



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Psychotropic medications and the developing brain

Solleveld, M.M.

Publication date

2018

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Solleveld, M. M. (2018). *Psychotropic medications and the developing brain*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Chapter 8

Dutch summary | Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Psychotrope medicatie is medicatie die gebruikt wordt om psychiatrische ziektes te behandelen door het functioneren van het brein aan te passen, waardoor bijvoorbeeld gedrag, perceptie en emoties worden aangepast. In dit proefschrift wordt er gefocust op psychotrope medicatie welke gebruikt wordt voor het behandelen van twee veelvoorkomende psychiatrische ziektes: aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) en depressie. ADHD wordt veelal behandeld met methylfenidaat (MPH), ook wel bekend onder de naam Ritalin, en depressie met antidepressiva, zoals citalopram, een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI).

De werking van MPH en SSRIs is vergelijkbaar: beide medicijnen blokkeren de heropname transporters van de neurotransmitters die een rol spelen in de pathofysiologie van ADHD of depressie, waardoor deze concentraties verhogen in de synaptische spleet. Voor ADHD betreft dit dopamine (DA), voor depressie serotonine (5HT). Door een verhoging van deze neurotransmitters in de synaptische spleet, kunnen deze beter binden aan de desbetreffende receptoren op de post-synaptische cel. Hierdoor kunnen deze neurotransmitter systemen beter functioneren, wat leidt tot een verlaging van de symptomen van ADHD, zoals hyperactiviteit, onoplettendheid en concentratie problemen, en depressie, zoals schuldgevoelens, gevoelens van waardeloosheid, weinig energie en lusteloosheid.

De prevalentie van deze ziektes is zeer hoog: in 2015 is een wereldwijde prevalentie van 7.2% is vastgesteld voor ADHD, naast het feit dat wereldwijd 350 miljoen mensen de diagnose depressie hebben. Naast dat deze twee psychiatrische ziektes veel voorkomen bij volwassenen, wordt ADHD ook veelal gediagnosticeerd rond de leeftijd van 10 tot 12 jaar, en komt ook depressie steeds vaker voor bij kinderen. Voor beide psychiatrische ziektes wordt, door deze toegenomen prevalentie, steeds meer psychotrope medicatie voorgeschreven bij kinderen, terwijl niet duidelijk is wat de eventuele lange-termijn effecten van deze medicatie op de ontwikkeling van de hersenen is.

Dierstudies laten echter zien dat wanneer je bijvoorbeeld ratten met een vergelijkbare leeftijd als dat van een kind van 10 jaar, behandeld met MPH of een SSRI, dit blijvende effecten kan hebben in de hersenen wanneer de rat volwassen is geworden. Wanneer de ratten voor het eerst werden behandeld op een volwassen leeftijd, was dit niet het geval. Dit fenomeen wordt ook wel *neurochemische imprinting* genoemd: door een ontwikkelend brein te behandelen met medicatie, kan dit tot blijvende veranderingen in het brein leiden wat zelfs aanwezig kan blijven nadat behandeling met het medicijn is gestopt. Ondanks de resultaten van

deze dierstudies, is dit fenomeen in mensen nog niet goed onderzocht, en wordt de medicatie voor de behandeling van ADHD en depressie steeds vaker voorgeschreven aan kinderen. Dit heeft er toe geleid dat een aantal jaar geleden een klinische studie is gestart, genaamd 'The effects of Psychotropic drugs On the Developing brain (ePOD)', waarbij gekeken wordt wat de leeftijdsafhankelijke, lange-termijn effecten van MPH zijn op de ontwikkeling van het brein van de mens. Uit deze studie is recent gebleken dat er een leeftijdsafhankelijk effect van MPH is op de doorbloeding in het brein van ADHD patiënten, wat in lijn is met de *neurochemische imprinting* hypothese. Daarnaast is er ook een retrospectieve studie gestart door dezelfde onderzoeksgroep, waarin de leeftijdsafhankelijke lange-termijn effecten van MPH en SSRIs op de ontwikkeling van het brein zal worden onderzocht.

Doel proefschrift

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of vroege behandeling met psychotrope medicatie langdurige en blijvende effecten laat zien op verschillende neurotransmitter systemen in het humane brein. Hiervoor onderzochten wij MPH bij ADHD patiënten in het eerste deel van dit proefschrift, en daarnaast ook naar SSRIs bij patiënten met een depressie, wat in het tweede deel van dit proefschrift wordt behandeld. Om dit te kunnen onderzoeken, wordt er in dit proefschrift gebruik gemaakt van verschillende magnetische resonantie imaging (MRI) technieken en slaaponderzoek.

Deel I - ADHD

In **Deel I** van dit proefschrift hebben we gefocust op de mogelijke, leeftijdsafhankelijke, langdurige effecten van MPH in patiënten met ADHD. In **Hoofdstuk 2** hebben we hiervoor gebruik gemaakt van een magnetische resonantie (MR) techniek, genaamd MR spectroscopie, om de concentraties van een bepaalde neurotransmitter, GABA, te meten. Naast dat DA een belangrijke rol speelt bij ADHD, blijkt uit eerder onderzoek ook het GABAerge systeem een rol te spelen in ADHD. In dit hoofdstuk vonden we dat volwassen ADHD patiënten die waren behandeld voor de leeftijd van 16 jaar, dus tijdens een periode van relatief sterke brein ontwikkeling, lagere GABA levels hadden dan patiënten die voor het eerst werden behandeld na de leeftijd van 23 jaar, dus wanneer het brein nagenoeg is

uitontwikkeld. Dit was onderzocht door middel van een retrospectieve studieopzet.

Vervolgens, in **Hoofdstuk 3**, onderzochten we in de ePOD trial het effect van 16 weken behandeling met MPH of placebo op emotionele reactiviteit en response inhibitie. In dit hoofdstuk rapporteren we dat 16 weken behandeling met MPH leidt tot een verandering in rechter amygdala en paracingulate activiteit, amygdala en paracingulate connectiviteit en emotie regulatie op een leeftijdsafhankelijke manier.

Als laatste onderdeel in dit deel van het proefschrift bestudeerden we in **Hoofdstuk 4** het langdurige effect van 16 weken behandeling met MPH op slaap, gemeten middels actigrafie, bij kinderen met ADHD. In dit hoofdstuk rapporteren wij een blijvend, positief effect van MPH op slaap: na 16 weken MPH maten wij een verhoogde slaap efficiëntie, toegenomen totale slaap tijd en een verlaagde slaap latentie vergeleken met start-waardes en/of placebo behandeling.

Deel II - Depressie

In **Deel II** van dit proefschrift onderzochten wij de mogelijke langdurige, leeftijdsafhankelijke effecten van SSRI behandeling op het brein in patiënten met een depressie. In **Hoofdstuk 5** hebben we hiervoor eerst onderzocht of de MRI techniek genaamd farmacologische MRI (phMRI) in staat is om een dosisgerelateerde hemodynamische respons op een SSRI te detecteren, en of deze techniek vergelijkbaar is met de gouden standaard: een single photon emission computed tomography (SPECT) scan. PhMRI maakt gebruik van een farmacologische challenge, waarbij het effect van een challenge medicijn op het functioneren van het betrokken neurotransmitter systeem onderzocht kan worden, zonder gebruik te maken van een radioligand, wat het geval is bij SPECT. In dit hoofdstuk rapporteren wij dat inderdaad phMRI gebruikt kan worden als techniek om in vivo het functioneren van het 5HT systeem te meten.

Vervolgens hebben we deze phMRI techniek in **Hoofdstuk 6** toegepast in een klinische populatie met vrouwen wie allen de diagnose depressie hebben gekregen tijdens hun leven, om zo te kwantificeren of er een leeftijdsafhankelijke effect is van behandeling met SSRIs op het 5HT in het brein. Echter vinden we in dit hoofdstuk geen verschillen tussen de proefpersonen die voor het eerst met een SSRI waren behandeld voor de leeftijd van 23 jaar, vergeleken met patiënten voor

het eerst behandeld na de leeftijd van 23 jaar, en vergeleken met patiënten die nooit zijn behandeld met een SSRI en gezonde controles.

Conclusies

In dit proefschrift laten wij zien dat behandeling met MPH mogelijk blijvende, leeftijdsafhankelijke effecten geeft op de DA en GABAerge neurotransmitter systemen. Tevens laten wij zien dat vroege behandeling met een SSRI niet resulteert in blijvende effecten op het 5HT neurotransmitter systeem, gemeten met phMRI. Alle resultaten uit dit proefschrift hebben een hoge klinische relevantie, aangezien steeds meer psychotrope medicatie wordt voorgeschreven, zonder dat de mogelijk langdurige effecten bekend zijn. Dit proefschrift draagt daarom bij aan een beter begrip van de impact van psychotrope medicatie op het ontwikkelende brein en geeft aan dat meer longitudinale studies nodig zijn om het belang van de *neurochemische imprinting* theorie in mensen goed te kunnen onderzoeken.