

Nederlandse kinder- en jeugdpsychiatrie: in internationale voorhoede met onderzoek naar de hersenen in ontwikkeling

A. POPMA

- ACHTERGROND** Onderzoek naar het brein in ontwikkeling bij kinderen en jeugdigen levert belangrijke inzichten in de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan en persisteren van kinderpsychiatrische stoornissen.
- DOEL** Inzicht geven in de belangrijke bijdrage die de Nederlandse kinder- en jeugdpsychiatrie levert aan dit exponentieel groeiende internationale onderzoeksveld.
- METHODE** Een verre van volledig overzicht geven van recente belangrijke studies, met een focus op onderzoek uit Nederland.
- RESULTATEN** Reeds uitgevoerde studies hebben veel nieuwe inzichten opgeleverd over de normale en abnormale ontwikkeling van het brein.
- CONCLUSIE** Onderzoek op dit gebied kan een bijdrage leveren aan het inzicht in het ontstaan van psychiatrische stoornissen en daarmee in de toekomst aan preventie en effectievere behandeling. Op beleidsniveau zou een groter deel van het neurowetenschappelijk onderzoeksgeld naar ontwikkelingsstudies moeten gaan.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 871-875

TREFWOORDEN kinder- en jeugdpsychiatrie, neurowetenschappelijk onderzoek, ontwikkelingsstudies



Het is inmiddels gemeengoed dat het brein van kinderen en jeugdigen volop in ontwikkeling is. Een ware explosie aan neuro-imagingonderzoek in de neurowetenschappen, (ontwikkelings)psychologie en (kinder- en jeugd)psychiatrie heeft de kennis over dit fenomeen niet alleen enorm doen toenemen, maar tevens gezorgd voor een zeer grote interesse van de populaire media en het grote publiek. Ook beleidsmakers laten zich graag informeren over de nieuwste inzichten aangaande het zich ontwikkelende brein. De bekendste, meest geciteerde en invloedrijkste bevinding is waarschijnlijk die van de late uitrijping van de prefrontale cortex, waardoor men veronderstelt dat jongeren pas tussen hun 20ste en 30ste levensjaar optimaal hun impulsen en zucht naar (snelle) beloningen leren te beheersen. Mede op basis van deze neurowetenschappelijk onderbouwde

redenering werd in april 2014 het adolescentenstrafrecht ingevoerd, dat toestaat jongvolwassenen tot 23 jaar als jeugdige te berechten.

Hoewel deze toename aan inzicht en bereidheid tot verandering bij beleidsmakers natuurlijk moeten worden geprezen, is het goed om nu en dan stil te staan bij wat we nu eigenlijk daadwerkelijk al wéten, maar vooral waar we eigenlijk nog méér van moeten gaan weten de komende jaren. Juist het feit dat het overgrote deel van psychiatrische stoornissen al vóór de volwassenheid ontstaat, maakt het van het grootste belang om nog beter te begrijpen welke processen in het brein samenhangen met de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen. Deze kennis zou vervolgens betere preventie- en interventiestrategieën moeten opleveren die allereerst kunnen bijdragen aan het

terugdringen van psychiatrische stoornissen, maar ook van de hoge maatschappelijke kosten die hieraan zijn verbonden (Lee e.a. 2014).

In dit artikel geef ik een kleine, verre van volledige, bloemlezing van wat er op dit moment aan vernieuwend neurowetenschappelijk onderzoek loopt in de Nederlandse kinder- en jeugdpsychiatrie.

Normale ontwikkeling van het brein

Het onderzoek naar het brein in de kinder- en jeugdpsychiatrie is onlosmakelijk verbonden met het werk van onze collega's van de neurowetenschappen en de (ontwikkelings)psychologie. Het is vanzelfsprekend van het grootste belang om de normale ontwikkeling van het brein te doorgronden om vervolgens te kunnen onderzoeken waar kinderen met psychiatrische problematiek zich van deze normale ontwikkeling onderscheiden. Sinds de onderzoeksgroep van Jay Giedd voor het eerst publiceerde over de cortex-in-ontwikkeling (Giedd e.a. 1996), is er veel aanvullende evidentie naar voren gekomen voor de verschillen in ontwikkelingssnelheid van verscheidene cortexgebieden. Toch is er ook nog veel te onderzoeken. Zo publiceerde dezelfde onderzoeksgroep nog zeer recent de eerste studie waarin ook de ontwikkeling van dieper gelegen subcorticale gebieden in kaart is gebracht (Raznahan e.a. 2014). Ook deze gebieden blijken op verschillende momenten 'uit te rijpen', wat weer implicaties lijkt te hebben voor bijvoorbeeld de gevoeligheid voor emoties en beloning.

Vanuit de Nederlandse ontwikkelingspsychologie wordt, bijvoorbeeld door Eveline Crone, ook nog volop onderzoek gedaan naar hoe het brein zich in de adolescentie ontwikkelt. Hierbij is de laatste paar jaar de focus van de 'pure' biologische en neurocognitieve ontwikkeling verschoven naar veranderingen die in de adolescentie plaatsvinden rondom het verwerken van sociale en affectieve prikkels (Crone & Dahl 2012). De adaptieve aspecten van deze ontwikkeling zijn evident: in de puberteit en adolescentie ontwikkelt zich het vermogen om de eigen intrinsieke motivaties af te stemmen en te wegen in de actuele sociale context. Tegelijkertijd is deze ontwikkeling kwetsbaar en veronderstelt men dat bij aanleg voor psychische problemen juist in deze periode de eerste symptomen zichtbaar kunnen worden, onder andere door afwijkende rijpingsprocessen in het brein.

Neurocorrelaten van kinder- en jeugdpsychiatrische stoornissen

Een voorbeeld van hoe het breinonderzoek naar normale ontwikkeling gradueel overgaat in hersenonderzoek naar neurocorrelaten van psychiatrische stoornissen zijn de prachtige *population-neuroscience* studies die nu aan het

AUTEUR

ARNE POPMA, afdelingshoofd, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, VUmc, kinder- en jeugdpsychiater bij de Bascule, hoogleraar Forensische psychiatrie, rechtenfaculteit, Universiteit Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Arne Popma, de Bascule, Postbus 303, 1115 ZG Duivendrecht.
E-mail: a.popma@debascule.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2015.

verschijnen zijn op basis van beeldvormend onderzoek in de Generation R Study van de collega's van het Erasmus MC in Rotterdam. Zo toonden zij recent bij een groep van meer dan 700 kinderen (6-10 jaar) aan dat verminderde gyrificatie (plooiing) van de cortex, eerder gevonden bij patiënten met de diagnose autisme, óók samenhang met de mate van autistiforme trekken bij kinderen zónder deze diagnose (Blanken e.a. 2015). Een verminderde plooiing van de cortex (en daarmee minder oppervlakte en verslechterde functie) lijkt dus samen te hangen met de mate van autistische kenmerken, ook in de algemene populatie, en wordt dus niet alleen bij patiënten met autisme gevonden.

Ook het breinonderzoek bij kinder- en jeugdpsychiatrische stoornissen richt zich tegenwoordig niet alleen meer op de stoornis an sich, maar bijvoorbeeld ook op verschillen tussen persisterende en niet-persisterende stoornissen. Zo werd recent door het vumc een groep adolescenten van gemiddeld 17 jaar met een gedragsstoornis onderzocht. Zij maakten allen deel uit van een cohort van meer dan 300 kinderen die al vóór het 12de jaar met de politie in aanraking kwamen en nu al 10 jaar worden gevolgd door de onderzoekers.

In het neuro-imagingonderzoek werd een subgroep adolescenten met een in de adolescentie persisterende gedragsstoornis vergeleken met een groep die in het verleden een gedragsstoornis had maar nu niet meer aan de criteria voldeed en een normale controlegroep. Juist de groep met een persisterende gedragsstoornis onderscheidde zich van de twee andere groepen door een afwijkende reactie in het ventrale striatum en de amygdala na respectievelijk beloning en verlies (Cohn e.a. 2015). Dergelijke abnormale breinreacties zouden kunnen verklaren waarom normale socialisatiemechanismen door opvoeden, maar ook standaardbehandelingen waarbij straffen en belonen worden ingezet, juist bij kinderen met een

ernstige gedragsstoornis niet het gewenste effect hebben. Deze twee recente Nederlandse voorbeelden van hersenonderzoek in de kinder- en jeugdpsychiatrie tonen aldus aan dat breinkenmerken die worden gevonden bij kinderpsychiatrische stoornissen ook lijken samen te hangen met subklinische trekken van die stoornissen en dat bepaalde neurocorrelaten specifiek lijken te zijn voor persisterende psychiatrische stoornissen.

Het veranderlijke brein van kinderen met psychiatrische stoornissen

Dat de ontwikkeling van het brein vanaf de conceptie sterk wordt beïnvloed door omgevingsfactoren is inmiddels een gegeven. In het neurowetenschappelijk onderzoek naar het effect van stress op de vroege ontwikkeling, veelal bij dieren uitgevoerd, speelt Nederland ook een belangrijke rol (Krugers & Joels 2014). Bij kinderen en jeugdigen worden de effecten van vroege traumatisering op het brein ook steeds duidelijker (McCrory e.a. 2010).

Het onderzoek naar het brein bij kinderen met een psychiatrische stoornis wordt natuurlijk nog interessanter als we zouden kunnen aantonen en begrijpen hoe de plasticiteit van het kindbrein werkt, bij welke kinderen het brein eventuele ontwikkelingsachterstanden nog inloopt en of de breinontwikkeling door interventies in een gunstige richting kan worden gestuurd.

Internationaal onderzoek bij kinderen met ADHD leverde nog maar enkele jaren terug inderdaad de eerste aanwijzingen voor het inlopen van ontwikkelingsachterstanden in het brein bij kinderen met een psychiatrische stoornis. Aangetoond werd dat bij een groep kinderen met ADHD-symptomen de cortex in zijn geheel en het prefrontale deel ervan in het bijzonder weliswaar later uitrijpte, maar gemiddeld enkele jaren later toch hetzelfde was ontwikkeld als bij de algemene controlegroep (Shaw e.a. 2012).

Naast deze mogelijke veranderingen in het brein door natuurlijk beloop bij kinderen met een psychiatrische stoornis zijn er nu ook studies waarin verandering in het brein wordt gevonden na behandeling, zowel structureel als functioneel. Zo werd door het AMC/de Bascule bij kinderen met een obsessieve-compulsieve stoornis na cognitieve gedragstherapie een toename van het grijzestofvolume in de orbitofrontale hersengebieden gevonden (Huyser e.a. 2013).

Er is aldus enige evidentie dat het brein van kinderen met een psychiatrische stoornis zowel door natuurlijk beloop als door interventie nog in gunstige zin veranderlijk en veranderbaar is.

De toekomst

Hoewel er dus veel onderzoek loopt, is er ook nog veel werk te verzetten. De komende jaren kunnen we veel interessante nieuwe kennis verwachten op basis van Nederlands onderzoek. Zo doen er bij Generation R weer duizenden kinderen op 10-jarige leeftijd mee aan neuro-imagingonderzoek, waardoor nieuwe inzichten zullen worden verworven over de ontwikkeling van het brein in relatie tot psychiatrische symptomen in de algemene bevolking. De eerste gerandomiseerde gecontroleerde klinische trial ter wereld die heel nauwkeurig het effect van methylfenidaat op het brein bij kinderen in kaart brengt, loopt in Nederland en wordt binnenkort afgerond (Bottelier e.a. 2014). En het AMC zal ons gaan leren of neuro-imaging kan helpen om de respons op traumabehandeling bij kinderen en jeugdigen te voorspellen (Zantvoord e.a. 2013).

Toekomstig breinonderzoek bij kinderen en jeugdigen kan ons aldus leren om nog effectievere preventie- en interventiestrategieën te ontwikkelen, maar ook om vast te stellen voor wie bijvoorbeeld medicamenteuze behandeling effectief dan wel schadelijk zou kunnen zijn. Daarvoor moeten we een groter deel van de onderzoeksgelden op neurowetenschappelijk gebied voor onderzoek bij kinderen en jeugdigen aanwenden. Op dit moment schat men voor het Amerikaanse neurowetenschappelijk budget dat slechts één procent naar studies bij kinderen en jeugdigen gaat (Lee e.a. 2014). Er is dus ook nog veel werk te verrichten om politici en beleidsmakers te overtuigen van het belang van onderzoek bij kinderen en jeugdigen naar de ontwikkeling van het brein.

Conclusie

Het jonge veld van de neuro-imaging bij kinderen en jeugdigen is in het laatste decennium explosief gegroeid. Naast kennis over de normale ontwikkeling van het brein, kan de kinder- en jeugdpsychiatrie nog veel stappen maken in het leren doorgronden van breinstructuur en functieafwijkingen bij kinderpsychiatrische stoornissen: door meer longitudinaal breinonderzoek te doen, zowel bij patiëntengroepen als in de normale bevolking, en door behandelstudies op te zetten. Afgemeten aan het niveau van de huidige bijdrage van de Nederlandse kinder- en jeugdpsychiatrie aan dit onderzoeksveld gaan we ook de komende jaren hier een mooie bijdrage aan leveren.

LITERATUUR

- Blanken LM, Mous SE, Ghassabian A, Muetzel RL, Schoemaker NK, El Marroun H, e.a. A Cortical morphology in 6- to 10-year old children with autistic traits: a population-based neuroimaging study. *Am J Psychiatry* 2015; DOI: appiajp201414040482.
- Bottelier MA, Schouw ML, Klomp A, Tamminga HG, Schranter AG, Bouziane C, e.a. The effects of Psychotropic drugs On Developing brain (ePOD) study: methods and design. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 48.
- Cohn MD, Veltman DJ, Pape LE, van Lith K, Vermeiren RR, van den Brink W, e.a. Incentive processing in persistent disruptive behavior and psychopathic traits: a functional magnetic resonance imaging study in adolescents. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 615-24.
- Crone EA, Dahl RE. Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 636-50.
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, e.a. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 1996; 6: 551-60.
- Huysen C, van den Heuvel OA, Wolters LH, de Haan E, Boer F, Veltman DJ. Increased orbital frontal gray matter volume after cognitive behavioural therapy in paediatric obsessive compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 319-31.
- Krugers HJ, Joels M. Long-lasting consequences of early life stress on brain structure, emotion and cognition. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 18: 81-92.
- Lee FS, Heimer H, Giedd JN, Lein ES, Šestan N, Weinberger DR, e.a. Mental health. Adolescent mental health - opportunity and obligation. *Science* 2014; 346: 547-9.
- McCrory E, De Brito SA, Viding E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 1079-95.
- Raznahan A, Shaw PW, Lerch JP, Clasen LS, Greenstein D, Berman R, e.a. Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 1592-7.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 191-7.
- Zantvoord JB, Diehle J, Lindauer RJ. Using neurobiological measures to predict and assess treatment outcome of psychotherapy in posttraumatic stress disorder: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 142-51.

SUMMARY

Examining the developing brain in Dutch child and adolescent psychiatry

A. POPMA

BACKGROUND Research on the developing brain in children and adolescents is delivering new insights into the underlying mechanisms of childhood psychiatric disorders.

AIM To provide important information about the role that departments of Dutch child and adolescent psychiatry are playing in this international field that is expanding rapidly.

METHOD This article provides an overview of recent, mainly Dutch neuro-imaging studies on the developing brain.

RESULTS A large number of studies from Dutch research centers have greatly increased our knowledge about normal and abnormal brain development in relation to the development of psychiatric disorders.

CONCLUSION Neuro-developmental research can help us to understand the underlying mechanisms of developing psychiatric disorders. This is likely to lead to new preventive measures and to more effective treatment in the future. Policy-makers should therefore commit a larger proportion of their neuroscience research budgets to neurodevelopmental studies in children.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 871-875

KEY WORDS child and adolescent psychiatry, neurodevelopmental studies, neuroscience