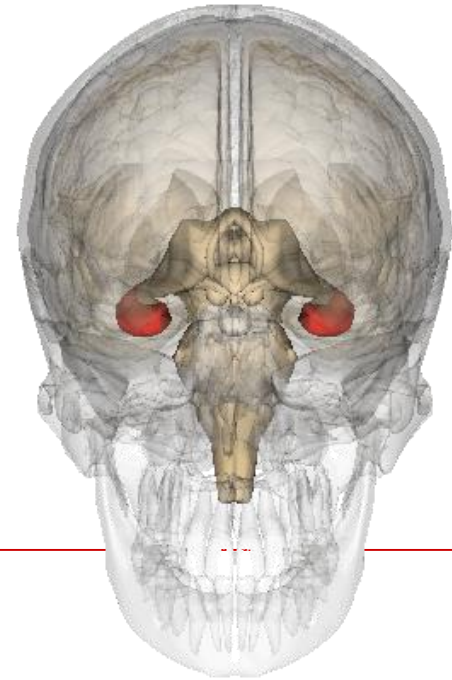


Het Ontregelde Brein



Benno Haarman



university of
groningen



umcg



Universitair Centrum Psychiatrie



Een puzzel met te veel stukjes

NRC Weekend Zaterdag 11 mei & Zondag 12 mei 2013

8 Wetenschap



Een puzzel met te veel stukjes

Volgende week verschijnt de vijfde editie van 'de DSM', hét handboek voor de psychiatrie. De nieuwe editie roept onverwacht veel weerstand op.

Carola Houtekamer

chiatricie in de westerse wereld staan meer dan driehonderd stoornissen met lijstjes criteria: schizofrenie, schizoïde, schizoaffectief, schizofreniform, schizotypisch. Nu geldt DSM-IV nog, volgende week komt de controversiële opvolger DSM-5 uit. In DSM-IV staan te veel en te speci-

gentesten zijn voor psychische stoornissen. Enkel door te praten, observeren, vragenlijsten af te nemen en behandelingen te proberen kan de puzzel worden gelegd.

Soms schuiven de stukjes naadloos in elkaar. Soms zijn er wel vijf figuren te leggen met dezelfde stukjes.

Maar DSM heeft gaandeweg meer macht gekregen. Het draait nu om DSM, niet om de stoornis. De verzekeraars eisen een DSM-diagnose van zorgverleners voor ze uitbetalen. Farmaceuten zijn verplicht te bewijzen dat hun medicijn voor een DSM-categorie werkt – dus een pil op de

NRC Handelsblad 11 mei 2013

Neurobiologie bipolaire stoornis (BD)



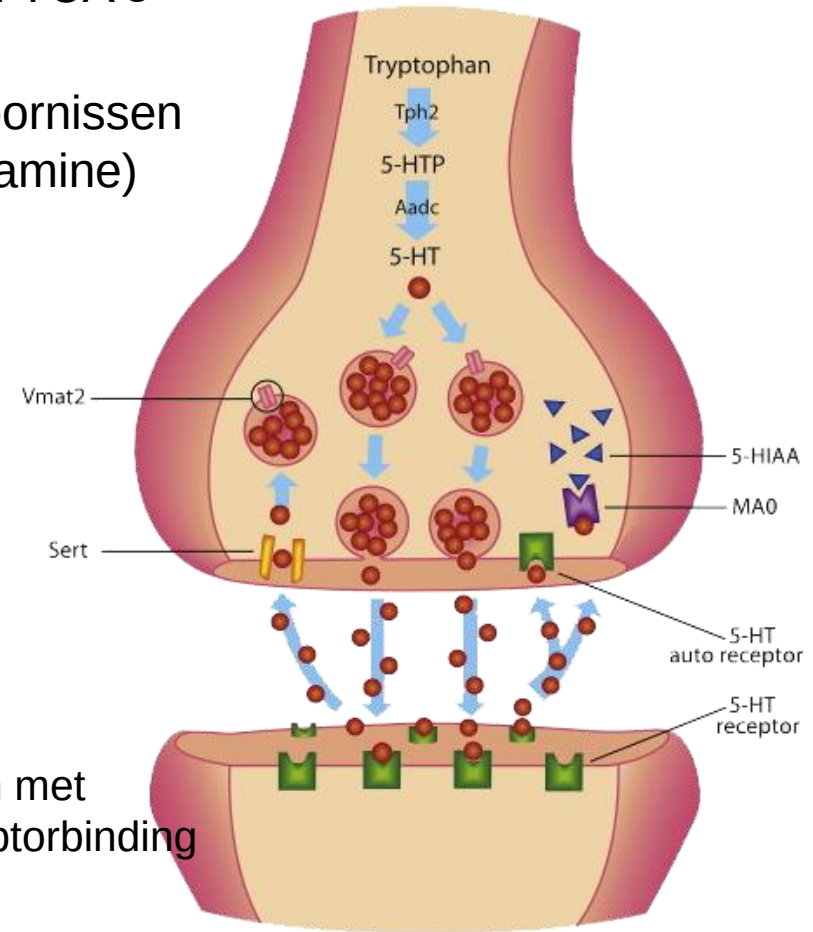
- o Pathofysiologische modellen
 - Monoamine theorie
 - Neuroinflammatie theorie - Ontstoken?
 - Corticolimbische theorie - Ontregeld?
 - Verstoring integriteit witte stof - Ontspoord?
 - Mitochondriale dysfunctie - Oververhit?

- o Beschouwing neurobiologisch onderzoek

Schildkraut 1965; Maes 1995; Mayber 1997; Benedetti 2010; Kato 1993

Monoamine theorie

- Ontwikkeld na ontdekking MAO-I en TCA's (1965)
- Verklaringsmodel voor stemmingstoornissen (monoamines) en schizofrenie (dopamine)
- Stuwde de ontwikkeling van nieuwe psychofarmaca (SSRI's, atypische antipsychotica)
- Laatste jaren ook veel onderzoek naar neurotransmitter transporters (SERT, DAT, VMAT)
- Kritiek
 - Eenvoudige theorie, verklaart veel klachten niet
 - Effect hangt mogelijk eerder samen met receptorverandering, dan met receptorbinding



Schildkraut 1965; Sharp 2011; Fernandez 2012

Nieuwe onderzoekstechnieken

o Moleculaire biologie

- Gene Expression Profiling: welke genen komen tot expressie?
- Quantitative PCR: hoeveel komen deze genen tot expressie?



o Moleculaire beeldvorming

- FDG-positron emissie tomografie (PET): glucoseverbruik?
- PK11195-PET: neuroinflammatie in het brein?



o Magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

- fMRI: zuurstofverbruik?
- DTI: veranderingen in de witte stofbanen?
- MRS: veranderingen in metabolietconcentraties?



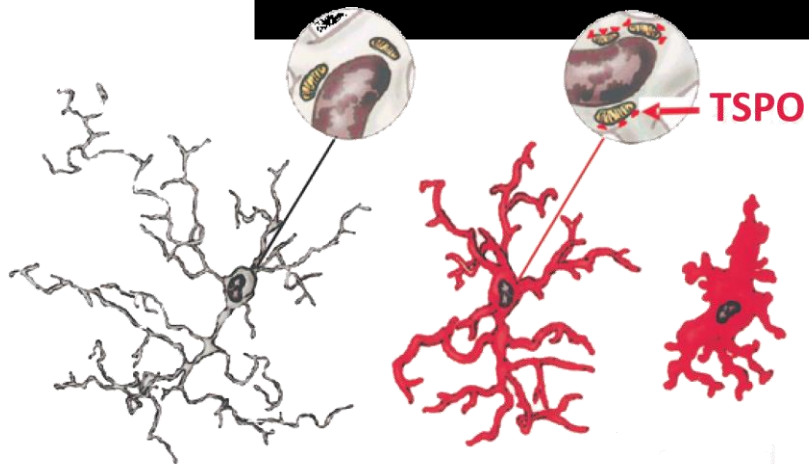
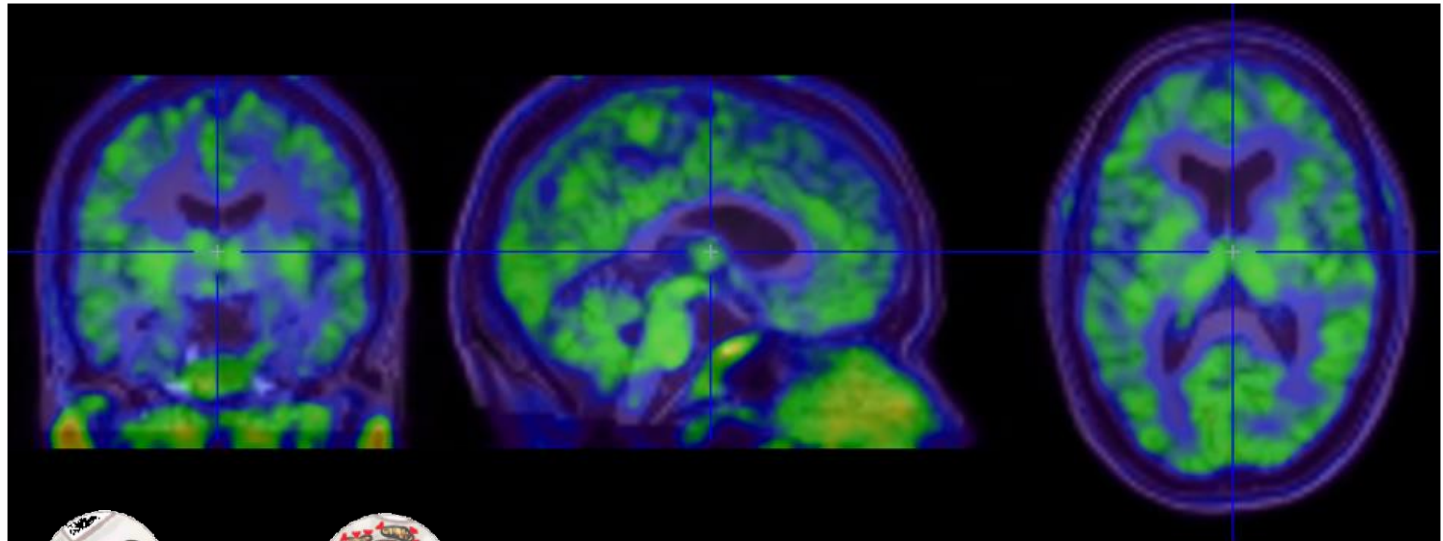
Ontstoken?

Neuroinflammatie theorie

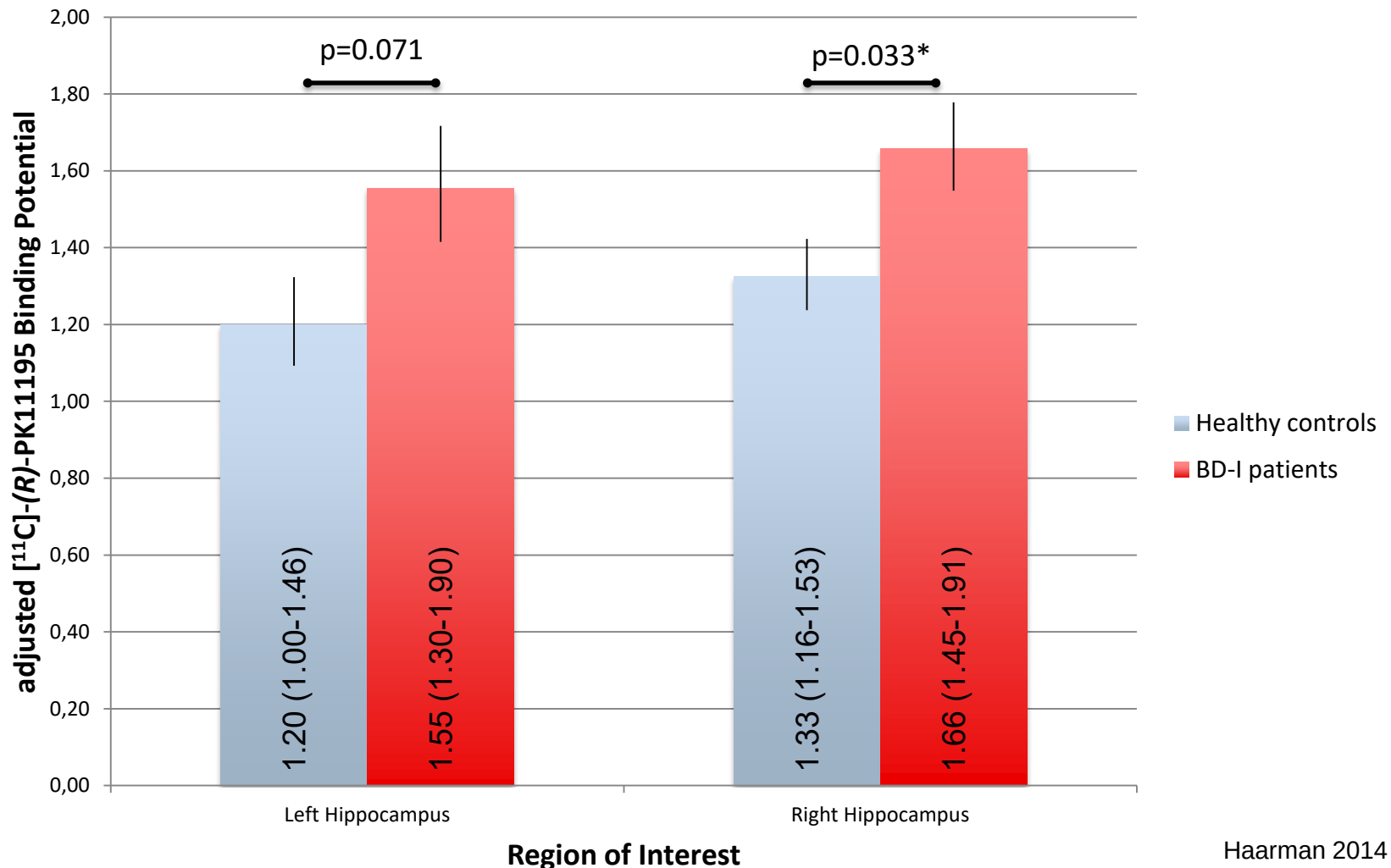
- o Aanleiding
 - Vaker voorkomen autoimmuun aandoeningen bij BD, discordante tweelingen en kinderen (thyroïditis, gastritis, diabetes)
 - Verhoogde serumconcentratie cytokines bij BD (sommige studies)
- o Geactiveerd immuunrespons systeem (milde chronische ontsteking, IRS)
- o Stimulering van het tryptofaanmetabolisme richting neurotoxische metabolieten

Maes 1995; Vonk 2007; Padmos 2008; Drexhage 2010; DOW Moodinflame

PK11195-PET bij BD



Neuroinflammatie in de rechter hippocampus

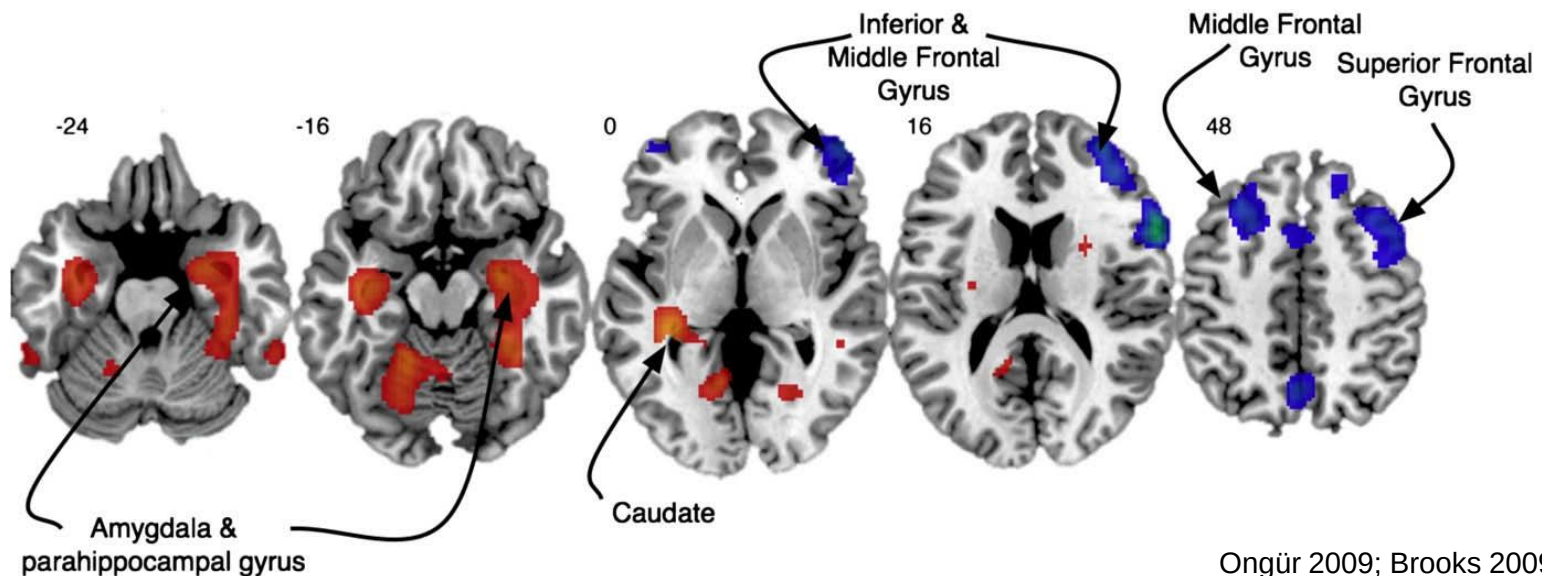
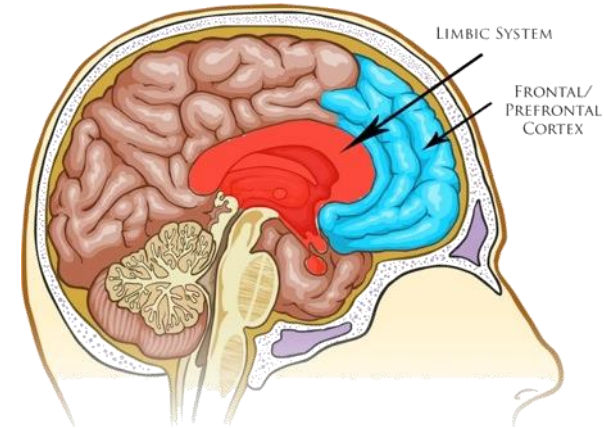


Statistics: GLM with the whole brain grey matter as a covariate; mean with standard error; * p<0.05, FDR<0.1

Ontregeld?

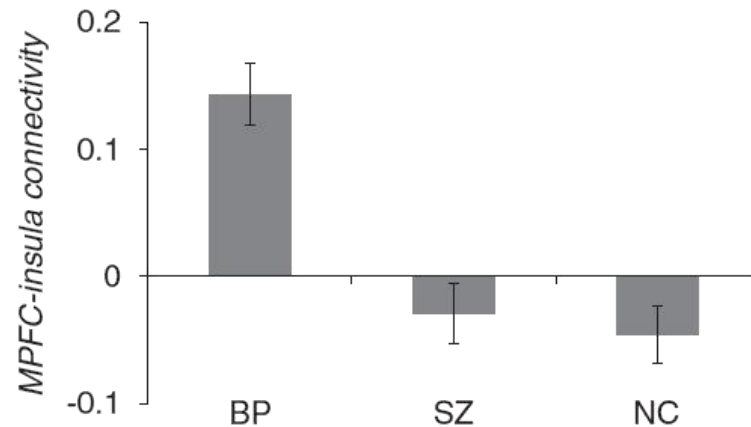
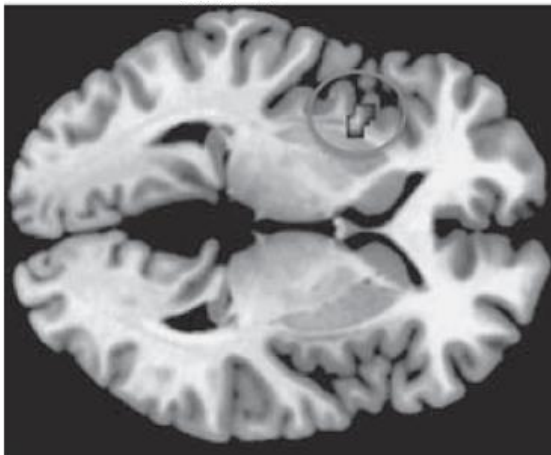
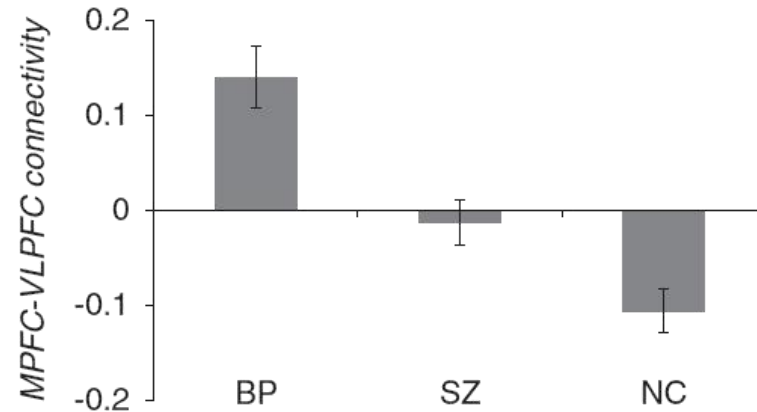
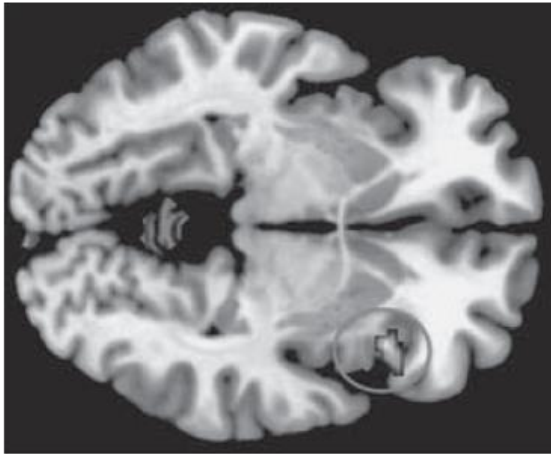
Corticolimbische theorie

- o Met FDG-PET en fMRI kan activering in het brein aangetoond worden
- o Bij BD algemene hyperactivatie van limbisch systeem en hypoactivatie van frontale regio's



Ongür 2009; Brooks 2009

Resting state fMRI in BD



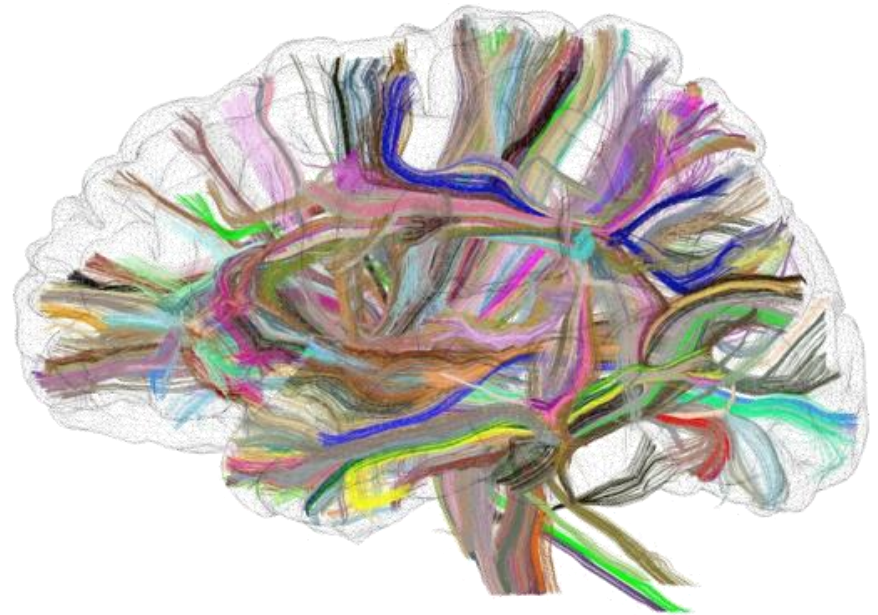
Ontkoppeling “default mode network” en “task positive network” in BD?

Chai 2011

Ontspoord?

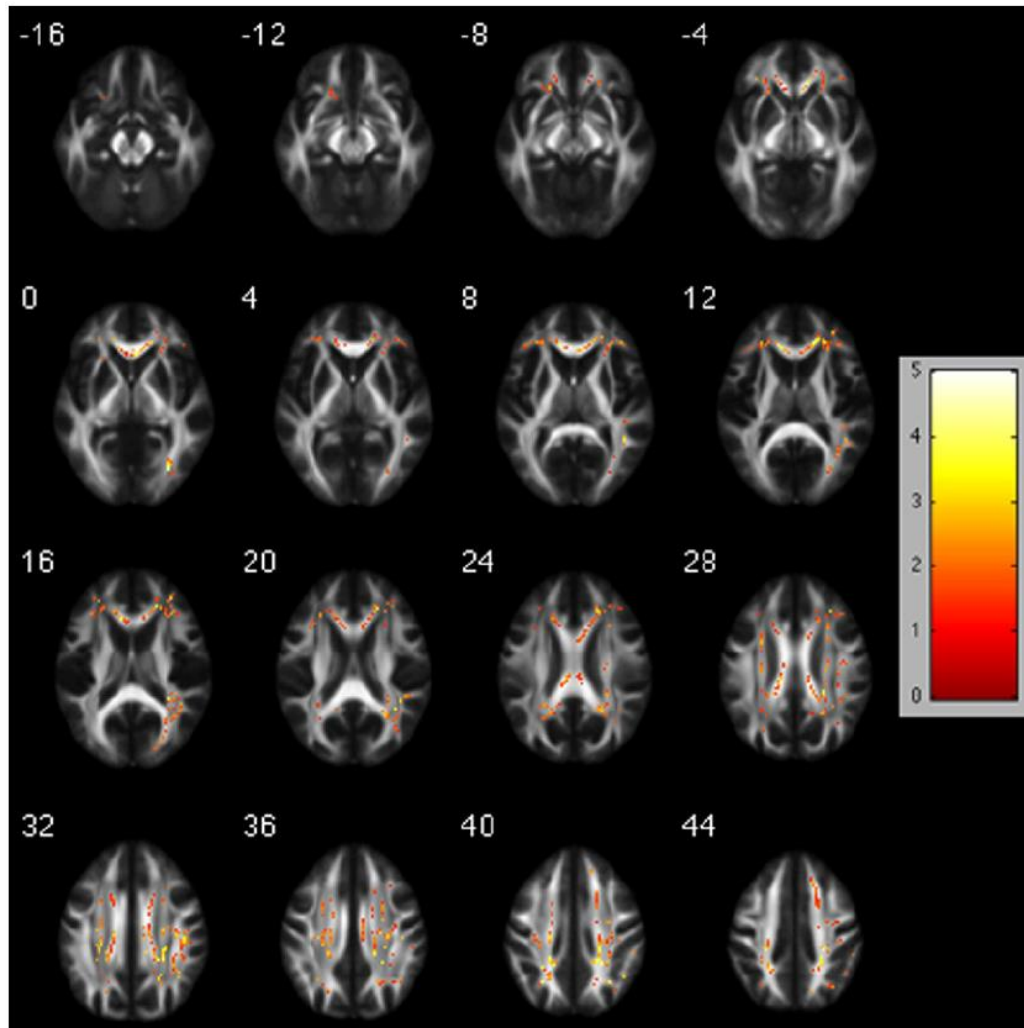
Verstoring witte stofbanen

- o Diffusion tensor imaging (DTI)
 - Weergave van microscopische waterdiffusie
 - Maat voor integriteit en bundelcoherentie van witte stofbanen



Gillard 2010; Guevara

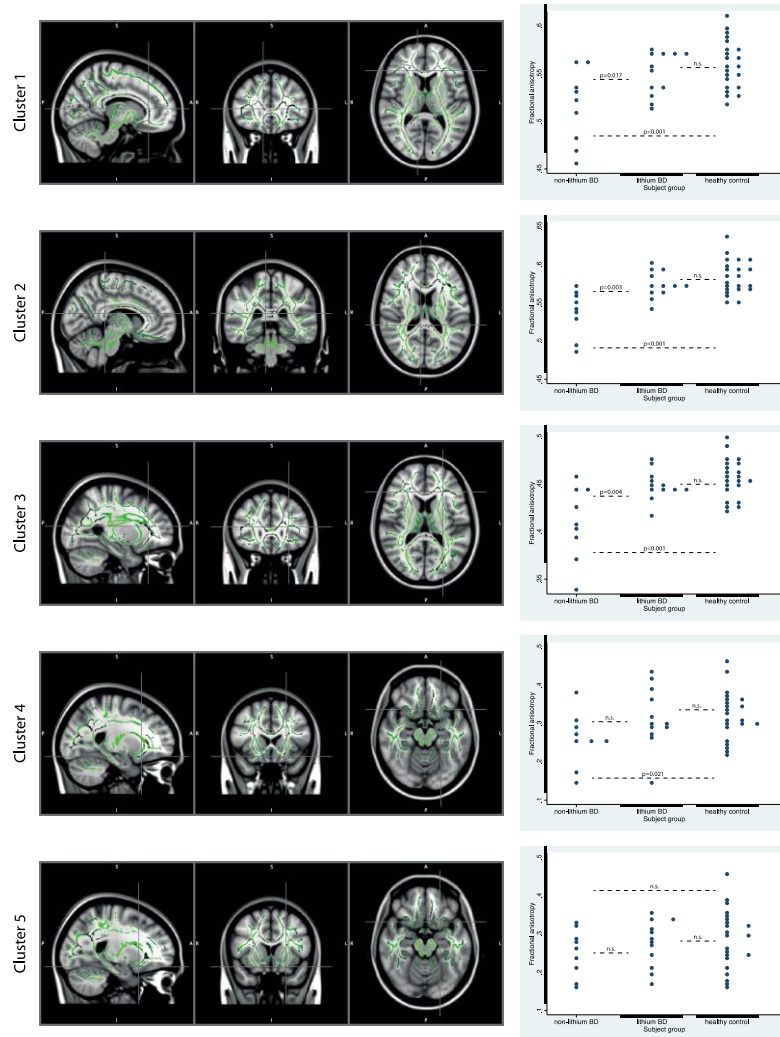
DTI bij depressieve BD patiënten



Witte stofgebieden
waar patiënten significant
lagere selectieve gerichte
waterbeweging hadden
dan controles
(demyelinisatie)

Benedetti 2011

DTI bij BD patiënten die lithium / geen lithium gebruiken



Witte stofgebieden waar patiënten die lithium gebruikten een hogere selectieve gerichte waterbeweging vertoonden dan patiënten die geen lithium gebruikten

Magnetische resonantie spectroscopie

o ^1H -Magnetische resonantie spectroscopie (^1H -MRS)

- Verzamelt aanvullende biochemische informatie (verschillende metabolieten) t.o.v. T1 en T2 (vet, water)
- In een aan te wijzen gebied (voxel)
- Metabolieten vertegenwoordigen verschillende functies

o Choline (Cho)

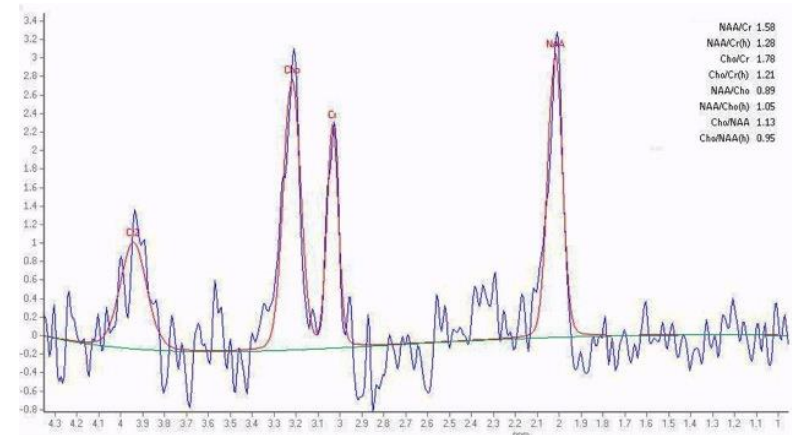
- Celmembraan phospholipiden

o Creatine (Cr)

- Celenergiehuishouding
- Interne standaard

o N-acetyl-aspartaat (NAA)

- Neuronale functie

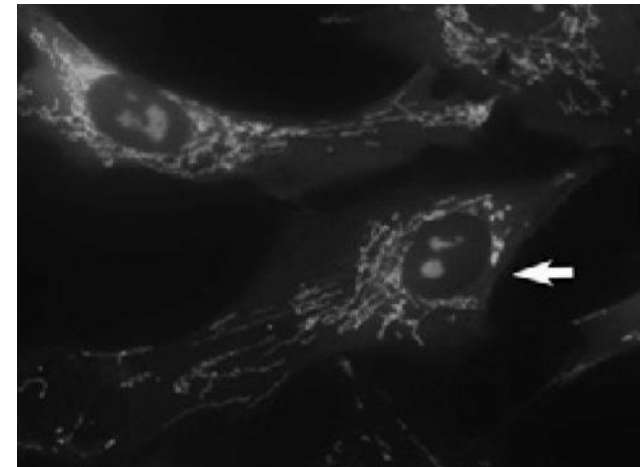
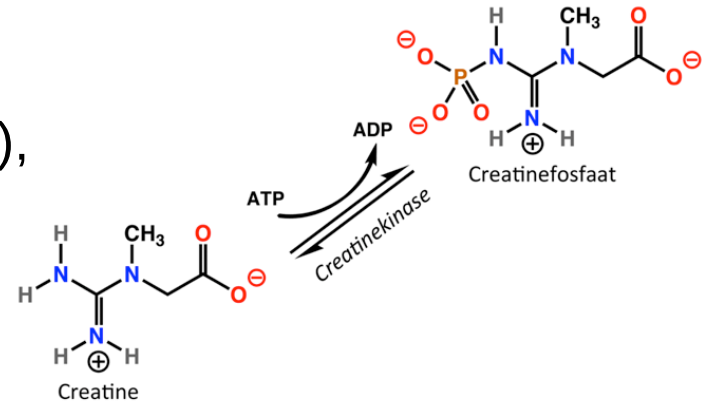


Gillard 2010

Oververhit?

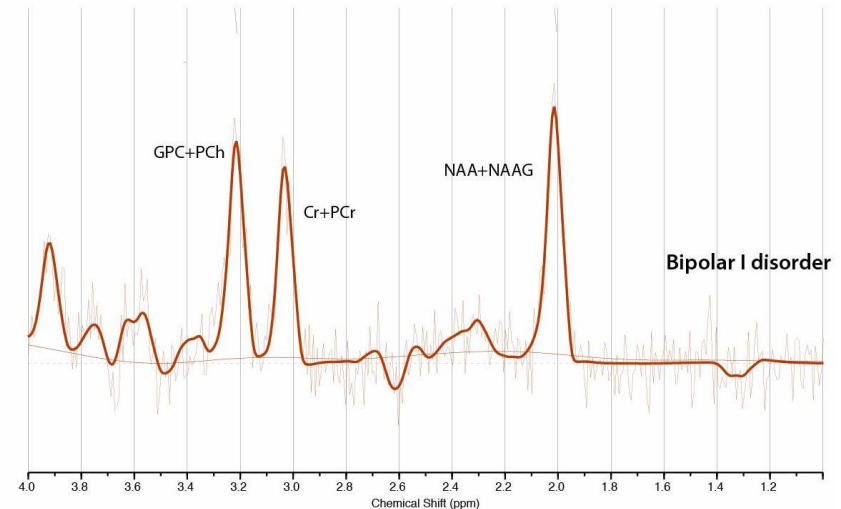
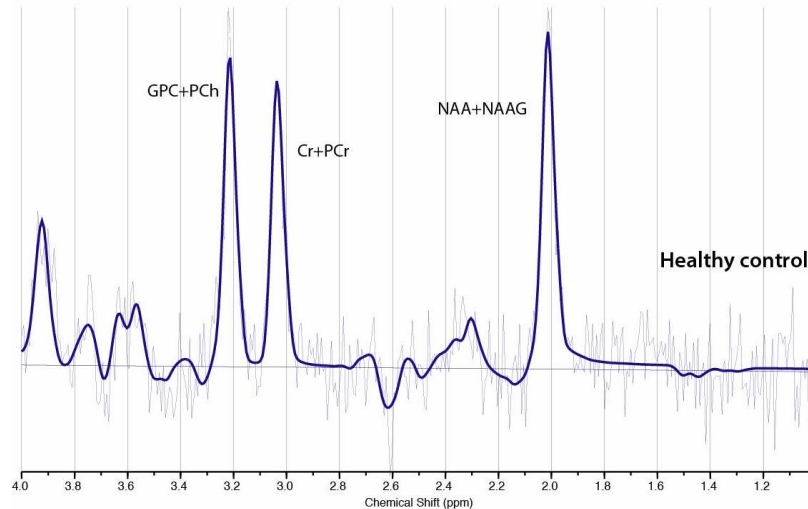
Mitochondriale dysfunctie

- o Magnetische resonantie spectroscopie - metabolisme
 - Aangenomen creatinefosfaat (PCr), totaal creatine (Cr+PCr)
 - Toegenomen lactaat
- o Celbiologie - mitochondriën
 - Kleiner
 - Meer rond celkern
 - Downregulatie creatinekinase mRNA



Naydenov 2007; MacDonald 2007; Cataldo 2007; Kato 2008

MRS hippocampus



Volume of interest / metabolite	Healthy controls	Bipolar disorder	p
Left hippocampus	(n=21)	(n=22)	
GPC+PCh	4.64 (4.28-4.99)	4.35 (4.01-4.70)	0.286
Cr+PCr	12.30 (11.56-13.02)	11.13 (10.42-11.85)	0.037
NAA+NAAG	16.28 (15.40-17.16)	14.55 (13.68-15.41)	0.011*
Right hippocampus	(n=22)	(n=22)	
GPC+PCh	4.31 (3.92-4.70)	4.44 (4.05-4.84)	0.648
Cr+PCr	11.24 (10.26-12.22)	11.04 (10.06-12.02)	0.784
NAA+NAAG	14.14 (12.97-15.30)	13.18 (12.02-14.50)	0.271

Statistics: GLM with the grey matter fraction and age as covariates; * $p < 0.05$, FDR < 0.1

Haarman 2015

Replicatiecrisis

Replicatiecrisis

Biologische psychiatrie bol van publicaties die ons niets leren

NRC berichtte uitgebreid over de crisis in de psychologie en het biomedisch onderzoek (Wetenschapsbijlage 9 en 10 april). Om de oorzaak van deze crisis beter te begrijpen een kleine illustratie uit de biologische psychiatrie. Hoewel hier de afgelopen 50 jaar zeer veel onderzoek is gedaan, heeft dit niet geleid tot doorbraken in diagnostiek en behandeling van psychische aandoeningen. Heeft dit te maken met de manier waarop onderzoek wordt

men). Minder dan 10% van de studies kon het (belangrijke) verstorende effect van medicatie op immuun-gerelateerde variabelen uitsluiten, en eveneens minder dan 10% had materiaal waarin immuun-gerelateerde variabelen in of rond het brein zelf kon worden onderzocht.

Wat kan uit deze analyse worden afgeleid? Het patroon van onderzoek op het gebied van het nieuwste biologische verklaringsmodel is hetzelfde als

Van Os c.s., NRC Handelsblad 16 april 2016

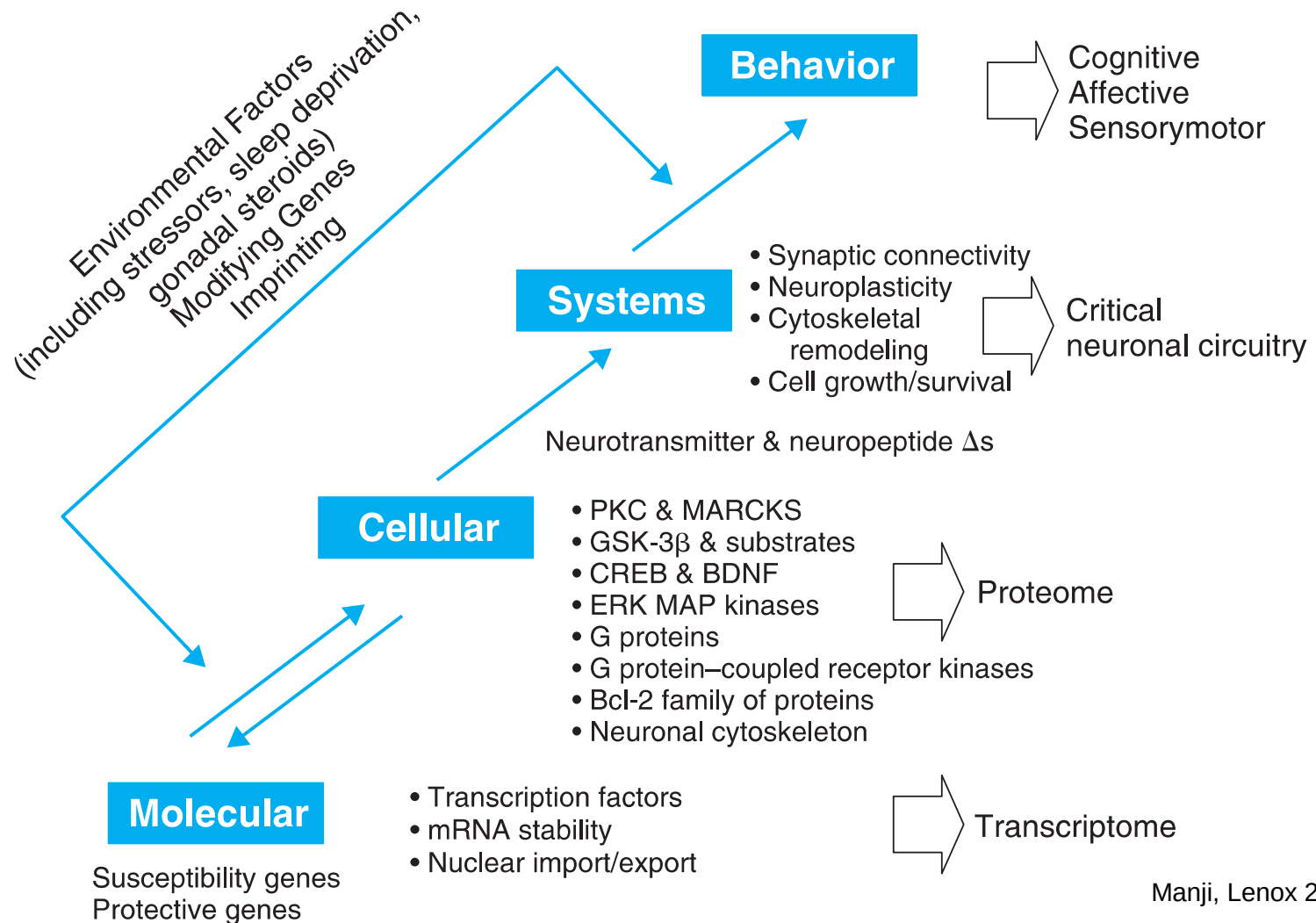
Biomarker of disfunctionele processen?

- o Moeilijk om biomarkers te ontwikkelen voor psychiatrische stoornissen

- o Verklaringen
 - Moeilijk om onderzoeksweeftel te krijgen
 - Slechte doorlaatbaarheid bloed-hersen-barrière
 - Complexiteit van het brein
 - o Ruimtelijke / temporele complexiteit
 - o Onjuiste dichotomie

Niciu 2014, Bassett 2011

Ruimtelijke complexiteit

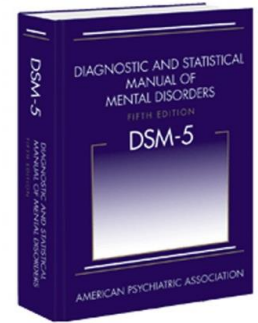


Manji, Lenox 2000

Kraepeliniaanse dichotomie

o Categoriele diagnostiek

- Gebaseerd op prototypische symptoomclusters
- Interbeoordelerbetrouwbaarheid is discutabel
- Geen rekening met ernst symptomen



o Kraepeliniaanse dichotomie

- Schizofrenie <-> bipolaire stoornis
- Duidelijke diagnose in complexe klinische setting
- Geeft richting aan behandeling: antipsychotica / stemmingstabilisatoren



Craddock, Owen 2005

Oversteken bij de Kraepeliniaanse dichotomie

o Echter,

- Geen zeldzaamheidspunt -> schizoaffectieve stoornis
- Antipsychotica worden ook bij BD gebruikt
- Gezamenlijke pathofysiologische mechanismen
 - o Genoomwijde associatiestudies
 - o Inflammatiegeassocieerde genexpressie

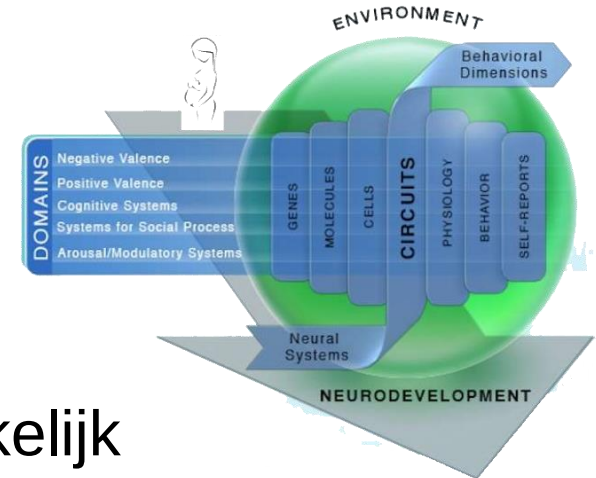
o Maar ook,

- Cognitieve problemen bij pre-schizofrene kinderen
- Neuroanatomische verschillen tussen BD en SZ

Kendell 1987, Grunze 2013, Murray 2004, Otten, Meeter 2015

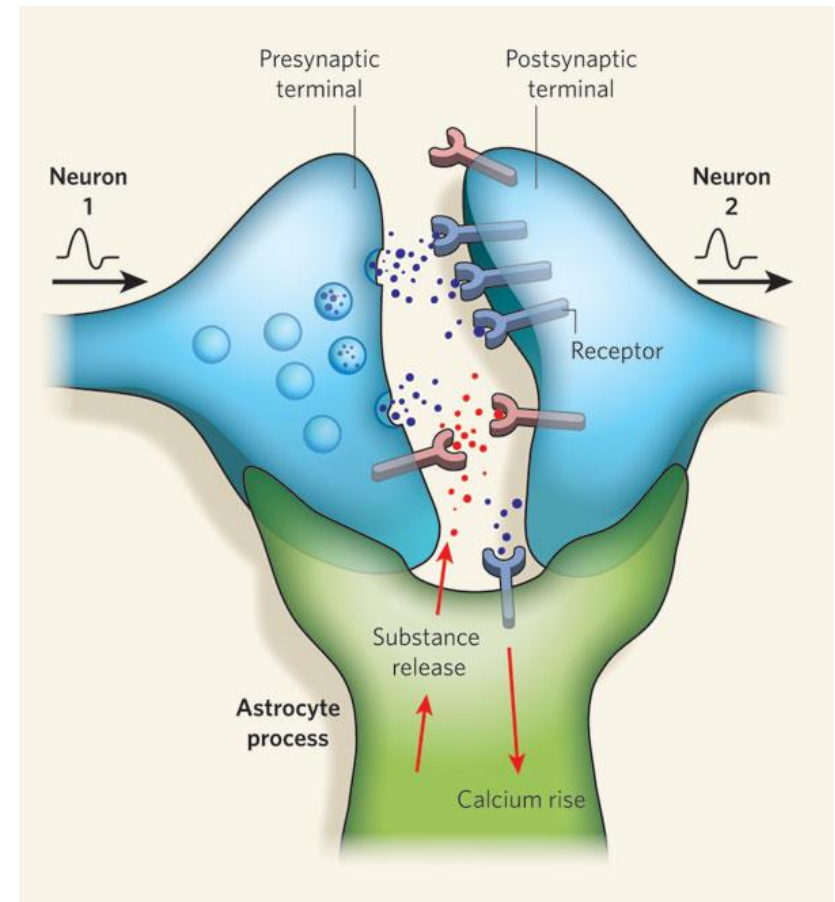
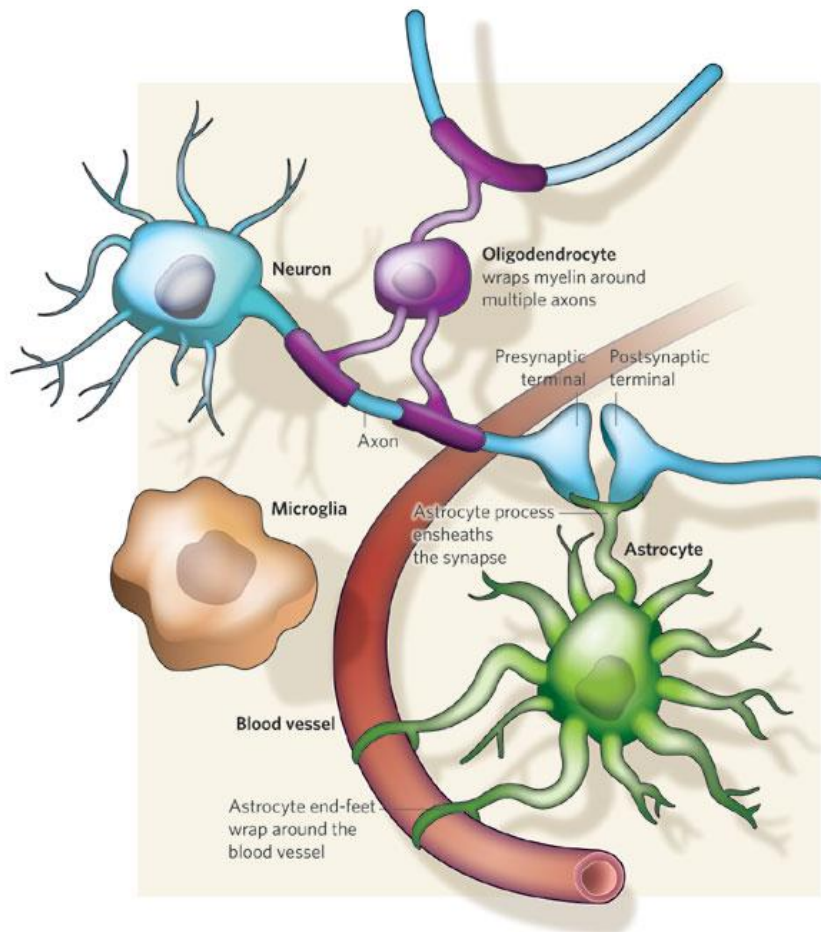
Dimensionele diagnostiek

- o Doel: psychiatrische symptomen / diagnoses meer direct verbinden met onderliggende pathofysiologie
- o Vooral veel steun vanuit de wetenschap
- o Clinici meer terughoudend
 - Categoriele diagnostiek biedt onderbouwing huidige behandelmethoden
- o Geleidelijke overgang is noodzakelijk
 - Kwetsbaarheidsconcept
 - Behandeling gericht op vergroten weerbaarheid



Haarman 2016, RDOC NIMH 2015

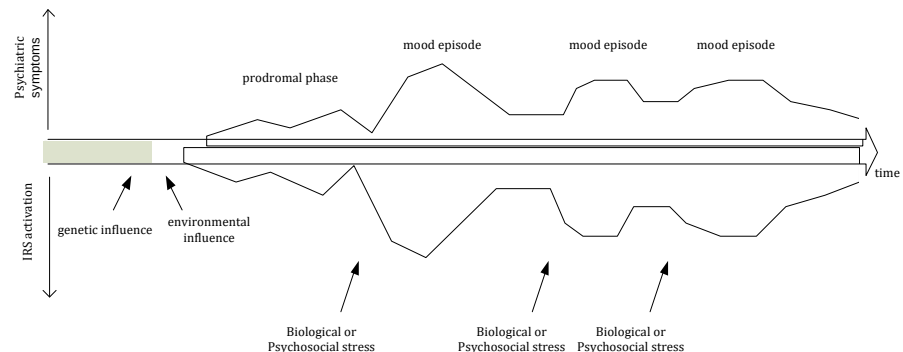
Neuroglia, de vergeten werkers van het brein



Allen, Barres 2009

BD als een ontwikkelingsstoornis

- o Glia spelen een rol bij neuronale ontwikkeling
 - = Temporele complexiteit van het brein
- o Neuronale ontwikkelingsafwijkingen bij BD
 - Verminderd breinvolume
 - Celmigratieafwijkingen
 - Verhoogde monocyttaire genexpressie en BDNF bij adolescentie kinderen van patiënten met BD

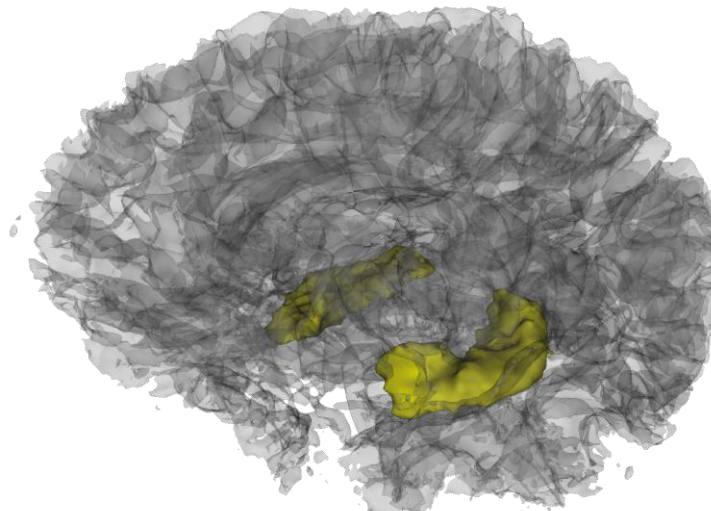
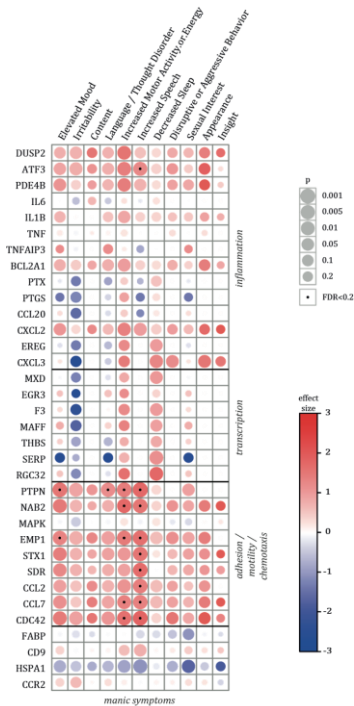
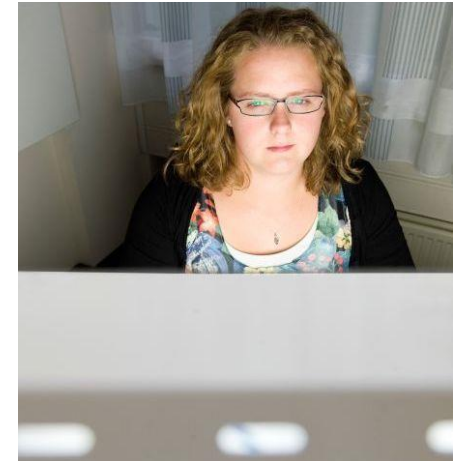


Hafeman 2016, Otten, Meeter 2015, Mesman 2014, Haarman 2016

Conclusie en Kernboodschap

- o De moleculaire biologie en de beeldvorming hebben aanleiding gegeven tot nieuwe pathofysiologische theorieën over BD
- o Deze theorieën zijn van belang omdat ze de diagnostiek mogelijk kunnen vervroegen en nieuwe aangrijpingspunten lijken te bieden voor (farmaco)therapie, maar...
- o De ruimtelijke en temporele complexiteit van het brein geeft een verklaring voor de problemen met betrekking tot de neurobiologie van psychiatrische aandoeningen
- o Gliacellen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan van BD
- o Ook bij BD spelen (neuronale)ontwikkelingsproblemen

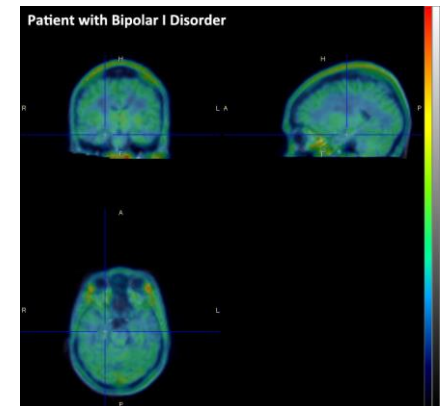
Bedankt voor uw aandacht!



university of
 groningen



umcg



b.c.m.haarman@rug.nl