

Is er een grote rol voor de kleine hersenen in de psychiatrie?

D. J. L. G. SCHUTTER

SAMENVATTING Het cerebellum is een structuur, die in het posterieure deel van de schedel ligt. Vanuit historisch oogpunt worden aan het cerebellum vooral bewegingsgerelateerde functies toegeschreven. Onderzoek wijst er echter op dat het cerebellum tevens een rol kan spelen in psychiatrische ziektebeelden, waaronder schizofrenie, autisme en depressie. In dit artikel worden recente ontwikkelingen gepresenteerd, die aangeven dat een verstoorde cerebellumfunctie kan leiden tot ernstige emotiedisregulatie en psychopathologische condities.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 313-317]

TREFWOORDEN cerebellum, emoties, psychiatrie

Het cerebellum, Latijn voor kleine hersenen, is een structuur die in het achterste deel van de schedel ligt. De omvang bedraagt ongeveer tien procent van het totale intracraniale volume en het cerebellum bevat bijna de helft van het totale aantal zenuwcellen in de hersenen. Tot voor kort is de rol van het cerebellum in de neuro-etilogie van psychopathologische condities altijd onderbelicht gebleven. Mede door de komst van moderne onderzoekstechnieken is een omslag in de theorievorming en klinische toepassingen met betrekking tot het cerebellum echter nabij. Voor dit overzicht is literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases PubMed en Web of Science, met als zoektermen: 'cerebellum' AND 'review' AND/OR 'psychiatry' AND/OR 'emotion' AND/OR 'cognition' AND/OR 'magnetic stimulation' AND/OR 'electric stimulation' AND/OR 'brain'.

HET CEREBELLUM EN PSYCHIATRISCHE ZIEKTEBEELDEN

Een pionier in het onderzoek naar de relatie tussen het cerebellum en emotionele stoornissen

was Heath (1977), die door middel van subdurale elektrodes het cerebellum elektrisch stimuleerde. Heath demonstreerde onder meer connecties tussen de diepe cerebellumkernen en het septum, de hippocampus en amygdala in katten en konijnen; bevindingen die overeenkomen met de veronderstelde link tussen het cerebellum en het limbisch systeem (Anand e.a. 1959). In navolging hierop wist Heath door middel van chronische elektrische stimulatie van het vermis bij tien van de elf psychiatrische patiënten agressief gedrag te verminderen. De bevindingen van Heaths 'cerebellum pacemaker-onderzoeken' kunnen worden beschouwd als enkele van de eerste belangrijke aanwijzingen voor de betrokkenheid van het cerebellum bij emotie en emotionele stoornissen.

Klinisch onderzoek van onder anderen Weinberger e.a. (1980) demonstreerde een relatie tussen structurele afwijkingen in het vermis en schizofrenie, een relatie die later door Andreasen (1999) zou worden gebruikt in haar disconnectiviteitstheorie. Volgens Andreasen zou het corticale-cerebello-thalamische-corticale netwerk een cruciale rol spelen in de aansturing van zowel motorische

als mentale activiteit. Het synchroniseren en het coördineren van motorische en mentale activiteit vindt plaats als gevolg van voortdurende feedback van de cerebrale hersenschors via de thalamus naar het cerebellum. Schizofrenie zou te maken hebben met een defecte timing in dit netwerk. Hallucinaties en wanen zouden ontstaan als gevolg van het toekennen van interne representaties aan de buitenwereld en het verkeerd interpreteren van externe waarnemingen, aldus Andreasen. Deze verstoringen in mentale activiteit worden gezamenlijk cognitieve dysmetrie genoemd. Een aanwijzing voor verstoorde connectiviteit geeft een recent onderzoek dat wittestofafwijkingen in de projectiebanen naar het cerebellum heeft aangetoond bij patiënten met schizofrenie (Okugawa e. a. 2005). De betrokkenheid van het cerebellum bij cognitieve dysmetrie bij schizofrenie werd door Ichimiya e.a. (2001) verder onderzocht. Zij vonden bij twintig medicijn-naïeve patiënten met schizofrenie een significante volumeafname in het vermis die verband hield met de hoeveelheid paranoïde gedachten.

In een longitudinaal onderzoek ontdekten Schmahmann & Sherman (1998) dat patiënten met geïsoleerde posterieure laesies en vermislæsies van het cerebellum vergelijkbare stoornissen vertoonden als patiënten met het frontaalkwab-syndroom. Naast problemen met het werkgeheugen, abstract redeneren en plannen, was er tevens sprake van emotionele vervlakking en ontremming van gedrag. Schmahmann & Sherman (1998) noemden deze aandoening het cerebellair cognitief-affectief syndroom (*cerebellar cognitive affective syndrome*; CCAS). De functionele rol van het cerebellum in executieve functies is niet verwonderlijk: de complete cerebrale hersenschors heeft via de hersenstam verbindingen met het cerebellum en het cerebellum heeft via de thalamus weer verbindingen met de frontale hersenschors (O'Hearn & Molliver 2001). Congenitale aandoeningen van het cerebellum, zoals gehele of gedeeltelijke agenesie, gaan naast de typische afwijkingen in motorisch functioneren doorgaans gepaard met een patroon van emotionele en cognitieve stoornissen

dat opvallend veel lijkt op CCAS (Schmahmann 2004).

De overeenkomsten tussen CCAS en cognitieve dysmetrie bij schizofrenie, en ook bij autisme, zijn opmerkelijk. Autismen wordt gekenmerkt door problemen met sociale cognitieve vaardigheden, emotieperceptie en inlevingsvermogen. Deze problemen worden mogelijk veroorzaakt door afwijkingen van het cerebellum, zoals een verminderd aantal Purkinje-cellen en hypoplasie van het vermis (Courchesne 1997). Doordat Bauman & Kemper (2005) in een overzichtartikel concluderen dat bij autisme ook de hippocampus en de amygdala zijn aangedaan, blijft de specifieke rol van het cerebellum hierbij vooralsnog onduidelijk.

Structurele afwijkingen van het cerebellum zijn ook gevonden bij patiënten met een depressie. Starkstein e.a. (1988) vonden bewijs voor een relatie tussen cerebrovasculaire laesies in het posterieure gedeelte van het brein en depressie. Meer recente onderzoeken hebben volumeafname van het cerebellum bij patiënten met een depressie aangetoond (Soares & Mann 1997). Een literatuuroverzicht van Beyer & Krishnan (2002) bevestigde de betrokkenheid van het cerebellum bij depressie en laat tevens een verband zien tussen manisch-depressiviteit en cerebellumatrofie. Daarna vonden ook Leroi e.a. (2002) in een groep van 31 patiënten met degeneratieve cerebellumaandoeningen een hoge prevalentie van depressie en manie. Het is opvallend dat depressie vaak samengaat met psychomotorische retardatie, zoals ineengezakte lichaamshouding, wankelende loopgang en gestoorde bewegingscoördinatie (Sobin & Sackeim 1997); symptomen die sterk lijken op ataxie (Leroi e.a. 2002).

De bevindingen betreffende de betrokkenheid van het cerebellum bij psychiatrische stoornissen zijn overigens niet altijd eenduidig (James e.a. 2004). Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of het verband tussen het cerebellum en psychiatrische ziektebeelden oorzakelijk van aard is of dat cerebellumafwijkingen volgen uit het ziektebeeld zelf. Toch lijkt het cerebellum functi-

oneel gezien meer te zijn dan alleen maar een gebied dat betrokken is bij lichaamshouding, evenwicht en beweging. De mogelijke betrokkenheid van het cerebellum bij psychiatrische ziektebeelden heeft wellicht iets te maken met de veronderstelde klokfunctie van het cerebellum.

KLOKFUNCTIE VAN HET CEREBELLUM

De uniforme structuur maakt het cerebellum bij uitstek geschikt om verschillende functionele domeinen te reguleren en op elkaar af te stemmen (Schmahmann 2004). Volgens het 'universal cerebellar transformation (UCT) model' worden emotionele en cognitieve stoornissen veroorzaakt door een disfunctioneel cerebellum, waardoor informatiestromen in de verschillende netwerken uit fase gaan lopen en regulering niet langer mogelijk is. Dit zou bijvoorbeeld de psychoses bij schizofrenie kunnen verklaren (Andreasen 1999). De betrokkenheid van het cerebellum bij de representatie van temporele informatie en timing wordt in een recent overzichtsartikel van Ivry & Spencer (2004) uitvoerig besproken. Het cerebellum zou dus kunnen worden opgevat als een interne supramodale klok (Keele & Ivry 1991). Dierexperimenteel onderzoek heeft onder meer laten zien dat specifieke structuren van het cerebellum betrokken zijn bij het leren en timen van gedrag (Ohyama & Mauk 2001).

Het idee dat het cerebellum betrokken zou zijn bij non-motorische aspecten van gedrag, zoals emotionele en cognitieve processen, is overigens niet nieuw. De komst van moderne beeldvormingstechnieken, zoals PET en functionele MRI, heeft een substantiële bijdrage geleverd aan een groeiende interesse naar de non-motorische functies van het cerebellum. Moderne varianten op de klassieke Heath-methode, zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS), zijn tegenwoordig ook denkbaar. Deze veilige non-invasieve techniek kan door middel van magnetische pulsen de activiteit in specifieke hersengebieden beïnvloeden (Schutter & Van Honk 2005). Daskalakis e.a. (2005) hebben onlangs door middel van cerebellum-TMS

bewijs gevonden voor de veronderstelde disfunctionele stoornis in de verbindingen tussen het cerebellum en de motorische hersenschors bij patiënten met schizofrenie. Een onderzoek naar de fysiologische effecten en de gedragseffecten van TMS op het cerebellum (Schutter e.a. 2003) lijkt in overeenstemming met positieve effecten op de gemoedstoestand na elektrische stimulatie van het cerebellum (Heath 1977).

BEHANDELING

Voor het behandelen van emotionele stoornissen zouden technieken zoals TMS en psychoneurochirurgie in de toekomst klinische toepassingen kunnen hebben. Het stimuleren van het cerebellum zou wel eens klinisch relevante effecten kunnen opleveren, gekeken naar de anatomische verbindingen met het limbisch systeem, de cerebellumafwijkingen bij depressie, en ook de positieve effecten op de gemoedstoestand na cerebellum-TMS (zie voor een overzicht Schutter & Van Honk 2005). Een alternatieve, maar invasieve methode is functionele psychoneurochirurgie. In navolging van de pacemakeronderzoeken van Heath (1977) wordt diepe hersenstimulatie van onder meer de capsula interna al met succes toegepast bij het behandelen van dwangstoornissen (Abelson e.a. 2005).

CONCLUSIE

Het cerebellum wordt in wetenschappelijk onderzoek nog niet beschouwd als een belangrijke structuur die betrokken zou zijn bij hogere-ordeprocessen. Er zijn echter aanwijzingen dat het cerebellum een bijdrage levert aan het reguleren van affectieve en cognitieve processen, en betrokken is bij verschillende vormen van psychopathologie.

De snel groeiende wetenschappelijke literatuur geeft wel een duidelijke trend aan: er zijn voldoende redenen om te veronderstellen dat de kleine hersenen in de nabije toekomst wel eens een grote rol zouden kunnen gaan spelen in de theorievorming en klinische toepassingen binnen de biologische psychiatrie.

LITERATUUR

- Abelson, J.L., Curtis, G.C., Sagher, O., e.a. (2005). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 510-516.
- Anand, B.K., Malhotra, C.L., Singh B, e.a. (1959). Cerebellar projections to limbic system. *Journal of Neurophysiology*, 22, 451-457.
- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- Bauman, M.L., & Kemper, T.L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 183-187.
- Beyer, J.L., & Krishnan, K.R. (2002). Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disorders*, 4, 89-104.
- Bloedel, J.R., & Bracha, V. (1997). Duality of cerebellar motor and cognitive functions. *International Review of Neurobiology*, 41, 613-634.
- Courchesne, E. (1997). Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 269-278.
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., e.a. (2005). Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1203-1205.
- Heath, R.G. (1977). Modulation of emotion with a brain pacemaker: Treatment for intractable psychiatric illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 165, 300-317.
- Ichimiya, T., Okubo, Y., Suhara, T., e.a. (2001). Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 20-27.
- Ivry, R.B., & Spencer, R.M. (2004). The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 225-232.
- James, A.C., James, S., Smith, D.M., e.a. (2004). Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1023-1029.
- Keele, S.W., & Ivry, R.B. (1991). Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 179-207.
- Leroi, I., O'Hearn, E., Marsh, L., e.a. (2002). Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1306-1314.
- O'Hearn, E., & Molliver, M.E. (2001). Organizational principles and microcircuitry of the cerebellum. *International Review of Psychiatry*, 13, 232-246.
- Ohyama, T., & Mauk, M. (2001). Latent acquisition of timed responses in cerebellar cortex. *Journal of Neuroscience*, 21, 682-690.
- Okugawa, G., Nobuhara, K., Sugimoto, T., e.a. (2005). Diffusion tensor imaging study of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Cerebellum*, 4, 123-127.
- Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, 367-378.
- Schmahmann, J.D., & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579.
- Schutter, D.J.L.G., & van Honk, J. (2005). A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30, 91-97.
- Schutter, D.J.L.G., van Honk, J., d'Alfonso A.A.L., e.a. (2003). High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans. *Neuroscience Letters*, 336, 73-76.
- Soares, J.C., & Mann, J.J. (1997). The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41, 86-106.
- Sobin, C., & Sackeim, H.A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17.
- Starkstein, S.E., Robinson, R.G., Berthier, M.L., e.a. (1988). Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*, 111, 375-387.
- Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., Luchins, D.J., e.a. (1980). Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *The American Journal of Psychiatry*, 137, 359-361.

AUTEUR

D.J.L.G. SCHUTTER is biopsycholoog en als onderzoeker verbonden aan het Helmholtz Onderzoeksinstituut in Utrecht.

Correspondentieadres: dr. D.J.L.G. Schutter, Helmholtz Onderzoeksinstituut, Heidelberglaan 2, 3584 CS Utrecht.

E-mail: d.schutter@fss.uu.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Financiële ondersteuning: D.J.L.G. Schutter werd financieel ondersteund door een subsidie (451-04-070) van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-10-2005.

SUMMARY

Is there a big role for the little brain in psychiatry? – D.J.L.G. Schutter –
The cerebellum is a structure situated in the posterior cranial fossa. It has long been assumed that the cerebellum is concerned primarily with motor-related functions. However recent research has demonstrated that the cerebellum also plays a role in psychiatric disorders, including schizophrenia, autism and depression. Recent developments, described in this article, suggest that malfunctioning of the cerebellum can lead to severe emotion dysregulation and to psychopathological conditions.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 313-317]

KEY WORDS cerebellum, emotions, psychiatry