Leerboek
Neurowetenschappen voor de klinische psychiatrie

Odile van den Heuvel, Ysbrand van der Werf, Ben Schmand, Bernard Sabbe (redactie)

Boom | deTIJDstroom

Online leren
Kijk binnenin

Prof.dr. Odile van den Heuvel, prof.dr. Ysbrand van der Werf,
em.prof.dr. Ben Schmand, em.prof.dr. Bernard Sabbe (redactie)

Leerboek neurowetenschappen voor de klinische psychiatrie

Boom | deTijdstroom

© Boom uitgevers Amsterdam, 2020. De auteursrechten liggen bij de afzonderlijke auteurs.

De Tijdstroom is een imprint van Koninklijke Boom uitgevers.

Uitgegeven door Boom uitgevers Amsterdam BV
Prinsengracht 747-751
1017 JX Amsterdam

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912. Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot Stichting pro (Stichting Publicatie- en Reproductierechten Organisatie, Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.stichting-pro.nl).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

De uitgever heeft ernaar gestreefd de rechten van de illustraties en de artikelen volgens wettelijke bepalingen te regelen. Degenen die desondanks menen zekere rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot de uitgever wenden.

Verzorging omslag: Michiel van Kleef, Schoon Ontwerp, Utrecht
Illustratie omslag: Willemijn Berghuis, Amsterdam
Verzorging binnenwerk: Joop Bierling, Alces Alces, Houten

ISBN 9789024424863
NUR 875

www.boom.nl

Inhoud

Voorwoord – 9
Een functioneel-dimensionele visie op de psychiatrie: introductie van de Research Domain Criteria – 13
Odile van den Heuvel, Ysbrand van der Werf, Ben Schmand, Bernard Sabbe

Deel 1 Basisprincipes van de neurobiologie – 19

Hoofdstuk 1 Neuroanatomie – 21

1.1 Structurele neuroanatomie: de bouw van de hersenen – 22
Henk Groenewegen, Ysbrand van der Werf

1.2 Functionele neuroanatomie: netwerken – 32
Linda Douw, Edwin van Dellen

1.3 Celtypen in de menselijke hersenen – 38
Wilma van de Berg, Elly Hol

Hoofdstuk 2 Kwetsbaarheid en plasticiteit – 45

2.1 Epigenetica – 46
Bart Rutten, Marianne Rots

2.2 Plasticiteit in de hersenen; synaptische plasticiteit en adulte neurogenese – 52
Harm Krugers, Helmut Kessels, Paul Lucassen

2.3 Veranderingen over de levensloop: van ontwikkeling tot degeneratie – 59
Henning Tiemeier

Hoofdstuk 3 Modulatoren – 69

3.1 Neurotransmitters – 70
Gabriël Jacobs, Micha Wilhelmus

3.2 Signaaltransductie, receptoren en hersenstimulatie – 82
Harm Krugers, Chris Baeken

3.3 Hormonale regulering – 88
Madeleine Drent, Birit Broekman

3.4 Immuunsysteem – 95
Benno Haarman, Carmen Schiweck, Virgil Dalm, Hemmo Drexhage

Deel 2 Methoden en technieken in de humane neurowetenschappen – 105

Hoofdstuk 4 Klinisch en gedragsonderzoek – 107

4.1 Het neuropsychiatrisch onderzoek – 108
Bernard Sabbe, Yolande Pijnenburg

4.2 Het neuropsychologisch onderzoek – 115
Esther van den Berg, Manuel Morrens

4.3 Experimenteel neurowetenschappelijk onderzoek bij mensen naar cognitie en emotie – 124
Dirk Geurts, Roshan Cools

4.4 Experimenteel onderzoek bij dieren naar neurobiologische mechanismen van psychische stoornissen – 132
Martien Kas, Tommy Pattij, Bart Rutten

Hoofdstuk 5 Beeldvormend onderzoek – 139

5.1 EEG, MEG, MRI en MRS – 140
Dirk Smit, Anouk Schrantee

5.2 PET en SPECT in de psychiatrie – 149
Jan Booij, Kurt Audenaert

Deel 3 Emotie, gedrag en cognitie – 155

Hoofdstuk 6 Negatieve valentie – 157

6.1 Acuut gevaar – 158
Christiaan Vinkers, Eric Vermetten

6.2 Potentiële dreiging – 166
Danielle Cath, Koen Schruers, Joke Baas

6.3 Aanhoudende dreiging – 173
Hein van Marle, Bernet Elzinga

6.4 Verlies – 179
Eric Ruhe

6.5 Frustratie bij uitblijven van beloning – 185
Arne Popma, Harm Krugers

Hoofdstuk 7 Positieve valentie – 191

7.1 Initiële en aanhoudende respons op beloning – 192
Jürgen De Fruyt, Taco de Vries

7.2 Beloningsleren (reward learning) – 197
Tommy Pattij, Anneke Goudriaan

7.3 Gewoontevorming – 203
Louk Vanderschuren, Geert Dom

Hoofdstuk 8 Cognitieve systemen en cognitieve stoornissen, deel 1 – 211

8.1 Aandacht en cognitieve controle – 212
Paul Eling, Luciano Fasotti

8.2 Perceptie – 220
Edward de Haan, Chris Dijkerman

8.3 Declaratief geheugen – 228
Roy Kessels, Ysbrand van der Werf

8.4 Taal – 234
Peter Hagoort

8.5 Neuropsychologie van de ruimte: over oriëntatie en desoriëntatie – 240
Albert Postma

Hoofdstuk 9 Cognitieve systemen en cognitieve stoornissen, deel 2 – 249

9.1 Intelligentie – 250
Annemie Ploeger, Han van der Maas, Albert Ponsioen

9.2 Creativiteit – 256
Erik Thys, Matthijs Baas

9.3 Sociale cognitie – 263
Tim Ziermans, Hilde Geurts

Hoofdstuk 10 Circadiaan ritme en andere functies – 271

10.1 Arousal: seks en pijn – 272
Rik van Lunsen, Erik Scherder

10.2 Biologische klokken en circadiane ritmiek – 281
Peter Meerlo, Marijke Gordijn

10.3 Slaap en de rol van gestoorde slaap bij psychiatrische aandoeningen – 288
Ysbrand van der Werf, Rolf Fronczek

Personalia – 295
Afkortingen – 299
Register – 303

Voorwoord

De praktijk van de psychiatrie is complex. Als we een klinisch beeld willen beoordelen en begrijpen, en als we aanknopingspunten willen vinden voor interventie, dan moeten we informatie van zeer diverse aard integreren (zoals subjectieve beleving en symptomatologie in interactie met de omgeving; cognitie, affect en gedrag; somatische toestand; beloops- en behandelvariabelen zoals medicatie; onderliggende neurobiologische processen van genetische en immunologische aard). Veel competenties die daarvoor nodig zijn verwerft de clinicus al tijdens de opleiding. De ervaring leert echter dat de meeste clinici slechts beperkte kennis van en inzicht in de neurobiologische aspecten van psychopathologie hebben, terwijl velen wel degelijk in deze materie geïnteresseerd zijn. Inzicht in de onderliggende mechanismen die emotie, cognitie en gedrag kunnen verstoren, is cruciaal voor het begrip van het ontstaan en beloop van psychopathologie, voor het afwegen van verschillende behandelopties en voor het geven van uitleg over de klachten en de mogelijke behandelingen (psycho-educatie) aan de patiënt. Dat inzicht is ook essentieel voor het ontwikkelen van innovatieve behandelingen die aangrijpen op de etiologische of onderhoudende neurobiologische mechanismen.

Voor de vertaling van relevante nieuwe resultaten uit neurowetenschappelijk onderzoek naar de psychiatrische praktijk is het van groot belang dat clinici de ontwikkelingen in de neurowetenschappen kunnen volgen en op waarde kunnen schatten. Omgekeerd is het van belang dat zij klinische observaties en vragen helpen vertalen naar nieuwe, klinisch relevante neurowetenschappelijke experimenten. Een levendige kruisbestuiving tussen het laboratorium en de spreekkamer is essentieel voor de vooruitgang in het vak. Zo kan voor de patiënt merkbare verbetering van diagnostiek, behandeling en prognose worden bereikt.

In de derde, geheel herziene druk van het *Leerboek psychiatrie* hebben de collega's Hengeveld, Van Balkom, Van Heeringen en Sabbe al een aanzet gegeven voor het neurowetenschappelijk denken over concepten die diagnoseoverstijgend bijdragen aan de klinische psychiatrische beelden. Dit *Leerboek neurowetenschappen voor de klinische psychiatrie* is een verdere handreiking aan de collega's die meer willen begrijpen van onderliggende neurobiologische mechanismen en van de methoden om die te onderzoeken. Het leerboek neemt expliciet *niet* als uitgangspunt dat alle psychopathologie vanuit het neurowetenschappelijk model te verklaren zou zijn. De neurowetenschappen bieden handvatten die complementair zijn aan andere kaders, waaronder systeemdynamiek, sociale en maatschappelijke factoren en de persoonlijke betekenis van impactvolle ervaringen tijdens de levensloop. Gedrag, met de hieraan gerelateerde emotionele en cognitieve processen, vormt de brug tussen hersenfuncties aan de ene kant (het neurowetenschappelijke model) en de context (het psychosociale model) aan de andere kant.

Het doel van de klinische psychiatrie is psychopathologie te begrijpen vanuit het complexe samenspel tussen gedrag, omgeving, functionele betekenis en fysiek substraat. Het gedrag wordt bestudeerd vanuit een levensloopperspectief, waarbij de veranderingen over de tijd begrepen worden door enerzijds de normale ontwikkeling over de verschillende

levensfasen en anderzijds de impact van de pathologie op deze ontwikkeling. De ziekte wordt daarbij gezien als een dynamisch proces door continue plastische veranderingen in hersenen en gedrag onder invloed van factoren binnen het lichaam en de dynamische wereld daarbuiten.[1] Cognitie, emotie en gedrag komen enerzijds voort uit de hersenen, maar vormen tegelijkertijd ook de hersenen door continue herhaling in patronen van functioneren.

Conventionele leerboeken psychiatrie volgen de classificatie van stoornissen zoals de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) van de American Psychiatric Association (APA) en de *International Statistical Classification of Diseases and related Health problems* (ICD) van de World Health Organization (WHO), die beiden gebaseerd zijn op klinische symptoomclusters. Deze classificatiesystemen hebben er in de afgelopen decennia voor gezorgd dat wereldwijd dezelfde criteria gebruikt worden voor het vaststellen van psychiatrische aandoeningen. Dit heeft ook geleid tot een betere betrouwbaarheid, en dus tot een betere vergelijkbaarheid van wetenschappelijk onderzoek wereldwijd. De belangrijkste beperking van deze classificatiesystemen is echter dat ze niet gebaseerd zijn op etiologische substraten. Bovendien suggereren ze strikte entiteiten en negeren ze de grote mate van heterogeniteit binnen deze diagnostische entiteiten. Mede daardoor heeft de ontwikkeling van nieuwe behandelingen de laatste decennia stil gestaan. In de klinische praktijk werken we nog veel met 1-size-fits-all behandelingen, waardoor de prognose van mensen met psychiatrische stoornissen niet is verbeterd. Dit staat in schril contrast met enkele andere velden in de geneeskunde, zoals de oncologie. Daar is het in de afgelopen decennia wel gelukt om door middel van specifiek aangrijpen op onderliggende etiologische mechanismen te komen tot genezing en/of betere prognose.

Deze stagnatie binnen het psychiatrische domein was voor Thomas Insel, voormalig directeur van het Amerikaanse National Institute of Mental Health (NIMH), in 2010 aanleiding om een complementair systeem voor te stellen, de Research Domain Criteria (RDoC). De filosofie van RDoC is psychopathologie te begrijpen vanuit diagnoseoverstijgende disfuncties (bijvoorbeeld op het gebied van geheugen, perceptie, motivatie, inhibitie, etc), gebruik makend van neurowetenschappelijke kennis. Om dit doel te bereiken is een matrix ontwikkeld waarin de verschillende domeinen van (dis)functioneren (per domein opgedeeld in constructen) gekoppeld worden aan kennis op verschillende niveaus: van cel of molecuul tot hersencircuit tot meetbaar gedrag of subjectieve ervaring. Op deze manier zou het beter mogelijk moeten zijn de verbinding te maken tussen ervaring of geobserveerd gedrag aan de ene kant en de bijdragende onderliggende neurobiologische mechanismen aan de andere kant. Natuurlijk is de complexiteit van het menselijk gedrag te groot om zich te laten vangen binnen deze simplistische matrix. Toch kan de manier van denken wel bijdragen aan een multidisciplinaire visie op de neurobiologische processen die een rol spelen bij de klachten van de patiënt die voor ons zit.

Om met een meer neurobiologische blik naar psychopathologie te kijken is neurowetenschappelijke basiskennis nodig. In deel 1 van dit leerboek komt een beknopte samen-

---

1 O.A. van den Heuvel. *De kracht van herhaling*. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Neuropsychiatrie aan de Faculteit der Geneeskunde/VU Medisch Centrum van de Vrije Universiteit op 16 september 2016.

vatting van de neurowetenschappen aan bod, zoals de neuroanatomie, modulatoren van neurale activiteit, functionele hersennetwerken, ontwikkeling van kwetsbaarheid en weerbaarheid, en plasticiteit over de verschillende fasen van ontwikkeling. Ook is het belangrijk inzicht te hebben in de methoden van onderzoek, om de resultaten die daaruit voortkomen op waarde te kunnen schatten. Deel 2 biedt een overzicht van de belangrijkste onderzoeksmethoden in de humane klinische en neurowetenschappen, zoals onderzoek van klinische symptomen en gedrag, en beeldvormend onderzoek. Uitdrukkelijk wordt ook de brug gelegd naar dierexperimenteel onderzoek, waar dat inzicht kan geven in menselijk gedrag. Deel 3 is opgebouwd aan de hand van de domeinen en constructen zoals voorgesteld binnen de RDoC-matrix. Deze matrix is echter niet een-op-een overgenomen, maar iets aangepast naar recente inzichten. Het is niet de bedoeling dat deze constructen gebruikt worden als een rigide classificatiesysteem, maar meer dat ze een methode aanreiken om op een andere manier naar het vak te leren kijken. We doen dit steeds door middel van enkele neurowetenschappelijke onderzoeksparadigma's die voor de psychiatrie relevant zijn. Binnen elk hoofdstuk is geprobeerd aan de hand van klinische beschrijvingen de brug naar de dagelijkse praktijk te maken en de theoretische kennis zo veel mogelijk te illustreren. Voor meer gedetailleerde informatie worden aanvullende literatuursuggesties gegeven.

In dit leerboek is niet gestreefd naar volledigheid. Integendeel, het doel is te oefenen met neurowetenschappelijke concepten die relevant zijn voor de dagelijkse klinische praktijk, een uitnodiging het vak eens van een andere kant te bekijken.

Prof.dr. Odile A. van den Heuvel
Prof.dr. Ysbrand D. van der Werf
Prof.dr. Ben A. Schmand
Prof.dr. Bernard G.C. Sabbe

Een functioneel-dimensionele visie op de psychiatrie: introductie van de Research Domain Criteria

Odile van den Heuvel, Ysbrand van der Werf, Ben Schmand, Bernard Sabbe

Aanleiding
Domeinen en constructen binnen de RDoC-matrix
Leeswijzer
Mogelijkheden en beperkingen
Literatuur

Aanleiding

Thomas Insel, voormalig directeur van het Amerikaanse National Institute of Mental Health (NIMH), heeft in 2010 het initiatief genomen een complementair classificatiesysteem te ontwerpen voor psychopathologie, de *Research Domain Criteria* (RDoC). Dit komt voort uit het feit dat de tot nu toe leidende symptoomgebaseerde classificatiesystemen, zoals de *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM) van de American Psychiatric Association (APA) en de *International Statistical Classification of Diseases and related Health problems* (ICD) van de World Health Organization (WHO), veelal geen rekening houden met de etiologie van aandoeningen. Het gebrek aan etiologische onderbouwing van psychiatrische classificaties heeft mogelijk bijgedragen aan de stagnatie in het veld wat betreft behandelinnovatie voor psychiatrische stoornissen, waardoor de prognose voor patiënten de afgelopen decennia niet is verbeterd.

RDoC was niet zozeer bedoeld ter vervanging van de DSM of ICD, maar ter aanvulling, in eerste instantie voor het werkterrein van wetenschappelijk onderzoek. Een meer op etiologie gerichte benadering zou aanknopingspunten kunnen geven voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die waarschijnlijk eerder diagnoseoverstijgend dan ziektespecifiek zouden zijn. Door een verband te leggen met specifieke onderliggende disfuncties zouden deze nieuwe behandelingen preciezer moeten aangrijpen op de etiologische of onderhoudende processen.

De filosofie van RDoC is de psychopathologie te begrijpen vanuit diagnoseoverstijgende disfuncties. Een dergelijke transdiagnostische benadering, die zich richt op dimensies van het functioneren op specifieke domeinen, doet meer recht aan het feit dat psychiatrische stoornissen gekenmerkt worden door grote heterogeniteit. Bovendien is bij de meeste patiënten sprake van comorbiditeit. Om dit transdiagnostische dimensionele doel te bereiken is een matrix ontwikkeld waarin de verschillende domeinen van (dis)functioneren worden gekoppeld aan kennis op verschillende niveaus van onderzoek. Elk domein is onderverdeeld in meer specifieke constructen (zie volgende paragraaf).

De niveaus van onderzoek gaan van micro tot macro: van gen tot molecuul, van cel tot fysiologie en hersencircuit, van meetbaar gedrag (en scores op experimentele paradigma's) tot subjectieve ervaring (zie figuur). De verbinding tussen wat een patiënt over zijn of haar belevingen vertelt of wat je als behandelaar bij de patiënt observeert, wordt op die manier in verband gebracht met de kennis uit verschillende velden van onderzoek: (epi)genetisch, celbiologisch, fysiologisch, beeldvormend, neuropsychologisch of gedragsmatig. Deze verbinding moet ervoor zorgen dat het ziektebeloop en de respons op behandelingen beter voorspelbaar worden en dat er nieuwe aangrijpingspunten komen voor ziekteoverstijgende behandelingen van specifieke disfuncties.

Domeinen en constructen binnen de RDoC-matrix

De eerste RDoC-matrix bestond uit vijf domeinen, elk onderverdeeld in specifieke (sub)-constructen: positieve valentie, negatieve valentie, cognitieve processen, sociale processen en arousal. De matrix is nadien meermalen aangepast en tot op de dag van vandaag is er discussie over optimalisatie van het model. RDoC kan dus beschouwd worden als een levend document dat telkens wordt aangepast wanneer nieuwe wetenschappelijke informatie beschikbaar komt. Opvallend is dat tien jaar na de lancering van RDoC sommige constructen binnen met name de domeinen positieve en negatieve valentie en cognitieve processen in meer detail zijn uitgewerkt dan andere constructen. Ook die laatste zijn echter zeker relevant voor de klinische psychiatrie.
Voor de opzet van dit leerboek hebben we een selectie gemaakt van de destijds beschreven domeinen en constructen. Sindsdien zijn de domeinen en constructen in RDoC verder aangepast; zo is recentelijk het sensomotorische domein toegevoegd. Het is dus van belang RDoC niet als een rigide matrix te beschouwen maar als een dynamisch werkmodel, waarin nieuwe kennis uit het neurowetenschappelijk onderzoek steeds weer aanleiding zal zijn tot verandering van de matrix.

Leeswijzer

De niveaus van onderzoek (in RDoC *units of analysis* genoemd) hebben we in dit leerboek iets anders uitgewerkt dan binnen de originele RDoC-matrix. De hoofdstukken 1 tot en met 5 leggen een compacte neurowetenschappelijke basis, die nodig is om goed te kunnen nadenken over de functionele domeinen en de literatuur hierover goed te begrijpen. Het is raadzaam deze basishoofdstukken eerst te bestuderen alvorens aan het derde deel te beginnen, over de toepassingen in de functionele domeinen. In het boek worden steeds dwarsverbanden gelegd tussen enerzijds de manier van onderzoeken (eenheid van analyse) en anderzijds de (dis)functies binnen de emotionele, cognitieve en gedragsmatige domeinen zoals we die in de klinische praktijk zien. In de illustraties en klinische boxen zijn hele concrete voorbeelden uitgewerkt. Enkele voorbeelden hiervan zijn weergegeven in de tabel.

Mogelijkheden en beperkingen

De eenvoudige RDoC-matrix doet geen recht aan de complexiteit van menselijk gedrag, psychiatrische aandoeningen, comorbiditeit en de plastische veranderingen onder invloed

Figuur RDoC-matrix

Domein	*Construct*	*Niveau van onderzoek (unit of analysis)*							
		Gen	*Molecuul*	*Cel*	*Circuit*	*Fysiologie*	*Gedrag*	*Zelfreport*	*Paradigma*
Negatieve valentie	Acute dreiging								
	Potentiële dreiging								
	Aanhoudende dreiging								
	Verlies								
	Frustratie bij uitblijven beloning								
Positieve valentie	...								
Cognitieve processen	...								
Sociale processen	...								
Arousal	...								
Senso-motorische processen	...								

van omgevingsfactoren en behandeling. Bovendien zal de kennis continu geactualiseerd moeten worden aan de hand van nieuwe bevindingen binnen het zich snel ontwikkelende neurowetenschappelijke veld. Toch is het nuttig om deze functioneel-dimensionele visie mee te nemen in de spreekkamer. Uitleg over neurobiologische processen kan patiënten helpen een deel van hun klachten te begrijpen en behandeling ervoor te accepteren. Nadenken over pathofysiologische processen kan nieuwe ideeën genereren voor behandeling. Ook kan het ertoe bijdragen veranderingen te begrijpen in gedrag, emotie en cognitie tijdens de verschillende fasen van een ziekte en parallellen te zien tussen symptomen bij patiënten met zeer verschillende diagnoses.

Literatuur

Definitions of the RDoC domains and constructs (internet). Bethesda, MD: NIMH, s.d. https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml, geraadpleegd december 2019.

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K., et al. (2010). Research domain criteria (RDoC), toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry, 167*(7), 748-751.