

Het VU Medisch Centrum start binnenkort met een aantal GGZ-instellingen een vernieuwend hersenscanonderzoek naar de interactie tussen de emotionele en cognitieve systemen. Dat is niet alleen belangrijk voor OCD, maar ook voor andere psychiatrische stoornissen. Op langere termijn zal het bijdragen aan nieuwe behandelvormen.

Emoties de baas na magnetische hersenstimulatie

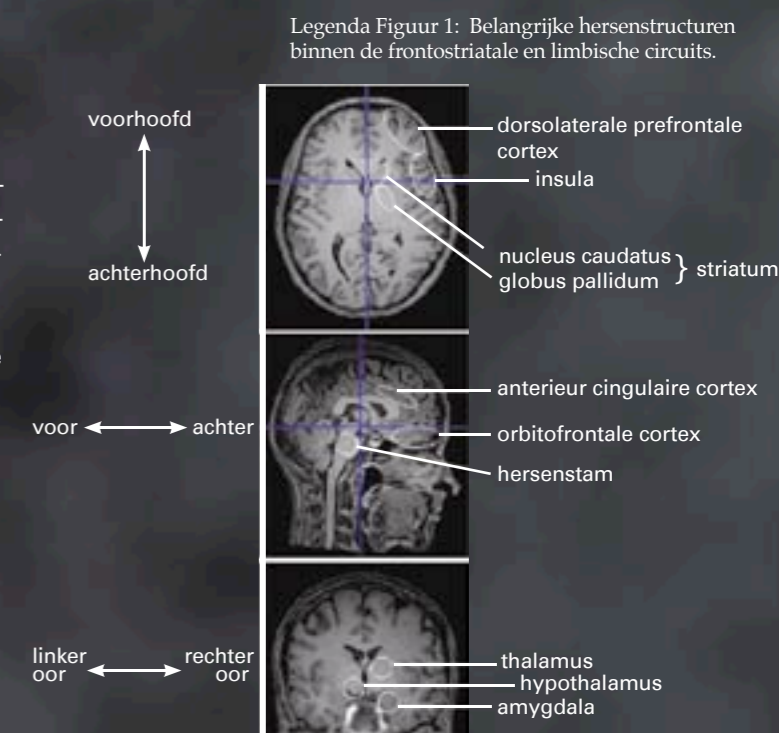
Ons denken wordt beïnvloed door onze emoties. En onze emoties kunnen we bijsturen met behulp van onze gedachten. Dat er een interactie bestaat tussen emotie en cognitie lijkt logisch. Toch weten we nog maar weinig over deze interactie. De betrokken hersensystemen zijn globaal in te delen in 'ventraal' (aan buikzijde, of onder, gelegen) en 'dorsaal' (aan rugzijde, of boven, gelegen). Het ventrale systeem is belangrijk voor het verwerken van emotionele informatie. Bijvoorbeeld als we iemand zien huilen herkennen we die emotie op het gezicht van de ander. Het dorsale systeem is belangrijk voor cognitieve processen, zoals plannen en rekenen. De interactie tussen het ventrale ('emotionele') en dorsale ('cognitieve') systeem is het onderwerp van het hieronder beschreven onderzoek, en dan specifiek bij de obsessieve compulsieve stoornis (OCD). Dit vernieuwende hersenscanonderzoek, gefinancierd door de Nederlandse organisatie

voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), zal op korte termijn starten op het VU Medisch Centrum, in samenwerking met verschillende GGZ instellingen die participeren binnen de Nederlandse OCD beloopstudie NOCDA (Netherlands OCD Association).

Disfunctie ventrale en dorsale systeem

Huidige neurobiologische modellen voor OCD veronderstellen dat de emotionele en de cognitieve disfuncties bij OCD samenhangen met veranderde functie in de verbindingen tussen de prefrontale cortex en de dieper gelegen basale kernen, de zogenaamde frontostriatale circuits.^{1,2} Het frontostriatale model gaat uit van een overactiviteit in het ventrale frontostriatale systeem (orbitofrontale cortex en ventraal striatum) en een verlaagde activiteit in het dorsale frontostriatale systeem (dorsale prefrontale cortex en nucleus caudatus).^{2,3} Naast de betrokkenheid van de frontostriatale circuits,

lijkt ook het limbische systeem van belang bij OCD. Het limbische systeem, met als belangrijke kernstructuren de amygdala en de hippocampus, is evolutionair van belang voor emotionele informatieverwerking en het genereren van angstreacties. De betrokkenheid van het limbische systeem bij OCD is altijd onderbelicht geweest, wat opvallend is gezien het feit dat OCD binnen het psychiatrisch-diagnostische classificatiesysteem sinds geruime tijd als angststoornis wordt gecategoriseerd. Er bestaan wederzijdse connecties tussen de hersenstructuren van het limbische systeem en de frontostriatale circuits. Toch weten we slechts gedeeltelijk hoe deze interacties verlopen en hoe deze een rol spelen bij de emotionele en cognitieve disfuncties bij OCD. Een overzicht van de belangrijkste betrokken hersenstructuren wordt gegeven in Figuur 1. Voor een meer gedetailleerde beschrijving en theoretische achtergrond van de frontostriatale circuits, zie Figuur 2 en bijbehorende legenda.



Emotieregulatie schiet tekort

De hypothese is dat verlaagde dorsale activiteit leidt tot verminderd cognitief functioneren, verminderde remming op het ventrale systeem en daardoor een verhoogde ventrale respons op emotionele informatie, die vervolgens weer leidt tot remming van het dorsale systeem (zie Figuur 3). Dus, kort gezegd: de emotieregulatie schiet tekort, doordat het dorsale systeem te weinig remming geeft op het overactieve ventrale systeem. Deze hypothese wordt ondersteund door recente bevindingen van hersenscanonderzoek bij OCD naar het effect van behandeling. Intensieve cognitieve gedragstherapie resulteerde in een verhoogde perfusie in dorsale gebieden van de prefrontale cortex⁴.

Het onderzoek

De invloed van het dorsale circuit op het ventrale circuit gaan we onderzoeken. Dit doen we door het dorsale circuit te stimuleren met behulp van transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Dit is een techniek waarmee de hersenen pijnloos gestimuleerd kunnen worden bij volledig bewustzijn. Corticale gebieden kunnen zowel geremd als gestimuleerd worden, afhankelijk van de

stimulatiefrequentie. Bij OCD-patiënten zullen we de functie van het dorsale systeem kortdurend verbeteren met behulp van hoog-frequente TMS. Het effect van deze interventie zullen we direct meten met behulp van functionele MRI. De verwachting is dat bij OCD-patiënten na hoog-frequente TMS tijdelijk een verbetering zal optreden van de emotieregulatie. Bij controles zullen we het tegenovergestelde doen: het dorsale systeem zullen we remmen met behulp van laag-frequente TMS. Hierdoor zal de normale functie juist verstoord raken.

Hersenscantechnieken: TMS, MRI en MEG

TMS is een veilige en niet-invasieve interventie die slechts eenmalig zal worden toegepast. Het enige risico betreft het mogelijk opwekken van een epileptisch insult. Om dit risico uit te sluiten worden patiënten die bekend zijn met epilepsie of eerstegraads familieleden hebben met epilepsie, van deelname uitgesloten. MRI en MEG zijn hersenscantechnieken die geen gebruik maken van radioactiviteit en waarvoor geen infuus of injectie nodig is. Gezien het sterk magnetische veld van een MRI-scanner is het niet mogelijk deel te nemen aan de studie bij aanwezigheid van metaal in het

lichaam. Ook worden vrouwen die (mogelijk) zwanger zijn uitgesloten van deelname, omdat het effect van het magnetische veld op de ongeboren vrucht onvoldoende onderzocht is.

Het hier beschreven onderzoek is gekoppeld aan een familiestudie. Hierdoor is het nog beter mogelijk de resultaten van neuropsychologisch onderzoek en het hersenscanonderzoek te gebruiken als een zogenaamd endofenotype voor genetisch onderzoek. Immers, wanneer een specifieke afwijking (op een neuropsychologische taak of in de activatiepatronen bij beeldvormend hersenonderzoek) aanwezig is bij zowel de aangedane patiënt als het niet-aangedane familielid, dan is dit endofenotype goed te gebruiken voor verder genetisch onderzoek. Hierbij kan gedacht worden aan correlatiestudies tussen een specifiek neuronaal substraat (of neuropsychologische disfunctie) en specifieke kandidaatgenen.

Deelname aan de studie

Deelname aan het onderzoek houdt in dat de betrokkene drie maal naar het VU Medisch Centrum

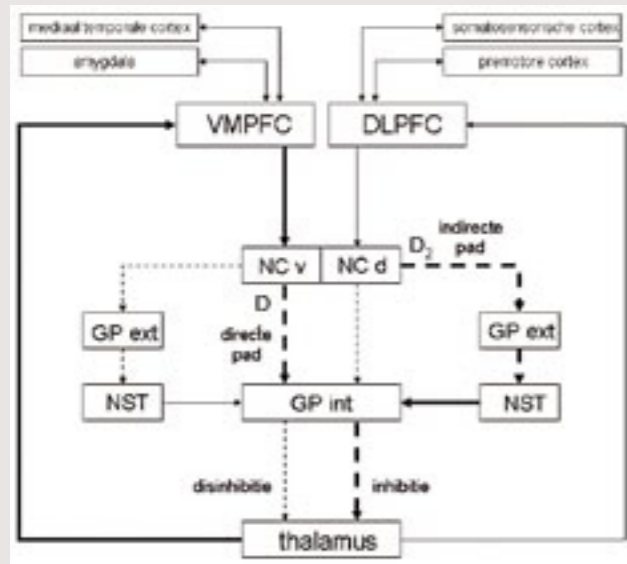
(VUmc) komt, in Amsterdam.

- Dag 1: gedurende het eerste bezoek zal gekeken worden of de proefpersoon aan alle voorwaarden voldoet om deel te kunnen nemen aan het onderzoek of dat er medische redenen zijn om van verdere deelname af te zien. Tijdens datzelfde bezoek wordt de betrokkene uitgebreid geïnterviewd over diens lichamelijke, psychische en sociale welzijn. Er zullen enkele neuropsychologische testjes worden gedaan. Ook wordt gevraagd een aantal vragenlijsten in te vullen. Verder zullen twee buisjes bloed worden afgenomen, die gebruikt zullen worden voor aan het project verbonden DNA-onderzoek.
- Dag 2: bij het tweede bezoek vindt de eerste scansessie plaats. Deze bestaat uit twee delen: een korte hersenscansessie met MEG (ongeveer 20 minuten) en een wat langere hersenscansessie met MRI (ongeveer 60 minuten). Gedurende de scansessies zal de betrokkene deels rustig stil zitten (MEG) of liggen (MRI) en deels gevraagd worden enkele testjes te doen. Deze testjes zullen geoefend worden op dag 1.
- Dag 3: tijdens het derde bezoek vindt de tweede scansessie plaats. Ook deze sessie bestaat uit twee

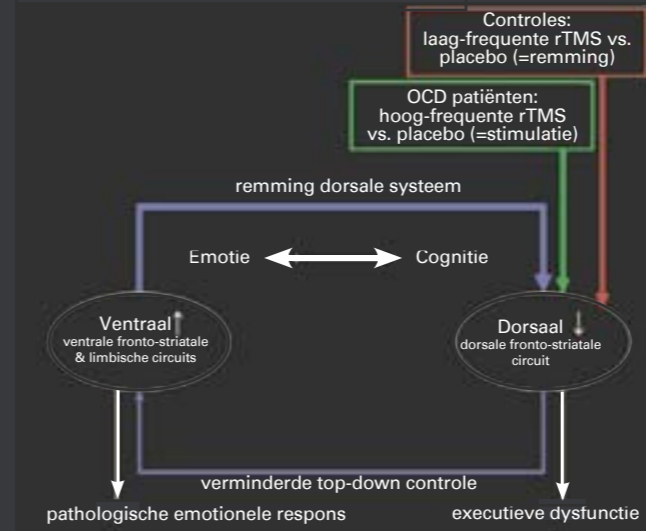
Legenda Figuur 2: De prefrontale cortex (PFC) is primair betrokken bij cognitieve en emotionele processen. De PFC is te verdelen in de dorsolaterale (DLPFC) en de ventromediale (VMPFC) prefrontale cortex. De DLPFC is betrokken bij cognitieve processen en krijgt m.n. input vanuit de pariëtale en temporale gebieden van de cortex, betrokken bij het verwerken van visuele, auditieve en somatosensore informatie. De VMPFC is betrokken bij emotioneel-motivationale processen en krijgt vooral input vanuit het limbische systeem, de mediale temporale cortex, met hippocampus en amygdala, en de hypothalamus. De verbindingen tussen de PFC en de basale ganglia verlopen in verschillende parallelle circuits, de frontostriatale circuits. De PFC functioneert hierbij als een input-zowel als een outputgebied, waarbij de basale ganglia, via de thalamus, een modulerende rol spelen. Binnen het systeem van de basale ganglia zijn de exciterende projecties vooral glutaminerg en de inhiberende projecties GABA-erg. De aansturing gebeurt langs twee wegen, de directe en de indirecte weg, met ieder een tegengesteld effect op de thalamus. Langs de directe weg stuurt de PFC een exciterend glutaminerg signaal naar de nucleus caudatus (NC, v=ventrale deel, d=dorsale deel), die een inhiberend GABA-erg signaal stuurt naar de globus pallidus internus

(GP int). De normaal remmende werking van de globus pallidus internus op de thalamus neemt hierdoor af, wat ook wel 'disinhibitie' wordt genoemd, waardoor de thalamus exciterend werkt op de PFC. Langs de indirecte weg loopt vanuit het striatum een inhiberend GABA-erg signaal naar de globus pallidus externus (GP ext) en de nucleus subthalamicus (NST), die een exciterend glutaminerg signaal stuurt naar de globus pallidus internus. Het netto effect is een versterkt inhiberend effect van de thalamus op de PFC. Samenvattend: de directe weg zorgt voor een zichzelf versterkende positieve feedback vanuit de thalamus op de cortex, terwijl de indirecte weg een mechanisme van negatieve feedback stimuleert. In een normale situatie bestaat een balans tussen de exciterende output van de directe weg en de inhiberende output van de indirecte weg, waarbij stimulatie van de directe weg belangrijk is voor het initiëren en onderhouden van gedragingen en de indirecte weg zorgt voor het onderbreken en onderdrukken van gedrag en daarmee het switchen van de ene gedragscomponent naar de andere. Wanneer nu de balans tussen de directe en de indirecte weg is verstoord, zal dat tot uiting komen in een neuropsychologische disbalans tussen remming-ontremming. Bij OCD komt deze disbalans tot uiting in een ongecontroleerde herhaling van gedachten en gedrag, waarbij een vloeiende overgang van het ene naar het daaropvolgende gedrag is verstoord geraakt. Gezien het gunstige effect van serotonereuptake inhibitors (SSRI's) op de symptomatologie bij OCD is het aannemelijk dat het serotonerge systeem invloed heeft op de frontostriatale circuits. Er bestaat een sterke innervatie van zowel serotonerge als dopaminerge neuronen. Bekend is dat serotonine een remmende invloed heeft op dopaminerge neuronen. Bij OCD wordt verondersteld dat het serotonerge systeem minder in staat is de werking van het dopaminerge systeem te compenseren. Dopamine heeft een tweezijdige werking op de balans tussen de directe en indirecte weg binnen de frontostriatale circuits. Terwijl D1-receptoren sterk aanwezig zijn in de corticale gebieden zoals de ventromediale PFC en de insula, vertoont de D2-receptor een zeer lage corticale expressie. Ook binnen het striatum lijkt een ongelijke dopaminerge verdeling te bestaan met een hogere D1-receptordensiteit in het ventromediale deel vergeleken met het dorsolaterale striatale gebied. Op functioneel niveau leidt dit tot een sterkere D1-invloed op het ventrale directe circuit en een sterkere D2-invloed op het dorsale indirecte circuit. Wanneer serotonine deze dopaminerge werking op het circuit onvoldoende compenseert, is het netto-effect een verder verstoord balans tussen de directe en indirecte wegen in het voordeel van de directe weg – resulterend in een sterkere disinhibitie van het ventromediale thalamocorticale circuit. Dit circuit houdt zichzelf in stand en fungeert zo als een vicieuze cirkel.

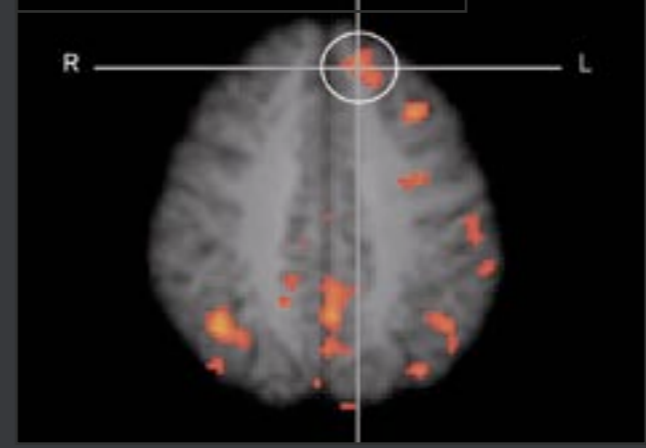
Figuur 2 Het frontostriatale model



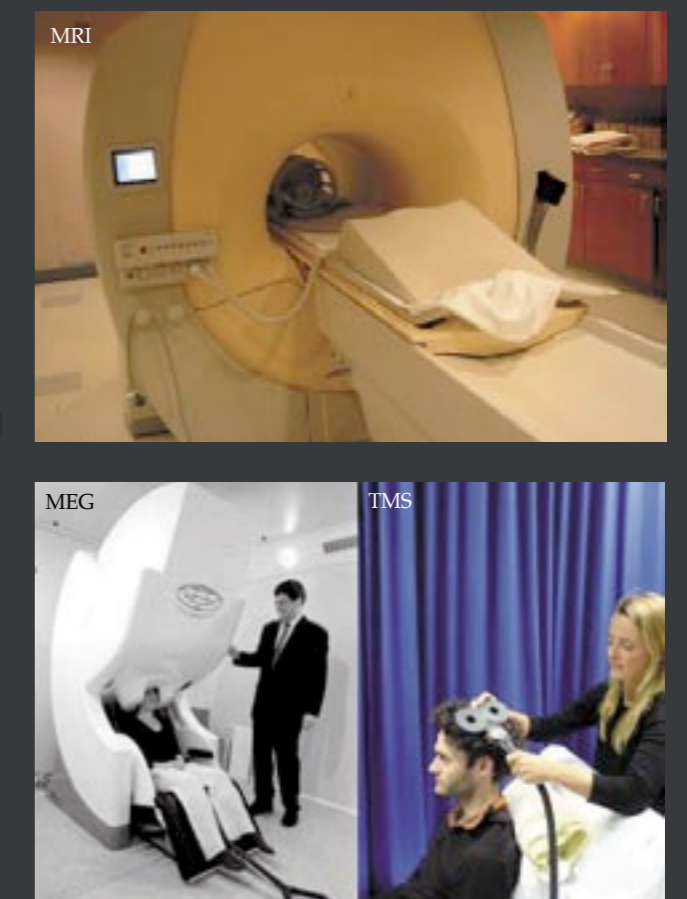
Figuur 3: hypothese emotieregulatie



Figuur 4 resultaten rTMS-MRI pilotstudie



Figuur 5: MRI: Magnetic Resonance Imaging, MEG: Magneto-encephalografie, TMS: Transcraniële Magnetische Stimulatie



Opgroeien met een dwangende ouder

De studie van kinderen die een ouder hebben met een dwangstoornis is van groot belang omdat het inzicht geeft in de ontwikkeling van het kind en de mogelijke psychische gevolgen in de toekomst. Omdat in deze vroege fase onderzoek wordt gedaan, kan dat ook leiden tot preventie van toekomstig psychisch lijden bij kinderen. Vergelijkbare studies zijn gedaan bij kinderen van een ouder met schizofrenie, depressie, ADHD, drugsverslaving en angststoornissen. Zo blijkt dat de kinderen van een schizofrene ouder minder sociaal vaardig zijn en meer symptomen van schizofrenie hebben dan andere kinderen. Kinderen van een ouder met een depressie lopen meer kans om ook een depressie te krijgen die al vroeg begint en ernstiger verloopt. Onderzoek van kinderen met een ouder die lijdt aan een psychische stoornis kan vroege symptomen aantonen en het verdere verloop in kaart brengen.

Doel en methode van de studie
Voor zover bekend zijn er geen artikelen over de psychische gevolgen van kinderen van één ouder met een obsessieve compulsieve stoornis (OCS). Deze studie beoogt dit te onderzoeken en de bevindingen te vergelijken met kinderen van wie een ouder niet aan een dwangstoornis lijdt. Eenentwintig volwassenen met een DSM-IV-diagnose OCS die ten minste één kind hebben namen deel aan de studie. De onderzochte kinderen waren tussen de 7 en 18 jaar oud. Alle ouders met OCS werden behandeld met medi-

catie en gedragstherapie. De ernst van de dwangstoornis werd in kaart gebracht via de YBOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale). In de controlegroep moesten de ouders eveneens ten minste één kind hebben in de leeftijd tussen 7 en 18 jaar.

Kenmerken van de OCS-groep en de controlegroep

Beide groepen komen voor een groot deel overeen voor wat betreft leeftijd, geslacht, huwelijkse staat, opleidingsniveau, inkomen en het aantal kinderen. De ouder met OCS was echter vaker werkloos vergeleken

Significantie P < 0.05	Significantie P < 0.025	Significantie P < 0.01
verward	angstig	pijntjes
nerveus	hoofdpijn	maagpijn, krampen
koppig	huiduitslag	Stemmingswisselingen
vraagt aandacht	braken	Slaapproblemen
voelt zich schuldig	grof taalgebruik	ongelukkig
oververmoeid	herhalende gedachten	droevig, depressief
verzamelneiging	gauw jaloers	
herhaalt dingen	plukken van de huid	Significantie P < 0.001
zelfbewust		zich zorgen maken
verlegen		

Tabel 1 Verschillen kinderen OCS-groep en controlegroep OCS

delen: een eenmalige behandeling met TMS (20 minuten), direct gevolgd door een herscansessie met MRI (ongeveer 50 minuten). De TMS-behandeling bestaat uit twee vormen: de echte stimulatie en de placebo stimulatie. De betrokkene zal voorafgaand en gedurende het onderzoek niet weten welke TMS vorm hij/zij krijgt en daar zelf ook niets van voelen. Het effect van de stimulatie is van heel korte duur (ongeveer 30 minuten) en is aan het einde van de scansessie weer geheel verdwenen.

Nieuwe behandelvormen

Waarom is het zo belangrijk om dit zo kostbare onderzoek uit te voeren? Een veelgebruikt model van emotioneregulatie kan zo direct experimenteel getoetst worden. Dat is niet alleen belangrijk voor OCD, maar ook voor andere psychiatrische stoornissen. Op langere termijn zal het bijdragen aan nieuwe behandelvormen. Enerzijds kan gedacht worden aan neuromodulatie-behandelingen, anderzijds kunnen de resultaten leiden tot aanpassing van elementen van de bestaande cognitieve gedragstherapie.

Voor meer informatie over het onderzoek of aanmelding van proefpersonen kan contact gezocht worden met drs. S. de Wit, arts-onderzoeker, st.dewit@vumc.nl, telefoon 020-4449635, of dr. O.A. van den Heuvel, oa.vandenheuvel@vumc.nl, psychiater.

dr. Odile A. van den Heuvel^{1,2}, psychiater
drs. Stella de Wit¹, arts, assistent in opleiding
dr. Ysbrand D. van der Werf⁴, neuropsycholoog
dr. Danielle C. Cath³, psychiater
prof. dr. Anton J.L.M. van Balkom³, psychiater
prof. dr. Dick J. Veltman¹, psychiater

¹ Afdeling psychiatrie, VU Medisch Centrum (VUmc), Amsterdam

² Afdeling Anatomie & Neurowetenschappen, VUmc, Amsterdam

³ Stichting Buitenamstel Geestgronden (SBG), Amsterdam

⁴ Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN), een Instituut van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Amsterdam

Contactpersoon voor publicatie van deze bijdrage:
dr. O.A. van den Heuvel
Afdeling Psychiatrie, VU Medisch centrum
p/a Psychiatrisch Consultatieve Dienst (PCD), VUmc,
Postbus 7057, 1007 MB, Amsterdam
Tel. 020-4440196, Fax. 020-4440197
E-mail: oa.vandenheuvel@vumc.nl

Toelichting begrippen

OCD = obsessieve-compulsieve disorder (jn het Nederlands obsessieve compulsieve stoornis, OCS ofwel dwangstoornis)
Frontostriale circuits zijn neurale snelwegen tussen de lobus frontalis (voorhoofdskwab) en de basale ganglia, dieper gelegen hersenkernen, die een rol spelen bij cognitie en gedrag.

Het **limbische systeem** is een deel van de hersenen dat betrokken is bij onze stemmingen en gevoelens. Omdat dit deel het verst bij zoogdieren is ontwikkeld, wordt het ook wel de zoogdierhersenen genoemd.

Glutamaat is één van de belangrijkste neurotransmitters in ons brein en werkt stimulerend op hersencellen (excitator). GABA is de belangrijkste neurotransmitter die remmend op hersencellen werkt (inhibitor). Niettemin zijn deze beide neurotransmitters familie van elkaar: glutaminezuur is de voorloper van zowel glutamaat als GABA. De verhouding tussen glutamaat en GABA moet precies goed zijn, want anders bestaat de kans op epileptische aanvallen.
D1-receptor is een receptor die herkend wordt door dopaminemoleculen. De D staat dan ook voor dopamine. D1 is één van de dopaminereceptoren.

MRI is Magnetic Resonance Imaging

MEG is Magnetoencefalografie

TMS is Transcraniële Magnetische Stimulatie

Endofenotype is niet het klinische beeld van een ziekte (fenotype), maar een verzameling van biologische markers van de ziekte, waarbij markers aanwijzingen zijn voor het betreffende ziektebeeld.

REFERENTIES

- (1) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. *Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder*. British Journal of Psychiatry 1998;173:26-37.
- (2) Mataix-Cols D, van den Heuvel OA. *Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders*. Psychiatric Clinics of North America 2006;29:391-410.
- (3) Remijnse PL, van den Heuvel OA, Veltman DJ. *Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder*. Current Medical Imaging Reviews 2005;1:331-51.
- (4) Saxena S, Gorbis E, O'Neill J et al. *Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder*. Mol Psychiatry 2008, in press (doi: 10.1038/sj.mp.4002134).