

Beeldvormende technieken in de psychiatrie: een overzicht

D.J. VELTMAN

SAMENVATTING Beeldvormende technieken worden in toenemende mate gebruikt in cognitief-neurologisch, psychologisch en psychiatrisch onderzoek. De methodologische complexiteit van beeldvormend onderzoek beperkt de toegankelijkheid ervan. Dit overzicht beschrijft de achtergronden van gangbare technieken en methodologische aspecten van beeldvormend onderzoek en bespreekt recente onderzoeken bij psychiatrische stoornissen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 249-263]

TREFWOORDEN beeldvormend onderzoek, overzicht, psychiatrische stoornissen

Het afgelopen decennium heeft een sterke ontwikkeling te zien gegeven van onderzoekstechnieken waarmee structuur en vooral functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) kunnen worden afgebeeld. Dit heeft geleid tot een navenante groei van toepassingen op het gebied van de psychologie, cognitieve neurologie en psychiatrie. Het is te verwachten dat deze groei nog geruime tijd zal duren en een duidelijk stempel zal drukken op de klinisch-wetenschappelijke theorievorming in het algemeen. De verschillende beeldvormende technieken hebben specifieke mogelijkheden en beperkingen; bij de functionele scantechnieken is daarnaast sprake van min of meer gemeenschappelijke methodologische vraagstukken met betrekking tot proefopzet en data-analyse. In enkele eerdere Nederlandstalige publicaties (bv. Hulshoff Pol & Kahn 1998) is vooral ingegaan op resultaten van tot dusver uitgevoerde onderzoeken bij psychiatrische populaties. Gezien de complexe achtergronden van beeldvormend onderzoek is het zinvol om in aanvulling daarop een meer theoretisch overzicht te geven van gangbare technieken en hun toepassingsmogelijkheden in de psychiatrie.

Achtereenvolgens worden de verschillende afbeeldingstechnieken, methodologische aspecten van beeldvormend onderzoek en voorbeelden van onderzoek bij psychiatrische stoornissen besproken. Bij dit laatste is niet gestreefd naar volledigheid, maar wordt een beknopte weergave gegeven van de stand van zaken aan de hand van een aantal recente publicaties.

TECHNIEKEN

Beeldvormende technieken is een verzamelnaam: de bedoelde technieken kunnen op verschillende manieren worden onderverdeeld. De belangrijkste twee onderverdelingen zijn die naar signaaltype en -bron en die naar afbeeldingstype (structureel, biochemisch of functioneel). De onderverdeling op basis van signaaltype omvat drie typen: (1) C(A)T (computed (axial) tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) en PET (positron emission tomography), alle gebaseerd op de toepassing van gammastraling; (2) MRI (magnetic resonance imaging, magnetische kernspinresonantie), met als varianten functionele MRI (fMRI) en magnetische reso-

nantiespectroscopie (MRS), die gebruikmaakt van radiofrequentiegolven (RF-golven); (3) Elektro- en magneto-encefalografie (EEG en MEG), die niet gebruikmaken van externe energiebronnen, maar rechtstreeks de met neuronale activiteit geassocieerde elektrische, dan wel magnetische signalen registreren. Technieken als transcraniële magnetische stimulatie en optische imaging blijven hier buiten beschouwing.

Bij onderverdeling op basis van afbeeldingstype wordt onderscheid gemaakt tussen (1) macroanatomische afbeeldingen (CT, MRI); (2) afbeeldingen van biochemische structuren dan wel processen (SPECT, PET, MRS); en (3) functionele scans (registratie van neuronale activiteit (SPECT, PET, fMRI, EEG, MEG)). De diverse technieken worden kort besproken.

CT Deze röntgentechniek is in de jaren zeventig ontwikkeld. Het principe van CT berust op het maken van multiële opnames per axiale coupe (tomografie) met behulp van een roterende stralingsbron, waarna achteraf geautomatiseerde ('computed') beeldreconstructie plaatsvindt. Contrasten op een CT-scan worden veroorzaakt door plaatselijke verschillen in stralingsabsorptie en zijn het meest uitgesproken voor enerzijds botweefsel en anderzijds lucht, met andere weefselsoorten daartussenin. In aanvulling hierop kunnen beschadigingen van de bloed-hersenbarrière zichtbaar worden gemaakt door intraveneuze contrasttoediening. Een nadeel is dat, in tegenstelling tot MRI, met CT geen goed onderscheid gemaakt kan worden tussen witte en grijze stof. Om die reden is het aantal toepassingen van CT in de psychiatrie beperkt (voornamelijk gebruikt voor uitsluiting van focale cerebrale pathologie).

SPECT en PET Beide technieken maken net als de CT-scan gebruik van gammastraling, waarbij het verschil is dat bij de CT-scan de stralingsbron extern is, en dat bij SPECT en PET deze als een radioactieve isotoop in het lichaam wordt gebracht. Dit gebeurt soms door inhalatie, maar

meestal via een infuus. Bij SPECT worden isotopen (zoals die van Xe, Te, I) gebruikt die bij radioactief verval een gammafoton uitzenden met een bruikbaar energieniveau. Deze fotonen worden geregistreerd door een roterende gammacamera of door in ringen geplaatste detectoren, waarna uit de aantallen events per detector het oorspronkelijke driedimensionale object – het CZS – wordt gereconstrueerd. Bij PET worden eveneens radioactieve isotopen gebruikt, die echter geen gammadeeltje maar een positron (een positief geladen elektron) uitzenden. Dit positron verdwijnt vrijwel onmiddellijk door contact met een normaal negatief elektron en wordt (met het elektron) omgezet in een fotonenpaar, waarvan de fotonen zich in tegengestelde richting verwijderen (zie figuur 1). Ook hier vindt registratie plaats in concentrische ringen van detectoren, maar het verschil is dat bij PET alleen coïncidenties – gezamenlijke inslagen – worden meegeteld. Bij SPECT worden kwantitatieve bepalingen bemoeilijkt, omdat de intensiteit van de bron afhankelijk is van de diepte; bij PET is dat niet zo. Andere voordelen van PET zijn het betere oplossend vermogen en het gebruik van 'natuurlijke' isotopen zoals ^{11}C en ^{15}O . De resolutie of het oplossend vermogen is de kleinste afstand tussen 2 punten – in ruimte of tijd – die met een bepaalde techniek onderscheiden kunnen worden. De spatiële resolutie is bij SPECT meestal 7-20 mm, bij PET circa 5 mm; met nieuwe kleine systemen is 1 mm gehaald. Een nadeel van PET is dat de halfwaardetijd van veelgebruikte isotopen als ^{11}C en ^{15}O klein is – voor ^{15}O is de $t_{1/2}$ 123 seconden – zodat transport over langere afstanden niet goed mogelijk is en een cyclotron ter plaatse aanwezig moet zijn. Dit is de voornaamste reden waarom PET aanzienlijk duurder is dan SPECT.

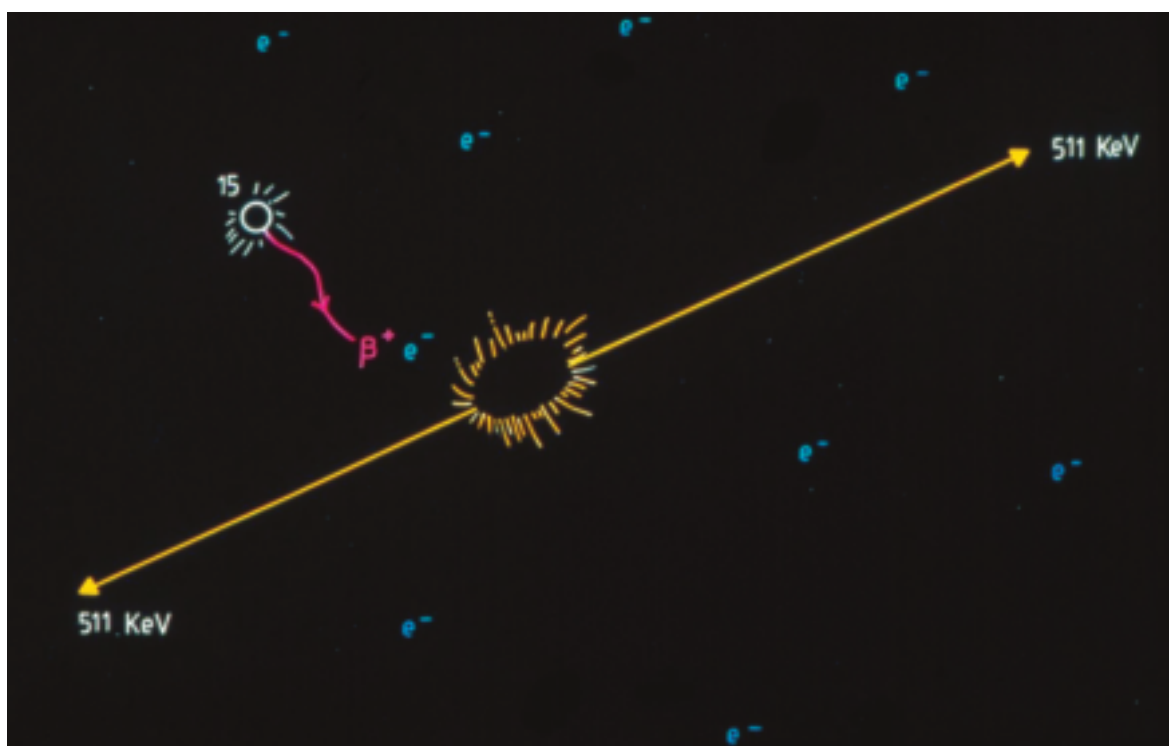
PET en SPECT zijn flexibele technieken omdat het aantal mogelijke tracers – radioactieve isotopen, gekoppeld aan transportmoleculen – in theorie ongelimiteerd is. In de praktijk gaat het enerzijds om perfusieonderzoeken (flow), anderzijds om ligandonderzoeken. Bij perfusieonder-

zoeken (flow) wordt gebruikgemaakt van tracers die in de bloedbaan blijven, zoals HMPAO (hexamethylpropyleenamine-oxime) bij SPECT, en daardoor verschillen in doorbloeding kunnen afbeelden ($H_2^{15}O$ (PET) kan door de vrije uitwisseling met het interstitium ook als flow-tracer worden beschouwd). De achterliggende gedachte bij deze functionele scans is dat verschillen in neuronale activiteit altijd gepaard gaan met verschillen in perfusie. Bij ligandonderzoeken worden tracer-moleculen gebruikt die specifiek binden aan het gewenste receptortype, zoals dat van 5-hydroxytryptamine, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Door de eisen die worden gesteld aan de farmacokinetiek van deze tracers is de ontwikkeling ervan langdurig en (dus) kostbaar.

MRI De fysische principes van MRI werden eerder in dit tijdschrift kort besproken (Van der

Wurff e.a. 2000). MRI maakt gebruik van magnetische eigenschappen ('spin') van sommige atomen, vooral 1H (waterstof). In een MR-scanner worden de in het lichaam aanwezige waterstofatomen gepolariseerd met behulp van een zeer sterk statisch magnetisch veld, ongeveer zoals ijzervijlsel door een magneet. Waterstofatomen (of, om nauwkeurig te zijn, hun magnetische as) kunnen hierbij zowel parallel als antiparallel ten opzichte van het hoofdveld komen te staan, waarbij de parallelle positie energetisch iets gunstiger is dan de antiparallelle. Daardoor nemen in een dergelijk statisch veld gemiddeld iets meer protonen een parallelle positie in, wat leidt tot een nettoweefselmagnetisatie evenwijdig aan het hoofdveld. Vervolgens worden korte pulsen van een hoogfrequent tweede magnetisch veld toegediend, loodrecht op het hoofdveld, zogenaamde radiofrequentie- of RF-pulsen. Hierdoor kunnen protonen in de laagenergetische toe-

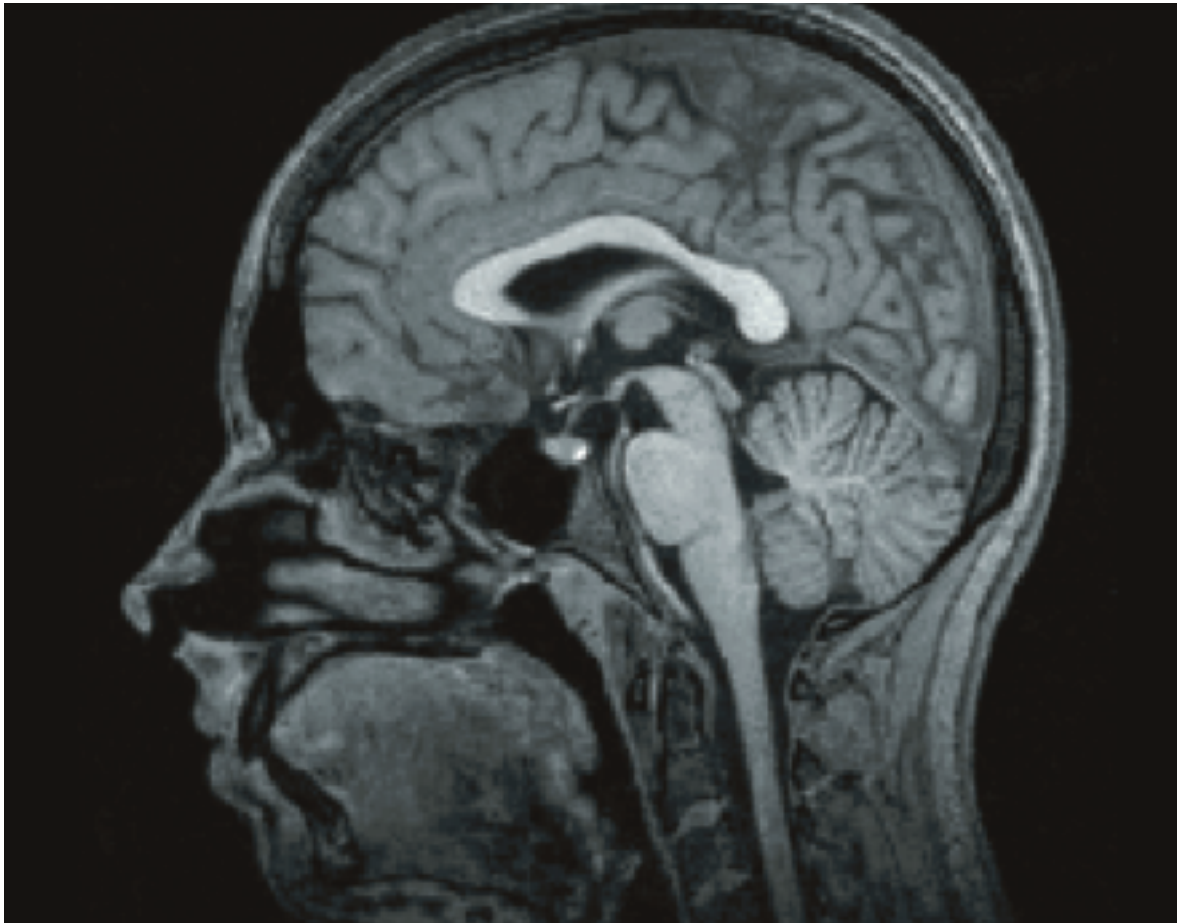
FIGUUR 1 Uitzending positron (β^+) door ^{15}O -atoom en omzetting in 2 γ -deeltjes die door de PET-camera (positronemissietomografie) kunnen worden gedetecteerd



stand energie absorberen en overgaan in de hoogenergetische toestand (resoneren). Het resultaat van een RF-puls is dus dat de netto-weefselmagnetisatie van een parallelle naar een antiparallelle richting gaat, afhankelijk van de duur van de puls (bv. een '90°'- of '180°'-puls). De draaiing als gevolg van de RF-puls leidt ertoe dat de magnetisatievector ook een component krijgt loodrecht op het statische veld (de transversale component). Na het stopzetten van de RF-puls zal de rusttoestand geleidelijk hersteld worden, wat kan worden voorgesteld als het 'terugdraaien' van de vector van de weefselmagnetisatie. De component van de weefselmagnetisatie in transversale richting wordt daarbij gemeten met behulp van antennes. Herstel van de rusttoe-

stand treedt op door energieafgifte van geëxciteerde protonen aan omringende moleculen, de *spin-lattice relaxation*, gekarakteriseerd door een tijdsconstante T_1 . Deze afgifte is het meest effectief bij middelgrote moleculen, zoals vetzuren, en weinig effectief bij kleine (liquor cerebrospinalis, CSF) of grote (proteïnen). Vetweefsel heeft dus een zeer korte T_1 , CSF een zeer lange, en witte stof korter dan grijze stof. Om deze reden zijn zogenaamde T_1 -gewogen opnames geschikt om contrasten tussen weefsels naar voren te brengen (zie figuur 2). Behalve door T_1 -relaxatie treedt ook signaalvermindering op door uit fase raken van geëxciteerde protonen, de 'spin-spin-relaxatie' met tijdsconstante T_2 . Deze is zeer gevoelig voor lokale weefselinhomogeniteiten zodat T_2 -gewo-

FIGUUR 2 T_1 -gewogen sagittale magnetische kernspinresonantieopname



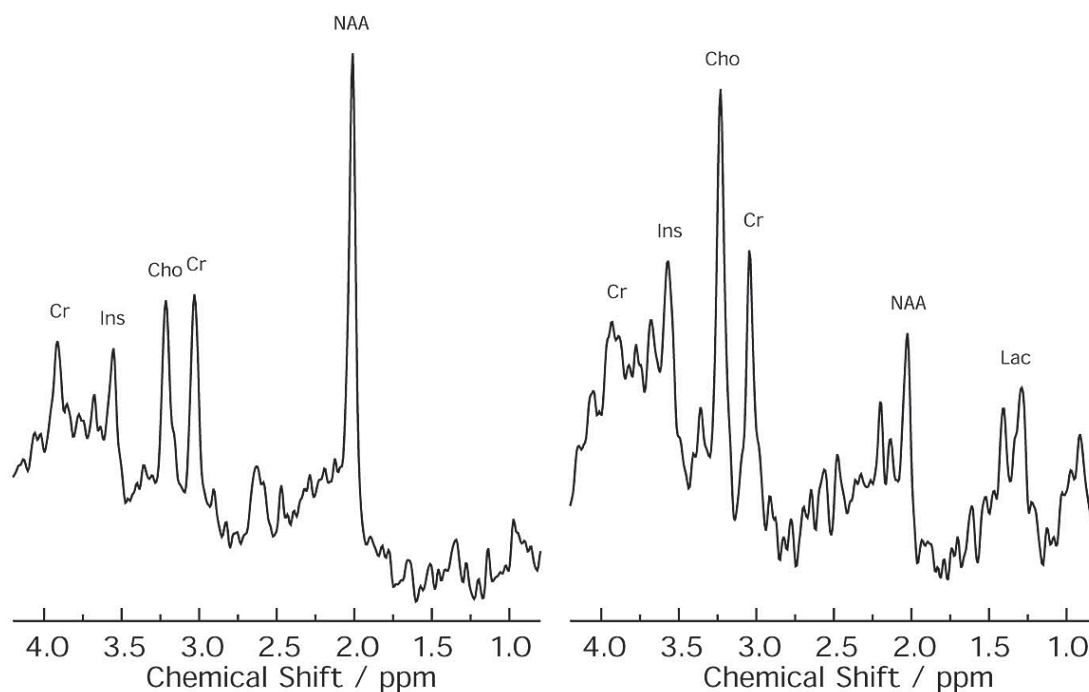
gen opnames bij uitstek geschikt zijn om pathologische veranderingen aan te tonen.

MRI heeft enkele nadelen en verschillende voordelen ten opzichte van CT voor het maken van anatomische CZS-opnames. CT is superieur voor het afbeelden van botdefecten en bloedingen in een vroeg stadium, en geeft minder aanleiding tot claustrofobische reacties dan MRI. Bovendien is MRI gecontra-indiceerd bij aanwezigheden van metalen implantaten (arterioveneuze clips, pacemakers). De weefselcontrasten zijn bij MRI echter veel groter. Hierbij kunnen coupes in alle richtingen worden gemaakt (bij CT alleen axiaal) en is herhaling van een onderzoek eenvoudiger, want MRI maakt geen gebruik van ioniserende straling.

Functionele magnetische kernspinresonantie en magnetische resonantiespectroscopie Functionele magnetische kernspinresonantie (fMRI) en magnetische resonantiespectroscopie (MRS) zijn te

beschouwen als speciale toepassingen van 'gewone' MR. Bij MRS wordt gebruikgemaakt van het feit dat de resonantiefrequentie van waterstofatomen (bij gelijke sterkte van het hoofdveld van de MR-scanner) afhangt van de chemische structuur waarin deze gebonden zijn. Bij structurele MRI en de hieronder te bespreken functionele MRI worden de RF-pulsen zo gekozen dat alleen waterstof gebonden in H_2O afgebeeld wordt. Het aanbieden van een breder spectrum van RF-pulsen aan CZS-weefsel resulteert in een 'echo' waarin sommige frequenties sterker vertegenwoordigd zijn dan andere (zie figuur 3). Hierbij correspondeert de hoogte van een piek met de concentratie van specifiek gebonden waterstof in dat gebied. Vergelijking van een dergelijk resonantiespectrum met bekende normale spectra kan aanwijzingen geven voor pathologische veranderingen, zoals demyelinisatieprocessen. Ook de relatieve concentraties van verbindingen met andere atomen met een magnetisch moment

FIGUUR 3 MRS-scan (magnetische resonantiespectroscopie) van een patiënt met leukodystrofie (r) en van gezonde controlepersoon (l). In de opname r zijn de choline- en lactaatpieken verhoogd (Cho en Lac) en is de N-acetylaspartaat (NAA) verlaagd als uiting van inflammatoire demyelinisatie.



(bv. ^{31}P) kunnen op deze wijze worden bepaald. MRS is een weinig invasieve methode om in vivo biochemische bepalingen te doen; een nadeel is dat concentraties van molecuulgroepen anders dan H_2O of methyleen (CH_2 ; vetzuurketens) klein zijn en de corresponderende signaalsterkten bij MRS laag, wat ten koste gaat van de spatiële resolutie en/of de scanduur.

Functionele MRI is een toepassing waarvan het belang moeilijk overschat kan worden. Hoewel nog in ontwikkeling, is fMRI momenteel de belangrijkste techniek voor functioneel hersenonderzoek. Functionele MRI is gebaseerd op het feit dat neuronale activering gepaard gaat met een toename in regionale doorbloeding. Hierbij is gebleken dat de extra aanvoer van zuurstof groter is dan de hoeveelheid die daadwerkelijk meer onttrokken wordt. Het gevolg is dat in een geactiveerd gebied relatief meer zuurstofrijk bloed aanwezig is, en de concentratie deoxyhemoglobine daalt. Deoxyhemoglobine heeft zwakmagnetische eigenschappen (door de aanwezigheid van ongebonden Fe^{++}), oxyhemoglobine niet. Hierdoor is de T_2 in geactiveerd neuronaal weefsel langer dan in niet-geactiveerd weefsel. Van dit fysiologische contrastmiddel, het BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)-effect maakt fMRI gebruik. Net als bij ^{15}O -PET worden bij de eenvoudigste toepassing scans gemaakt in rust vergeleken met scans gemaakt tijdens activering (bv. tijdens sensorische stimulatie of een cognitieve taak), waarbij het verschilsignaal aanwijzingen geeft voor lokale hersenactiviteit. Meer complexe experimenten maken gebruik van parametrische (bv. verschillende moeilijkheidsgraden van een taak) of factoriële (bv. een taak afnemen met en zonder medicatie) onderzoeksopzetten. De verhouding ^{15}O -PET en fMRI is enigszins vergelijkbaar met CT en MRI. Enerzijds heeft PET enkele voordelen zoals een hogere signaal-ruisverhouding, de mogelijkheid om akoestische stimuli te gebruiken (bij MR problematisch vanwege het lawaai van de scanner) en een kleinere kans op claustrofobische reacties. Anderzijds heeft fMRI een grotere resolutie, spa-

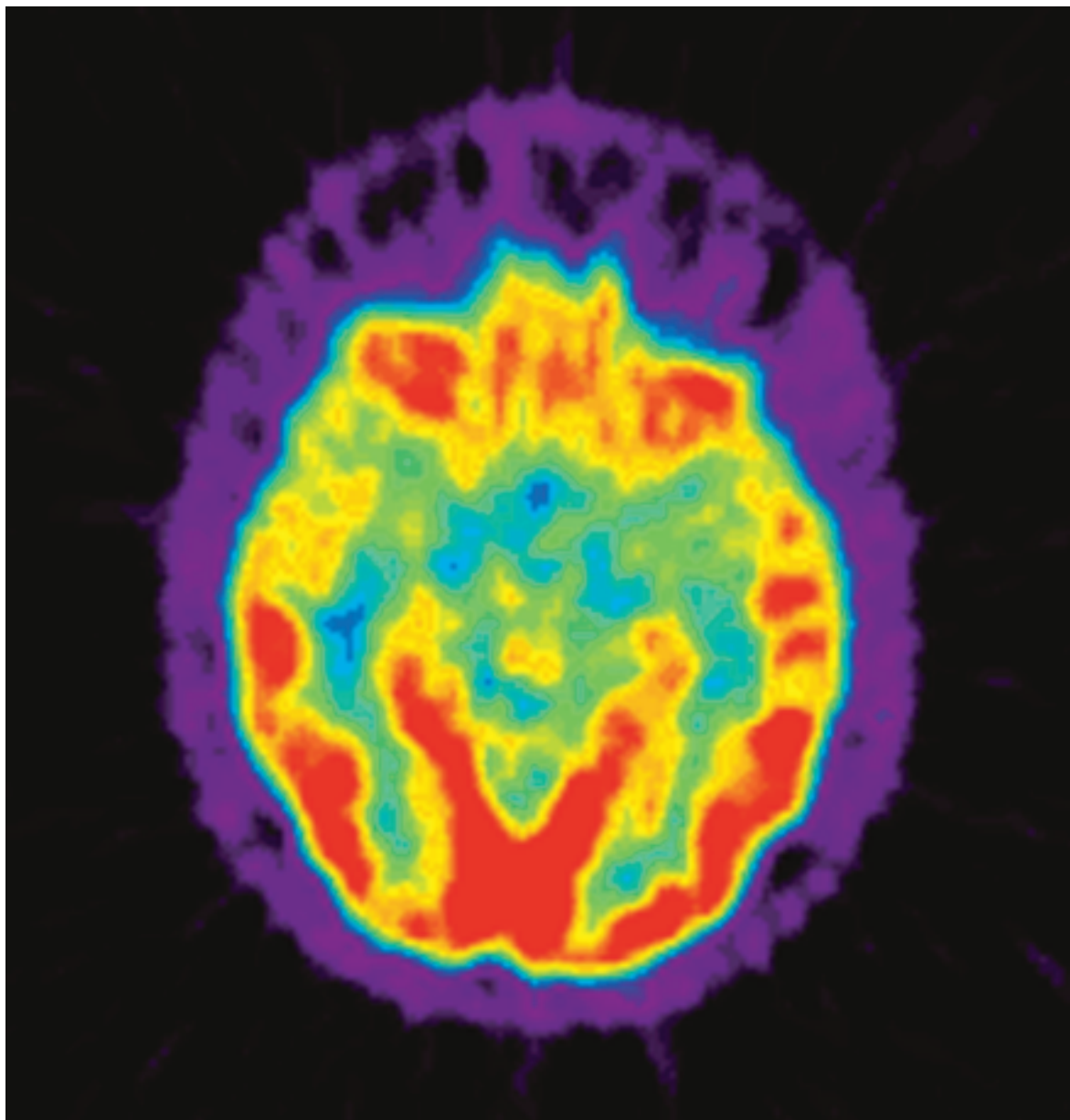
tieel (ongeveer 3 mm) en vooral temporeel (enkele seconden). Ook is fMRI minder invasief (geen radioactieve tracer, geen intraveneuze katheter), zodat scans vrijwel onbeperkt kunnen worden herhaald. De replicerbaarheid van onderzoeksresultaten tussen PET en fMRI is redelijk, maar niet optimaal, zoals te verwachten gezien de verschillen in fysische en neurofysiologische principes (Veltman e.a. 2000). Functionele MRI is dus eveneens gebaseerd op registratie van perfusieverschillen en geeft daarmee, evenals H_2^{15}O -PET en HMPAO-SPECT maar in tegenstelling tot EEG en MEG, alleen indirecte informatie over verschillen in CZS-activiteit.

Elektro-encefalografie en magneto-encefalografie
Elektro-encefalografie is de registratie van spontane elektrische activiteit van neuronen (en gliacellen) in het CZS, met in hoofdzaak klinische toepassingen. Voor onderzoeksdoeleinden wordt gebruikgemaakt van geprovoceerde activiteit, de *event-related potentials* (ERP's), waarbij de responsen op herhaalde visuele, akoestische of somatosensorische stimuli worden gemiddeld en de verschillende componenten van het signaal kunnen worden vergeleken. De EEG met ERP's heeft als voordeel boven PET en fMRI de veel grotere temporele resolutie (msec). Een nadeel is de relatief slechte spatiële resolutie, ook bij toepassing van meer elektroden dan de voor klinische EEG's gebruikelijke 21. Dit bezwaar geldt in mindere mate voor de verwante techniek magneto-encefalografie (MEG), waarbij niet het elektrische, maar het bijbehorende magnetische signaal wordt geregistreerd. Bij MEG bestaat de geprovoceerde activiteit uit *event-related fields* (ERF's). Elke elektrische stroom wordt omvat door een magnetisch veld waarvan de richting wordt aangegeven door de 'rechterhandregel': bij het maken van een liftgebaar geeft de gestrekte duim de richting van de elektrische stroom weer, de gekromde vingers die van het magnetisch veld. Magnetische velden ten gevolge van neuronale activiteit zijn buitengewoon zwak en kunnen alleen worden gemeten bij gelijktijdige acti-

vering van talrijke parallel gerangschikte neuronen, zoals corticale Purkinjecellen. Het resulterende signaal is een factor 10^{13} kleiner dan het hoofdveld van een MR-scanner. Uiteraard stelt dit hoge eisen aan de apparatuur en de afscherming ervan. Het voordeel van MEG boven EEG is dat de signalen niet vervormd worden door tus-

senliggende weefsels, wat een nauwkeuriger bronlocalisatie mogelijk maakt. Vergeleken met PET en fMRI is MEG minder geschikt bij complexe cognitieve taken, omdat bronschattingen bij activering van meerdere corticale gebieden problematisch worden.

FIGUUR 4 Gamma-aminoboterzuur (GABA)-receptordichtheid bij temporale epilepsie links, gevisualiseerd met positronemissietomografie (PET)



ONDERZOEKSOPZET: METHODOLOGISCHE ASPECTEN

Niet alle bovenbeschreven technieken zijn even geschikt voor toepassing bij onderzoek in de psychiatrie. Zoals besproken heeft MRI voor anatomische afbeeldingen verreweg de voorkeur door de mogelijkheid om contrasten tussen witte en grijze stof te visualiseren. Hierbij kunnen MR-scans van het CZS met behulp van computer-algoritmes gesegmenteerd worden in witte of grijze stof, liquor en botweefsel. Volumina van weefselsoorten kunnen vervolgens per volume-element (voxel) gekwantificeerd worden en daarmee toegankelijk gemaakt voor statistische vergelijkingen (voxel-based morphometry, Ashburner & Friston 2000). Voor biochemische 'afbeeldingen' (zie figuur 4) heeft ligand-PET voordelen boven SPECT voor wetenschappelijke doeleinden. PET richt zich op het visualiseren van complexe moleculen als receptorproteïnen. MRS richt zich op meer eenvoudige moleculen als lactaat, N-acetyl-aspartaat en choline, zodat deze technieken in dit opzicht als complementair kunnen worden beschouwd. Voor functionele afbeeldingen ten slotte, wordt MEG binnen de psychiatrie nog nauwelijks gebruikt (overzicht bij Reite e.a. 1999). Bij flow-onderzoeken heeft ^{15}O -PET (tot 12 à 15 scans per sessie) voordelen boven HMPAO-SPECT (1 scan per sessie), en fMRI (> 100 scans/sessie) weer voordelen boven ^{15}O -PET; de meeste oudere onderzoeken zijn echter PET/SPECT-onderzoeken.

Bij deze PET/SPECT-onderzoeken zijn drie onderzoeksopzetten te onderscheiden. Ten eerste is er de registratie van spontane activiteit (resting state), en de vergelijking van groepen patiënten en controlepersonen, en van patiënten onderling (bv. voor en na behandeling), of correlatie met symptoomscores. Bij HMPAO-SPECT is dit min of meer noodzakelijk door de lange scanduur (circa 1 uur); het grote nadeel is dat er geen controle is over CZS-activiteit van de proefpersoon tijdens de scan, terwijl ook experimentele 'rust-condities' per instituut wisselen.

Ten tweede zijn er de symptoomregistratie-onderzoeken, waarbij binnen een sessie meerdere scans gemaakt worden, tijdens rust (baseline) en tijdens symptomepisodes. Deze verschijnselen kunnen worden geprovoceerd door bijvoorbeeld het aanbieden van fobische cues of het verlagen van de serotonerge transmissie, of ze moeten worden afgewacht (bv. akoestische hallucinaties, motorische tics), waarbij de proefpersoon aangeeft tijdens welke scan(s) hij symptomen opmerkte.

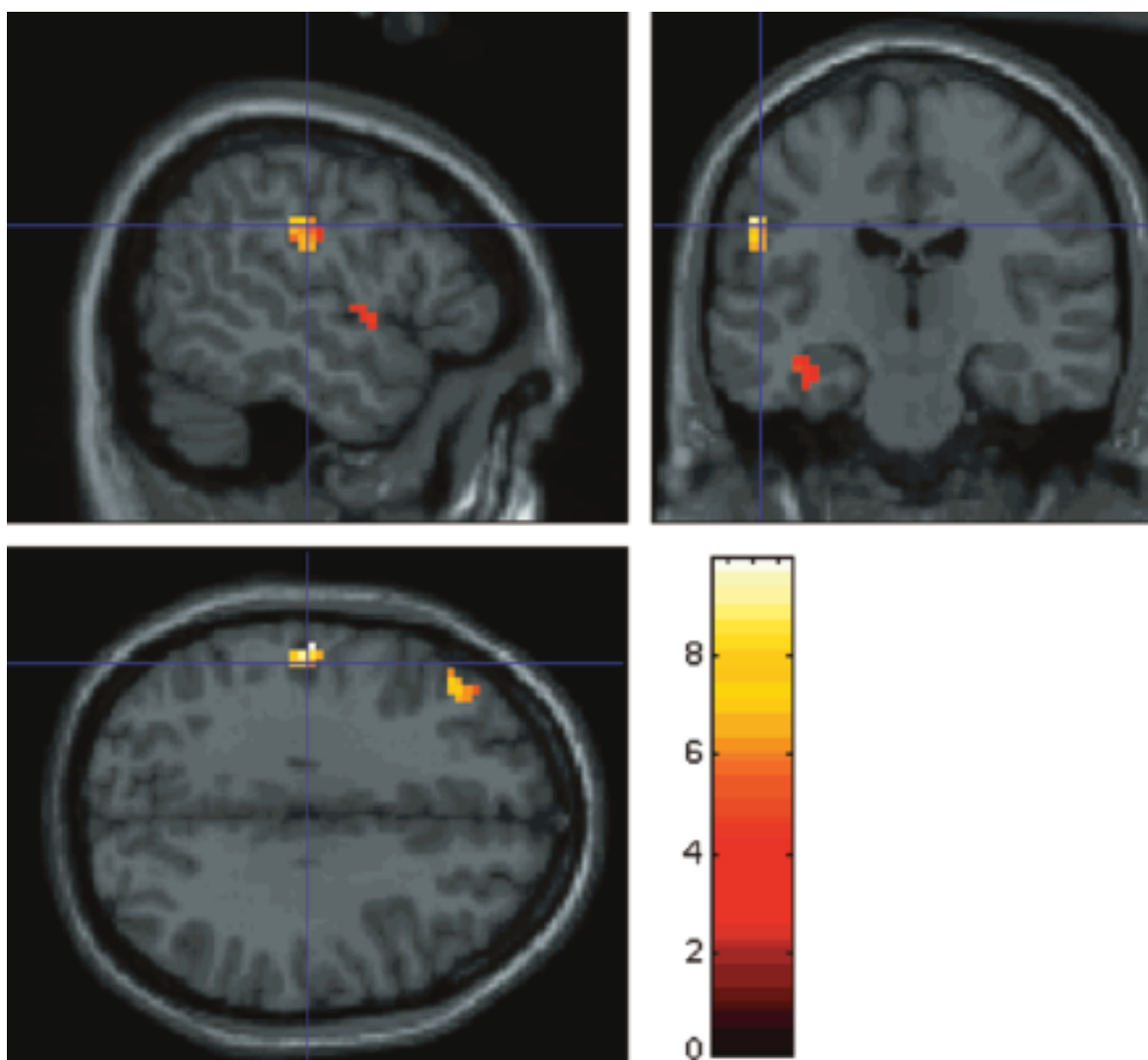
Als derde zijn er de sensomotorische en/of cognitieve onderzoeksopzetten, waarbij proefpersonen binnen een sessie tijdens rust en tijdens het verrichten van een taak worden gescand. Vooral bij fMRI is recent de complexiteit van dergelijke opzetten sterk toegenomen, door onder meer taken met verschillende niveaus (parametrisch) toe te passen en aangeboden stimuli te randomiseren. Het uiteindelijke resultaat is als regel een statistische uitkomst: wel of geen significant verschil in regionale CZS-activiteit tussen de onderzochte groepen of condities. Om tot een dergelijke uitspraak te kunnen komen, worden de gemaakte scans eerst voorbewerkt (gecorrigeerd voor bewegingsartefacten en getransponeerd naar een anatomische standaardruimte), samengevoegd en per volume-element geanalyseerd met behulp van een lineair regressiemodel. De aldus berekende SPM's (statistical parametric maps) worden vervolgens geëvalueerd, waarbij de resultaten kunnen worden weergegeven op een glazen brein of een anatomische MR-scan.

Het gebruik van sensomotorische en cognitieve taken bij scanonderzoek bij gezonde personen heeft als doel het relateren van functie aan anatomie (brain mapping). Veel onderzoek is inmiddels gedaan naar lokalisatie van sensorische functies (vooral het visuele systeem), motoriek, taal en geheugen. Klinische toepassingen van functionele CZS-scans zijn nog beperkt (preoperatieve screening bij epilepsie en CZS-tumoren); in de psychiatrie betreft het uitsluitend fundamenteel pathofysiologisch onderzoek. Om tot een zinvol-

le vergelijking tussen controlepersonen en patiënten te komen, moeten de gebruikte taken aan een aantal voorwaarden voldoen: de taak moet goed gedocumenteerd zijn met betrekking tot de te onderzoeken functie, uitvoerbaar zijn voor zowel patiënten als controlepersonen, en aangepast kunnen worden aan de scanomgeving (bv. de beperkte responsmogelijkheden). Daarnaast moet een dergelijke taak ofwel verschillende niveaus hebben (moeilijkheidsgraad, aanbiedingssnelheid), ofwel gecombineerd worden met

een 'baseline-taak' die geen beroep doet op de te onderzoeken functie, maar verder zoveel mogelijk identiek is met de actieve taak. Een voorbeeld is de bekende 'n-letter-back-taak', waarbij de proefpersoon in de actieve conditie moet reageren als een letter identiek is met de vorige (1-back), voor-vorige (2-back), of voor-voor-vorige (3-back), afhankelijk van de instructie; in de baseline-conditie wordt gevraagd te reageren als de letter x verschijnt. Aanbiedingssnelheid, visuele complexiteit en motorische respons zijn in alle

FIGUUR 5 Activeringsgebieden (links-pariëtaal, dorsolateraal prefrontaal, mesiaal temporaal, en insula) tijdens een fMRI-geheugentaak (delayed match to sample)



condities gelijk maar de ‘werkbelasting’ (workload) verschilt. Subtractie van de scans gemaakt tijdens baseline van die tijdens actieve condities, respectievelijk de ‘gemakkelijke’ van de ‘moeilijke’ condities, geeft aanwijzingen welke anatomische gebieden betrokken zijn bij het werkgeheugen (zie figuur 5).

Behalve van het contrast tussen de condities (de onderzoeksopzet), is de sensitiviteit van dit type onderzoek afhankelijk van algemene factoren als groepsgrootte, aantallen observaties per subject, en S/R (signaal/ruisverhouding) van de gebruikte scantechniek; de specificiteit is vaak niet eenduidig vast te stellen. In bovengenoemd voorbeeld kunnen verschillen tussen baseline-condities en actieve condities ook veroorzaakt worden door verschillen in aandacht, arousal-niveau, en dergelijke. Ook bij vergelijkingen tussen patiënten en controlepersonen zal men bedacht moeten zijn op verschillen in motivatie, niveau van toestandsangst, en toegepaste cognitieve strategie. In het navolgende bespreken we een aantal resultaten van imaging-onderzoeken bij drie psychiatrische ziektebeelden, te weten schizofrenie, depressie en angststoornissen. Daarbij volgen we de bovenomschreven indeling anatomisch-biochemisch-functioneel; de nadruk ligt op (f)MRI/PET-onderzoeken.

TOEPASSINGEN

Schizofrenie is ook bij beeldvormend onderzoek de meest bestudeerde psychiatrische stoornis; over PET/SPECT-ligandonderzoeken verscheen recent een overzicht in dit tijdschrift (Lavalaye e.a. 2002). Bij de neuroanatomische onderzoeken heeft CT-onderzoek vrij consistent een vergroting van de laterale ventrikels bij schizofrenie te zien gegeven, mogelijk samenhangend met een slechtere prognose en met afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek (Lewis e.a. 1990). Structurele MR-onderzoeken hebben daarnaast aanwijzingen opgeleverd voor volumevermindering in een aantal corticale gebieden, met name temporaal (zowel de primaire

auditieve cortex als de hippocampus) en prefrontaal (Gur e.a. 2000). In de onderzoeken van Gur e.a. is gevonden dat deze afwijkingen uitsluitend de grijze stof betreffen en niet gerelateerd zijn aan medicatiestatus of ziekte duur, mogelijk wel aan cognitief functioneren en sekse. Ligand-onderzoeken bij schizofrenie hebben zich in het bijzonder gericht op het dopaminerge systeem. De conclusie lijkt te zijn dat de D_2 -receptordichtheid bij schizofrenie licht verhoogd is, mogelijk als gevolg van toegenomen reactiviteit van het dopaminerge systeem, zoals aangetoond voor amfetamineprovocatie (Laruelle 2000). Een praktische toepassing van ligand-PET is het meten van D_2 - en eventueel $5-HT_2$ -blokkade bij oplopende dosering van een (atypisch) antipsychoticum, waarbij in tegenstelling tot conventionele fase-2-onderzoeken het therapeutisch venster met een kleine onderzoeksgroep vastgesteld kan worden. Overigens heeft PET-onderzoek naar $5-HT_{2A}$ -receptoren bij schizofrenie tot dusver niet tot eensluidende resultaten geleid.

Functioneel scanonderzoek bij schizofrenie is lange tijd gedomineerd door de hypofrontaliteitshypothese, naar de al in 1974 vermelde bevinding van verminderde prefrontale perfusie bij schizofrenie; een resultaat dat – zij het niet consistent – ook in andere onderzoeken naar flowverschillen tijdens spontane activiteit is gevonden. Gesuggereerd is dat regionale flowverschillen samenhangen met symptoomclusters als formele denkstoornissen, wanen en hallucinaties, en negatieve symptomen. Gezien de methodologische bezwaren van deze resting-state-onderzoeken zijn recent ook activeringsonderzoeken gedaan. Hierbij is gebruikgemaakt van cognitieve taken waarvan bekend is dat bij normale personen de (dorsolaterale) prefrontale cortex wordt geactiveerd: dit zijn planningstaken zoals de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en de Tower of London (TOL), en werkgeheugentaken zoals de bovenomschreven n-letter-back-taak. Een probleem hierbij is dat wanneer enerzijds bij schizofreniepatiënten de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) minder geactiveerd wordt en

anderzijds de taakprestatie slechter is ten opzichte van controlepersonen, er niet goed uitgemaakt kan worden of de DLPFC disfunctioneel is, of dat het cognitieve defect de oorzaak is dat de DLPFC niet geactiveerd kan worden. Mogelijke oplossingen hiervoor zijn: correcties voor prestatieverschillen door post hoc analyse van scans gemaakt tijdens correcte responsen; verschillen in bijvoorbeeld reactietijd als covariaat invoeren; of verschillende taakniveaus te gebruiken (parametriseren) (Fletcher e.a. 1998). Multivariate analyses van data uit dit laatste onderzoek lieten een verstoring zien van de functionele integratie tussen PFC, temporaalkwab, en de anterieure gyrus cinguli (AGC) bij schizofreniepatiënten ten opzichte van controlepersonen (Dolan e.a. 1999). Een verstoorde integratie tussen PFC en hippocampus bij schizofrenie tijdens het uitvoeren van een geheugentaak is ook beschreven door Heckers e.a. (1998). Deze benadering – onderzoek naar verstoring van neurale netwerken in plaats van geïsoleerde defecten – sluit aan bij recente modellen van schizofrenie als diffuse neuronale ontwikkelingsstoornis (zie bijvoorbeeld McGlashan & Hoffman 2000).

Symptoomonderzoeken bij schizofrenie zijn vooral gericht op registratie van hallucinaties. Er is gebleken dat bij akoestische hallucinaties de normale respons van de primaire auditieve cortex op extern geluid vermindert (David e.a. 1996); eenzelfde fenomeen is beschreven voor visuele hallucinaties (Howard e.a. 1995). Daarnaast is bij ‘stemmen horen’ activering van het gebied van Broca, de mediale temporaalkwab en de amygdala beschreven, verklaard als respectievelijk woordgeneratie (*inner speech*), retrieval van gehallucineerd materiaal, en emotionele responsiviteit (Dierks e.a. 1999).

Depressie Structurele afbeeldingen bij depressie hebben aanwijzingen gegeven voor volumevermindering van de PFC alsook van de basale ganglia. Volumeverschillen ten opzichte van controlepersonen van andere corticale gebieden zijn niet consistent gevonden (Soares & Mann

1997). Wel is door sommige auteurs atrofie van de hippocampus en de amygdala beschreven, mogelijk samenhangend met chronische stress (zie bijvoorbeeld Bremner e.a. 2000). Ligandonderzoeken bij depressie hebben tot dusver betrekking gehad op het serotonerge en het dopaminerge systeem, aangezien doelmatige noradrenerge liganden nog niet zijn ontwikkeld. Dopaminerge onderzoeken bij depressie (SPECT) en 5HT₂-ligandonderzoeken (PET) hebben tot dusver tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Met de 5HT_{1A}-ligand WAY-100635 is een verminderde receptordichtheid ten opzichte van controlepersonen aangetoond (Drevets e.a. 1999), die niet herstelde na farmacotherapie (Sargent e.a. 2000).

Functionele resting-state-onderzoeken hebben in de regel verminderde activiteit in de basale ganglia en in de PFC (vooral DLPFC en AGC) laten zien, samenhangend met de ernst van de depressie (George e.a. 1993). Symptoomprovocatie (Bij patiënten met een depressie in remissie) is uitgevoerd met tryptofaandepletie. Dit leidde tot een afname van activiteit in de AGC, de orbitofrontale PFC en de nucleus caudatus (Smith e.a. 1999). Tryptofaanconcentraties bleken positief gecorreleerd met activiteit in gebieden met veel serotonerge projecties (amygdala en orbitofrontale cortex) en negatief met activiteit in serotonerge kernen (dorsale raphekernen en habenu-la). Dit is suggestief voor een serotonerg negatief feedbackmechanisme. Cognitieve activeringsonderzoeken zijn bij depressie nog betrekkelijk weinig verricht; naar analogie met schizofrenie zijn vooral ‘prefrontale taken’ gebruikt. Deze onderzoeken bevestigen globaal de waarneming van verminderde prefrontale activiteit bij depressie.

Angststoornissen Beeldvormend onderzoek bij angststoornissen is vooral verricht bij enerzijds de obsessieve compulsieve stoornis (OCS) en anderzijds de fobieën (zowel paniekstoornis met agorafobie als de enkelvoudige fobieën), en in mindere mate bij de posttraumatische stressstoornis (PTSS). Bij OCS heeft dit onderzoek zich,

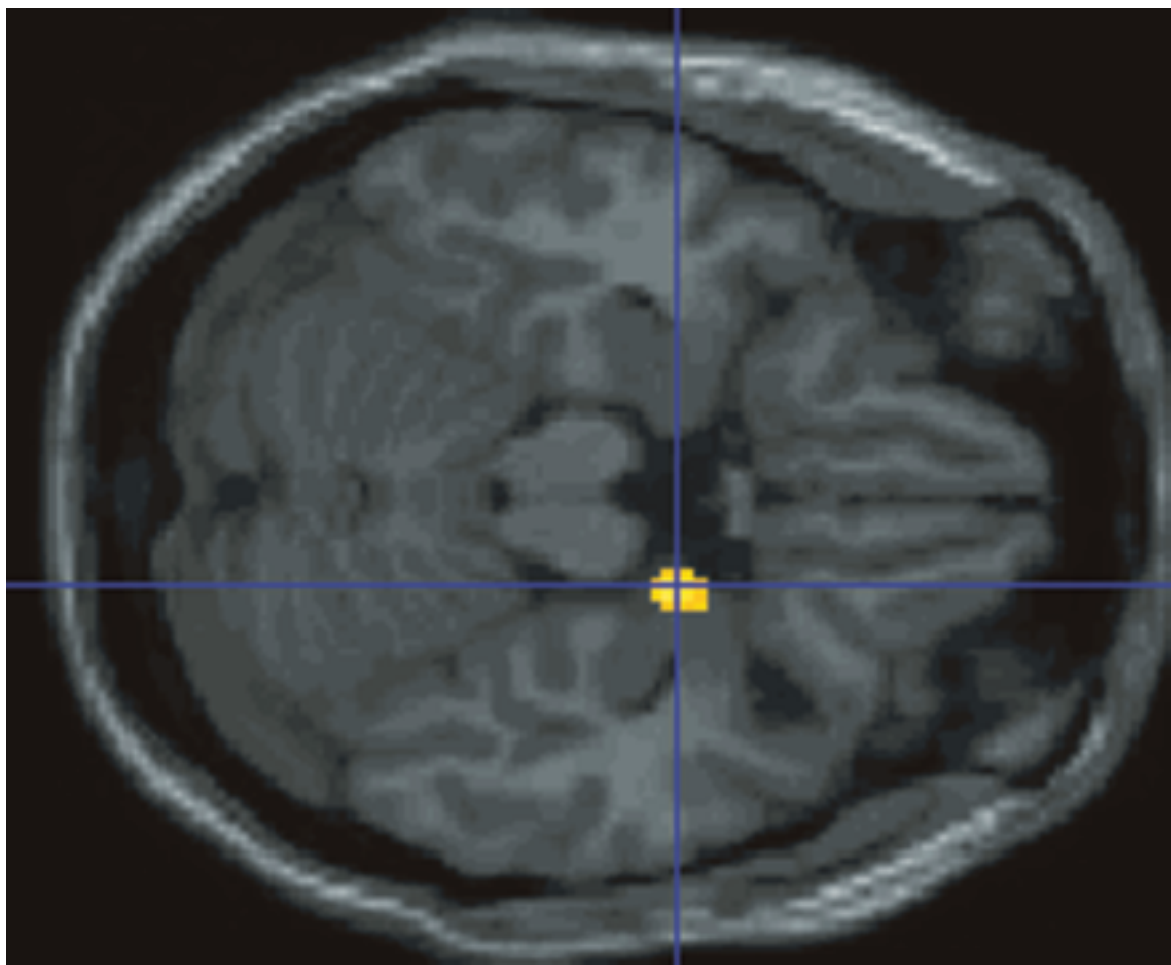
in het spoor van trauma- en laesieonderzoeken, gericht op subcorticoprefrontale circuits. Anatomische onderzoeken van de basale ganglia hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd, waarschijnlijk door methodologische verschillen (scannertype, gebruikte sequenties, wijze van segmentatie). Wel is vrij recent een globaal verminderde witte/grijzestofratio bij OCS gerapporteerd, suggestief voor OCS als neuronale ontwikkelingsstoornis, waarbij, in tegenstelling tot schizofrenie, van een verminderde dan wel vertraagde neuronale pruning sprake zou zijn. Repetitieve symptomen zijn in deze visie manifestaties van redundante neuronale circuits (Jenike e.a. 1996). Ligandonderzoeken zijn bij OCS nog niet verricht. Functionele onderzoeken hebben bij OCS, eveneens in tegenstelling tot schizofrenie (en depressie), tamelijk consequent hyperfrontaliteit laten zien. Dit was het geval bij resting-state-onderzoeken, waarbij normalisering optrad na zowel farmaco- als gedragstherapie (Baxter e.a. 1989), maar ook bij symptoomprovocatieonderzoeken. Deze laatste zijn vooral uitgevoerd met smetvreesgerelateerde stimuli, tactiele (schone/gebruikte tissues) of visuele (aversieve/neutrale dia's), zowel met subtractie-opzetten als parametrische opzetten (bv. McGuire e.a. 1994). Een bezwaar van deze onderzoeken is dat aldus niet alleen OCS-specifieke verschijnselen als wasdwang worden geprovoceerd, maar ook algemene symptomen als angst (zie figuur 6). Een oplossing is om mogelijk OCS-specifieke disfuncties te onderzoeken met cognitieve paradigma's in plaats van symptoomprovocatie. Dit onderzoek is bij OCS nog weinig verricht. Dat geldt ook voor beeldvormend onderzoek bij de overige angststoornissen (specifieke fobieën, paniekstoornis en PTSS). Neuroanatomische scans bij deze groepen hebben over het algemeen geen afwijkende bevindingen opgeleverd, behalve aanwijzingen voor volumeverlies mediaal temporaal bij chronische PTSS, evenals bij depressie (zie eerder), mogelijk ten gevolge van langdurige blootstelling aan neurotoxische corticosteroïden (Bremner e.a.

1995). Ligandonderzoeken zijn uitsluitend bij paniekstoornissen verricht. De bevinding van verlaagde benzodiazepinereceptordichtheid bij paniekstoornis (Malizia e.a. 1998) is niet bevestigd in een tweetal vervolgonderzoeken. Onderzoeken met serotonerge liganden worden op dit moment uitgevoerd. Symptoom-provocatieonderzoeken zijn uitgevoerd met overeenkomstige onderzoeksopzetten als die bij niet-scanneronderzoek: bij paniekstoornis door onder meer lactaatinfusie, bij fobieën door confrontatie met gevreesde objecten/situaties (bv. dia's van spinnen, een echte slang, het (door de proefpersoon) zingen van een kinderliedje voor het labpersoneel (bij sociale fobie), en het voorlezen van traumagerelateerde verhalen (bij PTSS)). Deze onderzoeken laten in de regel geen eenduidige conclusies toe aangaande het neuropathologische substraat van angststoornissen. Methodologische bezwaren van symptoominductie zijn dat de globale hersendoorbloeding niet constant is door veranderingen in catecholamineconcentratie en arteriële pCO_2 . Hierdoor wordt de registratie van regionale verschillen bemoeilijkt, en is de betekenis van een controlegroep van gezonden beperkt. Wellicht is meer te verwachten van subtielere manipulaties zoals het gebruik van aangepaste cognitieve tests (bv. een Strooptaak met dreig- versus neutrale woorden) of het aanbieden van gemaskeerde stimuli (Morris e.a. 1999).

CONCLUSIE

Beeldvormende technieken vormen de meest directe manier om in vivo de pathofysiologie van psychiatrische ziektebeelden te bestuderen. Met de bestaande technieken zijn structuurmetingen (MRI) op submillimeterniveau, en biochemische bepalingen (PET) op picomolair niveau mogelijk. Daarnaast heeft de afgelopen jaren functioneel scanonderzoek een sterke ontwikkeling doorgemaakt, waarmee, afhankelijk van de gekozen techniek, functiemetingen van het gehele brein op een tijdsschaal van millise-

FIGUUR 6 Activeringsgebied in de amygdala (r) tijdens symptoomprovocatie bij obsessieve compulsieve stoornis, gevisualiseerd met positronemissietomografie



conden (MEG) tot seconden/minuten (fMRI, PET) kunnen worden uitgevoerd. Beeldvormend onderzoek is methodologisch complex en vergt samenwerking met vertegenwoordigers van verschillende specialismen dan wel disciplines, zoals radiologie, medische fysica, radio- en biochemie, en statistiek. Hoewel klinische toepassingen denkbaar zijn, zoals therapie-evaluatie, het volgen van patiënten in remissie en van hoogrisicogroepen, zullen in de nabije toekomst beeldvormende technieken vooral van belang zijn voor fundamenteel onderzoek. Te verwachten valt dat onderzoek op dit terrein de komende jaren zal leiden tot tal van nieuwe inzichten in pathogenetische mechanismen en daarmee tot aanpassin-

gen van bestaande classificatiesystemen.

LITERATUUR

- Ashburner, J., & Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.
- Baxter, L.R., Jr., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., e.a. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 681-689.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., e.a. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., e.a. (2000). Hippocampal

- volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 115-118.
- David, A.S., Woodruff, P.W., Howard, R., e.a. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7, 932-936.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., e.a. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615-621.
- Dolan, R.J., Fletcher, P.C., McKenna, P., e.a. (1999). Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 395 (Suppl.), 58-67.
- Drevets, W.C., Frank, E., Price, J.C., e.a. (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*, 46, 1375-1387.
- Fletcher, P.C., McKenna, P.J., Frith, C.D., e.a. (1998). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1001-1008.
- George, M.S., Ketter, T.A., & Post, R.M. (1993). SPECT and PET imaging in mood disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54b (Suppl.), 6-13.
- Gur, R.E., Cowell, P.E., Latshaw, A., e.a. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 761-768.
- Heckers, S., Rauch, S.L., Goff, D., e.a. (1998). Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 1, 318-323.
- Howard, R., Williams, S., Bullmore, E., e.a. (1995). Cortical response to exogenous visual stimulation during visual hallucinations [brief]. *Lancet*, 345, 70.
- Hulshoff Pol, H.E., & Kahn, R.S. (1998). Beeldvormend onderzoek in de psychiatrie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 2285-2290.
- Jenike, M.A., Breiter, H.C., Baer, L., e.a. (1996). Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 53, 625-632.
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 31, 371-384.
- Lavalaye, J., de Haan, L., & Linszen, D.H. (2001). Dopaminereceptor-bezetting door antipsychotica: een overzicht van SPECT- en PET-onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 39-44.
- Lewis, S.W. (1990). Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *British Journal of Psychiatry*, 9 (Suppl.), 16-24.
- Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., e.a. (1998). Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 715-720.
- McGlashan, T.H., & Hoffman, R.E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of General Psychiatry*, 57, 637-648.
- McGuire, P.K., Bench, C.J., Frith, C.D., e.a. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry*, 164, 459-468.
- Morris, J.S., Ohman, A., & Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating 'unseen' fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the United States of America*, 96, 1680-1685.
- Reite, M., Teale, P., & Rojas, D.C. (1999). Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Biological Psychiatry*, 45, 1553-1563.
- Sargent, P.A., Kjaer, K.H., Bench, C.J., e.a. (2000). Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, 57, 174-180.
- Smith, K.A., Morris, J.S., Friston, K.J., e.a. (1999). Brain mechanisms associated with depressive relapse and associated cognitive impairment following acute tryptophan depletion. *British Journal of Psychiatry*, 174, 525-529.
- Soares, J.C., & Mann, J.J. (1997). The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41, 86-106.
- Veltman, D.J., Friston, K.J., Sanders, G., e.a. (2000). Regionally specific sensitivity differences in fMRI and PET: where do they come from? *Neuroimage*, 11, 575-588.
- Wurff, F.B. van der, Beekman, A.T.F., Veltman, D.J., e.a. (2000). De invloed van wittestofafwijkingen op ouderdomsdepressies. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 595-611.

AUTEUR

D.J. VELTMAN is psychiater en verbonden aan PET-Centrum en vakgroep psychiatrie, Vrije Universiteit Medisch Centrum.

Correspondentieadres: dr. D.J. Veltman, PET-Centrum VU Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MD Amsterdam.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-9-2001.

SUMMARY

Neuroimaging in psychiatry: an overview – D.J. Veltman –

The use of imaging techniques in basic research in cognitive psychology, neurology, and psychiatry is rapidly increasing. Neuroimaging is highly complex methodologically, which limits its accessibility. In this review, various scanning modalities as well as methodological aspects of imaging research are discussed, together with examples from recent imaging studies in psychiatry.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 249-263]

KEYWORDS neuroimaging, overview, psychiatric disorders