

Abstracts

Dr. Maarten Bak, FHML, Maastricht University

Dept. of Psychiatry and Neuropsychology, Psychiater FACT3, Mondriaan, Maastricht

Inleiding in de WAGGL cursus

GABA en glutamaat zijn belangrijk voor het begrijpen van verschillende psychiatrische aandoeningen. In deze cursus gaan we nader in op de anatomische substraten waar GABA en glutamaat van belang zijn en gaan in op de werking en functie van GABA en glutamaatreceptoren. GABA en glutamaat hebben belangrijke regulerende functies tov andere neuroreceptorfuncties, zo wordt aan GABA vaak een remmende functie toegeschreven en is glutamaat eerder exciterend. Dit heeft consequenties voor het begrijpen van psychiatrie aandoeningen. Daarnaast gaan we dieper in de op verschillende receptorfuncties van GABA en glutamaat en wat daarvan de betekenis is voor de farmacologie. In deze inleidende presentatie geven we een overzicht van wat er in de cursus aan bod gaat komen, waarbij we uitleggen wat GABA en glutamaat is, hoe de verschillende receptoren eruit zien en zijn te stimuleren tot activiteit, bij met uitleg over de variaties als AMPA, NMDA en kainate. Tevens gaan benoemen welke psychiatrische aandoeningen aan bod komen, wat de relatie met GABA en/of glutamaat is en welke farmacologische interventies mogelijk zijn, als benzodiazepine, anti-epileptica en antipsychotica met sterke binding aan glutamaatreceptoren

Strijdige belangen: geen.

Dr. P. van Ruitenbeek, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University

GABA in the brain

This lecture is aimed at elucidating the neurobiology and pharmacology of GABA to form the basis for understanding its role in cognition and other brain functions. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the primary inhibitory neurotransmitter in the brain, widely distributed throughout the cortex and in regions like the hippocampus and cerebellum. It is synthesized from glutamate by the enzyme glutamate decarboxylase and stored in synaptic vesicles to be released when needed. After release, GABA is reabsorbed by GABA transporters and metabolized by GABA transaminase. GABA acts on ionotropic GABA_A- and metabotropic GABA_B receptors on various neuron types, regulating neuronal excitability. Drugs targeting the GABAergic system are mainly aimed at reducing neuronal excitability by targeting various binding sites and cause associated functional effect. Such drugs include benzodiazepines (GABA_A modulators, anxiolytic/sedative), baclofen (GABA_B agonist, muscle relaxant), and vigabatrin (GABA transaminase inhibitor, antiepileptic), highlighting its essential role in central nervous system function and pharmacology.

Strijdige belangen: geen.

Dr. P. van Ruitenbeek, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University

Glutamate in the brain

This lecture is aimed at elucidating the neurobiology and pharmacology of glutamate to form the basis for understanding its role in cognition and other brain functions.

Glutamate is the primary excitatory neurotransmitter in the central nervous system, widely distributed across the brain, particularly in the cortex, hippocampus, and thalamus. It is synthesized from glutamine via glutaminase and stored in synaptic vesicles. After release, it is cleared by excitatory amino acid transporters and converted back to glutamine by glutamine synthetase in glial cells. Glutamate acts on ionotropic (AMPA, NMDA, kainate) and metabotropic (mGluR) receptors, governing cellular excitability. Drugs affecting glutamate include ketamine (NMDA antagonist, anesthetic/antidepressant) and memantine (NMDA antagonist, Alzheimer's treatment), and excitotoxic agents like domoic acid. The variety of indications for these drugs illustrate the many role glutamate plays in the brain.

Strijdige belangen: geen.

Rob Voskuyl, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Den Haag

GABA, glutamaat, epilepsie en migraine

Epilepsie is een aandoening die gekenmerkt worden door het herhaald optreden van aanvallen. Traditioneel wordt dit toegeschreven aan een tijdelijke verstoring van de balans tussen GABAerge inhibitie en Glutamaterge excitatie. In veel gevallen gebeurt dat door verminderde inhibitie en een overtuigend voorbeeld daarvan is dat toediening van een GABA_A-antagonist altijd tot een aanval leidt. Maar aanvallen ten gevolge van versterkte inhibitie bestaan ook en bovendien zijn er veel meer oorzaken bekend van epilepsie en de bijbehorende aanvallen. Het is daarom belangrijk om de mechanismen van verschillende soorten epilepsie te onderzoeken, om te begrijpen wat de rol is van de dynamiek van synaptische transmissie, van het grote scala aan receptoren, van de rol van bijvoorbeeld ionenkanalen en van de organisatie van de betrokken neuronale netwerken. Dit inzicht is ook nodig voor het ontwikkelen van een effectieve (farmaco)therapeutische behandeling van de verschillende vormen van epilepsie. Het is leerzaam om daarbij een vergelijking te maken met migraine. Het zijn beiden paroxysmale aandoeningen, ze hebben vaak dezelfde genetische afwijkingen als achtergrond, diverse antiepileptica zijn effectief bij de behandeling van migraine en tenslotte komt migraine voor als comorbiditeit bij epilepsie en omgekeerd. Een verschil is dat migraine vaker het gevolg is van een verhoogde excitatie dan van verminderde inhibitie. In deze presentatie worden mechanismen besproken die voornamelijk opgehelderd zijn in dierexperimenteel onderzoek.

Dr. Rob Voskuyl, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Den Haag

De werking van antiepileptica met focus op glutamaat en GABA

Het herstellen van de balans van GABAerge inhibitie en Glutamaterge excitatie, of het voorkomen van een ontregeling daarvan, is een voor de hand therapeutisch doel. Dat kun je in principe bereiken door het proces van transmissie zelf te beïnvloeden of door de werking van specifieke receptoren te moduleren. Het grote aantal subtypen dat

inmiddels bekend is biedt daartoe meer dan genoeg aangrijpingspunten. Voor een deel is farmacotherapie via die strategie inderdaad succesvol, maar een hardnekkig probleem is dat bij 1/3 van alle mensen met epilepsie de aanvallen niet volledig onder controle te brengen zijn. Bovendien beschikken we uitsluitend over farmaca die aanvallen kunnen onderdrukken, maar er bestaan geen middelen die epilepsie kunnen genezen. Er is dus nog altijd een grote behoefte aan nieuwe therapieën.

In deze presentatie wordt een aantal antiepileptica besproken die effectief aanvallen onderdrukken (en ook waarom die tevens gebruikt worden voor de behandeling van migraine). Verder wordt er ingegaan op adaptatieprocessen die mogelijk een rol spelen bij het falen van farmacotherapie na aanvankelijk succes en op processen die betrokken zijn bij de progressieve ontwikkeling van epilepsie. Tenslotte is er aandacht voor mogelijke bijwerkingen, die in het algemeen of voor een specifieke situatie dusdanig ernstig kunnen zijn dat de therapie zijn doel voorbij schiet.

Strijdige belangen: geen

Dr. P. van Ruitenbeek, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University

GABA and cognition

GABA is widely distributed in the brain and regulates neural activation by reducing neural excitability. Its role in cognition is evident through drug effects acting on the GABA system. Alcohol, for instance, induces sedation, motor impairment, and memory disruption via GABA_A receptors. Benzodiazepines, used for anxiety, epilepsy, and sleep disorders, and Z-drugs used for insomnia, highlight GABA_A role in regulation of neural excitability and sleep. Benzodiazepines also have a well-documented effect on memory performance. Barbiturates act similarly but with higher overdose risk. GABA_B receptors, targeted by baclofen for spasticity, also influence cognition. Tiagabine, a GABA reuptake inhibitor, and vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, treat epilepsy by increasing GABA levels. Finally, the ketogenic diet is a less known, but may enhance GABA/glutamate balance, reducing seizures and may influence cognition.

Strijdige belangen: geen.

Dr. P. van Ruitenbeek, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University

Glutamate and cognition

Glutamate, the brain's main excitatory neurotransmitter, and therefore plays a key role in many cognitive functions. In particular, learning and memory, epilepsy, depression, and psychosis are affected by targeting glutamate receptors. NMDA receptor antagonists impair learning, explained by glutamate's role in long-term potentiation, a mechanism underlying synaptic plasticity. However, memantine, an NMDA antagonist used in Alzheimer's, improves memory performance. The proposed mechanism is that prevents excitotoxicity by excessive excitation while preserving normal function. The NMDA antagonist etamine induces schizophrenia-like symptoms, supporting the glutamate hypothesis, which suggests NMDA dysfunction in schizophrenia. AMPA antagonists as used in epilepsy reduce overactivation. Finally, targeting metabotropic glutamate receptors is being explored for anxiety and antipsychotic treatments, also suggesting a role for these receptors in cognition and brain function more general.

Strijdige belangen: geen.

Robert Hilse, Mondriaan Maastricht

Glutamaat en verslaving

Bij het onderwerp “verslaving” wordt snel aan het reward-systeem en de neurotransmitter dopamine gedacht. Het systeem is echter veel complexer met betrokkenheid van diverse circuits. Glutamaterge neuronen, met name uit de prefrontale cortex, hebben een cruciale rol bij de sensitisatie van het reward-systeem, bij het ontstaan van craving en bij terugvallen door drugsgelateerde cues. De onderliggende mechanismen worden besproken

Diverse verslavende middelen werken gedeeltelijk of grotendeels via blokkade de glutamaat-NMDR-receptor, vooral alcohol, ketamine, PCP en lachgas. De eigenschappen van de genoemde middelen, het effect van de receptorblokkade en de impact op het individu en in de verslavingszorg worden besproken (intoxicatie en detox). Metacamprosaat is er één NMDA-R modulerende medicatie op de markt, die craving naar alcohol kan beïnvloeden.

Strijdige belangen: geen.

Robert Hilse, Mondriaan Maastricht

GABA, GHB en verslaving

GABA speelt vooral een rol als transmitter van remmende interneuronen. Van de verslavende middelen werken vooral alcohol, de benzodiazepines en GHB volledig of gedeeltelijk via de GABA-A of -B receptor, waarbij het effect van GABA versterkt wordt. Overdosis kan dodelijke gevolgen hebben, stoppen met deze middelen na langdurige inname resulteert in forse ontremming. De eigenschappen van de genoemde middelen, het effect van de receptorblokkade en de impact op het individu en in de verslavingszorg worden besproken (intoxicatie en detox). Naast de benzodiazepines zijn met baclofen meerdere medicaties op de markt, die regelmatig in de verslavingszorg ingezet worden.

Strijdige belangen: geen.

Prof. Dr. Koen Schruers, afdeling FHML, Maastricht University / Mondriaan

GABA, glutamaat en angst

De neurotransmitter γ -aminoboterzuur (GABA) is de belangrijkste remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en speelt ook een cruciale rol in de modulatie van angstgerelateerde processen in de hersenen. GABA reguleert excitabiliteit en helpt het de balans tussen excitatoire en inhibitoire signalering te handhaven.

Onderwerp van dit praatje is de rol van GABA in het ontstaan en regelen van de emotie angst. Daarnaast zal ingegaan worden op hoe stoffen die inwerken op de GABA

receptor, zoals benzodiazepines, een rol kunnen spelen in de behandeling van excessieve angst.

Strijdige belangen: geen.

Prof. Dr. Koen Schruers, afdeling FHML, Maastricht University / Mondriaan

Behandeling van angst in perspectief van GABA en glutamaat

Glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel, en speelt een essentiële rol in synaptische plasticiteit, geheugen en emotionele verwerking. Verstoorde glutamaatmodulatie kan mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van excessieve angst.

Onderwerp van dit praatje is rol van glutamaat in het ontstaan en regelen van de emotie angst. Daarnaast zal ingegaan worden op hoe stoffen die inwerken op het glutamaat systeem een rol kunnen spelen in de behandeling van excessieve angst.

Strijdige belangen: geen.

dr. Philip van Eijndhoven, RadboudUMC, Nijmegen

GABA en Glutamaat bij unipolaire depressie: van neurobiologie tot behandeling

In deze lezing verkennen we de rol van de belangrijkste inhiberende en exciterende neurotransmitters van het brein – GABA en glutamaat – in de pathofysiologie van depressie. Waar traditionele modellen vooral gericht waren op monoamines, groeit het besef dat verstoringen in de balans tussen excitatie en inhibitie (E/I-balans) mogelijk een fundamentele rol spelen in stemmingsstoornissen. Aan de hand van functionele neuroanatomie nemen we de betrokken hersengebieden onder de loep, waaronder de prefrontale cortex, amygdala en hippocampus. We bespreken hoe afwijkingen in GABAerge - en glutamaterge neurotransmissie bijdragen aan symptomen van depressie, en welke implicaties dit heeft voor behandeling. Daarbij besteden we aandacht aan recente ontwikkelingen zoals glutamaatgerichte behandelingen (bijv. ketamine) en GABA-modulerende strategieën

Strijdige belangen: geen.

dr. Philip van Eijndhoven, RadboudUMC, Nijmegen

GABA en Glutamaat bij bipolaire stoornis: van neurobiologie tot behandeling

Deze lezing richt zich op de neurobiologie van de bipolaire stemmingsstoornis met specifieke aandacht voor de rol van GABA en glutamaat in de regulatie van stemming. We bespreken hoe fluctuaties in de E/I-balans kunnen bijdragen aan de afwisseling tussen manie en depressie, en wat dit betekent voor ons begrip van de aandoening. Daarbij komt de werking van stemmingsstabilisatoren, met name anti-epileptica zoals valproaat, lamotrigine en carbamazepine, aan bod. Wat is hun invloed op GABA-erge en glutamaterge systemen, en hoe verklaren deze mechanismen hun effectiviteit in het voorkomen van stemmingswisselingen? Ten slotte staan we stil bij de rol van benzodiazepinen: hoewel vaak ingezet bij comorbide angst of slapeloosheid, kunnen ze

via chronische beïnvloeding van het GABA-systeem ook bijdragen aan stemmingsproblematiek.

Strijdige belangen: geen.

Dr. Sanne Smith-Apeldoorn, UMCG - Universitair Centrum Psychiatrie University of Groningen

Ketamine als antidepressivum: basale werkingsmechanismen

De depressieve stoornis is één van de aandoeningen die wereldwijd het meest bijdragen aan individueel lijden, functionele beperkingen, verlies van productiviteit en hoge ziektekosten. Ondanks de beschikbaarheid van diverse behandelmogelijkheden slaat behandeling bij een aanzienlijk deel van de patiënten niet aan. Derhalve is er grote behoefte aan het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. Ketamine is oorspronkelijk ontwikkeld als anestheticum, maar wordt ook toegepast als pijnstiller bij chronische pijnklachten en in toenemende mate recreatief gebruikt als (party)drug. Sinds 2000 wordt het medicijn tevens onderzocht als antidepressivum. In deze presentatie wordt de huidige stand van zaken op het gebied van onderzoek naar ketamine bij depressie besproken.

Strijdige belangen: geen.

Dr. Sanne Smith-Apeldoorn, UMCG - Universitair Centrum Psychiatrie University of Groningen

Ketamine als behandeling voor TR depressie

Sinds 2019 is er een esketamine neusspray beschikbaar voor patiënten met een unipolaire therapieresistente depressieve stoornis. Er zijn nog veel vragen over de optimale toedieningswijze en -vorm van (es)ketamine, alsook over de lange-termijneffecten. In Nederland wordt onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van orale toediening van esketamine, zowel op de korte als lange termijn. In deze presentatie wordt de huidige stand van zaken op het gebied van orale esketamine besproken.

Strijdige belangen: geen.

Prof. Dr. Eric Vermetten, Leiden University Medical Center

Basaal onderliggende mechanisme van trauma en GABA/glutamaat

Posttraumatische stressstoornis (PTSS) blijft een complexe en therapieresistente aandoening, waarbij conventionele behandelstrategieën vaak ontoereikend zijn. Toenemend empirisch bewijs suggereert dat ketamine, een NMDA-receptorantagonist, een belangrijke rol kan spelen in het verbeteren van behandelingsresultaten door snelle symptoomverlichting en het bevorderen en benutten van neurale plasticiteit. In dit eerste deel ga ik nadere in op het neurobiologische mechanisme van NMDA-receptoren en Trauma. Wat is er veranderd op het glutamaterg receptor niveau en welk brein gebieden zijn daarbij essentieel om te begrijpen wat er verandert bij trauma. Want dat

geeft aanknopingspunten voor behandeling en te begrijpen waarom ketamine ondersteunden kan zijn bij de behandeling van PTSS

Strijdige belangen: geen.

Prof.dr. Eric Vermetten, Leiden University Medical Center

Klinische toepassing: NMDA en trauma behandeling

De timing van ketaminetoediening in relatie tot een vorm van exposure-therapie zou wel eens belangrijk kunnen zijn voor het therapeutische effect. Toediening vóór exposure kan mogelijk angstreacties verminderen en het leervermogen tijdens de exposure vergroten door het versterken van synaptische plasticiteit. Toediening na exposure daarentegen kan het proces van reconsolidatie beïnvloeden, waardoor traumatische herinneringen worden herzien en emotioneel minder beladen worden. Onderzoek benadrukt het synergetische potentieel van het combineren van ketamine met andere psychotherapeutische interventies. Daarom zal ook aandacht worden besteed aan de casestudy van 3MDR (Modular Motion-assisted Memory Desensitization and Reconsolidation), een innovatieve behandelmethode die virtual reality, oogbewegingen en actieve betrokkenheid combineert. Deze immersieve strategie is gericht op het doorbreken van trauma-gerelateerde vermijding en cognitieve rigiditeit door middel van embodiment orientation — waarbij het lichaam actief wordt betrokken bij het verwerken en integreren van traumatische herinneringen. Heeft het zin om een dergelijke interventie voor of na ketamine te geven?

Strijdige belangen: geen.

Prof. Hanneke Hulst, Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden

Neurobiologie van cognitie

De gouden standaard om cognitieve functies te meten is nog altijd het gebruik van neuropsychologische testen. Vaak zijn dit oudere instrumenten, maar ze blijven de meest valide en betrouwbare methode die we hebben. In de neurowetenschappen, en zeker in onderzoek naar neurodegeneratieve ziekten, is daarnaast veel energie gestoken in het in kaart brengen van hersenpathologie, vaak via MRI, zowel structureel als functioneel. Maar wat hebben al deze studies ons eigenlijk geleerd? Hoe sterk is de link tussen aantoonbare veranderingen in de hersenen en merkbare cognitieve stoornissen? En waarom zijn deze verbanden soms veel minder rechtlijnig dan we misschien zouden verwachten?

In deze zoektocht duiken ook begrippen op als cognitieve reserve en hersenreserve, concepten die zouden verklaren waarom sommige mensen beter bestand zijn tegen hersenschade dan anderen. Maar hoe tastbaar zijn deze "reserves" eigenlijk? Bestaan ze echt, en zo ja: kunnen we ze beïnvloeden?

GABA en glutamaat en cognitieve processen

De delicate balans tussen excitatie en inhibitie vormt de basis van vrijwel alle hersenfuncties, van informatieverwerking tot plasticiteit. Glutamaat en GABA zijn de

primaire neurotransmitters die deze balans reguleren. Dankzij de opkomst van technieken zoals MR-spectroscopie en Positron Emission Tomography (PET) kunnen we deze stoffen steeds nauwkeuriger en specifiek in vivo in kaart brengen.

Verstoringsen in de GABA/glutamaatbalans worden steeds vaker verdacht als belangrijke mechanismen achter cognitieve en neurologische stoornissen. In mijn onderzoek gebruik ik multiple sclerose (MS) als model om te verkennen hoe veranderingen in deze neurotransmitters samenhangen met cognitieve achteruitgang en hersenplasticiteit.

Wat leren dynamische fluctuaties in GABA- en glutamaatniveaus ons over de adaptieve mogelijkheden van het brein? Kunnen we deze neurotransmitters inzetten als voorspellers van cognitieve veerkracht, of zelfs als aangrijpingspunten voor interventie? Of is dat nog een stap te ver?

Strijdige belangen: geen

Dr. Selene Veerman, GGZ Noord Holland Noord

Glutamaathypothese bij psychose

De N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor is betrokken bij het leren en het geheugen, gefaciliteerd door een cellulair mechanisme waarbij langdurige bevordering van de signaaloverdracht tussen twee neuronen plaatsvindt, oftewel langetermijnpotentiëring (LTP). Deze ionotrope glutamaatreceptor speelt een centrale rol in verschillende theorieën rondom de etiologie van cognitieve, negatieve en positieve symptomen van schizofrenie. Zo wordt volgens ontstekingshypothese verondersteld dat door verhoogde paraatheid van het immuunsysteem en activatie van microgliacellen de NMDA receptor selectief wordt geblokkeerd. Hierdoor wordt niet alleen de glutamaterge-dopaminerge regulatie in het brein verstoord. Door gecompromitteerde glutamaatopname ontstaat ook glutamaat spill-over in de synaptische spleet, waardoor een excitotoxische cascade met celdood wordt geïnduceerd en hersenvolumeverlies optreedt.

Schizofrenie wordt ook wel een salience syndroom genoemd. Volgens de disconnectiviteitshypothese is het neurale netwerk verstoord in de anterieure insula en de dorsale voorste cingulate cortex (dACC), betrokken bij cognitieve processen zoals aandacht, emotieregulatie en sociale cognitie en het detecteren en het beoordelen van relevantie van interne en externe stimuli. Wanneer dit salience netwerk verstoord is, geven de hersenen stimuli die normaal gesproken irrelevant zijn hoge prioriteit, hetgeen psychotische klachten verklaart. Volgens de glutamaathypothese ontstaan door disfunctie van de NMDA-receptor ontregelingen van (stimulerend) glutamaat en (remmend) gamma-aminoboterzuur (GABA) met secundair ontregelingen van dopaminerge systemen. Cognitieve functiestoornissen en negatieve symptomen worden gedacht samen te hangen met abnormale corticale signaal-ruisverhoudingen door de verminderd functionerende NMDA-receptor in de prefrontale cortex en de hippocampus, die nauw betrokken is bij geheugenvorming. De fysiologische regulerende invloed vanuit de prefrontale cortex op het dopaminesysteem kan daarbij deels wegvallen. Via reciproke synaptische relaties tussen glutamaterge systemen en mesolimbische, dopaminerge projecties ontstaat dopaminerge hyperfunctie in de amygdala. Dit kan leiden tot hyperstimulatie van postsynaptische D2-receptoren en het optreden van verkeerde betekenisgeving, uiteindelijk resulterend in positieve symptomen. Therapieresistente schizofrenie (TRS) vanaf de eerste aanvang lijkt een

aparte subgroep te zijn, gekarakteriseerd door normale dopamine functie versus ontwikkeling van therapieresistentie door dopamine supersensitiviteit. Deze eerste vorm van TRS onderscheidt zich niet alleen van responsieve schizofrenie op basis van verschillen op het gebied van klinische presentatie met vroege en aanhoudende cognitieve beperkingen, met name wat betreft informatieverwerkingssnelheid, aandacht en geheugen. Ook bestaan structurele verschillen met meer van verlies van corticale dikte, met name van de dorsolaterale prefrontale cortex en verlies van grijze stof temporaal, frontaal en occipitaal. Bij TRS lijken hogere spiegels van NMDA-receptor antistoffen te bestaan, die worden geassocieerd met reductie van witte stof integriteit, met name van het corpus callosum. Deze zenuwbundel in het midden van het brein verbindt de linker en rechter hersenhemisfeer met elkaar en is nauw betrokken bij de coördinatie van zintuiglijke ervaringen, beweging en cognitieve functies. Bij TRS is de striatale dopamine synthese capaciteit niet verhoogd, wat typerend is bij psychotische stoornissen, die wel reageren op dopaminerge antipsychotica. Er zijn aanwijzingen dat bij TRS de functie van de ACC is verstoord en positieve en negatieve symptomen en afwijkende salience scores persisteren als top-down regulatie van het beloningsnetwerk (nucleus caudatus) verstoord is. Bovendien laten grote genomwijde associatiestudies zien dat ongeveer 30% van de risicogenen voor schizofrenie coderen voor proteïnen die geassocieerd zijn met glutamaterge transmissie.

Strijdige belangen: geen.

Dr. Selene Veerman, GGZ Noord Holland Noord

Glutamaterge antipsychotica

In de zoektocht naar betere behandelmethoden voor therapieresistente schizofrenie biedt functionele psychofarmacologie mogelijkheden, waarbij categoriaal denken wordt losgelaten en farmacotherapie zich richt op psychopathologische dysfuncties. Bij schizofrenie en de ziekte van Alzheimer bestaan beide verstoringen van het dopamine, glutamaat en cholinerge systeem. Op symptoomniveau bestaan ook overeenkomsten met cognitieve disfunctie en psychose. Er zijn aanwijzingen dat bij therapieresistente en ultratherapieresistente schizofrenie clozapine glutamaatconcentraties in het striatum –en niet corticaal – reduceert, terwijl glutamaterge metabolieten en gamma-aminoboterzuur (GABA)-concentraties juist worden verhoogd in de anterieure cingulate schors (ACC).

Memantine is een geregistreerd medicijn voor de ziekte van Alzheimer en grijpt aan op de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor, die bij schizofrenie verminderd functioneert. Op basis van de neuroprotectieve eigenschappen van memantine en de farmacodynamiek in combinatie met clozapine, heeft deze specifieke combinatie mogelijk een gunstig effect op cognitieve stoornissen, negatieve en positieve symptomen van schizofrenie. De combinatie van clozapine en de voltage-afhankelijke NMDA receptorantagonist memantine kan long-term potentiation (LTP) mogelijk indirect moduleren via upregulatie van NMDA receptoren. Clozapine kan ook neuroprotectieve effecten van memantine voor NMDA-geïnduceerde excitotoxiciteit versterken. Om die

reden kan dit synergetische effect van clozapine gecombineerd met memantine het cognitief functioneren verbeteren bij therapieresistente schizofrenie. Samen kunnen deze middelen leiden tot een verbeterde signaal-ruisverhouding, hetgeen geassocieerd wordt met verbeterde regulatie van NMDA-transmissie in de prefrontale cortex en verbetering van negatieve symptomen. Een gunstig effect op positieve symptomen kan worden veroorzaakt door verbeterde remming van de prefrontale corticale GABA-interneuronen, die verantwoordelijk zijn voor negatieve feedback van de piramidale neuronen.

Mogelijk hebben glutamaatantagonisten gunstige effecten als toevoeging aan clozapine, terwijl juist glutamaatagonisten, gecombineerd met andere antipsychotica dan clozapine, mogelijke klinische voordelen hebben bij therapieresistente schizofrenie. De bewijskracht is echter nog onvoldoende om deze additiestrategieën aan te bevelen. De additie van topiramaat voor therapieresistente positieve en negatieve symptomen en memantine voor therapieresistente negatieve en cognitieve symptomen bij clozapine en non-clozapine antipsychotica is het meest bewezen. Additiebehandeling met dubbele anti-oxidanten biedt mogelijk meer soelaas door galantamine (een acetylcholinesterase remmer en positieve allosterische modulator van de α -7 nicotine (α 7nACh) receptor) te combineren met memantine (een non-competitieve NMDA-receptor antagonist). Door de combinatie antipsychoticum-galantamine-memantine wordt aangegrepen op onder andere de oxidatieve stress, die beperkingen van witte stof integriteit, cognitieve, negatieve en positieve symptomen veroorzaakt.

Momenteel is het nog niet mogelijk om met biomarkers therapieresistentie te voorspellen. De disregulatie van NMDA-receptor co-agonist (D-serine)-trajecten als onderliggend mechanisme voor vroege en persisterende cognitieve beperkingen bij TRS dient nader onderzocht te worden als aanknopingspunt voor behandeling van TRS.

Strijdige belangen: geen.

Prof dr. Peter N van Harten, Maastricht University, GGz centraal Amersfoort

De basale ganglia: integratie van motoriek, cognitie en affectregulatie

De basale ganglia vormen een netwerk van subcorticale kernen in de voorhersenen, dat een centrale rol speelt bij het 'vertalen' van corticale input naar doelgericht gedrag. Dit systeem ontvangt signalen uit motorische, associatieve en limbische gebieden via deels overlappende, functioneel gescheiden cortico-striato-thalamo-corticale circuits. Deze circuits ondersteunen respectievelijk motorische coördinatie, executieve functies en affectregulatie.

Glutamaat, de belangrijkste exciterende neurotransmitter van het centrale zenuwstelsel, speelt binnen deze circuits een essentiële rol in de synaptische

transmissie en het evenwicht tussen excitatie en inhibitie. Daarnaast spelen ook andere neurotransmitters, zoals dopamine en GABA een belangrijke rol in dit samenspel. Een klinisch relevant voorbeeld is tardieve dyskinesie, een persisterende bewegingsstoornis die vaak optreedt na langdurig antipsychoticagebruik. Onderzoek wijst op een verband tussen verhoogde glutamaterge activiteit en oxidatieve stress als mogelijke mechanismen in de pathofysiologie van deze aandoening. Deze inzichten bieden aanknopingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe behandel- en preventiestrategieën gericht op neuroprotectie en modulatie van glutamaat.

GABAerge mechanismen bij psychiatrische bewegingsstoornissen

Binnen de psychiatrie is de zogeheten *lorazepam-challenge* bij katatonie een van de meest snelle en indrukwekkende interventies. Intraveneuze toediening van deze GABA-versterkende benzodiazepine leidt bij een aanzienlijk deel van de patiënten binnen minuten tot herstel van symptomen van katatonie. Deze respons benadrukt de sleutelrol van GABA (gamma-aminoboterzuur), de belangrijkste inhiberende neurotransmitter van het centraal zenuwstelsel, in de pathofysiologie van psychiatrische bewegingsstoornissen.

Benzodiazepinen versterken de GABA-A-gemedieerde inhibitie, wat doorgaans resulteert in sedatie, anxiolyse, spierrelaxatie en anti-epileptische effecten. Opmerkelijk is echter dat lorazepam bij katatonie vaak géén sedatie veroorzaakt, zelfs niet bij hoge doseringen, maar juist leidt tot een herstel van katatone symptomen.

Ook bij medicatie-geïnduceerde myoclonieën door clozapine of tricyclische antidepressiva, is GABAerge interventie effectief. Clonazepam, een krachtige GABA-A-agonist, vermindert in deze gevallen de myoclonieën als bijwerking. In deze lezing worden de onderliggende neurobiologische mechanismen besproken en de therapeutische rol van GABAerge medicatie bij diverse psychiatrische bewegingsstoornissen.

Strijdige belangen: geen