



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Grafische breinen

*De langgekoesterde droom van een diagnostische psychoscoop*

van der Linden, M.

#### Publication date

2019

#### Document Version

Author accepted manuscript

#### Published in

Filosofie-tijdschrift

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

van der Linden, M. (2019). Grafische breinen: De langgekoesterde droom van een diagnostische psychoscoop. *Filosofie-tijdschrift*, 29(4), 18-24.

#### 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.

## Grafische breinen: De langgekoesterde droom van een diagnostische psychoscoop

### Het levende brein in beeld

In 1879 bevestigde de Italiaanse fysioloog Angelo Mosso (1846-1910) in Turijn een ingenieus apparaat op het brein van de 37-jarige boer Michele Bertino (Zago, Ferrucci, Marceglia & Priori, 2009). Bertino was daar de ideale proefpersoon voor. Hij had door een ongeluk zijn schedel gebroken en delen van de rechtervoorzijde van zijn brein lagen open. Ook had hij geen zichtbare neuropsychologische problemen overgehouden aan het ongeluk. Zijn intelligentie, geheugen, taalvermogen, motoriek en sociale gedrag waren ogenschijnlijk niet veranderd.

Het apparaat dat Mosso aan Bertinos brein bevestigd had was een *plethysmograaf*. Met dit apparaat kon hij veranderingen van het bloedvolume meten. Door het pulseren van het bloed door de bloedbanen in het brein, veranderde het hersenvolume. Het licht uitzetten van het brein zorgde er voor dat lucht door een tegen het brein geplaatst buisje verplaatst werd. Een zeer gevoelige vlies aan de andere kant van de buis reageerde op deze luchtverplaatsingen. Aan dit vlies zat een pennetje dat daardoor op en neer ging tegen een ronddraaiende cilinder. De uitslag van het pennetje werd zo door de tijd zichtbaar: een regelmatig op en neer gaande lijn synchroon met het pulserende brein van Bertino.

*Suggestie illustratie: Figuur 4 (Zago, Ferrucci, Marceglia & Priori, 2009), p.654*

Mosso deed verschillende experimenten met Bertino. Terwijl Bertino doodstil moest zitten, vroeg Mosso hem sommen op te lossen. Een paar seconden nadat Mosso de som had gegeven, zag hij veranderingen in de uitslag. Mosso keek hoe Bertino reageerde op de klok die 12 sloeg: het bloedvolume nam toe. Mosso vroeg of het luiden van de kerkklokken hem er aan herinnerde dat hij zijn middaggebed was vergeten. Bertino antwoorde schuld bewust bevestigend en de uitslag van de plethysmograaf veranderde.

Vele artsen en onderzoekers in Europa waren erg onder de indruk van Mossos innovatieve onderzoek en startten hun eigen onderzoek met de plethysmograaf. Zo ook de Deense fysioloog en psychiater Alfred Lehman (1858-1921) die voorzag dat - als alle psychische toestanden experimenteel waren opgewekt en hun specifieke patronen in kaart waren gebracht - de plethysmograaf als een echte psychoscoop kon dienen. Het zou dan niet meer alleen een onderzoeksinstrument zijn, maar ook een objectief en betrouwbaar middel voor psychologische diagnostiek (Borck, 2005).

De droom van Lehman is sindsdien nooit meer verdwenen. De grens tussen het subjectieve en het objectieve is misschien wel de belangrijkste wetenschappelijke grens die geslecht kan worden. Dat is precies het punt dat Nagel maakte. Niet alleen om dat schitterende ongeluk van het bewustzijn te verklaren, maar ook omdat het in de klinische praktijk buitengewoon zinvol zou zijn. Als je subjectieve bewuste toestanden op een objectieve manier zou kunnen meten, dan betekent dat voor psychiaters en psychologen een objectieve maat voor psychisch lijden. Een biologische maat los van het subjectieve lijden zou hun werk zoveel gemakkelijker maken. Het zou hun de mogelijkheid bieden te bepalen in welke mate iemand aan een depressie lijdt

of angstig is. Ze zouden zo vergelijkingen kunnen maken tussen het psychisch lijden van verschillende patiënten. Het zou ze de mogelijkheid bieden om het veinzien van een patiënt te doorzien. Ze zouden een hard criterium kunnen opstellen voor euthanasie door ondraaglijk psychisch lijden. Ook het onderzoek naar het neurale substraat van verschillende aandoeningen zou in een stroomversnelling komen en in de slipstream daarvan de biologische behandeling ervan zeer waarschijnlijk ook.

Na Mosso en Lehman is de zoektocht naar objectieve maten voor psychisch lijden en psychiatrische ziektebeelden nooit meer gestopt. Vaak gaven nieuwe methoden om de activiteit van het levende brein in beeld te brengen daar nieuw momentum aan. Hieronder volgt een historische overzicht van enkele hoogte- en dieptepunten in het verwerkelijken van de langgekoesterde droom van een objectieve visuele diagnostische psychoscoop.

### Elektrische golven van het gemoed?

Hans Berger (1873-1941) werkte eind negentiende eeuw in Jena, Duitsland als psychiater in opleiding met de methode van Mosso (Borck, 2005). Ook hij onderzocht patiënten met open schedels door middel van de plethysmograaf. Hij bekeek het effect van pijn, plezier, aanrakingen, geluiden en sommen maken op veranderingen van het bloedvolume in het brein. Maar Berger wilde graag een niet-invasieve registratiemethode van hersenactiviteit ontwikkelen. Als psychiater wilde hij graag op grotere schaal met psychiatrisch patiënten werken. Hij experimenteerde naar eigen zeggen al vanaf 1902 met niet-invasieve elektrische registratie bij dieren. In 1920 probeerde hij dit voor het eerst bij een mens: een kalende geneeskundestudent, helaas zonder resultaat.

Vier jaar later lukte het hem wel. Op 6 juli 1924 registreerde hij met schedelelektroden en een galvanometer elektrische activiteit bij patiënt Z., een 17-jarige jongeman die na een neurochirurgische operatie een gat in zijn schedel had met slechts een dun laagje huid erover heen. Een bemoedigend begin om verder te werken aan zijn oude ideaal: registratie via schedelelektroden op een intacte schedel. In 1927 lukte het hem eindelijk om met een gevoeliger galvanometer en betere elektroden op de schedel van gezonde proefpersonen elektrische activiteit te registreren. Gevormd door zijn vroegere werk met de plethysmograaf had hij het elektrenkephalogramm dezelfde grafische eigenschappen gegeven: een lijn op papier die op basis van de gemeten elektrische potentiaalverschillen uitsloeg.

*Suggestie illustratie: Figuur 2, (Borck, 2005), p. 87*

Berger hoopte - geïnspireerd door het succes van het cardiogram - objectieve maatstaven voor aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, inclusief psychische aandoeningen, te vinden. In zijn eerste publicatie uit 1929 schreef hij:

Es waren vorwiegend praktische Gesichtspunkte, die mich immer wieder seit vielen Jahren an dieser Aufgabe arbeiten ließen, namentlich auch *die* Frage, ob man vielleicht, ähnlich wie das beim Elektrokardiogramm für die Herzkrankheiten der Fall ist, eine objektive Untersuchungsmethode für *krankhafte* Veränderungen in der

Tätigkeit des Zentralnervensystems auffinden könne, was dann natürlich auch diagnostisch von allergrößter Bedeutung werden könnte (Berger, 1929).

De eerste jaren bleef zijn nieuwe techniek buiten Duitsland vrijwel onopgemerkt. Pas toen Nobelprijswinnaar neurofysioloog Edgar Adrian (1889-1977) in 1933 in zijn lab in Cambridge met Bergers techniek begon te experimenteren, veranderde dat. Adrian en zijn zeer getalenteerde technicus Brian Matthews ontwikkelden in dat jaar betere apparatuur waarmee ze tegelijkertijd op verschillende plekken op de schedel konden registreren. In plaats van één pennetje schreven meerdere pennetjes hun uitslagen op papier. Toen Adrian en Matthews in 1934 de techniek in Cambridge demonstreerden en een artikel over ‘the Berger Rhythm’ in het toen zeer gezaghebbende tijdschrift *Brain* publiceerden, sloeg de vlam in de neurofysiologische pan. Binnen enkele jaren had elk zichzelf respecterend neurofysiologisch lab een *electroencefalogram* (eeg) en begon er een wereldwijde zoektocht naar de elektrische signatuur van een groot scala aan hersenaandoeningen.

Al heel snel leverde dat geweldige diagnostische mogelijkheden op. Een van de meest aansprekende was misschien wel het al in 1935 door de Amerikaanse artsen en onderzoekers Gibbs, Davis en Lennox gevonden specifieke eeg-patroon voor een epileptische *petit mal*. Dit wordt nu nog steeds in de neurologische kliniek diagnostisch gebruikt. Een ander toen belangrijke mijlpaal was het werk van de jonge Amerikaans-Britse neurofysioloog William Grey Walter (1910-1977). Hij wist in 1936 als jonge onderzoeker in Londen door middel van eeg als eerste een hersentumor te lokaliseren. Hij registreerde in de buurt van de tumor langzame – in de zin van lage frequentie – eeg-golven (‘slow waves’). Dit maakte het voor de neurochirurg aanzienlijk makkelijker om preoperatief te bepalen waar hij de schedel moest openmaken om goed bij de tumor te kunnen.

Deze neurologische en neuro-oncologische successen smaakten naar meer. En vele psychiaters en neurofysiologen wilden de heilige graal vinden met het eeg: onze subjectieve beleving, in goede en slechte tijden. Grey Walter speelde daar een belangrijke rol in. Hij kwam in 1939 aan het hoofd te staan van de neurofysiologische afdeling van een nieuw opgericht privaat instituut in Bristol, het Burden Neurological Institute. Daar ontwikkelde hij vele belangrijke innovaties voor het eeg. Technici en neurofysiologen wisten al snel het aantal kanalen van het eeg uit te breiden tot acht en later 16. Het nadeel daarvan was dat de hoeveelheid informatie niet meer goed te overzien was. Er waren kwamen teveel continue veranderende eeg-uitslagen op papier. Grey Walter bedacht een aantal technologische oplossingen om de beperking van het menselijk bevattingsvermogen te overstijgen. Zo ontwikkelde hij tijdens de Tweede Wereldoorlog een zogenaamde ‘*frequency analyzer*’, een apparaat dat automatisch de analyse en detectie van bepaalde (langzame) eeg-frequenties uitvoerde.

Ook ontwikkelde hij na de oorlog een zogenaamde *toposcoop*. Hij had bedacht dat uitslaande pennetjes op lopend papier geen goed tweedimensionaal overzicht gaf van hersenactiviteit. De toposcoop bestond daarom niet uit schrijvende pennetjes, maar oplichtende kathodestraalbuizen, zoals die toen ook in een televisie (‘beeldbuis’) zaten. Deze had hij in een tweedimensionale schedel gerangschikt naar de lokatie van de elektroden op de schedel. Een groter gemeten potentiaalverschil zorgde voor feller oplichten van de straalbuizen. Door

middel van Topsy, zoals het apparaat liefkozend werd genoemd, kon een neurofysioloog of arts veel beter een holistisch-dynamisch beeld krijgen van elektrische activiteit door het brein heen.

*Suggestie illustratie: Figuur 3, (Walter & Shipton, 1951), p. 286*

Al deze innovatieve technieken werden met veel enthousiasme ingezet om de corticale bron van psychisch lijden te vinden. Maar begin jaren vijftig raakte men enigszins moedeloos: het had voor psychiaters nog helemaal niets opgeleverd. In 1953 beschreef neuroloog Henry Woltman (1889-1964) van de Mayo Clinic in Rochester, Verenigde Staten, de tot stilstand gekomen machinerie:

[...] in spite of the considerable success on the localization and diagnosis of brain disease, it has seemed to me that in recent years there has been evidence of stagnation in the field, and that the early promise of casting light in the mechanism of the mental processes has yet to be realized (Woltman, 1953).

Maar Woltman had hoge verwachtingen van net betreden terra incognita met het eeg: de dieptes van het brein. Er waren daarin de decennia daarvoor grote technologische stappen gemaakt. Walter Hess (1881-1973) wist vanaf 1925 voor langere tijd diepte-elektroden in de hersenen van levende katten te houden. Door te stimuleren had hij allerlei - ook emotioneel - gedrag weten op te wekken. Neurochirurg Hugh Cairns (1896-1952) en medicus Reginald Bickford van de Universiteit Oxford hadden tijdens de Tweede Wereldoorlog bij soldaten met schedelfracturen voor het eerst bij mensen langdurige eeg-registraties diep in het brein gemaakt. En met de ontwikkeling van antibiotica kwam volgens Woltman 'depth recording from subcortical structures into the realm of a practical and safe neurosurgical procedure' (Woltman, 1953).

In Woltmans Mayo Clinic waren deze ontwikkelingen bij elkaar gekomen. Er werkte daar een groep artsen, waaronder Reginald Bickford, die uitbehandelde psychotici een 'last resort' behandeling gaven: prefrontale leukotomie. Bij deze psychochirurgische ingreep werd volgens een standaardprocedure een deel van de frontaalkwab weggesneden. Tijdens de operatie voerden ze ook stimulatie- en registratieonderzoek met diepte-elektroden uit. Ze vonden iets interessants. Het eeg liet bij geen enkele patiënt abnormaliteiten zien, maar met de frequency analyzer van Grey Walter hadden ze bij de helft van de psychotici 'slow waves' diep in de frontaalkwab gevonden. Ze konden met diepte-elektroden dus abnormale activiteit vinden die met gewone schedelelektroden niet was waar te nemen. In de Mayo Clinic pasten ze daarna meteen hun operatie aan. Als ze bij een patiënt de 'slow waves' waarnamen, dan sneden ze alleen dat gedeelte weg. De operatie was daarmee een selectievere ingreep dan de standaardoperatie geworden. Een 'harde' objectieve maat - eeg-uitslagen met een bepaalde frequentie - gaf zo richting aan een somatische behandeling van een psychische stoornis.

De psychochirurgie kreeg vanaf midden jaren 1950 veel kritiek te verduren. Het zou veel te verminkend zijn en de negatieve effecten wogen volgens critici niet op tegen de therapeutische effecten. De meeste instellingen stopten er daarna mee. Met de stoppen van de ablatieve ouderwetse psychochirurgie verdween ook een groot deel ook dit soort registratieonderzoek.

## Nieuw biologisch-psychiatrisch elan

Na de Tweede Wereldoorlog veranderde er veel binnen de psychiatrie. De psychoanalyse en de sociale psychiatrie werden twee zeer invloedrijke stromingen binnen het vakgebied, zeker tussen 1960 en 1980. Een nieuwe lichte psychiater was opgestaan die niet veel ophad met het medisch model. Psychische problemen waren geen afzonderlijke ziekte-eenheden met karakteristieke symptomen en een eigen neurofysiologisch signatuur. En ouderwetse somatische behandelingen, zoals pillen, ECT en psychochirurgie, moesten het veld ruimen. Er moest ruimte komen voor het onderzoeken van innerlijke conflicten en het ontwikkelen van de eigen persoonlijkheid door middel van individuele psychotherapie en groepsessies. Geen pillen, maar praten. Diagnostiek en behandeling werd een dynamisch proces van mens tot mens. In een of meerdere gesprekken kon de psychiater de (sociale) problemen in kaart brengen. Ook de behandeling bestond voornamelijk uit gesprekken. Het brein speelde hierbij een weinig prominente rol.

Maar ook dat leverde uiteindelijk niet het gewenste resultaat op. Alan Stone, voorzitter van de American Psychiatric Association (APA), concludeerde in 1976 dat de sociale psychiatrie en het sociaal activisme het vakgebied hadden meegenomen op een missie om de wereld te verbeteren. Het tegendeel was volgens hem bereikt: het vakgebied bevond zich 'on the edge of extinction'. Met de omslag naar een andere psychiatrie was volgens velen het kind met het badwater weggegooid: de psychiatrie had haar medisch-wetenschappelijk karakter verloren. Het werd daardoor ook steeds meer de vraag wat psychiater eigenlijk onderscheidde van andere hulpverleners, zoals psychologen en sociaal werkers, die een steeds belangrijker rol hadden gekregen bij de behandeling van mensen met psychische stoornissen.

In de jaren 1980 sloeg het psychiatrisch klimaat om. De introductie van de derde Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III) van de APA in 1980 was daarbij een heel belangrijke mijlpaal. Deze indeling van psychische stoornissen was weer geïnspireerd op het medisch model. Er stonden weer afzonderlijke ziektebeelden in, zoals depressie en fobie, met een lijst van specifieke symptomen. Sommige neurowetenschappelijke innovaties pasten goed bij deze ontwikkeling.

In de jaren 1980 waren naast de DSM-III nieuwe antidepressiva (de zogenaamde selective serotonin reuptake inhibitors, zoals Prozac) een belangrijke katalysator bij de gestalt switch naar een biologische psychiatrie. Deze nieuwe farmaca richtten zich – meer dan de 'ouderwetse' tricyclische antidepressiva uit de jaren 1950 – op één neurotransmitter in plaats van meerdere. Serotonine en dopamine waren de toverwoorden. Depressie was het gevolg van te weinig neurotransmitter serotonine in de ruimte tussen de zenuwcellen (de synaptische kloof). Door de serotonine langer in de synaptische kloof actief te houden, zouden SSRI's er voor zorgen dat de depressie opklaarde. Een mooi medisch totaalplaatje: depressie als duidelijke ziektebeeld met heldere symptomen om af te vinken, een goede neurowetenschappelijke verklaring (te weinig serotonine) en pillen die dat tekort effectief ophieven. Bij schizofrenie en psychose was er juist een teveel aan dopamine in de synaptische kloof. Antipsychotica zouden

die disbalans juist opheffen. Er ontstond weer biologisch optimisme en elan in de psychiatrie. Psychiaters waren weer echte medici met somatische behandelingen.

De jacht naar biomarkers van psychische stoornissen was weer geopend. Naast neurotransmitters zochten medici en wetenschappers ook in ons genetisch profiel naar afwijkingen die te verbinden waren met specifieke psychische problemen. Midden jaren negentig kwam er een nieuwe technologie bij die de belofte in zich droeg het subjectieve lijden te kunnen objectiveren: de functionele MRI. Een MRI-apparaat is een scanapparaat dat met sterke magnetische velden zeer gedetailleerde anatomische afbeeldingen van het hele lichaam kan maken. Het kan ook niet-invasief overal in het brein activiteit meten aan de hand van lokale verschillen in de hoeveelheid zuurstofrijk bloed. Voor neurowetenschappers een droom: gedetailleerde driedimensionale kaarten van hersenactiviteit zonder de schedel te hoeven openen.

#### *Suggestie illustratie: fMRI-afbeelding*

Een belangrijke manier om toen tot afbeeldingen van relevante hersengebieden voor een bepaalde functie of aandoening te komen was de subtractie methode (Linden, van der et al., 2017). De proefpersonen kregen in de scanner een experimentele taak die aanspraak deed op een bepaalde functie, zoals het werkgeheugen of aandacht. Daarna moesten de proefpersonen een controletaak doen die in zo veel mogelijk opzichten hetzelfde was, maar niet de te onderzoeken functie activeerde. Door de controle-hersenplaatjes van de experimentele hersenplaatjes ‘af te trekken’ hielden de onderzoekers een verschilplaatje over. De activatie die daarop te zien was, zou specifiek gezorgd hebben voor het uitvoeren van de onderzochte functie.

Door middel van deze techniek konden ook mensen met een psychische stoornis vergeleken worden met gezonde proefpersonen. In plaats van een te laag serotonineniveau zou men op deze manier teveel of te weinig activiteit van specifieke hersengebieden kunnen vinden. Een mooi gekleurde hersenplaatje als gedroomde biomarker. Toch bleek dat niet zo gemakkelijk. Om tot interpreteerbare plaatjes te komen, creëerden onderzoekers gemiddelde breinen. Een afwijking van het gemiddelde brein van de pathologische groep ten opzichte van het gemiddelde brein van de controlegroep lijkt zo een veelbelovende biomarker. Maar de in de praktijk bleek dit lastig. De individuele breinen van patiënten en gezonde proefpersonen hielden zich niet aan de diagnostische dichotomie op basis van de gemiddelde breinen. Sommige mensen met een depressie bleken een ‘gezond’ brein te hebben. En sommige mensen zonder psychische stoornis zouden zich op basis van hun hersenscan direct bij een crisisdienst moeten melden.

Een ander probleem met het gebruik van hersenplaatjes voor diagnostiek is het probleem van de zogenaamde *reverse inference* (letterlijk: omgekeerde gevolgtrekking) (Linden, van der et al., 2017). Er zijn in het brein weinig gebieden die slechts één functie uitvoeren. Veel hersengebieden zijn betrokken bij meerdere functies in een dynamisch en continue veranderend netwerk van activiteit. Hersengebieden die een rol zouden te spelen bij psychopathologische processen, zijn dus vaak ook van belang bij heel veel andere processen. Neem de amygdala,

een gebied dat in het midden jaren negentig met angst werd geassocieerd. Recent onderzoek laat zien dat de amygdala ook actief is bij het verwerken van sociale signalen, belonende stimuli en dingen die mensen nog nooit eerder hebben gezien. Het lijkt eerder een taxateur van de relevantie van inkomende stimuli. Als een psychiater nu een scan van iemand zou zien waarop de amygdala oplicht, dan zou de conclusie dat deze persoon angstig is, voorbarig zijn. Hij of zij zou ook sociale relevante plaatjes, een pornografische film of een nog nooit eerder vreemd patroon kunnen bekijken. Dat we activiteit van de amygdala vaak op een hersenscan zien als we angst induceren, betekent nog niet dat we als we een actieve amygdala zien, kunnen concluderen dat er dus angst ervaren wordt.

Antidepressiva blijken de laatste jaren minder effectief dan voorheen gedacht. Grote meta-onderzoeken laten zien dat bij milde depressies regelmatig hardlopen even effectief is. Huisartsen hebben hun voorschrijfbeleid hierdoor al aangepast. Alleen mensen met zware depressies krijgen deze medicijnen nog. Onderzoekers hebben hun vizier van farmaca enigszins verlegd naar elektrische behandelingen: neuromodulatie. Diepe hersenstimulatie is een van de experimentele behandelingen die hieronder vallen. In Nederland wordt deze behandeling sinds 2013 vergoed voor patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis (OCS) die geen baat hebben bij de reguliere behandeling. Zij krijgen elektroden diep in het brein geplaatst die continue een elektrisch stroompje toedienen. Minder invasieve – ook nog experimentele – methoden om bijvoorbeeld depressie te behandelen zijn Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) en Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), waarbij door de schedel heen magnetische golven of elektriciteit wordt gestuurd om de depressieve duisternis te verlichten.

De enorme technologische vooruitgang van de neurowetenschappen in de afgelopen dertig jaar, heeft vele wetenschappelijke disciplines veranderd. De psychologie is zich meer dan voorheen op het brein gaan richten. De psychiatrie heeft een gedaanteverwisseling ondergaan: van een sociale onderneming naar een ‘echte’ medische discipline. Er zijn zelfs nieuwe academische (sub)disciplines ontstaan, zoals de neuroethiek en de neuro-economie. In de dagelijkse praktijk van de psychiater heeft dit echter nog geen gevolgen gehad. Er is geen betrouwbare elektrische of chemische biomarker gevonden die een angststoornis of een depressie indiceert.

Toch blijven artsen en onderzoekers stug doorzoeken. En het zijn weer nieuwe technologische innovaties die motiveren tot het zoeken naar nieuwe diagnostische mogelijkheden en behandelingen. Elektriciteit en computers spelen daarin een hoofdrol. Sommige daarvan sluiten het bewustzijn helemaal buiten door een continue doorlopende feedbackloop van diagnostiek en behandeling.

### Een dynamische bypass van het bewustzijn

In 1968 begon de Spaanse neurofysioloog José Delgado, werkzaam aan Yale, aan een bijzonder experiment. Op de Holloman Air Force base in New Mexico had Delgado in samenwerking met het 6571st Aeromedical Research Laboratory bij chimpansee Paddy elektroden geplaatst op verschillende plekken van zijn brein, waaronder de amygdala en de reticulair formatie.



Tussen de amygdala en de reticulaire formatie hadden ze een Donner Analog Computer geplaatst. Deze was zo geprogrammeerd dat het abnormale activiteit uit de amygdala kon herkennen. Het stuurde vervolgens signalen naar een stimulator die daarna de reticulaire formatie elektrisch stimuleerde. Na meer dan een jaar lukte het Delgado en zijn team om de abnormale activiteit in de amygdala significant te reduceren door stimulatie van de reticulaire formatie. Ze hadden zo voor het eerst een goed werkende feedbackloop weten te construeren. Hij noemde het ‘automatic contingent stimulation’ en creëerde zo contouren van een nieuwe manier van humane therapeutische feedback:

Certain types of neuronal activity related to behavioral disturbances such as anxiety, depression, or rage could be recognized in order to trigger stimulation of specific inhibitory structures. The delivery of brain stimulation on demand to correct cerebral dysfunctions represents a new approach to therapeutic feedback. While it is speculative, it is within the realm of possibility according to present knowledge and projected methodology (Delgado, 1971).

Dit technologische hoogstandje was ook op een andere manier bijzonder. Het was Delgado voor het eerst gelukt communicatie in het brein te bewerkstellingen buiten de zintuigen om.

Delgado zette zijn onderzoek niet voort bij mensen, maar na de eeuwwisseling hebben andere onderzoekers Delgados droom bij mensen wel verwezenlijkt. De eerste vormen van ‘closed loop’, ‘responsive’ of ‘adaptive’ diepe hersenstimulatie zijn succesvol toegepast bij epilepsie (Osorio et al., 2001). Dat is logisch: al in 1935 waren er duidelijke elektrische signaturen gevonden van epileptische insulten. Er is een mooi onderscheid in de tijd tussen normale en pathologische hersenactiviteit die bovendien goed correleren met de te behandelen symptomen van de aandoening. Logaritmes kunnen die na een leerperiode goed herkennen. Ook bij de ziekte van Parkinson zijn recent een aantal succesvolle experimenten gedaan die de symptomen significant verminderden (Little et al., 2013).

De successen met neurologische aandoeningen, wakkeren ook weer ambities in de psychiatrie aan. In New York is begin 2018 het Center for Advanced Circuit Therapeutics opgericht. De eerste directeur is neuroloog Helen Mayberg. Zij heeft carrière gemaakt met een nieuw neurobiologisch verklaringsmodel voor depressie en de behandeling daarvan met diepe hersenstimulatie. In New York wil ze in de nabije toekomst mensen met psychische stoornissen ook gaan behandelen met ‘closed loop’ diepe hersenstimulatie. De elektroden in de gebieden die zij als kritiek beschouwt bij het ontstaan en de instandhouding van depressie zouden dan pathologische ‘local field potentials’ (LFP) registreren om daarna in een ‘ongoing closed loop feedback’ therapeutisch te stimuleren. Mayberg ziet ook mogelijkheden om net als Delgado met verschillende elektroden te werken. Een elektrode in gebied A zou dan abnormale activiteit registreren en een andere elektrode in gebied B zou de therapeutische stimulatie geven.

In een ander pilotonderzoek willen artsen en wetenschappers OCS gaan behandelen met closed loop diepe hersenstimulatie (Ramirez-Zamora et al., 2018). Een van de ongewenste effecten van diepe hersenstimulatie is het ontwikkelen van (hypo)manie. Aan de andere kant blijkt dat de patiënten die tijdens de operatie met blijdschap en lachen reageren op stimulatie in het brein

vaak beter reageren op de behandeling. De onderzoekers willen graag een adaptief diepe hersenstimulatie-systeem ontwikkelen dat een goed onderscheid weet te maken tussen blijdschap (als teken dat de therapie goed aanslaat) en hypomanie (als signaal voor ongewenste bijwerkingen). Aangezien er geen eenduidige biomarkers diep in het brein zijn voor obsessieve dwangklachten, blijdschap en hypomanie, gaan de onderzoekers inzetten op meerdere potentiële biomarkers die algoritmen moeten gaan informeren over de toestand van de patiënt. Zo willen ze enerzijds maximaal therapeutisch effect sorteren en anderzijds stimulatie-afhankelijke bijwerkingen zo veel mogelijk beperken. Ze hopen dit te bereiken door niet alleen LFP's te gebruiken als input voor de therapeutische diepe hersenstimulatie, maar ook automatische gezichtsherkenning, lichaamshouding en beweging.

De 21<sup>ste</sup> eeuwse psychiatrie zal big data steeds inniger gaan omarmen. Krachtiger computers en betere analysemethoden maken het mogelijk om psychische stoornissen in al hun complexiteit te kunnen onderzoeken. Als ideaal toekomstbeeld zouden computers zo snel en krachtig zijn dat ze de input van verschillende biomarkers kunnen verwerken en real time om kunnen zetten in een ideale therapeutische manipulatie. Ze zouden ook zo klein zijn dat ze gemakkelijk in of op het lichaam gedragen kunnen worden. Als het probleem van betrouwbare biomarkers kan worden opgelost, zou dit niet alleen een goedwerkende diagnostische psychoscoop opleveren, maar ook een therapie die op de juiste momenten een gezonde impuls geeft – zonder dat er iets aan de patiënt zelf gevraagd hoeft te worden. Een dynamische diagnostische en therapeutische bypass van het bewustzijn.

## Conclusie

Vanaf het moment dat wetenschappers en artsen activiteit van het brein wisten te visualiseren, hebben zij gedroomd van objectieve diagnostische maten voor psychische stoornissen. Successen bij neurologische aandoeningen, zoals epilepsie, waren een belangrijk voorbeeld. Maar tot nu toe tevergeefs: er is geen enkele psychische stoornis waarvoor nu een biomarker in de klinische praktijk wordt gebruikt. De relatie tussen brein en psychische stoornissen is complexer dan die van sommige neurologische aandoeningen.

Technieken om hersenactiviteit te registreren en analyseren blijven door de ontwikkelingen van steeds krachtiger computers beter worden. Dat doet meer recht aan de dynamische complexiteit van psychische stoornissen. Niet meer één lijntje op papier, zoals de plethysmograaf en de eerste eeg-registraties, maar het in kaart brengen van steeds meer variabelen in een netwerk van elkaar beïnvloedende hersengebieden en andere fysiologische- en gedragsmaten.

De toekomst zal uitwijzen of we met deze neurotechnologische innovaties zinvolle analyses weten te destilleren uit de activiteit van de miljarden neuronen die als centraal knooppunt fungeren van alle interne en externe invloeden op ons subjectief welbevinden. Tot dan zal een 'ouderwets' intakegesprek de beste manier blijven om iemands lijden in kaart te brengen.

Max van der Linden (1973) studeerde psychologie en wetenschapssociologie aan de Universiteit van Amsterdam. Vanaf 1998 heeft hij psychologie, sociale wetenschappen en psychobiologie aan diverse universitaire opleidingen gedoceerd. Op dit moment coördineert hij het Honoursprogramma Psychologie aan de Universiteit van Amsterdam en schrijft hij een proefschrift over de geschiedenis van diepe hersenstimulatie bij psychische aandoeningen. Ook schrijft hij populair-wetenschappelijke boeken en artikelen.

## Literatuur

Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen, in: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527–70.

Borck, C. (2005). Writing brains: Tracing the psyche with the graphical method, in: *History of Psychology*, 8(1), 79-94.

Delgado, J. (1971). *The Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society*, New York: Harper & Row.

Lehmann, A. (1899). *Die körperlichen Ausßerungen psychischer Zustände, 1. Teil: Plethysmographische Untersuchungen*. Leipzig: Reisland.

Linden, van der, M., Bosch, S., Francken, J., Gaal, van, S., Manneke, A., Oosterwijk, S. & Ploeger, A. (2017). *Hersenswerk: Neurowetenschappen in de 21<sup>ste</sup> eeuw*, Amsterdam: Uitgeverij Boom.

Little, S., A. Pogosyan, S. Beng, B. Zavala, L. Zrinzo, M. Hariz, T. Foltynie, et al. (2013). Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease, in: *Annals of Neurology*, 74, 449-457.

Osorio, I., M. Frei, B. Manly, S. Sunderam, N. Bhavaraju & S. Wilkinson (2001). An introduction to contingent (closed-loop) brain electrical stimulation for seizure blockage, to ultra-short-term clinical trials, and to multidimensional statistical analysis of therapeutic efficacy, in: *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18 (6), 533-544.

Raichle, M. E. (2009). A brief history of human brain mapping, in: *Trends in Neuroscience*, 32, 118–126.

Ramirez-Zamora, A. et al. (2018). Evolving applications, technological challenges and future opportunities in neuromodulation: Proceedings of the fifth annual deep brain stimulation think tank, in: *Frontiers in Neuroscience*, 11 (734), 1-25.

Walter, W. G., & Shipton, H. W. (1951). A new toposcopic display system, in: *Clinical Neurophysiology*, 3(3), 281-292.

Woltman, H. (1953). Symposium on intracerebral electrography: Introduction, in: *Proceedings of the Staff Meetings, Mayo Clinic*, 28 (6), 145-147.

Zago, S., Ferrucci, R., Marceglia, S., & Priori, A. (2009). The Mosso method for recording brain pulsation: The forerunner of functional neuroimaging, in: *Neuroimage*, 48(4), 652-656.