

University of Groningen

Electrically induced neuroplasticity

Nuninga, Jasper

DOI:
[10.33612/diss.149053115](https://doi.org/10.33612/diss.149053115)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Nuninga, J. (2021). *Electrically induced neuroplasticity: Exploring the effects of electroconvulsive therapy for depression using high field MRI*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.149053115>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDIX

Nederlandse samenvatting

Propositions

Dankwoord

List of publications

Curriculum vitae

PROPOSITIONS

- While ECT has a negative short-term impact on cognition, on the long-term these effects will, on average, subside.
- Disentangling the epiphenomenal effects of ECT from those that are required to establish the antidepressant response is a necessary next step in depression research.
- Understanding the mechanism of ECT enables the development of better tolerable therapies with similar high efficacy.
- Results show that electroconvulsive therapy stimulates plasticity in the brain.
- Future work should focus on elucidating the timeline of volume increases, diffusivity changes, mood improvements and cognitive/memory impairment to assess causality in the effects of ECT.
- Neurogenic effects of ECT appear to be limited to the dentate gyrus of the hippocampus.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Electroconvulsiotherapie (ECT) is een behandeling voor (ernstige) depressie. Bij ECT wordt er (vaak 2 keer per week) stroom toegediend aan het brein via op de schedel geplaatste elektroden zodat er een convulsie ontstaat die lijkt op een epileptische aanval.

De therapie is zeer effectief bij ernstige depressie (UK ECT Review Group, 2003), al blijft het werkingsmechanisme onduidelijk. Daarnaast kan ECT cognitieve bijwerkingen als gevolg hebben. Dit proefschrift is een bundeling van studies naar de cognitieve bijwerkingen van ECT en de effecten van ECT op het brein. Hieronder volgt een korte samenvatting van hoofdstukken twee tot en met zes, gevolgd door een algemene discussie en conclusie.

COGNITIE

In hoofdstuk 2 wordt een onderzoek gepresenteerd naar de effecten van bilaterale (electroden aan weerszijden van het hoofd) ECT op verschillende aspecten van het cognitieve vermogen van patiënten met een (zware) depressie. De hoofdbevinding is dat ECT op de korte termijn (na 5 weken) bijwerkingen gaf, maar dat deze bijwerking op de lange termijn (na 6 maanden) verdwenen waren.

Kijkend naar de verschillende cognitieve domeinen, bleek dat ECT op de korte termijn een significant negatief effect had op het verbale leer- en geheugenvermogen, en op een woordproductietest. Bij het visuospatiële vermogen van de participanten werd een kleine verbetering gevonden op de lange termijn. De effecten op het cognitieve vermogen werden niet verklaard door een verandering in de depressiescores. De resultaten gevonden in deze studie hebben betrekking op gemiddelde scores in de groep. Op individueel niveau lieten vijf patiënten een verslechtering zien in verbaal geheugen ten opzichte van het begin van de studie. Voor de woordproductietest waren dit er twee, drie voor visuele aandacht, en twee voor visuele flexibiliteit.

Het hebben van een depressieve stoornis is geassocieerd met een verminderd cognitief vermogen (Semkovska et al., 2019). Ondanks dat in deze studie ECT de depressie verlichtte, werden er op de lange termijn geen duidelijke verbeteringen gevonden in cognitieve vermogen. Hierdoor is een eventueel verborgen effect van ECT op cognitie niet geheel uit te sluiten.

GYRUS DENTATUS

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat ECT neurogenese (het toevoegen van nieuwe neuronen) stimuleert in de gyrus dentatus (DG) van de hippocampus (Madsen et al., 2000; Perera et al., 2007). Uit studies met mensen blijkt dat de hippocampus in volume toeneemt (Takamiya et al., 2018). Of deze toename exclusief gedreven wordt door de gyrus dentatus (wat zou wijzen op neurogenese) of dat andere subvelden van de hippocampus ook bijdragen aan deze toename in volume (wat zou wijzen op een ander mechanisme), werd in hoofdstuk 3 onderzocht. De resultaten laten zien dat, na de ECT behandeling, de DG bilateraal toenam in volume. Deze toename

A

in volume hing samen met de afname in depressiescores (binnen personen), en het volume van de gyrus dentatus op baseline had een voorspellende waarde voor het antidepressieve effect van ECT. In de andere subvelden en in de controlegroep werd geen volumetoename gevonden. Deze resultaten suggereren dat neurogenese een rol heeft bij de volumetoename van de hippocampus door ECT. Echter, dat andere plastische processen zoals angiogenese (het vormen van nieuwe bloedvaten) en synaptogenese (het vormen van nieuwe synapsen) of schadelijke processen zoals oedeemvorming (ophoping van vocht) ook bijdragen, is niet uit te sluiten. Of dit het geval is wordt in hoofdstuk 5 verder onderzocht.

EEN COLLECTIE AAN BRIEVEN

In hoofdstuk 4 worden twee brieven gepresenteerd die de bevindingen in hoofdstuk 3 in een bredere context zetten. De eerste brief gaat over de vraag of de bevindingen uit hoofdstuk 3 gerepliceerd kunnen worden in een onafhankelijke steekproef op een conventionele 3T MRI scanner. Om deze vraag te beantwoorden hebben we samengewerkt met een groep van de Keio Universiteit, te Japan. In een her-analyse waarin we de methode uit hoofdstuk 3 toepasten op de data uit Japan, bleek de volume toename in de gyrus dentatus (en alleen de gyrus dentatus) ook samen te hangen met het verminderen van de depressieve symptomen.

De tweede brief is een antwoord op een commentaar geschreven door Koch en collega's (Koch, Morey, & Roelofs, 2019). Koch et al., opperen de mogelijkheid dat neurogenese een grote rol speelt in een variëteit aan stress-gerelateerde stoornissen. Met betrekking tot onze studie (hoofdstuk 3) stellen zij de vraag of het gemiddelde volume van de gyrus dentatus aan het begin van de studie verschilt tussen patiënten en controles. In een her-analyse vonden we geen statistisch significant verschil in gyrus dentatus volume tussen patiënten en controles. Daarnaast suggereren zij dat een eventuele associatie tussen het volume van de gyrus dentatus en de ernst van de depressie aan het begin van de studie een verklaring zou kunnen zijn voor de voorspellende waarde van de gyrus dentatus (zie hoofdstuk 3). Wij vonden geen associatie tussen het volume en de ernst van de depressie. Verder, wanneer we de ernst van de depressie aan het begin van de studie meenemen in het model, veranderen de resultaten niet.

PLASTICITEIT, PERFUSIE EN OEDEEM

In hoofdstuk 5, werd gekeken naar processen die mogelijk kunnen bijdragen aan de volume verandering van de gyrus dentatus. Naast neurogenese, kunnen namelijk ook andere neuroplastische processen zoals synaptogenese of oedeemvorming bijdragen aan de volume vergroting in de hippocampus. In deze studie keken we naar het verschil in diffusie en perfusie in de hippocampus voor en na ECT. We maakten gebruik van de mean diffusivity (MD; gemiddelde diffusiviteit) berekent op diffusion-weighted imaging (DWI) data om naar oedeemvorming en plasticiteit te kijken. Om naar perfusie te kijken, maakten we gebruik van de perfusie fractie f , en D^* met behulp van intravoxel incoherent motion (IVIM) en arterial spin labelling (ASL). Het IVIM model meet de perfusie van de hippocampus op basis van DWI data. De

hypothese luidde als volgt: als vasogene oedeemvorming bijdraagt aan de volume toename na ECT dan zal de MD stijgen, maar de MD zal dalen als neuroplasticiteit bijdraagt aan dit effect. Verder, als ECT angiogenese bewerkstelligt, dan zullen de perfusie parameters geschat vanuit het IVIM model en de ASL data stijgen.

De resultaten laten een daling van de MD na ECT zien in de linker en rechter hippocampus. Verder daalde de perfusie fractie f in de linker hippocampus. Deze resultaten suggereren dat ECT niet is geassocieerd met vasogene oedeemvorming, maar mogelijk wel met neuroplastische effecten.

VORMVERANDERINGEN VAN HET LATERALE VENTRIKEL

Naast de gyrus dentatus (zie hoofdstuk 3) vindt neurogenese ook plaats in de subventriculaire zone (SVZ) van het laterale ventrikel in volwassen zoogdieren (Alvarez-Buylla & García-Verdugo, 2002). Aangezien ECT de potentie heeft om neurogenese te stimuleren in mens en dier, is de vraag of dit ook gebeurt in de SVZ. Studies bij knaagdieren suggereren dat het opwekken van convulsies (zowel chemisch als elektrisch) inderdaad neurogenese in de SVZ stimuleert (Inta et al., 2013; Parent, Valentin, & Lowenstein, 2002; Suzuki et al., 2007). Of dit ook in mensen gebeurt is niet duidelijk.

In deze studie onderzochten we of de vorm van de ventrikels verandert op de locatie van de subventriculaire zone. De resultaten laten zien dat het volume van de ventrikels significant afnam na behandeling met ECT. Vormveranderingen werden echter over het gehele ventrikel gevonden, en niet specifiek ter hoogte van de subventriculaire ruimte.

ALGEMENE DISCUSSIE

De resultaten uit hoofdstuk 3 en hoofdstuk 5 wijzen erop dat ECT neuroplastische (en neurogene) effecten heeft in de hippocampus. Ook suggereren de bevindingen dat deze processen van belang zijn voor de antidepressieve effecten van ECT. Deze resultaten zijn in lijn met een deel van de neurogene hypothese van depressie: het stimuleren van neurogenese doet de depressie weer afnemen (Eisch & Petrik, 2012; Miller & Hen, 2015; Petrik, Lagace, & Eisch, 2012). De gehele hypothese luidt: verminderde of verstoorde neurogenese in de DG is een oorzaak van depressie, en het herstellen of verhogen van neurogenese heeft een antidepressief effect. Vanuit de literatuur is er bewijs dat deze hypothese ondersteund, maar ook bewijs dat deze hypothese tegensprekt. Voor nu lijkt het erop dat sommige vormen/symptomen van depressie samenhangen met verminderde neurogenese, en dat sommige antidepressieve effecten komen door neurogenese. Ervanuit gaande dat ECT een potente neurogene/neuroplastische stimulator is, zou het kunnen dat de vormen van depressie die samenhangen met neurogenese het meeste baat hebben bij ECT. Verminderde of verstoorde neurogenese in de DG en de functionaliteit van de DG zou terug te zien kunnen zijn in cognitieve processen die berusten op de DG en neurogenese. Patroon onderscheiding (pattern separation) is een voorbeeld van zo'n proces (Bakker, Kirwan, Miller, & Stark, 2008; Brock Kirwan et al., 2012; Stark, Yassa, Lacy, & Stark,

A

2013). Pattern separation is het vermogen om gebeurtenissen/plaatsen/patronen die zeer gelijkend aan elkaar zijn toch in het geheugen van elkaar te kunnen onderscheiden (Stark et al., 2013). Als het inderdaad zo is dat verminderde DG-functie en neurogenese hierop van invloed zou zijn, zou onderzocht kunnen worden wat de voorspellende waarde is van moeite met pattern separation op de effectiviteit van ECT. Als deze predictieve waarde hoog blijkt te zijn, dan zouden mensen die veel DG-dysfunctie laten zien (eerder) met ECT behandeld kunnen worden. Dit kan grote teleurstelling voorkomen wanneer mensen geen baat hebben bij ECT, maar eventueel wel last hebben van cognitieve bijwerkingen. Echter, of neurogenese inderdaad het werkingsmechanisme van ECT verklaart, blijft onzeker. Het antidepressieve effect van ECT kan soms al na een paar behandelingen optreden (na een paar weken), terwijl pasgeboren neuronen vaak meerdere (8+) weken nodig hebben om volledig volwassen te worden (Anacker & Hen, 2017). Hoe neurogenese en snellere neuroplastische processen een rol spelen bij de antidepressieve effecten (maar ook de bijwerkingen) van ECT, moet dus verder onderzocht worden.

Naast onderzoek naar de causale mechanismen van de positieve effecten van ECT is het beperken van de bijwerkingen van ECT een belangrijk doel. Ondanks de hoge effectiviteit van ECT heeft een deel van de mensen die deze behandeling ondergaat (tijdelijk, maar ook blijvend) last van cognitieve en geheugenproblemen (Hoofdstuk 2; Vasavada et al., 2017). Het verminderen van deze bijwerkingen zal de verdraagzaamheid van de behandeling verhogen en zal ECT gerelateerde angst (Obbels, Verwijk, Bouckaert, & Sienaert, 2017) doen afnemen. Net als bij de positieve effecten van ECT geldt dat het causale mechanisme van de bijwerkingen onduidelijk is. In het kader van neurogenese en neuroplasticiteit als werkingsmechanisme onderliggend aan het antidepressieve effect van ECT, is het ook van belang te noemen dat het eveneens een rol kan spelen in de bijwerkingen van ECT. Nieuwe neuronen die worden geboren in de DG integreren in bestaande hippocampale circuits, vervangen reeds gevormde connecties met 'oude' neuronen en her-modeleren daarmee de bestaande circuits (Akers et al., 2014; Toni et al., 2008; Yasuda et al., 2011). Memory engrams [collecties van neuronen die coderen voor een bepaalde herinnering (Tonegawa, Liu, Ramirez, & Redondo, 2015)] kunnen verstoord raken door het toevoegen van nieuwe neuronen (Anacker & Hen, 2017), met eventueel amnesie als gevolg. Dit wordt inderdaad voorspeld door computationele modellen van neurogenese en geheugen (Weisz & Argibay, 2012), en wordt beschouwd als het proces onderliggend aan infantiele amnesie [het vergeten van herinneringen uit de kindertijd (Akers et al., 2014)]. Vervolgonderzoek is daarom nodig om deze mogelijke verklaring, en mogelijke processen onderliggend aan cognitieve bijwerkingen, verder te bestuderen.

ALGEMENE CONCLUSIE

In deze thesis stond de vraag centraal wat de effecten van electroconvulsietherapie (ECT) zijn op het brein en de cognitieve vermogens van mensen met een depressie. De eerste studie laat zien dat ECT op de korte termijn cognitieve bijwerkingen gaf, die op de lange termijn

gemiddeld genomen verdwenen. De andere studies laten zien dat na een serie ECTs de gyrus dentatus van de hippocampus in volume toenam, en dat dit niet te verklaren was vanuit oedeemvorming. Ook bleek het volume van de laterale ventrikels te zijn afgenomen, maar dat dit niet specifiek te maken had met vormveranderingen rondom de neurogene subventriculaire zone. Samenvattend wijzen de studies erop dat ECT de neuroplasticiteit (waaronder neurogenese) in de hippocampus stimuleert bij patiënten met een depressie. Een belangrijke volgende stap is het onderzoeken welke processen precies ten grondslag liggen aan de volume veranderingen in het brein. Daarnaast kan onderzocht worden of de functie van de gyrus dentatus een voorspellende waarde heeft voor het effect van ECT en hoe deze en andere veranderingen in het brein zich verhouden tot de positieve en negatieve effecten van ECT. Ook is het belangrijk een antwoord te vinden op de vraag of en hoe we de cognitieve bijwerkingen van ECT kunnen beperken. Laten we hopen dat we deze vraagstukken snel oplossen!

A

REFERENCES

- Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., De Cristofaro, A., Hsiang, H.-L., ... Frankland, P. W. (2014). Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. *Science*, 344(6184), 598–602. <https://doi.org/10.1126/science.1248903>
- Alvarez-Buylla, A., & García-Verdugo, J. M. (2002). Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 629–634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002>
- Anacker, C., & Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), 335–346. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.45>
- Bakker, A., Kirwan, C. B., Miller, M., & Stark, C. E. L. (2008). Pattern Separation in the Human Hippocampal CA3 and Dentate Gyrus. *Science*, 319(5870), 1640–1642. <https://doi.org/10.1126/science.1152882>
- Brock Kirwan, C., Hartshorn, A., Stark, S. M., Goodrich-Hunsaker, N. J., Hopkins, R. O., & Stark, C. E. L. (2012). Pattern separation deficits following damage to the hippocampus. *Neuropsychologia*, 50(10), 2408–2414. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.011>
- Eisch, A. J., & Petrik, D. (2012). Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science*, 338(6103), 72–75. <https://doi.org/10.1126/science.1222941>
- Inta, D., Lima-Ojeda, J. M., Lau, T., Tang, W., Dormann, C., Sprengel, R., ... Gass, P. (2013). Electroconvulsive Therapy Induces Neurogenesis in Frontal Rat Brain Areas. *PLoS ONE*, 8(7), e69869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069869>
- Koch, S. B. J., Morey, R. A., & Roelofs, K. (2019). The role of the dentate gyrus in stress-related disorders. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0572-4>
- Madsen, T. M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T. G., Lindvall, O., & Tingström, A. (2000). Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 47(12), 1043–1049. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00228-6)
- Miller, B. R., & Hen, R. (2015). The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Current Opinion in Neurobiology*, 30, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>
- Obbels, J., Verwijk, E., Bouckaert, F., & Sienaert, P. (2017). ECT-Related Anxiety. *The Journal of ECT*, 33(4), 229–236. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000383>
- Parent, J. M., Valentin, V. V., & Lowenstein, D. H. (2002). Prolonged Seizures Increase Proliferating Neuroblasts in the Adult Rat Subventricular Zone–Olfactory Bulb Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 22(8), 3174–3188. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03174.2002>
- Perera, T. D., Coplan, J. D., Lisanby, S. H., Lipira, C. M., Arif, M., Carpio, C., ... Dwork, A. J. (2007). Antidepressant-Induced Neurogenesis in the Hippocampus of Adult Nonhuman Primates. *Journal of Neuroscience*, 27(18), 4894–4901. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0237-07.2007>
- Petrik, D., Lagace, D. C., & Eisch, A. J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: Are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*, 62(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.003>
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., ... Glood, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)

- Stark, S. M., Yassa, M. A., Lacy, J. W., & Stark, C. E. L. (2013). A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 51(12), 2442–2449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014>
- Suzuki, G., Kanda, Y., Nibuya, M., Hiramoto, T., Tanaka, T., Shimizu, K., ... Nomura, S. (2007). Stress and electroconvulsive seizure differentially alter GPR56 expression in the adult rat brain. *Brain Research*, 1183, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.020>
- Takamiya, A., Chung, J. K., Liang, K., Graff-Guerrero, A., Mimura, M., & Kishimoto, T. (2018). Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 212(01), 19–26. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.11>
- Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., & Redondo, R. (2015). Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron*, 87(5), 918–931. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.002>
- Toni, N., Laplagne, D. A., Zhao, C., Lombardi, G., Ribak, C. E., Gage, F. H., & Schinder, A. F. (2008). Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nature Neuroscience*, 11(8), 901–907. <https://doi.org/10.1038/nn.2156>
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361(9360), 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- Vasavada, M. M., Leaver, A. M., Njau, S., Joshi, S. H., Ercoli, L., Helleman, G., ... Espinoza, R. (2017). Short- and Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Major Depression Treated With Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 33(4), 278–285. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000426>
- Weisz, V. I., & Argibay, P. F. (2012). Neurogenesis interferes with the retrieval of remote memories: Forgetting in neurocomputational terms. *Cognition*, 125(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2012.07.002>
- Yasuda, M., Johnson-Venkatesh, E. M., Zhang, H., Parent, J. M., Sutton, M. A., & Umemori, H. (2011). Multiple Forms of Activity-Dependent Competition Refine Hippocampal Circuits In Vivo. *Neuron*, 70(6), 1128–1142. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.027>

A

DANKWOORD

Zonder de hulp van meerdere mensen had dit proefschrift niet tot stand kunnen komen. Deze mensen hebben de fundering gelegd voor het onderzoek, mij geholpen, gesteund en gemotiveerd. Hen wil ik hier heel graag bedanken.

Allereerst wil ik mijn promotor en copromotor bedanken. Zij hebben dit onderzoek mogelijk gemaakt, en mij (elk op hun eigen wijze) geïnspireerd en veel geleerd. Jullie zijn beiden een voorbeeld voor mij.

Prof. Dr. Sommer, beste Iris, mijn allereerste persoonlijke kennismaking met jou was in 2015 na een symposium in Leiden. De kennismaking is een goed voorbeeld van hoe ik je heb leren kennen, en nog steeds ken: (aanstekelijk) enthousiast, begaan en met je hart volledig in de wetenschap. Tijdens het promotietraject heb ik veel van je mogen leren: wetenschappelijk schrijven, kritisch denken, hoe je mensen en ideeën bij elkaar brengt, en dat het belangrijk is om mensen buiten de wetenschap erbij te betrekken en te enthousiasmeren voor ons werk. Toen ik tijdens mijn promotie blijk gaf van de wil om naast de wetenschap ook in de praktijk als psycholoog te werken zorgde jij er binnen no-time voor dat dit kon. Ik ben je dan ook zeer dankbaar voor alle mogelijkheden die je voor me hebt gecreëerd de afgelopen jaren en ik zie er erg naar uit om in de toekomst met je te blijven samen werken.

Dr. Mandl, beste René, de afgelopen jaren heb ik ontzettend veel van je geleerd op het gebied van neuroimaging, en alle techniek die daarbij komt kijken. Jij hebt analyses, technieken en processen altijd zeer scherp kunnen uitleggen en verwoorden zodat ik ze begreep en kon toepassen bij mijn dagelijkse werkzaamheden. Jouw deur stond altijd open voor mij om eventjes langs te lopen (en later in te bellen) en te sparren over een nieuwe analyse. Je maakte eigenlijk altijd wel tijd, en benadrukte ook dat je tijd vrij zou maken. Deze ontspannen houding van jou, uitstralend dat het nooit te veel zou zijn, maakte de samenwerking voor mij heel prettig. Naast het wetenschappelijke voorzag jij mij van goede en nuchtere adviezen, hiervoor ben ik je ook zeer dankbaar. Ik hoop dat we nog lang kunnen blijven samenwerken.

Ook bedank ik graag de leden van de beoordelingscommissie. Prof. dr. Neeltje van Haren, prof. dr. Uli Eisel en prof. dr. Richard Oude Voshaar, dank voor jullie tijd, het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Dan wil ik iedereen bedanken die bij deze studie betrokken is geweest. Allereerst wil ik Wendy Nieuwdorp en Sophie Heringa bedanken voor de inzet bij de data-acquisitie en het werk voor en gedurende mijn promotie. In dit rijtje horen ook de studieartsen, Marco Boks, Steven Bakker en Metten Somers: veel dank voor jullie werk, en heldere blik tijdens de analyses en

het opschrijven van de studies. Verder wil ik Martijn Froeling, Jeroen Siero, Peter Luijten en Hans Hoogduin bedanken voor de ondersteuning in het ontwerpen van de MRI scans en de waardevolle feedback tijdens het opschrijven van de studies. Rachel Brouwer, dank voor je hulp bij de statistische modellen. Harrie Kampinga, dank voor je inzichten met betrekking tot de neurobiologische basis van de resultaten. Jeannette Sopacua en Janneke de Haan, dank voor jullie inzet en hulp rondom alle praktische zaken het onderzoek.

Ook wil ik alle deelnemers van het onderzoek heel hartelijk bedanken. Zonder de bijdrage die jullie hebben geleverd was dit proefschrift niet tot stand gekomen.

Ik wil graag alle collega's bedanken die deze promotie heel gezellig hebben gemaakt, steun hebben geleverd en inzichten hebben geboden. Marieke Begemann, Shiral Gangadin, Priscilla Oomen, Bodyl Brand, Lyliana Nasib, Janna de Boer, Margot Slot, Maya Schutte, Sanne Koops, Mascha Linszen, Meenakshi Dauwan, bedankt voor de gezelligheid, goede gesprekken, koffiemomentjes, borrels en jullie algehele sfeer verhogende vibe.

Bart Ferguson, Sonja de Zwarte, Merel Prikken, Judith van Leeuwen, Martijn Koevoets, Jalmar Teeuw, Herm Lamberink, jullie aanwezigheid op KT1 was fantastisch. De koffies en het zelfgebrouwen bier van Bart (een combinatie van interesses en talenten waarvoor ik je toch enorm hoog heb zitten, Bart) maakten het samen met de gezelligheid en de after work activiteiten een hele mooie tijd!

Marc Bohlken, omdat jij vanaf het begin betrokken bent geweest bij mijn carrière wil ik jou nog in het speciaal bedanken. In 2015 kwam ik als masterstudent bij jou terecht. We hebben daar samen een DTI analyse gedaan in een sample met 22q11-patienten. Je hebt mij academisch leren schrijven, doelmatig leren analyseren en bovenal heb je mijn blik verbreed op het werkveld (wetenschap en praktijk) en mijn eigen motivatie hierin. Dank dat je mij hebt begeleid in die eerste jaren!

Kazuma Eekman, heel erg bedankt dat jij de illustraties hebt willen maken bij mijn proefschrift. Het was me een genoegen om met je samen te werken! Daarbij wil ik ook Otte bedanken voor het opofferen van zijn avonden om te helpen met het design. Verder wil ik alle fantastische vrienden en familie buiten de wetenschap bedanken voor het leuker maken van het leven en de steun.

Dan wil ik graag mijn paranimfen bedanken. Thijmen, zeer veel dank dat jij mij, naast de onvoorwaardelijke broederlijke steun, ook in de laatste fase wetenschappelijk hebt gesteund. Het spiegelen van bepaalde ideeën, discussies voeren, en jouw ongelooflijk sterke retorische kracht hebben mij zeer geholpen. Alban, zeer veel dank voor de feedback en je heldere

A

commentaar op het manuscript. Het was erg fijn dat je meedacht tijdens de afronding. Naast de gezelligheid, heb ik ook altijd erg veel waarde gehecht aan de wetenschappelijke discussies en de mogelijkheid om mijn ideeën aan je voor te leggen.

Tot slot wil ik graag mijn ouders bedanken. De onvoorwaardelijke steun, onze gesprekken, en de oprechte interesse die jullie gedurende mijn studie en mijn promotietraject hebben getoond zijn zeer waardevol voor mij. Daarnaast staan jullie altijd zonder oordeel voor me klaar. Dank dat jullie rust, vertrouwen en liefde uitstralen.

LIST OF PUBLICATIONS

- Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., Siero, J. C. W., Nieuwdorp, W., Heringa, S. M., Boks, M. P., Somer, M. & I. E. C. Sommer, Shape and volume changes of the superior lateral ventricle after electroconvulsive therapy, *submitted*
- Nuninga, J. O.**, & Sommer, I. E. C., The dentate gyrus: its value for depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *in press*
- Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., & Sommer, I. E. Clinical Relevance of Brain Changes After Electroconvulsive Therapy: Is There Really No Link at All?, *Biological psychiatry*, S0006-3223.
- Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., Froeling, M., Siero, J. C., Somers, M., Boks, M. P., ... & Sommer, I. E. (2020). Vasogenic edema versus neuroplasticity as neural correlates of hippocampal volume increase following electroconvulsive therapy. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 13(4), 1080-1086.
- Hederih, J., **Nuninga, J. O.**, van Eijk, K., van Dellen, E., Smit, D. J., Oranje, B., & Luykx, J. J. (2020). Genetic underpinnings of schizophrenia-related electroencephalographical intermediate phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110001.
- Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., & Sommer, I. E. (2020). The dentate gyrus in depression: directions for future research. *Molecular psychiatry*, 1-3.
- Takamiya, A., **Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., Sommer, I. E., Mimura, M., & Kishimoto, T. (2019). Volume increase of the Dentate Gyrus induced by electroconvulsive therapy: shedding light on the clinical relevance of plasticity in the hippocampus. *The journal of ECT*, 35(4), e57-e58.
- Nuninga, J. O.** (2019). Neurogenese als potentieel werkingsmechanisme voor ECT. *Tijdschrift voor de Psychiatrie*, 8, 584-585.
- Nuninga, J. O.**, Mandl, R. C., Boks, M. P., Bakker, S., Somers, M., Heringa, S. M., ... & Sommer, I. E. (2019). Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T . *Molecular Psychiatry*, 1-10.
- Nuninga, J. O.**, Claessens, T. F., Somers, M., Mandl, R., Nieuwdorp, W., Boks, M. P., ... & Sommer, I. E. (2018). Immediate and long-term effects of bilateral electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with a depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 238, 659-665.
- Nuninga, J. O.**, Bohlken, M. M., Koops, S., Fiksinski, A. M., Mandl, R. C., Breetvelt, E. J., ... & Vorstman, J. A. (2018). White matter abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome patients showing cognitive decline. *Psychological Medicine*, 48(10), 1655-1663.

A

CURRICULUM VITAE

Jasper Olivier Nuninga was born on January 15th 1994 in Rotterdam, the Netherlands. After graduating from the Rudolf Steiner College in Rotterdam, he started studying Psychology at the University of Leiden. In 2015, he obtained his Bachelor of Science degree in Psychology (cum laude). Due to an increasing interest in the brain, he decided to start the Research Master Neuroscience and Cognition at the University of Utrecht and in 2017 he obtained his Master of Science degree in Clinical Neuroscience (cum laude). During this Master program he started an internship at the lab of prof. dr. Iris Sommer, studying white matter structure in the brains of people with the 22q11.2 deletion syndrome. For his second internship he had the opportunity to go to the University of Tokyo, Japan, at the lab of prof. dr. Kiyoto Kasai and dr. Shinsuke Koike, studying white matter structure in relation to auditory verbal hallucinations. During both internships (Utrecht and Tokyo) he saw colleagues combining work as health care professionals and scientists and realized the value of such a combination for the field. Filled with enthusiasm to pursue such a career path, he started a Master in in Clinical Psychology at the University of Leiden and obtained his Master of Science degree (cum laude) in 2018. In the same year, he started his PhD project under the supervision of prof. dr. Iris Sommer and dr. René Mandl focusing on the effects of electroconvulsive therapy (ECT) on the brain. During this PhD project he had the opportunity to revisit the lab of dr. Koike at the University of Tokyo and to work as a psychologist in mental health care in the Netherlands. As of January 2021, he will continue his academic career as a post-doctoral researcher at the lab of prof. dr. Iris Sommer supervising a randomized controlled trial directed at ameliorating the cognitive and memory side effects of ECT, while simultaneously working as a psychologist and therapist in clinical practice.

A