

Het plastische brein

N.J.A. van der Wee

Misschien gebruikt u ook al vaker termen als ‘adaptatie’ en ‘plasticiteit van de hersenen’ of equivalenten daarvan om uw patiënten uit te leggen wat u met een behandeling probeert te bereiken? Of om aan te geven waarom u voor een bepaalde behandeling kiest of waarom het effect van een behandeling bij uw patiënt juist beperkt zou kunnen zijn of pas na langere tijd bereikt zou worden? De termen ‘adaptatie’ en ‘plasticiteit’ zijn inmiddels in ieder geval gemeengoed geworden in de wetenschappelijke en populairwetenschappelijke literatuur in ons veld.

Plasticiteit op verschillende niveaus

Onder de algemene term ‘(neuro)plasticiteit’ kunnen we in de literatuur drie vormen van plasticiteit onderscheiden. Als eerste de synaptische plasticiteit (gebaseerd op moleculaire en cellulaire plasticiteit) waarbij nieuwe en veranderlijke synaptische verbindingen worden aangemaakt waardoor aanpassing aan externe input (weer) mogelijk is. Ten tweede zorgt deze aanpassing op haar beurt voor plasticiteit op het niveau van circuits, zoals het voor emotieregulatie belangrijke circuit tussen de prefrontale cortex en de amygdala, en ook op het niveau van de grotere hersennetwerken zoals het *default moden* netwerk. Tot slot vestigen diverse auteurs er terecht de aandacht op dat het ‘hoogste’ niveau van plasticiteit en adaptatie uiteindelijk dat van denken, voelen en handelen betreft (Price & Duman 2020).

Een tweesnijdend zwaard

Al langer is bekend dat een zeer belangrijke voorspeller voor het optreden van latere psychiatrische aandoeningen blootstelling aan ingrijpende negatieve ervaringen in de vroege kindertijd is. Neurobiologisch zien we als gevolg van deze blootstelling een scala aan veranderingen op genetisch, moleculair en systeemniveau. Het blijkt dat we deze veranderingen niet alleen als schade kunnen beschouwen, maar deels ook als een adaptatie aan mogelijk voortdurende negatieve omstandigheden. Vaak is de gedachte dat deze veranderingen de enig mogelijke uitkomst zijn. Dat is gelukkig een te beperkte opvatting van de plasticiteit van het zich ontwikkelende brein

gebleken en we zien dan ook veel interesse in mechanismen die juist een positieve adaptatie aan ingrijpende negatieve ervaringen (veerkracht) kunnen bepalen. Ook is er meer aandacht voor de invloed van positieve omgevingsfactoren op plasticiteit tijdens de normale ontwikkeling: op welk moment zijn positieve omgevingsinvloeden (zoals sociale interactie) bijvoorbeeld extra belangrijk voor een gunstiger ontwikkeling van circuits, hersennetwerken en gedrag? Een actueel thema als het gaat om de impact van de COVID-19-maatregelen op kinderen en jeugdigen, zoals diverse collega’s en de vereniging onlangs nog eens voor een breder publiek onder de aandacht hebben gebracht (Prinsen & Popma 2021).

Plasticiteit en effecten van behandeling

Eerder werd een stijging van de spiegels van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) en daarmee samenhangende toename van synaptische plasticiteit in de hippocampus al als een gezamenlijk en pas laat bereikte uitkomstmaat voor bijvoorbeeld verschillende, vooral biologische, antidepressieve therapieën genoemd. Inmiddels is de prefrontale cortex, met zijn centrale rol in verschillende hersencircuits, hier als een belangrijke factor bijgekomen.

Markers van plasticiteit op moleculair, cellulair en structureel niveau in de prefrontale cortex zijn (ex vivo) verlaagd bij patiënten met diverse psychiatrische aandoeningen. Recent elegant beeldvormend onderzoek met een radioactieve marker voor synaptische plasticiteit liet in vivo verminderde plasticiteit in de prefrontale cortex zien bij patiënten met depressie, maar ook bij patiënten met schizofrenie (Holmes e.a. 2019; Onwordi e.a. 2020). Samen met andere bevindingen lijkt dit te wijzen op een centrale rol voor verminderde plasticiteit van de prefrontale cortex bij verschillende (neuro) psychiatrische beelden.

Psychoplastogene middelen

Er is veel belangstelling voor een groep van middelen die na een enkele toediening een zeer snel en ook langer aanhoudend therapeutisch effect bij verschillende psychiatrische aandoeningen hebben. Een zeer

Plasticiteit lijkt meer dan ooit een centraal thema in de moderne psychiatrie te worden.

snelle toename van plasticiteit in de prefrontale cortex na specifieke serotonerge stimulatie (5-HT_{2A}) lijkt een gezamenlijk werkingsmechanisme van veel van deze middelen.

Vargas e.a. (2021) hebben voorgesteld om deze middelen in een nieuwe klasse onder te brengen, die van de *psychoplastogens* of psychoplastogene middelen. Als eerste generatie van deze psychoplastogene middelen worden de klassieke psychedelica zoals psilocybine en lsd genoemd, maar ook MDMA en ketamine. Een aantal anesthetica zoals distikstof(mono)oxide (lachgas), propofol en met name isofluraan zou in de toekomst misschien ook voor opname in deze groep in aanmerking komen.

Een belangrijk debat gaat over de vraag of de snelle werkzaamheid van de psychoplastogene middelen afhankelijk is van het induceren van fenomenen zoals mystieke piekervaringen, dissociatie of gelukzaligheid, of dat het hier 'slechts' om epifenomenen van de uiteindelijk specifieke serotonerge stimulatie gaat. Er is een reeks studies die suggereert dat psychedelische effecten mogelijk niet noodzakelijk zijn voor de werkzaamheid (Vargas e.a. 2021).

Op basis van deze insteek zijn er inmiddels van bestaande psychedelica niet-hallucinogene psychoplastogene middelen afgeleid die in dierexperimenteel onderzoek al veelbelovende resultaten laten zien (Cameron e.a. 2021). Ook zijn er trials met bijvoorbeeld N-N-dimethyltryptamine (DMT) gestart, een psychedelicum met zeer kortdurende psychedelische effecten. Werkzaamheid van een psychoplastogeen middel zonder, of met misschien alleen zeer kortdurende psychedelische effecten waarop patiënten in een korte module voorbereid worden, zou voor een bredere toepassing in de klinische praktijk kunnen zorgen.

Augmented psychotherapie

Toegenomen plasticiteit impliceert ook een, al dan niet tijdelijk, toegenomen vermogen om te leren van zowel

positieve als negatieve ervaringen. Vanuit die optiek ligt het voor de hand om te kijken of psychoplastogene behandelingen ook de effectiviteit van psychotherapeutische interventies zouden kunnen vergroten. Sommige onderzoekers opperen dan ook, op basis van resultaten uit dierexperimenteel onderzoek naar plasticiteit en leereffecten in de visuele cortex, dat psychoplastogene middelen opnieuw een kritisch venster om te leren van ervaringen openen in met name emotieregulatiecircuits. Dit zou vergelijkbaar zijn met kritische episodes in de vroege jeugd waarin ervaringen veel impact kunnen hebben (Lepow e.a. 2021). Een bekend voorbeeld van een dergelijke combinatietherapie waarbij dit zou kunnen optreden, is de met ecstasy (MDMA) ondersteunde psychotherapie voor posttraumatische stressklachten die momenteel wereldwijd onderzocht wordt. Naast onderzoek naar de combinatie van psychotherapie en psychoplastogene middelen wordt op basis van dezelfde hypothese ook onderzoek gedaan naar de combinatie van psychotherapie en non-invasieve breinstimulatietechnieken, zoals vormen van transcraniële magnetische stimulatie (TMS), die gericht de plasticiteit in hersencircuits kunnen vergroten (Wilkinson e.a. 2019). Combinatiebehandeling met TMS wordt onder meer onderzocht bij patiënten met posttraumatische stressstoornis en depressie, en door een consortium in Nederland ook bij patiënten met een therapieresistente dwangstoornis.

Besluit

Plasticiteit lijkt meer dan ooit een centraal thema in de moderne psychiatrie te worden. Daarbij staan we voor de uitdaging hoe we de verschillende niveaus van plasticiteit, van moleculair tot psychisch functioneren, kunnen verbinden in een neuroplasticiteitsmodel dat meerdere domeinen integreert en ook klinische betekenis heeft (Price & Duman 2020). We zullen dit stap voor stap moeten verkennen en onze modellen steeds moeten aanpassen.

AUTEUR

Nic van der Wee, hoogleraar Psychiatrie, in het bijzonder biologische psychiatrie, LUMC, Leiden.

Correspondentie

Prof. dr. N.J.A. van der Wee (n.j.a.van_der_wee@lumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

LITERATUUR

Cameron LP, Tombari RJ, Lu J, e.a. A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature* 2021; 589: 474-9.

Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, e.a. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun* 2019; 10: 1529.

Lepow L, Morishita H, Yehuda R. Critical period plasticity as a framework for psychedelic-assisted psychotherapy. *Front Neurosci* 2021; 15: 710004.

Onwordi EC, Halff EF, Whitehurst T, e.a. Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nat Commun* 2020; 11: 246.

Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 530-43.

Prinsen E, Popma A. Scholen moeten te allen tijde open blijven. *NRC Handelsblad* 21 december 2021.

Vargas MV, Meyer R, Avanes AA, e.a. Psychedelics and other psychoplastogens for treating mental illness. *Front Psychiatry* 2021; 12: 727117.

Wilkinson ST, Holtzheimer PE, Gao S, e.a. Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 454-65.