



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Detecting dopamine dysfunction with pharmacological MRI

Schrantee, A.G.M.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Schrantee, A. G. M. (2016). *Detecting dopamine dysfunction with pharmacological MRI*. Uitgeverij BOXPress.

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

12

Dutch summary |
Nederlandse samenvatting

ACHTERGROND

Dopamine (DA) is een neurotransmitter, ofwel boodschapperstof, in het brein die een rol speelt bij verschillende cognitieve processen, zoals aandacht en werkgeheugen, en gedrag, zoals het ervaren van genot en blijdschap. Dysfunctie van het DA systeem kan leiden tot neurologische en psychiatrische stoornissen, waaronder de ziekte van Parkinson, schizofrenie, verslaving en aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD). DA wordt aangemaakt in de diepe hersenen en activeert via verschillende zenuwbanen DA receptoren in met name de basale ganglia en de frontale cortex, waardoor de neuronale activiteit gemoduleerd wordt. Er zijn ook verschillende medicijnen en drugs die werken op het DA systeem, bijvoorbeeld stimulantia als methylfenidaat (MPH), dexamfetamine (dAMPH) en cocaïne. De werking van deze medicatie is gebaseerd op het blokkeren van de DA transporter, die ervoor zorgt dat DA heropgenomen wordt in de synaps, waardoor DA in de synapsspleet toeneemt. MPH (beter bekend als Ritalin) en dAMPH worden onder andere als medicamenteuze behandeling voor ADHD voorgeschreven.

Door de ontwikkeling van nieuwe beeldvormende technieken in de afgelopen decennia is het mogelijk de functie van het dopamine systeem in de mens in steeds meer detail te bestuderen. Een van de meest veelbelovende technieken is farmacologische magnetische resonantie imaging (phMRI). Bij de toepassing van phMRI wordt geen gebruik gemaakt van radioactieve stoffen, waardoor de techniek uitermate geschikt is voor wetenschappelijk onderzoek in kwetsbare groepen, zoals kinderen. Daarnaast betekent dit dat de methode gebruikt kan worden om herhaald te meten, wat het onder andere mogelijk maakt om de effecten van therapie/behandeling te onderzoeken.

DOEL PROEFSCHRIFT

Het doel van dit proefschrift was tweeledig; ten eerste waren de studies in dit proefschrift er op gericht de neurobiologische grondslagen van de phMRI techniek verder te karakteriseren en ten tweede wilden we deze kennis gebruiken om de leeftijdsafhankelijke effecten van MPH te onderzoeken op het DA systeem in ADHD patiënten. In het eerste deel van het proefschrift wordt phMRI dan ook vergeleken met 'gouden standaard' technieken, zowel in diermodellen als in recreatieve gebruikers van drugs die toxisch zijn voor het DA systeem. In het tweede deel passen we phMRI toe in een grote klinische studie met jonge en volwassen ADHD patiënten om de effecten van MPH op het ontwikkelende brein te onderzoeken.

DEEL I - NEUROBIOLOGISCHE GRONDSLAGEN VAN PHMRI

PhMRI is een MRI techniek waarmee de hemodynamische respons in het brein in reactie op een psychotroop geneesmiddel in beeld gebracht kan worden. Wanneer een psychotroop middel, zoals MPH, specifiek werkt op een bepaald neurotransmitter systeem, kan dat inzicht geven in de werking van dat systeem. **Hoofdstuk 2** onderzocht of phMRI, vergeleken met conventionele beeldvormende technieken, zoals PET en SPECT, DA dysfunctie kan detecteren. Uit dit hoofdstuk kunnen we concluderen dat phMRI vergelijkbare resultaten geeft als invasieve technieken, met name voor diermodellen waarin het DA systeem ernstig aangedaan is. Over diermodellen met lichte schade aan het DA systeem en de translatie naar de mens is een stuk minder bekend. Omdat aangenomen wordt dat in psychiatrische stoornissen subtiele verstoringen in het DA systeem plaatsvinden, zonder schade aan DAerge celkernen, is het nodig te onderzoeken of deze techniek sensitief genoeg is om ook deze subtiele veranderingen te kunnen detecteren. Pas als de techniek voldoende gevalideerd is wordt het mogelijk deze te gebruiken voor bijvoorbeeld diagnostiek en monitoren van behandeling. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 3** onderzocht of herhaalde toediening van dAMPH (een stof die

DA synapsen in knaagdieren aantast, maar de celkernen in tact laat) in ratten de pHMRI respons op MPH veranderde ten opzichte van een controle groep. In deze studie vinden we een verhoogde pHMRI response op MPH in dAMPH voorbehandelde ratten, wat deels verklaard kan worden door verhoogde DA uitstoot in combinatie met een verlaging van DA transporters, als gemeten met invasieve technieken.

Om deze bevindingen naar de mens te vertalen hebben we in **Hoofdstuk 4** een vergelijkbaar model in de klinische setting bestudeerd, namelijk recreatief dAMPH, ofwel 'speed' gebruik. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht of pHMRI en SPECT met intraveneuze dAMPH toediening vergelijkbare veranderingen in het DA systeem van recreatieve speed gebruikers ten opzichte van drug-naïeve controles zouden kunnen aantonen. We stelden zowel met pHMRI als met SPECT vast dat recreatieve speed gebruikers een afgestompte DA respons op intraveneuze dAMPH toediening hebben. De methoden waren echter slechts zwak gecorreleerd, waarschijnlijk omdat met pHMRI een hemodynamische respons wordt gemeten, terwijl we met SPECT directer DA uitstoot meten. In dit hoofdstuk maakten we gebruik van de zogenaamde arterial spin labeling (ASL) techniek, een MRI methode die perfusie in het brein (CBF) kan meten. Met behulp van een andere techniek, genaamd blood-oxygen level dependent (BOLD) MRI, kunnen we de functionele connectiviteit van het brein in rust bestuderen (resting state functional MRI (rsfMRI)). Met rs-fMRI hebben we in **Hoofdstuk 5** hebben we in dezelfde groep proefpersonen onderzocht hoe dAMPH toediening de connectiviteit in netwerken, in welke het DA systeem een rol speelt, beïnvloedt. We vonden dat toediening van dAMPH resulteerde in verlaging van de connectiviteit in een aantal van deze netwerken. Daarnaast zagen we dat de mate van verandering in connectiviteit in het cortico-striatale-thalamische netwerk samenhangt met de DA uitstoot na dAMPH toediening (gemeten met SPECT). Er waren echter geen verschillen tussen recreatieve gebruikers en controles, wat suggereert dat deze methode wel sensitief is om de effecten van acute dAMPH toediening te detecteren, maar niet om de lange termijn effecten te detecteren.

DEEL II - LEEFTIJDsafHANKELIJKE EFFECTEN VAN MPH OP HET DA SYSTEEM IN ADHD

Het grote voordeel van pHMRI is dat het non-invasief is, wat betekent dat het een ideale techniek is voor studies in kinderen. Onderzoek naar de pathofysiologie van ADHD extrapoleert vaak PET/SPECT resultaten van studies in volwassenen naar kinderen, maar omdat het DA systeem nog lang door ontwikkelt, is het de vraag of dit wel vergelijkbaar is. pHMRI is daarom een zeer waardevolle techniek om een (zij het indirecte) maat van het functioneren van het DA systeem te verkrijgen. In de 'effects of psychotropic drugs on the developing brain (ePOD)' studie hebben we pHMRI dan ook gebruikt om te testen of de effecten van MPH behandeling leeftijdsafhankelijk zijn. De hypothese in deze studie was, gebaseerd op dieronderzoek, dat behandeling met MPH op jonge leeftijd persisterende ofwel 'imprinting' effecten zou kunnen hebben op het DA systeem, terwijl dit bij volwassenen niet het geval zou zijn. In **Hoofdstuk 6** beschrijft de studie opzet van de klinische trial zoals deze door het ePOD-team een aantal jaar geleden is opgezet. Daarnaast wordt de opzet van de retrospectieve studie besproken, waarvan de resultaten deels besproken worden in **Hoofdstuk 9**.

In de klinische trial zijn uiteindelijk 50 medicatie-naïeve kinderen en 49 volwassenen met ADHD geïncludeerd, die werden gerandomiseerd tot 4 maanden behandeling met MPH of placebo. Voor het begin van de behandeling, tijdens de behandeling en na een week zonder medicatie aan het eind van de studie werden de patiënten uitgenodigd voor een dag met MRI scans en een neuropsychologisch onderzoek. De hoofduitkomstmaat, de verandering in pHMRI respons op MPH van voor naar na 4 maanden medicatie, wordt in **Hoofdstuk 7** vergeleken tussen de MPH en placebo

groep, en tussen volwassenen en kinderen. Hier rapporteren we dat, in lijn met dieronderzoek, kinderen die met MPH behandeld zijn, een verhoogde phMRI respons op MPH laten zien na behandeling vergeleken met de placebo groep in kinderen; in volwassenen zagen we in beide groepen geen veranderingen. Dit suggereert aanpassingen in het DA systeem na 4 maanden behandeling met MPH die persistenten ook als de behandeling al een week gestopt is. Echter, deze verandering ging niet gepaard met een vergelijkbare persistentie in de effecten van MPH op gedrag: zodra kinderen stoppen met MPH behandeling gaan de gedragssymptomen van ADHD, zoals concentratie, hyperactiviteit en impulsiviteit, weer terug richting baseline. Vervolgstudies zijn dus nodig om uit te zoeken of de neurobiologische veranderingen ook (lange-termijn) consequenties hebben voor gedrag en/of cognitie.

Om de leeftijdsafhankelijke effecten van een eenmalige dosis MPH in medicatie-naïeve patiënten beter te karakteriseren, hebben we in **Hoofdstuk 8** gekeken naar verschillen in phMRI respons op baseline tussen kinderen en volwassenen. MPH verlaagde CBF in de cortex in beide leeftijdsgroepen, maar kinderen toonden een verlaagde CBF in de thalamus, terwijl dit effect bij de volwassenen afwezig was.

Uiteindelijk zijn we natuurlijk geïnteresseerd in de lange termijn effecten van stimulantia op de ontwikkeling van de hersenen. Omdat de klinische trial vanuit ethische overwegingen maximaal 4 maanden kon duren, hebben we met behulp van een retrospectieve cohort studie (**Hoofdstuk 9**) onderzocht of vroege behandeling met MPH heeft geresulteerd in veranderingen in gedrag en het DA systeem van ADHD patiënten die nu volwassen zijn. Hiervoor hebben we volwassen ADHD patiënten in 3 groepen verdeeld: zij die op jonge leeftijd behandeld zijn met stimulantia (<16 jaar oud), zij die op volwassen leeftijd behandeld zijn met stimulantia (>23 jaar oud) en zij die nooit behandeling met MPH hebben gehad. We vonden echter in deze studie geen lange termijn effecten van behandelleeftijd op de phMRI respons op MPH. Dit is in tegenstelling met de korte termijn resultaten die we rapporteerden in **Hoofdstuk 7**. Dit suggereert dat wellicht een deel van de veranderingen in het DA systeem tijdelijk zouden kunnen zijn, of gecompenseerd worden. We vonden desalniettemin wel verschillen op meer klinische uitkomstmaten; de vroeg behandelde groep gebruikte recreatief minder drugs, maar scoorde hoger op angst- en depressievragenlijsten vergeleken met de volwassen behandelde groep. Echter, omdat **Hoofdstuk 9** een cross-sectionele studie beschrijft in een vrij kleine heterogene groep, is het belangrijk dat deze studies herhaald worden in grotere cohort studies.

Tot slot hebben we in **Hoofdstuk 10** phMRI gecombineerd met taak functionele MRI (fMRI) om de effecten van een eenmalige dosis MPH op emotie cognitie te testen. Emotie dysregulatie speelt een belangrijke rol bij kinderen met ADHD en ADHD in volwassenen gaat vaak gepaard met comorbiteiten, waaronder stemmingstoornissen. Wat de rol van medicatie is in de ontwikkeling van angst en depressie bij ADHD is echter niet voldoende bekend. In dit hoofdstuk hebben we dan ook onderzocht of MPH de activatie van de amygdala, een structuur die sterk reageert op negatieve emoties, kan beïnvloeden. Amygdala activatie in de volwassen ADHD groep was licht verhoogd (niet significant) ten opzichte van een gezonde controle groep en normaliseerde na toediening van MPH. In tegenstelling, rechter amygdala activatie in kinderen was lager ten opzichte van gezonde controles, maar verlaagde verder na toediening van MPH. Uit deze studie werd geconcludeerd dat MPH mogelijk positieve effecten zou kunnen hebben op emotie regulatie in volwassenen.

CONCLUSIES

In dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de huidige status van pHMRI als een non-invasieve techniek om het DA systeem te onderzoeken. Preklinische studies kunnen ons meer kennis verschaffen over de veranderingen van neurotransmitters zoals DA na het toedienen van een drug, en met behulp van pHMRI kunnen deze bevindingen vrijwel direct vertaald worden naar de klinische onderzoekssituatie. Ofschoon onze initiële resultaten van de studies in dAMPH gebruikers en ADHD patiënten veelbelovend zijn wat betreft het gebruik van pHMRI als techniek om DA afwijkingen te detecteren, zijn er zeker nog technologische verbeteringen nodig om vooruitgang in dit veld te boeken. De behoefte om medicamenteuze behandeling te kunnen volgen over de tijd vereist hoge reproduceerbaarheid, terwijl de wens om behandelingsuitkomst te kunnen voorspellen een hoge specificiteit vergt.

We tonen in dit deel II van dit proefschrift voor het eerst aan dat stimulantia verschillende effecten hebben op het ontwikkelende vergeleken met het volwassen brein in mensen. Ondanks dat dit onderzoeksgebied nog in de kinderschoenen staat, groeit het bewustzijn in de maatschappij voor de mogelijke lange termijn effecten van stijgend medicatiegebruik in kinderen, wat hopelijk verder longitudinaal onderzoek naar de effecten van stimulantia en andere psychotrope medicatie op het ontwikkelende brein mogelijk maakt. Rousseau (1712-1778) citeerde ooit al: “Een kind is niet zomaar een miniatuur volwassene”; het belang van onderzoek in de ontwikkelingsbiologie wordt al lange tijd erkend, maar zal in de toekomst echter nog meer nadruk vereisen bij studies naar de pathofysiologie en behandeling van kinderen met neurologische of psychiatrische aandoeningen.