

In hogere sferen

N.J.A. VAN DER WEE



U ziet de poolster en realiseert zich dat deze ster, net zoals u zelf, deel uitmaakt van een groter geheel. Twee complexe fenomenen, het heelal en het brein. Opgebouwd uit kleinere eenheden die op een lastig te ontrafelen manier samenwerken op verschillende niveaus van organisatie. Van beide fenomenen kunnen we, op verschillende niveaus, steeds beter en steeds meer elementen in beeld brengen, wat nieuwe inzichten, maar ook toenemend complexere modellen, oplevert.

Beeldvormend onderzoek van de hersenen, en met name het MRI-onderzoek, heeft een belangrijke en soms zelfs dominante rol gespeeld in het materie-wetenschappelijk proberen te begrijpen van de relatie tussen het brein en psychiatrische symptomen. De gekleurde afbeeldingen van de statistisch 'gedrempelde' resultaten van studies naar hersenactiviteit of -structuur zijn inmiddels gemeengoed geworden in toptijdschriften. Ook in de psycho-educatie van bijvoorbeeld patiënten met angststoornissen zijn we inmiddels opgeschoven van 'een serotoninetekort' naar in ieder geval 'een verhoogde reactiviteit van de amygdala' of 'een verminderde activiteit van de frontaalkwab'.

Grote netwerken

Sinds een aantal jaren zien we binnen het beeldvormend onderzoek, mogelijk gemaakt door conceptuele en methodologische ontwikkelingen, de aandacht verschuiven. Het gaat niet alleen meer om het vaststellen van structurele en functionele afwijkingen in één enkel hersengebied, maar om het ontrafelen van de connectiviteit van hersengebieden en de manier waarop hersengebieden elkaar in circuits kunnen beïnvloeden. Op het niveau van psycho-educatie werd dat al: 'Bij u is de remming van de amygdala door de frontale schors minder goed'.

Meer recent zijn de grote functionele breinnetwerken, die meerdere kleinere circuits kunnen omvatten, centraal komen te staan. In de regel gaat men hierbij uit van de zogenaamde *resting-state* breinnetwerken. Dit zijn diverse intrinsieke breinnetwerken die bij bepaalde taken (deels) meer of juist minder actief worden, maar die ook kunnen worden gedetecteerd en bestudeerd wanneer iemand geen taak (resting state) uitvoert. Dit kan omdat de elementen van deze netwerken in rust ook met elkaar verbonden zijn en een over de tijd samenhangend patroon laten zien. Een scan van ongeveer zeven minuten is meestal al voldoende om deze patronen te kunnen herkennen. De functies van deze netwerken zijn bekend uit taak-MRI-studies en andere vormen van onderzoek. Niet geheel verrassend blijken deze functionele netwerken in de regel ook samen te hangen met wittestofnetwerken in het brein.

In 2011 formuleerde Menon het 'drienetwerkenmodel' als een overkoepelend model om de complexe verstoringen van cognitie en emotie bij psychiatrische en neurologische stoornissen te begrijpen (Menon 2011). In dit model is niet alleen connectiviteit binnen drie centrale netwerken, maar vooral een veran-

derde dynamische balans tussen deze netwerken van groot belang. De drie netwerken die in dit model centraal staan, zijn het *default-moden* netwerk, het *saliencen* netwerk en een *executive-control* netwerk.

Na de introductie van het model verschenen er al snel studies die bij patiënten dynamische afwijkingen in de connectiviteit van en tussen deze drie centrale breinnetwerken rapporteerden, onder meer bij depressie. Bekende farmacologische en psychotherapeutische behandelingen van depressie laten ook effecten op het niveau van de (interactie tussen) deze breinnetwerken zien, onder meer bij elektroconvulsie therapie, cognitieve gedragstherapie en anti-depressiva.

Geestverruimend?

Kunnen we zo ook de effecten van veelbelovende nieuwe behandelingen voor depressie begrijpen, waarvan verondersteld wordt dat ze geheel andere werkingsmechanismen hebben? Eerder wees Destoop (2018) in een redactioneel in dit tijdschrift bijvoorbeeld al op de hernieuwde belangstelling voor psychedelica als 'nieuwe', potentieel zeer effectieve en snelle behandelingen voor aandoeningen zoals therapieresistente depressie en posttraumatische stressstoornis.

Dit jaar kende de Food and Drug Administration in de vs bijvoorbeeld het label 'doorbraaktherapie' toe aan het psychedelisch middel psilocybine. Psilocybine, van nature aanwezig in bepaalde paddenstoelen en zoals de meeste hallucinogenen een 5-HT_{2a}-agonist, werd in 1950 gesynthetiseerd door de Zwitserse chemicus Hofmann. Tot de plaatsing op de lijst van verboden middelen in de jaren zeventig werd psilocybine in combinatie met psychologische ondersteuning tijdens de sessie ook ingezet bij depressie, angst, dwang en traumagerelateerde klachten. Het ontbrak echter aan een uitbreiding met het systematisch onderzoek zoals dat tegenwoordig de standaard is.

Recent onderzochten Cahart-Harris e.a. (2016) in een kleine open studie de effecten van een éénmalige begeleide toediening van een hogere dosering psilocybine bij patiënten met een therapieresistente depressie en vonden veelbelovende hoge respons- en remissiepercentages. In een vervolgstudie vonden zij dit resultaat opnieuw en bleek de verbetering bij een groot deel van de patiënten tot aan het eind van de zes maanden follow-up aanwezig te blijven (Cahart-Harris e.a. 2018).

Beeldvormend onderzoek direct na toediening van psilocybine laat grote veranderingen in functionele connectiviteit zien. Vaak zag men een patroon waarbij de connectiviteit binnen bepaalde netwerken, waaronder het default-moden netwerk, minder wordt, terwijl de connectiviteit tussen netwerken juist sterker lijkt te worden. Een dergelijk patroon wordt ook gevonden bij andere psychedelische middelen zoals lsd en ayahuasca (Müller e.a. 2018).

De vraag is hoe een dergelijk patroon te interpreteren. Het ligt voor de hand dit patroon te koppelen aan de transcendente ervaringen die patiënten beschrijven. Het zou tegelijkertijd, als de andere kant van de medaille, kunnen betekenen dat de centrale netwerken weer in een dynamischere toestand komen en niet meer kunnen terugvallen in het eerdere pathologische patroon. Dit roept een analogie op met *tippingpoint* modellen zoals we die bijvoorbeeld uit de meteorologie kennen, waarbij systemen heel lang stabiel blijven en dan plots naar een andere stabiele toestand overgaan.

LITERATUUR

- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, e.a. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* 2018; 235: 399-408.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, e.a. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 619-27.
- Destoop M. Therapeutisch gebruik van illegale drugs. *Tijdschr Psychiatr* 2018; 60: 434-6.
- Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 483-506.
- Müller F, Liechti ME, Lang UE, Borgwardt S. Advances and challenges in neuroimaging studies on the effects of serotonergic hallucinogens: Contributions of the resting brain. *Prog Brain Res* 2018; 242: 159-77.

AUTEUR

NIC VAN DER WEE, hoogleraar Psychiatrie, LUMC, Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. N.J.A. van der Wee, LUMC, afd. Psychiatrie, B1-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
E-mail: n.j.a.van_der_Wee@lumc.nl

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

TITLE IN ENGLISH

In higher spheres

Laat u inspireren

De complexiteit van verklaringsmodellen voor psychische stoornissen op het niveau van het brein zal de komende jaren nog verder toenemen. Daarmee neemt ook de uitdaging toe om als clinicus de essentie van deze modellen te begrijpen én te vertalen voor patiënten. Zo hebben we al te maken met ontwikkelingen op het gebied van de *computational psychiatry* en met analyses die het gehele brein als netwerk beschouwen. Voeg daar ook nog eens recente analyses aan toe die laten zien dat er een voortdurende (micro)dynamiek is van de toestanden waarin de grote breinnetwerken zich bevinden en het zal u waarschijnlijk duizelen. Misschien goed om naar buiten te lopen om u door de sterrenhemel te laten inspireren?