

# Beeldvormend hersenonderzoek bij obsessieve-compulsieve en aanverwante stoornissen en de rol van de fronto-striatale en limbische circuits

## T R E F W O O R D E N

OBSSESSIEVE-COMPULSIEVE STOORNIS, ANGSTSTOORNIS, FRONTO-STRIATALE EN LIMBISCHE CIRCUITS, NEURO-IMAGING

**O.A. van den Heuvel**

### Samenvatting

Op donderdag 12 mei 2005 promoveerde mw. drs. O.A. van den Heuvel aan de Vrije Universiteit te Amsterdam op het promotieonderzoek getiteld 'Neuroimaging in obsessive-compulsive and related disorders: investigation of the frontal-striatal and limbic circuits'. Het promotieonderzoek werd uitgevoerd onder begeleiding van de promotoren prof. dr. R. van Dyck en prof. dr. A.A. Lammertsma en de copromotoren prof. dr. H.J. Groenewegen en dr. D.J. Veltman. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van haar proefschrift weergegeven.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2005;106:184-6)*

### Achtergrond en vraagstelling

De obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies). Obsessies zijn hardnekkige repetitieve gedachten of beelden die angst of spanning veroorzaken. Deze gedachten betreffen soms de angst besmet te worden of een extreme twijfel over de juistheid van het eigen handelen. Deze gedachten kunnen ook voortkomen uit de behoefte tot symmetrie of perfectionisme. Bovendien kunnen seksuele of agressieve thema's een rol spelen. Compulsies zijn rituele gedragingen (soms uiterlijk waarneembaar, soms slechts mentaal aanwezig) die steeds op stereotiepe wijze worden uitgevoerd om de angst of spanning, die ontstaan is door de obsessies, te doen afnemen. Vaak voor-

komende compulsies zijn wassen, controleren, ordenen, tellen, herhalen en verzamelen.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat OCS een niet-zeldzame stoornis is met een chronisch recidiverend beloop. OCS wordt binnen de 'Diagnostic and Statistic Manual' (DSM) van de 'American Psychiatric Association' (APA) geclassificeerd als een angststoornis. Andere angststoornissen zijn paniekstoornis, posttraumatische stressstoornis, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en specifieke fobie. Het klinische beeld van OCS vertoont ook overeenkomsten met andere, niet binnen het angstcluster geassocieerde stoornissen zoals het syndroom van Gilles de la Tourette, de somatoforme stoornis hypochondrie en neurologische aandoeningen zoals Sydenham- en Huntington-chorea. Het onderzoek naar de neurobiologische achtergrond van OCS is door de verwantschap met deze neurologische aandoeningen gericht op de betrokkenheid van specifieke corticale en subcorticale hersengebieden, met name de fronto-striatale circuits. Bovendien werd een verstoorde functie van de limbische structuren (met name de amygdala) vermoed, gezien diens rol bij normale angstreacties van dieren.

Het onderzoek naar de betrokkenheid van de verschillende neuronale circuits bij de etiologie van OCS is de laatste decennia in een stroomversnelling geraakt door de ontwikkeling van diverse beeldvormende technieken zoals positron emissie tomografie (PET) en 'magnetic resonance imaging' (MRI). Gebruikmakend van deze scantechieken is geprobeerd antwoorden te krijgen op de volgende twee vragen: 1. is er sprake van aantoonbare afwijkingen in de activiteit van de fronto-striatale en limbische circuits tijdens verschillende emotionele en cognitieve processen bij OCS-patiënten in vergelijking met gezonde controlepersonen, en 2. zijn deze functionele afwijkingen specifiek voor OCS-patiënten of ook aanwezig bij patiënten met verwante stoornissen zoals paniekstoornis of hypochondrie?

## Opbouw van het proefschrift

Het proefschrift bestaat uit drie delen. Deel I bevat een uitgebreid literatuuroverzicht van twee decennia beeldvormend hersenonderzoek bij OCS en paniekstoornis.<sup>1,2</sup> Deel II beschrijft de bijdrage die binnen deze promotiestudie is geleverd aan de methodologie van beeldvormend onderzoek. Dit betreft het effect van ongewenste hoofdbeweging van de proefpersoon op de kwaliteit van PET-scans<sup>3</sup> en het geschikt maken van een neuropsychologische taak voor het gebruik bij onderzoekspopulaties met ongelijke prestatievermogens.<sup>4</sup> Deel III beschrijft de achtergrond en resultaten van drie patiëntgebonden experimenten. In deze studies werden de taakgerelateerde neuronale correlaten onderzocht van: 1. emotionele informatieverwerking tijdens provocatie van smetvrees<sup>5</sup>; 2. executief functioneren tijdens de uitvoering van een planningstaak<sup>6</sup>, en 3. de interactie tussen emotionele en cognitieve processen gedurende een aandachtstaak met ziektespecifieke woorden.<sup>7</sup>

## Samenvatting van de resultaten van de patiëntgebonden experimenten

Het eerste experiment betrof een H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET-studie tijdens de provocatie van smetvrees (één van de OCS-subdimensies). Het kijken naar vieze plaatjes, vergeleken met schone plaatjes, gaat bij gezonde controlepersonen gepaard met een duidelijke activiteit in het fronto-striatale systeem, met name de dorsolaterale prefrontale cortex en de nucleus caudatus. Gezonde controlepersonen vinden de plaatjes vies, maar worden niet gespannen of angstig tijdens het kijken ernaar. Bij patiënten met smetvrees daarentegen, gaat deze conditie gepaard met een toename van angst en een sterke activiteit in de linker amygdala. Bovendien was een in de tijd toenemende activiteit zichtbaar in de rechter amygdala gedurende de actieve conditie (ook wel sensitatisatie-effect genoemd). Deze bevindingen wijzen erop dat bij mensen met smetvrees sprake is van een verminderde controle op het alarmsysteem (amygdala) vanuit de dorsale fronto-striatale structuren. Dit leidt tot een inadequate angstreactie en sterke activiteit in beide amygdala.

De bevinding van het tekortschieten van het dorsale fronto-striatale systeem bij OCS doet vermoeden dat ditzelfde circuit verantwoordelijk is voor verstoring van enkele specifieke executieve functies bij OCS-patiënten. Het volgende experiment betrof daarom een functionele MRI-studie naar de flexibi-

liteit van het dorsale fronto-striatale systeem bij OCS gedurende een planningstaak, de 'Tower of London'. Vergeleken met gezonde controlepersonen maakten OCS-patiënten significant meer fouten tijdens de uitvoering van de taak. Zowel bij gezonde controlepersonen als bij OCS-patiënten worden tijdens het plannen verschillende structuren van het fronto-striatale systeem geactiveerd. Vergeleken met gezonde controlepersonen laten OCS-patiënten echter een minder sterke activiteit in deze gebieden zien. Zij activeren bovendien een aantal extra, voornamelijk posterieur gelegen, hersenstructuren, die een rol lijken te spelen bij stress- en compensatiegerelateerde processen.

Samengevat laat deze studie zien dat een verminderd planningsvermogen bij OCS-patiënten samen gaat met verminderde reactiviteit van het dorsale fronto-striatale systeem en verhoogde activiteit van stress- en compensatiegerelateerde hersenstructuren.

Bij het laatste experiment is gebruik gemaakt van een functionele MRI-versie van de cognitieve en emotionele Stroop-taak, een aandachtstaak. Angstige mensen zijn minder goed in staat irrelevante informatie te negeren, doordat zij de neiging hebben de aandacht te richten op elementen die te maken hebben met hun angsten. OCS-patiënten lieten een sterke activiteit zien van de ventrale prefrontale cortex en beide amygdala tijdens het benoemen van ziektespecifieke emotionele woorden. Zij vertoonden dit niet bij het benoemen van andere, niet aan OCS gerelateerde, emotionele woorden. Patiënten met paniek en hypochondrie daarentegen lieten een meer gegeneraliseerde reactie zien, die gepaard gaat met activering van zowel het ventrale als het dorsale systeem.

## Conclusie en aanbevelingen

Op basis van de beschreven resultaten wordt de volgende hypothese geformuleerd: verstoord dorsaal fronto-striataal functioneren bij OCS-patiënten ligt ten grondslag aan: 1. verminderde remming op de ventrale fronto-striatale en limbische activiteit als reactie op ziektespecifieke emotionele stimuli, en 2. een verminderd cognitief functioneren, dat deels kan worden gecompenseerd door het aanspreken van alternatieve hersengebieden of strategieën. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op het in kaart brengen van de interacties tussen de verschillende fronto-striatale en limbische circuits om op die manier meer zicht te krijgen in de ingewikkelde interactie tussen emotie en cognitie. Het

vergt een multidisciplinaire en longitudinale aanpak. Hoewel uitgebreide behandeltechnieken bestaan voor de behandeling van OCS, kan inzicht in de neurobiologische achtergrond van OCS op termijn bijdragen aan nieuwe behandelstrategieën voor patiënten met therapieresistente dwangklachten.

## Referenties

1. Remijnse PL, Van den Heuvel OA, Veltman DJ. Neuroimaging in OCD. *Current Medical Imaging Reviews*. In press 2005.
2. Van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Witter MP, Veltman DJ. Neuroimaging in PD. In: Columbus F, editor. *Focus on Panic Disorders Research*. New York: Nova Science Publishers Inc; in press 2005.
3. Van den Heuvel OA, Boellaard R, Veltman DJ, Mesina CT, Lammertsma AA. Attenuation correction of PET activation studies in the presence of task related motion. *Neuroimage* 2003;19:1501-9.
4. Van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F, Lazeron RH, Van Dyck R, Veltman DJ. Frontal-striatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of the Tower of London task. *Neuroimage* 2003;18:367-74.
5. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2004;132:225-37.

6. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, Van Balkom AJ, Van Hartskamp J, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:301-10.

7. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Witter MP, Merkelbach J, Cath DC, et al. Disorder specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. In press 2005.

Ontvangen 25 mei 2005, geaccepteerd 6 juni 2005.

## Correspondentieadres auteur:

**Mw. dr. O.A. van den Heuvel, psychiater in opleiding (AGIKO)**

Geestelijke Gezondheidszorg Amsterdam  
Buitenamstel  
Valeriusplein 9  
1075 BG Amsterdam  
Tel: 020 573 66 66  
E-mail: oa.vandenheuvel@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële vergoeding: NWO-stipendium  
MW 940-37-018.

## Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2005

De Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten is ingesteld door het Prinses Beatrix Fonds, het nationaal fonds ter bestrijding van onder meer neuromusculaire ziekten. Deze prijs, een initiatief van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek, wordt jaarlijks toegekend aan een jonge onderzoeker die in Nederland excellent onderzoek heeft verricht op het gebied van neuromusculaire ziekten. Toekenning geschiedt op basis van het, door de jury geselecteerde, beste wetenschappelijk artikel op dit terrein. Voor beoordeling komen wetenschappelijke artikelen (**uitsluitend research over neuromusculaire ziekten**) in aanmerking die in de periode van 1 oktober 2004 tot 1 oktober 2005 zijn gepubliceerd in, dan wel geaccepteerd door een internationaal erkend wetenschappelijk tijdschrift. De auteur mag niet ouder dan veertig jaar zijn en hij/zij kan slechts met één artikel meedingen.

### Prijs

De prijs, ter beschikking gesteld door het Prinses Beatrix Fonds, bestaat uit een geldbedrag van vijfduizend euro. Hiervan is vierduizend euro bestemd voor een activiteit met betrekking tot neuromusculair onderzoek. Duizend euro is vrij te besteden.

### Inzendingen

Stuur uw inzending a.u.b. in zesvoud vóór 15 oktober 2005 naar de:  
Stichting ISNO  
Lt.Gen. van Heutszlaan 6  
3743 JN Baarn

### Uitreiking

De uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten zal plaatsvinden tijdens het jaarlijkse symposium van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek. Dit symposium zal volgend jaar worden gehouden op vrijdag 13 januari 2006. De winnaar wordt in de gelegenheid gesteld een korte voordracht over het bekroonde onderzoek te houden.

