
Chapter 9

Nederlandse samenvatting

Inleiding

De obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) en het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) zijn beiden neuropsychiatrische ziektebeelden die vaak beginnen in de kindertijd. Bij OCS is er sprake van obsessies; repetitieve en intrusieve gedachten die angst of spanning veroorzaken. Obsessies kunnen ingedeeld worden in thema's zoals angst voor besmetting, angst om anderen per ongeluk kwaad te doen, behoefte aan symmetrie en ordening of seksuele, religieuze of agressieve (taboe) gedachten. Compulsies bestaan uit repetitief of ritueel gedrag dat uitgevoerd wordt om de angst, vaak veroorzaakt door de obsessies, weg te nemen. Compulsies kunnen onder meer bestaan uit overdreven hygiënische maatregelen, overmatig controlegedrag, of het recht leggen en ordenen van spullen. Paradoxaal resulteert dit echter in toename van de angst of spanning op de langere termijn. De prevalentie van OCS wordt geschat op 2% en ondanks behandeling met medicatie of gedragstherapie hebben de klachten vaak een chronisch beloop. GTS wordt gekenmerkt door tics; plotselinge repeterende bewegingen (motorische tics) of geluiden (vocale tics), die zich meerdere keren per dag voordoen, maar ook tijdelijk onderdrukt kunnen worden. De prevalentie van GTS wordt geschat op 1% en in tegenstelling tot OCS, nemen tics bij het merendeel van de patiënten af tijdens de vroege volwassenheid of verdwijnen volledig. OCS en GTS komen vaak samen voor bij patiënten of binnen families en beide ziektebeelden hebben mogelijk een gedeelde genetische basis, al lijkt deze relatie wel complex te zijn. Overlap tussen OCS en GTS is het meest opvallend bij op jonge leeftijd ontstane OCS, waarbij frequent co-morbide tics gezien worden, vaker jongens aangedaan zijn, meer familiale belasting wordt gevonden en vaker symmetriegedrag voorkomt.

De neurobiologie van OCS en GTS is nog niet volledig opgehelderd, maar er bestaan aanwijzingen voor betrokkenheid van de circuits die de basale kernen (o.a. de nucleus caudatus en globus pallidus) en thalamus met de cortex verbinden. Deze circuits zijn betrokken bij het initiëren en stoppen van beweging, maar ook bij cognitieve en emotionele functies. Dopamine is een van de neurotransmitters die een belangrijke rol speelt in het reguleren van de activiteit in deze circuits en dus het gedrag. Een hypothese voor GTS en OCS is dat teveel dopamine in deze circuits leidt tot te weinig remming van het gedrag, tics en/of compulsies. Er zijn verschillende lijnen van evidentie hiervoor, maar een belangrijke aanwijzing is dat dopamine antagonisten effectief kunnen zijn in beide stoornissen. Bij OCS werd lang gedacht dat met name de emotionele circuits betrokken waren (specifiek de verbindingen met de orbitofrontale cortex), maar recentere studies vonden ook aanwijzingen voor betrokkenheid van de hieraan parallel gelegen circuits, zoals sensorisch-motorische en cognitieve circuits. Hieruit ontstond een model waarin OCS verklaard wordt vanuit een disbalans tussen de dorsale (cognitieve) circuits, die verminderd functioneren, in combinatie met teveel activiteit in de ventrale (emotionele/motivationale) circuits. Bij GTS wordt vanwege de prominente motorische symptomen (tics), uitgegaan van betrokkenheid van de sensorisch-motorische circuits, maar er zijn

ook aanwijzingen gevonden voor afwijkingen in de cognitieve en motivationele circuits, die mogelijk een relatie hebben met complexe tics en dwangklachten bij GTS. Om de neurobiologie van OCS en GTS beter te begrijpen kunnen verschillende beeldvormende technieken gebruikt worden.

Indeling van het proefschrift

Het proefschrift bestaat uit twee delen. In het eerste gedeelte (hoofdstuk 2, 3 en 4) worden OCS en GTS met elkaar vergeleken en gaan we op zoek waar beide stoornissen elkaar raken en hoe ze van elkaar verschillen. We gebruiken hiervoor Positron Emissie Tomografie (PET) scans om de hersenactiviteit en de neurotransmitter dopamine te onderzoeken. Daarnaast werd in een groot cohort met OCS patiënten gekeken naar de verschillen tussen OCS met tics (tic-gerelateerde OCS) en OCS zonder tics, zowel qua klinische presentatie als qua beloop.

In het tweede gedeelte van het proefschrift (hoofdstuk 5, 6 en 7) proberen we meer inzicht te krijgen in de netwerken die betrokken zijn bij cognitieve controle in OCS patiënten, aangezien falen van deze netwerken een mogelijk neurobiologisch mechanisme is dat een rol speelt bij de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van OCS. We gebruikten hiervoor functionele MRI scans, waarmee de hersenactiviteit kan worden gemeten tijdens het uitvoeren van een cognitieve taak en daarnaast werden ‘rust’ scans gemaakt, waarmee de samenhang binnen en tussen hersennetwerken onderzocht kan worden. Echter, wanneer je afwijkende hersenactiviteit vindt, kan dit zowel een oorzaak van ziekte zijn, als een gevolg van het hebben van een chronische ziekte. Om de biologische kwetsbaarheid voor OCS te onderzoeken maakten we gebruik van een familiestudie-opzet. Familieleden van patiënten die zelf geen symptomen van OCS hebben, hebben wel een bepaalde genetische kwetsbaarheid voor de ziekte, maar het functioneren (zowel op het niveau van het gedrag als op het niveau van de hersenactiviteit) wordt bij hen niet verstoord door de effecten van langdurige ziekte of medicatiegebruik. Door niet-aangedane broers en zussen van patiënten te includeren, konden we ook op zoek gaan naar zogenaamde endofenotypes, neuropsychologische of biologische markers die tussen het genotype en het fenotype inliggen en die mogelijk ook kunnen leiden tot het identificeren van betrokken genen.

Bevindingen

In hoofdstuk 2 beschrijven we de overeenkomsten en verschillen tussen tic-gerelateerde en tic-vrije OCS in een cohort van 377 OCS patiënten die in de tijd gevolgd worden (het NOCDA onderzoek). Als patiënten ooit in hun leven tics gehad hebben, werden ze gerekend tot de tic-gerelateerde groep en dit was het geval bij 28% van het cohort. Tic-gerelateerde en tic-vrije OCS patiënten hadden vergelijkbaar ernstige OCS en verschilden niet wat betreft de aanwezigheid van depressie of angst. Echter in de tic-gerelateerde groep begon OCS vaak op jongere leeftijd, kwamen meer mannen voor en

was er vaker sprake van familiale belasting. Tic-gerelateerde OCS ging vaker gepaard met symmetrieklachten en verhoogde scores op vragenlijsten over autisme en ADHD. Het beloop van de OCS was gedurende twee jaar vergelijkbaar voor beide groepen, ook als gecorrigeerd werd voor de variabelen die verschilden tussen de groepen bij aanvang van de studie. Deze studie bevestigt dat tic-gerelateerde OCS een subgroep vormt qua fenotype, maar zonder dat dit effect heeft op het klinisch beloop gedurende twee jaar.

Bij GTS komen vaak dwangklachten voor zoals de behoefte aan symmetrie en ordening. Het is echter de vraag of dit gerekend moet worden tot dwangsymptomen of complexe tics. In **hoofdstuk 3** hebben we geprobeerd dit te onderzoeken door symmetriedwang te provoceren bij GTS patiënten (n=14) en een controle groep (n=10), door ze naar plaatjes te laten kijken met symmetrische/geordende of asymmetrische/ongeordende afbeeldingen. Terwijl deelnemers in de PET scanner lagen, werd de doorbloeding van de hersengebieden gemeten. De asymmetrische plaatjes riepen bij GTS patiënten inderdaad de neiging op tot recht leggen of ordenen. Dit ging gepaard met verhoogde hersenactiviteit in gebieden die betrokken zijn bij motor planning (supplementaire motorische cortex of SMA) en bij emotie (anterieur cingulaire cortex of ACC). Deze gebieden zijn respectievelijk geassocieerd met tics en met zelfcontrole (zoals vaak gezien wordt bij OCS). Recentere studies hebben echter aangetoond dat bij tic-generatie ook emotionele circuits actief zijn. Bij de controlegroep vonden we, tijdens provocatie met asymmetrische plaatjes, activatie van primaire motorische gebieden en cognitieve controlegebieden, hetgeen mogelijk betekent dat deze groep ook (onbewust) aandrang voelt om spullen recht te leggen, maar dit meteen corrigeert. We vinden dus aanwijzingen dat de neurale correlaten van symmetriedwang bij GTS zowel motorische als emotionele circuits betreffen.

In **hoofdstuk 4** wordt een vergelijking gemaakt tussen OCS patiënten zonder tics (n=12), GTS patiënten zonder OCS (n=12) en een gezonde controlegroep (n=12) en wordt de dopaminerge neurotransmissie in het striatum onderzocht. Hiervoor maakten we gebruik van PET scans en de radioligand [¹¹C]-Raclopride, die bindt aan de D₂ receptor in het striatum. Omdat raclopride in competitie gaat met endogeen dopamine is de binding een indirecte maat voor de dopamine concentratie. We vonden dat bij GTS patiënten, vergeleken met controles, deze concentratie in rust verhoogd was. Bij OCS was de dopamine concentratie trend-significant verhoogd, ten opzichte van controles. Hierna werd de zogenaamde fasische dopamine respons gesimuleerd door proefpersonen amfetamine toe te dienen, hetgeen zorgt voor afgifte van een hoge dosis dopamine. In tegenstelling tot onze verwachting en eerder onderzoek was de fasische respons vergelijkbaar in de drie groepen. De fasische dopamine respons in het ventrale (emotionele) striatum was in de GTS groep wel gecorreleerd aan een toename van tics na toedienen van amfetamine. Deze relatie bestond niet voor de OCS symptomen bij de patiënten met OCS. We vonden dus aanwijzingen voor een verband tussen tics

en dopamine, zowel in rust als na stimulatie, maar geen verhoogde fasische dopamine respons bij GTS patiënten, zoals dat in eerder onderzoek beschreven was.

In **hoofdstuk 5, 6 en 7** worden de bevindingen van de OCS familiestudie beschreven. Er werd een groep van 43 medicatievrije patiënten met OCS geïncludeerd samen met 19 van hun niet-aangedane broers en zussen (hierna siblings genoemd) en 37 controle-proefpersonen die qua leeftijd, geslacht en opleidingsniveau overeenkwam met de patiënten. Alle deelnemers werden uitgebreid gescreend en ondergingen daarna verschillende functionele MRI scans.

We onderzochten twee cognitieve functies: responsinhibitie en werkgeheugen. Stoornissen in de responsinhibitie (het vermogen om een reeds in gang gezette handeling weer te stoppen) worden genoemd als mogelijk onderliggende neuropsychologische disfunctie van OCS en aanverwante stoornissen en is eerder ook bij gezonde familieleden van patiënten afwijkend bevonden. In **hoofdstuk 5** bespreken we de resultaten van een responsinhibitie-taak (de Stop-Signaal taak) en laten we zien dat de responsinhibitie bij OCS patiënten minder goed is dan bij de controlegroep. Dit ging bij OCS patiënten gepaard met verhoogde activiteit in voor de taak relevante hersengebieden (b.v. pre-supplementaire motorische cortex, of pre-SMA). Dit zou kunnen duiden op inefficiëntie. Daarnaast zagen we bij OCS patiënten verminderde hersenactiviteit in twee andere taakgerelateerde gebieden, de inferieure pariëtale cortex (IPC) en de inferieure frontale cortex (IFG). De siblings leken iets minder goed te presteren op de taak dan de controlegroep, maar dit verschil was niet significant. Opvallend is dat de siblings geen verlaagde hersenactiviteit lieten zien in de IPC of IFG, maar wel verhoogde hersenactiviteit in de pre-SMA, een effect dat nog sterker was dan bij de patiënten. Aangezien de activiteit in de pre-SMA gerelateerd was aan taakprestatie, werd dit geïnterpreteerd als compensatoire activiteit.

In **hoofdstuk 6** wordt een andere executieve functie, het werkgeheugen, besproken. Werkgeheugen werd getest middels een visuo-spatiële n-back taak met olopende moeilijkheidsgraad. Opnieuw zagen we dat de patiënten minder goed presteerden, vooral op de moeilijkste niveaus van de taak en wederom lieten ze verhoogde hersenactiviteit zien in de pre-SMA. Tevens was verhoogde activiteit zichtbaar in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), een gebied betrokken bij planning en cognitieve controle. De siblings presteerden even goed als de controles maar lieten verhoogde hersenactiviteit zien in de pre-SMA, de DLPFC en andere taakgerelateerde gebieden. Er werd bij OCS patiënten een relatie gevonden tussen verhoogde activiteit en taakprestatie, hetgeen opnieuw aanleiding gaf om te concluderen dat de verhoogde hersenactiviteit past bij een compensatoir mechanisme. Daarnaast vonden we bij de OCS patiënten taakgerelateerde connectiviteit met de amygdala (een gebied betrokken bij angst). Dit was niet zichtbaar bij de siblings. Mogelijk verstoort amygdala-activiteit de compensatiemechanismen bij sommige patiënten.

Naar aanleiding van deze bevindingen waren we geïnteresseerd in het functioneren van de cognitieve controlenetwerken (het fronto-pariëtale en cingulo-operculum netwerk) en het emotionele (limbische) netwerk in rust. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van deze zogenaamde ‘resting-state’ studie besproken. Met behulp van correlaties hebben we gekeken naar de samenhang in activiteit tussen hersengebieden (ook wel connectiviteit genoemd) binnen functionele netwerken die in rust aanwezig zijn. We vonden geen verschillen tussen de OCS patiënten en controles in de connectiviteit in de cognitieve controle netwerken, maar we vonden wel toegenomen connectiviteit in het emotionele netwerk bij OCS patiënten. Dit laatste sluit aan bij eerdere studies en bij de theorie over toegenomen ventrale activiteit. In de groep met siblings vonden we wel toegenomen connectiviteit in de cognitieve controle netwerken. Mogelijk duidt dit weer op een compensatoir mechanisme, passend bij bijvoorbeeld verhoogde capaciteit om irrelevante prikkels te onderdrukken.

Conclusies

OCS en GTS zijn stoornissen in de hersenontwikkeling die overlap vertonen op symptoomniveau en op neurobiologisch niveau. De recente literatuur in combinatie met de studies die dit proefschrift bevat, geven aanleiding om OCS en GTS te beschouwen als stoornissen in een spectrum met aan de ene kant de angstige OCS subtypes en aan de andere kant meer impulsieve en tic-gerelateerde subtypes. GTS is meer dan een stoornis in de sensorisch-motorische circuits, want ook de limbische circuits zijn betrokken bij tic-generatie en er is een relatie tussen tics en dopamine-afgifte in het limbische deel van het striatum. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een relatief falen van de dorsale cognitieve controlegebieden. OCS patiënten kunnen hun executief functioneren gedeeltelijk op peil houden door te compenseren met extra hersenactiviteit, maar dit lukt niet alle patiënten, hetgeen mogelijk te maken heeft met interferentie door limbische activiteit.

Vermoedelijk zijn er dus verschillende hersencircuits, betrokken bij OCS en GTS, zoals de sensorisch-motorische, limbische en cognitieve circuits. Disfunctie van een of meer van de netwerken kan leiden tot disbalans en het is mogelijk dat bij elke patiënt een samenspel van disfunctie of juist compensatie in deze verschillende netwerken leidt tot een uniek symptoomprofiel, passend bij de klinische heterogeniteit van de ziektebeelden. Om de neurobiologie van OCS en GTS beter te gaan begrijpen is het van belang om de ziektes te benaderen vanuit een ontwikkelingsperspectief. Studies bij kinderen en jongeren zijn van belang waarbij verschillende ontwikkelingsstoornissen, zoals OCS, ADHD, GTS, angstklachten en autisme tegelijk bestudeerd en vergeleken kunnen worden. De rol van pathologische en compensatoire neurale mechanismen bij het ontstaan of verdwijnen van symptomen kan onderzocht worden door jongeren te volgen in de tijd. Beeldvormend onderzoek van de hersenen kan helpen om dichter bij

een op etiologie gebaseerde indeling van psychiatrische stoornissen te komen en meer gerichte en effectieve behandeling te ontwikkelen.

