zijn verschillende manieren om de mate van dissociatie te meten. Om dissociatie als eigenschap te meten worden bijvoorbeeld de *Dissociative Experience Scale* (DES; Boon & Draijer 1995) en de *Dissociative Questionnaire* (DIS-Q) (Van der Linden e.a. 1992) vaak gebruikt. Deze twee vragenlijsten zijn gevalideerd in zowel klinische als niet-klinische groepen. Om een diagnose te stellen is de *Structural Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders* geschikt (SCID-D; Steinberg 1994). De *Dissociation Stress Scale* (DSS) wordt gebruikt om acute symptomen te meten (Ludäscher e.a. 2010). We bespreken een aantal studies naar het verband tussen deze maten van dissociatie en veranderingen in specifieke hersengebieden.

Etiologie van pathologische dissociatie

Afhankelijk van genetische, neurobiologische en cognitieve disposities kan traumatische stress een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van dissociatie (Van der Kolk & van der Hart 1989; Van der Hart e.a. 2004; 2008; Lensvelt-Mulders e.a. 2008; Lanius e.a. 2010; Schauer & Elbert 2010). Signalen van gevaar roepen doorgaans eerst een oriëntatiereactie op. Dit gaat gepaard met een toename van activiteit van het sympathische systeem (hartslag en bloeddruk) om het organisme voor te bereiden op actieve verdediging, zoals vechten of vluchten. Als het organisme niet kan vechten of vluchten, kan de passieve verdedi-

gingsmodus het over nemen, wat gepaard kan gaan met een toename in parasymphatische activiteit. Passieve verdedigingsreacties zoals tonische immobiliteit kunnen het risico van schade verkleinen (Schauer & Elbert 2010; Hagens e.a. 2014).

In een dissociatieve toestand kunnen traumatische situaties als een onwerkelijke, filmachtige scène worden ervaren, alsof van een afstand bekeken. Sensorische aspecten van een gebeurtenis kunnen op een vervormde manier worden waargenomen. Op deze manier kan de menselijke geest zich tijdelijk onttrekken aan een onacceptabele realiteit, bijvoorbeeld door een demping (onderdrukking) van emoties en een innerlijke afstand te creëren tot intense emotionele gebeurtenissen en herinneringen (Frewen & Lanius 2006). Om deze reden wordt dissociatie doorgaans gezien als een strategie (afweermecanisme) om trauma-gerelateerde stress te moduleren (Sierra & Berrios 1998; Van der Hart e.a. 2004, 2008; Reinders e.a. 2006; Lanius e.a. 2010). Zelfs jaren later kan dissociatie optreden en een manier zijn om te voorkomen dat mensen zich een gebeurtenis herinneren.

Dit gaat, zoals al genoemd, vaak ten koste van informatieverwerking, met name van het geheugen, wat in extreme gevallen kan leiden tot psychogene amnesie (Spiegel & Cardena 1991). De geheugenproblemen tijdens dissociatie kunnen ook interfereren met de ontwikkeling en beleving van identiteit (Conway & Pleydell-Pearce 2000). Belangrijke kenmerken van een stressvolle gebeurtenis kunnen later ook opnieuw naar boven komen als ongewenste impliciete flashbackherinneringen, waardoor het risico op posttraumatische stresssymptomen (PTSS) toeneemt (Ehlers & Clark 2000; van der Hart e.a. 2008).

De relatie tussen dissociatie en PTSS is ook afhankelijk van het type/de ernst van de traumatisering, de duur van de dissociatie tijdens het trauma, persoonlijkheidskenmerken, mate van depressie en algemene neiging tot dissociatie (Candel & Merckelbach 2004; Lensvelt-Mulders e.a. 2008; Van der Hart e.a. 2008).

Neurobiologische modellen van dissociatie

Momenteel is nog onduidelijk wat er precies in het brein gebeurt wanneer iemand dissocieert, en of specifieke dissociatieve verschijnselen, zoals dissociatieve amnesie of derealisatie, gepaard gaan met specifieke neurale processen. Beeldvormend onderzoek, zoals functionele magnetische resonantie-imaging (fMRI), kan worden gebruikt om veranderingen en verschillen in gesynchroniseerde signaalschommelingen van de *blood-oxygenation level-dependent* (BOLD)-respons te meten wanneer iemand in een dissociatieve toestand verkeert.

De neurale mechanismen van dissociatie bij patiënten met een BPS zijn nagenoeg nog onbekend, maar beeldvormend

onderzoek bij patiënten met PTSS, depersonalisatiestoornis of dissociatieve identiteitsstoornis heeft al wel belangrijke inzichten verschaft in de hersennetwerken die betrokken zijn bij dissociatie bij deze patiënten (zie Krause-Utz e.a. 2017). Er is reden om aan te nemen dat vergelijkbare processen ook een rol spelen bij patiënten met BPS en dissociatieve verschijnselen. We beschrijven de prominentste neurobiologische modellen om op basis hiervan de resultaten te bespreken van het beeldvormende onderzoek naar dissociatie bij BPS.

CORTICO-LIMBIC-DISCONNECTION MODEL

In 1998 stelden Sierra en Berrios dat een 'loskoppeling' van corticolimbische hersengebieden ten grondslag ligt aan symptomen van depersonalisatiestoornis. Depersonalisatie is een gevoel zichzelf te ervaren als onwerkelijk of onecht. Volgens het *cortico-limbic-disconnection model* dempt verhoogde activiteit in gebieden die betrokken zijn bij cognitieve controle en arousalmodulatie (mediale prefrontale schors (mPFC) en dorsolaterale prefrontale cortex (dlPFC)), zowel direct als indirect (bijvoorbeeld via de ACC), activiteit in de amygdala. De amygdala is cruciaal voor het initiëren van stress en angstreacties.

Naast de genoemde corticolimbische gebieden lijken de hippocampus, posterieure cingulate cortex (PCC), superieure temporale gyrus, temporopariëtale junctie, precuneus, gyrus angularis, frontopolaire cortex en inferieure pariëtale kwab relevant te zijn bij depersonalisatie. Deze hersengebieden maken deel uit van het *default mode network*, dat betrokken is bij het reguleren van interne processen, zoals het ophalen van autobiografische herinneringen, dagdromen, piekeren en mentaliseren (Buckner e.a. 2008; Menon 2011). Veranderingen in dit netwerk kunnen ten grondslag liggen aan veranderingen in zelfreferentiële perceptie en verwerking, zoals in het geval van depersonalisatie (Simeon e.a. 2000; Phillips & Sierra 2003).

OVERMATIGE DEMPING VAN EMOTIES

Een ander model dat ook verwijst naar veranderingen in corticolimbische hersengebieden is gebaseerd op onderzoek onder patiënten met PTSS: het dissociatieve subtype, dat een aantal jaar geleden is geïntroduceerd in de DSM-5 (APA 2013). Zoals voorgesteld door Lanius en collega's (2010) worden patiënten met PTSS van het dissociatieve subtype, in tegenstelling tot patiënten met herbelevings-symptomen, bijvoorbeeld traumatische flashbacks, gekenmerkt door verhoogde activiteit in frontale hersengebieden (ACC, PCC en mPFC), verlaagde limbische activiteit (amygdala en insula) en verhoogde activiteit in middelste temporale gyrus, precuneus, inferieure frontale gyrus en occipitale gebieden. Dit kan ten grondslag liggen aan een toename van zelfcontrole (arousalmodulatie en demping

van emoties) en sensorische filtering (Lanius e.a. 2010). Ten slotte lijkt de thalamus ook een belangrijke rol te spelen in dissociatieve bewustzijnstoestanden (Krystal e.a. 1998). De thalamus functioneert als een sensorisch filter, faciliteert of remt informatie naar corticolimbische gebieden en kan daardoor bijdragen aan dissociatieve processen (Lanius e.a. 2010). Momenteel is nog onduidelijk of afwijkende frontolimbische activiteit specifiek is voor PTSS of een onderdeel is van meerdere stoornissen, zoals BPS.

Neuro-imagingonderzoek bij BPS

Stressgerelateerde dissociatie is een klinisch kenmerk van BPS en komt voor bij 75-80% van de patiënten. In tegenstelling tot onderzoek naar PTSS is er maar weinig onderzoek naar dissociatie bij BPS gedaan en is er geen specifiek dissociatief subtype voor BPS in de DSM-5. Onderzoek naar de hersenprocessen die betrokken zijn bij dissociatieve verschijnselen van patiënten is nog schaars en overzichtsartikelen over dit onderwerp ontbreken grotendeels. Daarom is het doel van dit artikel om een specifiek overzicht te geven van het beeldvormende onderzoek naar de neurale correlaten van dissociatie bij patiënten met BPS.

Het meeste onderzoek bestaat uit studies waarin men de samenhang heeft onderzocht tussen *acute* (spontane) dissociatieve symptomen en veranderingen in specifieke hersengebieden of netwerken, zonder specifiek op de invloed van dissociatie te focussen. Spontane dissociatie komt regelmatig voor bij mensen in de scanner, zeker bij mensen die van nature makkelijk dissociëren. Zoals bij patiënten met BPS, omdat ze in het donker liggen, en het gevoel van ruimte en tijd zo makkelijk vervaagt.

Slechts in enkele studies onder patiënten met BPS onderzocht men het verband tussen dissociatie en functionele connectiviteit tijdens rust. Functionele connectiviteit tussen twee hersengebieden is gedefinieerd als de mate van samenhang tussen patronen van hersenactiviteit tussen verschillende hersengebieden. Acute dissociatie (DSS-scores) voorspelt functionele connectiviteit in de insula en precuneus (Wolf e.a. 2011). Krause-Utz e.a. (2014b) vonden dat de mate van *trait* dissociatie gepaard ging met veranderde functionele connectiviteit van de amygdala met hersengebieden die een rol spelen bij de emotionele en visuele verwerking (default-modenetwerk, *saliencen*etwerk en amygdalenetwerk) bij patiënten met BPS tijdens rust.

Meer fMRI-onderzoek met grotere steekproeven en klinische controlegroepen is nodig om de exacte mechanismen te begrijpen die betrokken zijn bij (het reguleren van) dissociatieve verschijnselen. Om meer inzicht te krijgen zouden in de toekomst onderzoekers bij BPS functionele connectiviteit vóór en na uitgelokte dissociatie of thera-

peutische interventies moeten meten (Krause-Utz & Schmahl 2016).

In een aantal studies onderzocht men de samenhang tussen dissociatie en veranderingen in BOLD-responsen terwijl patiënten naar aversieve emotionele beelden keken (*taakgebaseerde fMRI*). Hazlett e.a. (2012) vonden een negatieve samenhang tussen de mate van dissociatie en amygdala-activiteit tijdens herhaaldelijk gepresenteerde (versus nieuwe) onplezierige beelden, onder zowel patiënten met BPS als patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis. In overeenstemming hiermee vonden Krause-Utz e.a. (2012) verhoogde amygdala-activiteit in reactie op negatieve beelden, gepresenteerd als afleidende foto's tijdens een werkgeheugentaak (EWMt) bij patiënten met BPS. Bovendien was er minder amygdala-activiteit naarmate patiënten meer dissocieerden tijdens het kijken naar de emotionele foto's.

Aanvullende analyses lieten zien dat de mate van zelfgerapporteerde dissociatie ook samenhang met veranderingen in de functionele connectiviteit van de amygdala (Krause-Utz e.a. 2014a). Bij patiënten met BPS die tijdens emotionele distractie dissocieerden, was er een sterkere samenhang tussen activiteit in de amygdala en hersengebieden die een rol spelen bij emotieregulatie, controle van bewegingen, introspectie (ACC en insula) en het filteren van sensorische informatie (thalamus). Deze veranderingen in neurale activatie zouden ook een rol kunnen spelen bij de specifieke, andere informatieverwerking van bijvoorbeeld emoties of de omgeving in een dissociatieve toestand.

In een andere studie ging dissociatie gepaard met een signaalafname van het default-modenetwerk bij hittepijntoediening bij patiënten met BPS en zelfbeschadigend gedrag (Kluetsch e.a. 2012). Bij patiënten met frequente dissociatieve ervaringen kunnen veranderingen in dit netwerk samenhangen met een andere verwerking van pijn, waardoor deze aanvoelt als minder aversief of relevant voor zichzelf.

'Script-driven imagery'-studies

De eerdergenoemde studies waren gebaseerd op de mate van spontane dissociatie. Voor zover ons bekend zijn er tot nu toe slechts drie fMRI-studies naar BPS waarbij men *script-driven imagery* heeft gebruikt om het effect van experimenteel geïnduceerde dissociatie op neurale processen bij BPS te onderzoeken (Ludascher e.a. 2010; Winter e.a. 2015; Krause-Utz e.a. 2018).

Bij studies met gebruik van *script-driven imagery* (*script*-gebaseerd voorstellingsvermogen) lokt men een dissociatieve toestand uit aan de hand van autobiografische herinneringen (situatie met dissociatieve ervaring). Hierbij wordt ter voorbereiding een autobiografische herinnering

van een situatie uit het dagelijks leven waarin dissociatie werd ervaren (dissociatiescript) uitgewerkt, die vervolgens in de fMRI-scanner wordt gepresenteerd. De deelnemers krijgen de opdracht de specifieke situatie in het script zich zo levendig mogelijk te herinneren.

In een pilotstudie onderzochten Ludäscher e.a. (2010) zelfgerapporteerde acute dissociatie en veranderingen in BOLD-responsen bij patiënten met BPS die naar een dissociatiescript of een neutraal script luisterden. Het luisteren naar het dissociatiescript bleek inderdaad te zorgen voor een toename van zelfgerapporteerde dissociatie, terwijl patiënten die naar het dissociatiescript luisterden een verhoogde frontale activiteit (inferieure frontale gyrus en ACC) en verlaagde temporale-limbische activiteit (parahippocampale gyrus) vertoonden. De resultaten van deze studie leverden het eerste bewijs voor verhoogde frontale activiteit en verminderde temporale-limbische activiteit tijdens acute dissociatie bij BPS.

In een vervolgstudie onderzochten Winter e.a. (2015) de invloed van uitgelokte dissociatie op het maken van fouten, reactietijden en hersenactiviteit tijdens de *emotional Stroop task* (EST). In de EST worden neutrale of emotionele woorden in verschillende kleuren gepresenteerd. Deelnemers krijgen de opdracht om de kleur van elk woord zo snel en accuraat mogelijk te benoemen. Voordat ze de EST uitvoerden, luisterden patiënten met BPS naar een dissociatiescript. Deze patiënten hadden meer fouten en langere reactietijd bij het lezen van negatieve versus neutrale woorden dan patiënten met BPS en een controlegroep zonder BPS die naar neutrale scripts luisterden. Dit lijkt te duiden op een verminderde interferentieremming tijdens de EST. Na dissociatie-inductie vertoonden patiënten ook verhoogde activiteit in de inferieure frontale gyrus en verlaagde activiteit in de fusiforme gyrus, inferieure pariëtale en temporale cortices.

Krause-Utz e.a. (2018) pasten script-driven imagery toe om de invloed van dissociatie te onderzoeken op de prestatie tijdens de eerdergenoemde emotionele werkgeheugentaak (*EWMT*). Na dissociatie-inductie gaven patiënten met BPS meer onjuiste antwoorden bij de *EWMT* dan patiënten met BPS zonder dissociatie en dan vrouwen zonder BPS (neutrale scripts). Verder vertoonden patiënten met dissociatie een deactivatie van amygdala en verlaagde activiteit in cuneus, linguale gyrus en PCC tijdens het kijken naar de emotionele afleidende foto's. Bovendien vertoonden patiënten met BPS na dissociatie-inductie een sterkere koppeling tussen de amygdala en de inferieure pariëtale kwab en middelste/superieure temporale gyrus, en tegelijkertijd een verminderde functionele connectiviteit tussen amygdala en fusiforme gyrus dan de twee andere groepen. Dit kan duiden op een andere *gating* (d.w.z. selecteren en filteren van informatie van de zintuigen naar de hersen-

schors) en op pogingen om emoties te reguleren (Lanius e.a. 2010).

Discussie

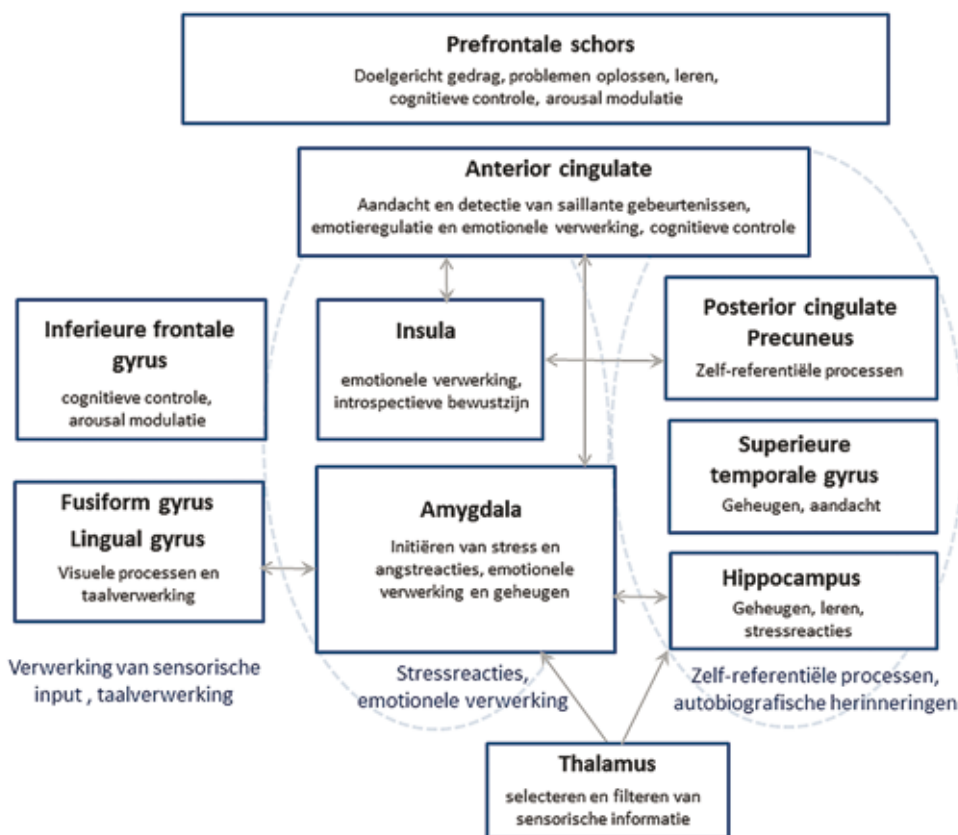
Wanneer we de bevindingen samenvatten, blijken dissociatieve symptomen bij BPS samen te hangen met verminderde amygdala-activatie en verstoorde interactie tussen hersennetwerken die betrokken zijn bij 1. arousalmodulatie (bijv. amygdala, insula, mPFC en dlPFC); 2. selecteren en filteren van sensorische informatie (bijv. thalamus); 3. visuele processen en taalverwerking (bijv. cuneus, gyrus lingualis en fusiforme gyrus); 4. lichaamsbeweging, aandacht en zelfreferentiële processen (bijv. ACC, PCC, inferieure frontale gyrus, insula, inferieure/superieure temporale gyrus en inferieure pariëtale kwab) (zie **FIGUUR 1**).

Deze bevindingen sluiten goed aan bij modellen gebaseerd op andere patiëntengroepen, zoals PTSS, waarbij dissociatie als een zelfbeschermende strategie wordt gezien (Sierra & Berrios 1998; Lanius e.a. 2010). Stressgerelateerde dissociatie bij BPS kan een vorm van overmatige demping (onderdrukking) van emoties zijn, vooral bij patiënten met een geschiedenis van ernstig trauma, zoals gesuggereerd door onderzoek bij PTSS. Neuro-imagingonderzoek naar dissociatie bij BPS kan dus gevolgen hebben voor neurobiologische modellen van BPS, waarbij men amygdalahyperactiviteit momenteel als een hoofdkenmerk beschouwt (zie Krause-Utz e.a. 2014c; Van Zutphen e.a. 2015).

Dissociatieve reacties op stressvolle situaties kunnen helpen om met overweldigende emotionele ervaringen om te gaan (bijvoorbeeld onderdrukking van emotie), maar kunnen tegelijkertijd informatieverwerking negatief beïnvloeden. Dit kunnen processen zijn die van essentieel belang zijn voor het leren, problemen oplossen en doelgericht gedrag. Dissociatieve symptomen lijken de behandeluitkomst bij BPS te belemmeren, mogelijk omdat ze interfereren met emotioneel leren en geheugen, zoals gewening tijdens exposure (Spitzer e.a. 2007; Kleindienst e.a. 2011, 2016; Arntz e.a. 2015). Het verminderen van dissociatieve symptomen in situaties waarin deze reacties disfunctioneel zijn, kan daarom bijdragen aan een beter psychosociaal en cognitief functioneren.

Neuro-imagingonderzoek voor en na de behandeling zou nuttig kunnen zijn bij het identificeren van neurale processen die betrokken zijn bij dissociatie (Paret e.a. 2016; Nicholson e.a. 2017b). Er zijn wat eerste bewijzen dat dissociatie minder wordt na een neurofeedbacktraining gericht op de amygdala tijdens bekijken van aversieve afbeeldingen (Paret e.a. 2016). Maar er is meer onderzoek nodig om hersengebieden te identificeren die mogelijke doelen kunnen zijn voor neurofeedback om dissociatieve verschijnselen te verminderen (Nicholson e.a. 2017b). De combinatie van script-driven imagery met neurofeedback-

FIGUUR 1 Schematisch overzicht van hersengebieden en functies die betrokken zijn bij dissociatieve symptomen bij borderlinepersoonlijkheidsstoornis (BPS): arousalmodulatie (bijv. amygdala, insula en prefrontale schors); selecteren en filteren van sensorische informatie (bijv. thalamus); visuele processen en taalverwerking (bijv. cuneus, gyrus lingualis en fusiforme gyrus); lichaamsbeweging, aandacht en zelfreferentiële processen (bijv. anterieure en posterieure cingulate cortex, inferieure frontale gyrus, insula, inferieure/superieure temporale gyrus en inferieure pariëtale kwab)



training kan een nuttige stap in deze richting zijn. Preciezer onderscheid tussen dissociatieve symptomen moet verduidelijken of neurale veranderingen gerelateerd zijn aan specifieke kenmerken (verstoring in tijd, gedachte, lichaam en emoties).

Beperkingen

Verschillen in neuro-imagingtechnieken en steekproefkenmerken (geslacht, comorbiditeit en medicatiestatus etc.) beperken de interpretatie van de beschreven resultaten. De comorbiditeit tussen BPS en andere stoornissen waarbij dissociatieve verschijnselen voorkomen, zoals PTSS, is hoog (Korzekwa e.a. 2009; Laddis e.a. 2017). Toch waren er slechts in enkele onderzoeken klinische controlegroepen. Omdat deze stoornissen niet alleen overlappen wat betreft symptomen, maar ook etiologische factoren (bijv. traumageschiedenis) gemeen hebben, is meer onderzoek met klinische controlegroepen en getraumatiseerde

personen die geen stoornis hebben gekregen nodig om stoornisspecifieke processen te onderscheiden van transdiagnostische processen.

Ook is onduidelijk of stressgerelateerde dissociatie bij BPS vooral emotieregulatie is, zoals gesuggereerd door onderzoek bij PTSS. Longitudinale studies en neuro-imagingtechnieken zoals *dynamic causal modeling* (DCM) kunnen helpen om meer inzicht te krijgen: DCM kan worden gebruikt voor het testen van specifieke modelaannames, bijvoorbeeld demping van emotie door prefrontale gebieden (Nicholson e.a. 2017a). Met het oog op de terechte algemene bezorgdheid over de robuustheid en reproduceerbaarheid van resultaten van fMRI-onderzoek zijn ook mega-analyses nodig om robuuste resultaten van fout-positieve bevindingen te onderscheiden. Bovendien zijn studies met grotere datasets nodig om bestaande resultaten te repliceren (Nichols e.a. 2017).

Conclusie

Samengevat lijken dissociatieve symptomen invloed te hebben op het cognitief-affectief functioneren in BPS. Hoewel de precieze neurale mechanismen van dissociatie nog onduidelijk zijn, is er bewijs voor verlaagde limbische activiteit (amygdala en superieure temporale gyrus), verhoogde frontale activiteit (inferieure frontale gyrus en dlPFC), en verstoorde interacties tussen deze hersengebieden bij BPS. Daarom is het belangrijk dat aandacht wordt besteed aan deze symptomen, zelfs als dit niet de primaire focus heeft van het onderzoek of de behandeling.

NOOT

1 Dit artikel is deels gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur 'The influence of dissociation on emotional distractibility in borderline personality disorder: a neuro-imaging approach' (Leiden 2017) met promotors prof. dr. B.M. Elzinga en prof. dr. P.H. Spinhoven.

 Mardet van Gennip gaf kritisch commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

LITERATUUR

- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Arntz A, Stupar-Rutenfrans S, Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P. Prediction of treatment discontinuation and recovery from borderline personality disorder: results from an RCT comparing schema therapy and transference focused psychotherapy. *Behav Res Ther* 2015; 74: 60-71.
- Boon S, Draijer N. Screening en diagnostiek van dissociatieve stoornissen. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1995.
- Buckner RL, Andrews-Hanna, JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
- Candel I, Merckelbach H. Peritraumatic dissociation as a predictor of post-traumatic stress disorder: a critical review. *Compr Psychiatry* 2004; 45: 44-50.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 2000; 107: 261-88.
- Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending Linehan's theory. *Psychol Bull* 2009; 135: 495-510.
- Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000; 38: 319-45.
- Emmelkamp PMG, Kamphuis JH. Personality disorders. New York: Psychology Press; 2007.
- Frewen PA, Lanius RA. Neurobiology of dissociation: unity and disunity in mind-body-brain. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 113-28.
- Hageñaars MA, Oitzl M, Roelofs K. Updating freeze: aligning animal and human research. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 165-76.
- Hart O van der, Nijenhuis E, Steele K, Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38: 906-14.
- Hart O van der, van Ochten JM, van Son MJ, Steele K, Lensvelt-Mulders G. Relations among peritraumatic dissociation and posttraumatic stress: a critical review. *J Trauma Dissociation* 2008; 9: 481-505.
- Hazlett EA, Zhang J, New AS, Zelmanova Y, Goldstein KE, Haznedar MM, e.a. Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 448-56.
- Kleindienst N, Limberger MF, Ebner-Priemer UW, Keibel-Mauchnik J, Dyer A, Berger M, e.a. Dissociation predicts poor response to dialectical behavioral therapy in female patients with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2011; 25: 432-47.
- Kleindienst N, Priebe K, Görg N, Dyer A, Steil R, Lyssenko L, e.a. State dissociation moderates response to dialectical behavior therapy for posttraumatic stress disorder in women with and without borderline personality disorder. *Eur J Psychotraumatol* 2016; 7: 30375.
- Kluetsch RC, Schmahl C, Niedtfeld I, Densmore M, Calhoun VD, Daniels J, e.a. Alterations in default mode network connectivity during pain processing in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 993-1002.
- Kolk BA van der, van der Hart O, Pierre Janet and the breakdown of adaptation in psychological trauma. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1530-40.
- Korzekwa MI, Dell PF, Links PS, Thabane L, Fougere P. Dissociation in borderline personality disorder: a detailed look. *J Trauma Dissociation* 2009; 10: 346-67.
- Krause-Utz A, Elzinga BM, Oei NY, Paret C, Niedtfeld I, Spinhoven P, e.a. Amygdala and dorsal anterior cingulate connectivity during an emotional working memory task in borderline personality disorder patients with interpersonal trauma history. *Front Hum Neurosci* 2014a; 8: 848.
- Krause-Utz A, Frost R, Winter D, Elzinga B. Dissociation and alterations in brain function and structure: implications for borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 1-22.
- Krause-Utz A, Oei NY, Niedtfeld I, Bohus M, Spinhoven P, Schmahl C, e.a. Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2012; 42: 2181-92.
- Krause-Utz A, Schmahl C. A more global look at altered neural structure and resting-state function in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 76-7.

- Krause-Utz A, Veer IM, Rombouts SARB, Bohus M, Schmahl C, Elzinga BM. Amygdala and anterior cingulate resting-state functional connectivity in borderline personality disorder patients with a history of interpersonal trauma. *Psychol Med* 2014b; 44: 2889-901.
- Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2014c; 16: 438.
- Krause-Utz A, Winter D, Schriener F, Chiu CD, Lis S, Spinhoven P, e.a. Reduced amygdala reactivity and impaired working memory during dissociation in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 401-15.
- Krystal JH, Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. The emerging neurobiology of dissociation: implications for treatment of posttraumatic stress disorder. In: Bremner JD, Marmar CR, red. *Trauma, memory and dissociation*. Washington: American Psychiatric Press; 1998. p. 321-63.
- Laddis A, Dell PF, Korzekwa M. Comparing the symptoms and mechanisms of 'dissociation' in dissociative identity disorder and borderline personality disorder. *J Trauma Dissociation* 2017; 18: 139-73.
- Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, e.a. Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 640-7.
- Lensvelt-Mulders G, van der Hart O, van Ochten JM, van Son MJ, Steele K, Breeman L. Relations among peritraumatic dissociation and posttraumatic stress: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 1138-51.
- Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; 364: 453-61.
- Ludascher P, Valerius G, Stiglmayr C, Mauchnik J, Lanius RA, Bohus M, e.a. Pain sensitivity and neural processing during dissociative states in patients with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 177-84.
- Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 483-506.
- Nichols TE, Das S, Eickhoff SB, Evans AC, Glatard T, Hanke M, e.a. Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI. *Nat Neurosci* 2017; 20: 299-303.
- Nicholson AA, Friston KJ, Zeidman P, Harricharan S, McKinnon MC, Densmore M, e.a. Dynamic causal modeling in PTSD and its dissociative subtype: Bottom-up versus top-down processing within fear and emotion regulation circuitry. *Hum Brain Mapp* 2017a; 38: 5551-61.
- Nicholson AA, Rabellino D, Densmore M, Frewen PA, Paret C, Kluetsch R, e.a. The neurobiology of emotion regulation in posttraumatic stress disorder: Amygdala downregulation via real-time fMRI neurofeedback. *Hum Brain Mapp* 2017b; 38: 541-60.
- Paret C, Kluetsch R, Zaehringer J, Ruf M, Demirakca T, Bohus M, e.a. Alterations of amygdala-prefrontal connectivity with real-time fMRI neurofeedback in BPD patients. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11: 952-60.
- Phillips ML, Sierra M. Depersonalization disorder: a functional neuroanatomical perspective. *Stress* 2003; 6: 157-65.
- Reinders AA, Nijenhuis ER, Quak J, Korf J, Haaksma J, Paans AM, e.a. Psychobiological characteristics of dissociative identity disorder: a symptom provocation study. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 730-40.
- Schauer M, Elbert T. Dissociation following traumatic stress: Etiology and treatment. *Journal of Psychology* 2010; 218: 109-27.
- Sierra M, Berrios GE. Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 898-908.
- Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Hollander E, Buchsbaum MS. Feeling unreal: a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1782-8.
- Spiegel D, Cardena E. Disintegrated experience: the dissociative disorders revisited. *Journal of abnormal psychology* 1991; 100: 366-78.
- Spiegel D, Loewenstein RJ, Lewis-Fernandez R, Sar V, Simeon D, Vermetten E, e.a. Dissociative disorders in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011; 28: E17-45.
- Spitzer C, Barnow S, Freyberger HJ, Grabe HJ. Dissociation predicts symptom-related treatment outcome in short-term inpatient psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 682-7.
- Steinberg M. *Interviewers Guide to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders*. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
- Vanderlinden J, Van Dyck R, Vertommen H, Vandereycken W. De Dissociation Questionnaire: Ontwikkeling en karakteristieken van een dissociatievragenlijst. *Nederlands Tijdschrift voor de Psychologie* 1992; 47: 134-47.
- Vermetten E, Spiegel D. Trauma and dissociation: implications for borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 434.
- Winter D, Krause-Utz A, Lis S, Chiu CD, Lanius RA, Schriener F, e.a. Dissociation in borderline personality disorder: Disturbed cognitive and emotional inhibition and its neural correlates. *Psychiatry Res* 2015; 233: 339-51.
- Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Thomann PA, Bientreue SD, e.a. Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 402-11.
- Zutphen L van, Siep N, Jacob GA, Goebel R, Arntz A. Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 51: 64-76.

SUMMARY

Neural mechanisms of dissociation: implication for borderline personality disorder

A.D. KRAUSE-UTZ, B.M. ELZINGA

- BACKGROUND** Dissociation is a prevalent symptom in borderline personality disorder (BPD), which can have detrimental effects on everyday functioning and treatment. Until now, little is known about the brain networks implicated in dissociation in BPD. Research on dissociative disorders and posttraumatic stress disorder found alterations in networks implicated in cognitive control and arousal modulation. However, it is unknown whether these alterations are also affected in BPD.
- AIM** To provide an overview of the definitions, neurobiological models, and neuroimaging research on dissociation in BPD.
- METHOD** Review of the literature.
- RESULTS** During dissociation in BPD, there is evidence for an altered recruitment and interplay of brain regions implicated in the regulation of stress responses and emotions, attention, memory, and self-referential processing (amygdala, anterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus, medial prefrontal cortex, superior temporal gyrus, and inferior parietal lobule).
- CONCLUSION** Dissociation is associated with alterations in brain networks that regulate affect-cognitive processing in BPD. Given the substantial impact of dissociation on treatment and neural processing, dissociative symptoms should be taken into account in future research and treatment of BPD, even if they are not the primary focus.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)4, 267-275

KEY WORDS borderline personality disorder, depersonalisation, dissociation, neuroimaging, trauma