

Back in control

Towards early identification of treatment resistance in schizophrenia

Samenvatting

Therapieresistente schizofrenie is een groot klinisch probleem waarbij 20 tot 35% van de schizofrene patiënten niet reageert op eerstelijns-antipsychotische behandeling. Het is echter moeilijk te voorspellen wie wel en wie niet zal reageren op deze antipsychotische behandeling. Dit leidt tot vertragingen in effectieve behandeling oplopend tot vier jaar. Dit resulteert in langere ziekenhuisopnames en onnodige bijwerkingen van ineffectieve antipsychotica. Er is daarom een dringende behoefte aan (bio)markers die therapieresistente patiënten in een vroeg stadium van de ziekte kunnen identificeren. Dit kan ondersteuning bieden bij het maken van een behandelbeslissing omtrent het gebruik van clozapine, het enige antipsychoticum met erkende superieure effectiviteit bij therapieresistente schizofrenie. Dit zou vertragingen in effectieve behandeling verminderen, de prognose verbeteren en sociale en functionele beperkingen en onnodige lijden verminderen.

Een goed bevestigde bevinding bij schizofrenie, gebruikmakend van [¹⁸F]F-DOPA-positron emissie tomografie (PET)-beeldvorming, is verhoogde dopamine-synthese capaciteit (dopamine aanmaak) in het striatum, een specifiek hersengebied. Het is interessant dat therapieresistente patiënten deze verhoogde dopamine aanmaak niet vertonen en niveaus hebben die vergelijkbaar zijn met de controles. De gouden standaard voor het beoordelen van dopamine aanmaak (PET-beeldvorming) is echter te duur en relatief belastend voor de patiënt om te worden gebruikt voor therapieresistentie screening. Een nieuwe neuromelanine-gevoelige MRI-techniek (NM-MRI), die indirect dopamine functie meet, heeft potentie als marker voor therapieresistente schizofrenie. NM-MRI signaal is inderdaad verhoogd bij schizofrenie patiënten, maar nog niet getest bij therapieresistente patiënten. Een andere potentiële marker is een recent ontwikkelde plasmameting van dopa-decarboxylase activiteit, een enzym dat nodig is voor dopamine aanmaak. Aangezien therapieresistente schizofrenie normale dopamine activiteit laat zien in plaats van een hyperactief dopamine systeem, wordt er verondersteld dat er andere neurotransmitters zijn aangedaan in therapieresistente schizofrenie. Er zijn voornamelijk aanwijzingen voor specifieke afwijkingen in de neurotransmitters glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA).

Het doel van deze thesis is om potentiële (bio)markers voor therapieresistente schizofrenie verder te onderzoeken. De ontwikkeling en toepassing van de nieuwe NM-MRI-techniek als klinische marker voor therapieresistente schizofrenie was het primaire doel van deze thesis. Daarnaast hebben we andere potentiële markers voor therapieresistente schizofrenie onderzocht, waaronder plasma dopa-decarboxylase activiteit en glutamaat of GABA-veranderingen.

Deel I: Ontwikkeling van NM-MRI

In hoofdstuk 2 bespreken we nieuwe ontwikkelingen in MRI-beeldvorming, die proxy-maten bieden voor het dopaminesysteem in de hersenen, met de nadruk op farmacologische MRI (phMRI) en NM-MRI. PhMRI houdt in dat medicatie wordt toegediend en functionele MRI-technieken worden gebruikt om het effect van de medicatie op de hersenfunctie te beoordelen. Op deze manier kan phMRI de neurotransmitterfunctie in de hersenen indirect beoordelen, inclusief de dopaminerge functie. NM-MRI maakt *in vivo* visualisatie van neuromelanine in de substantia nigra mogelijk. Neuromelanine is een bijproduct van dopamine aanmaak en bevindt zich in dopaminerge neuronen van de nigrostriatale projectie. Visualisatie en semi-kwantificering van neuromelanine door NM-MRI kunnen daarom worden gebruikt als proxy-maat voor de dopaminefunctie of om degeneratie van dopaminerge neuronen te visualiseren. We concluderen dat deze technieken mogelijkheden bieden voor klinische toepassing, omdat verstoringen van het dopaminesysteem in de hersenen betrokken zijn bij verschillende neurologische en psychiatrische stoornissen. Beide technieken worden echter voornamelijk gebruikt in onderzoek en toepassingen in de klinische praktijk lijken nog ver weg. Momenteel vertoont NM-MRI al enige mogelijke potentie voor klinische toepassing in het diagnostische proces van de ziekte van Parkinson. Verdere ontwikkeling en standaardisatie zijn nodig voordat klinische toepassing mogelijk is.

In hoofdstuk 3 hebben we de reproduceerbaarheid van drie veelgebruikte NM-MRI technieken voor de substantie nigra getest. Verschillende NM-MRI-technieken worden gerapporteerd in de literatuur en we wilden onderzoeken welke de hoogste reproduceerbaarheid had. We vergeleken een turbo spin echo (TSE) sequentie met off-resonantie magnetisatieoverdracht (MT)-puls, een TSE-sequentie zonder MT-puls en een 'gradient recalled' echo (GRE) techniek met off-resonantie MT-puls. De GRE-techniek behaalde de laagste variabiliteit en het hoogste contrast. Daarnaast hebben we drie verschillende analysemethoden onderzocht: 1) handmatige analyse, 2) drempelanalyse en 3) voxelwise analyse, voor signaal (contrastratio [CR]) en volumemetingen. Vooral de CR vertoonde een hoge reproduceerbaarheid. Volumemetingen vertoonden een hogere variabiliteit, vooral bij gebruik van de handmatige analyse, dus een drempelanalyse wordt

aanbevolen voor volumemetingen. We hebben besloten om de GRE-techniek en CR in verder onderzoek te gebruiken op basis van deze resultaten.

In hoofdstuk 4 hebben we onderzocht of we de GRE-techniek uit hoofdstuk 3 betrouwbaar konden versnellen. Voor een klinisch protocol is het essentieel dat een MRI-techniek snel en betrouwbaar is. De oorspronkelijke GRE-techniek duurt meer dan 10 minuten. Dat beperkt het gebruik ervan in klinische protocollen, omdat deze meestal een tijdslimiet hebben. We probeerden de techniek te versnellen met behulp van standaard beschikbare MRI-opties, waaronder verschillende combinaties van compressed sense (CS), repetitie tijden en MT-pulsen. Daarnaast hebben we een recentere 3D NM-MRI-techniek geëvalueerd met een scantijd van ongeveer 4 minuten. Onze resultaten tonen aan dat er verschillende betrouwbare mogelijkheden zijn om NM-MRI te versnellen. De oorspronkelijke (2D) GRE-technieken presteerden het beste, vooral bij het gebruik van een CS-factor van 2.

Deel II: Substantia nigra in schizofrenie

In hoofdstuk 5 hebben we de rol van de substantia nigra in de pathologie van schizofrenie onderzocht door bevindingen uit post-mortem en moleculaire beeldvorming studies van het brein te integreren. Verhoogde dopaminerge functie in het striatum wordt beschouwd als een robuust kenmerk van schizofrenie. Ondanks dat de substantia nigra de hersenregio is die het merendeel van de dopaminerge input naar het striatum levert, is de rol van de substantia nigra in schizofrenie relatief weinig bestudeerd. In dit hoofdstuk hebben we daarom de bevindingen van substantia nigra functie bij schizofrenie onderzocht in vergelijking met gezonde controles. We vonden in schizofrenie het volgende: 1) een overactieve dopamine functie in het nigrostriatale circuit (het systeem tussen het striatum en de substantia nigra); 2) een verminderde remmende werking van GABA en een overmatige glutamaat activatie op de dopaminerge neuronen in de substantia nigra; 3) verschillende andere afwijkingen. Deze resultaten zijn in lijn met de dopamine- en glutamaathypothese in schizofrenie en suggereren verder dat deze afwijkingen een doelwit kunnen zijn voor behandeling of markers voor schizofrenie. Bovendien bevestigen deze bevindingen het belang van de substantia nigra in de pathologie van schizofrenie en benadrukken de noodzaak van verder onderzoek naar de substantia nigra in schizofrenie.

In hoofdstuk 6 vergeleken we NM-MRI met [¹⁸F]F-DOPA PET bij schizofreniepatiënten en gezonde controles. Het doel van deze studie was om de relatie tussen NM-MRI-sigitaal in de substantia nigra en dopamine-synthese capaciteit te begrijpen. [¹⁸F]F-DOPA PET is een gevestigde en reproduceerbare methode om dopamine aanmaak in het striatum bij schizofrenie te onderzoeken. Studies met [¹⁸F]F-DOPA PET hebben herhaaldelijk verhoogde dopamine

aanmaak in het striatum bij schizofreniepatiënten aangetoond. Vergelijkbaar heeft NM-MRI van de substantia nigra, als proxy voor dopaminefunctie, verhoogde niveaus van NM-MRI-sigitaal bij patiënten met schizofrenie gedemonstreerd. De relatie tussen [¹⁸F]F-DOPA PET en NM-MRI is nog niet bestudeerd. Daarom had dit onderzoek als doel de relatie tussen dopamine aanmaak in het striatum en NM-MRI-sigitaal in de substantia nigra te onderzoeken. In tegenstelling tot onze hypothese vonden we een negatieve correlatie tussen NM-MRI-sigitaal in de substantia nigra en dopamine aanmaak in het striatum bij gezonde controles. Bij schizofreniepatiënten werden geen significante correlaties gevonden. De negatieve correlatie tussen NM-MRI-sigitaal en striatale dopamine aanmaak bij de controles kan worden veroorzaakt door verschillen in de expressie van de vesiculaire monoamine-transporter 2 (VMAT2). VMAT2 is een eiwit dat betrokken is bij het transport en de opslag van dopamine in dopaminerge neuronen, terwijl neuromelanine vorming afhankelijk is van het overschot aan dopamine. Het ontbreken van een correlatie tussen dopamine-synthese capaciteit en NM-MRI bij schizofreniepatiënten kan gerelateerd zijn aan een algemene disregulatie in de dopaminefunctie en/of het gevolg zijn van aan ziekte gerelateerde variabelen, zoals de ernst van de symptomen, het gebruik van antipsychotica en de duur van de ziekte.

Deel III: Markers voor therapieresistente schizofrenie

In hoofdstuk 7 hebben we de potentie van NM-MRI als marker voor therapieresistente schizofrenie beoordeeld. We laten zien dat specifieke voxels in de substantia nigra geassocieerd zijn met de therapieresistentie. Therapieresistente patiënten vertonen op baseline een lager NM-MRI-sigitaal dan responders en een vergelijkbaar sigitaal met gezonde controles. Na zes maanden follow-up veranderde het NM-MRI-sigitaal bij patiënten niet significant en bleef het verschil tussen responders en therapieresistente patiënten bestaan. Deze bevindingen ondersteunen de potentie van NM-MRI als marker voor therapieresistente schizofrenie. Bovendien zijn deze bevindingen in overeenstemming met de hypothese dat therapieresistentie niet geassocieerd is met de striatale hyperdopaminerge functie.

In hoofdstuk 8 onderzochten we het verschil in plasma dopa-decarboxylase activiteit tussen responders en therapieresistente patiënten. Aangezien dopa-decarboxylase activiteit in het striatum, gemeten met [¹⁸F]F-DOPA PET, verhoogd is bij responders in vergelijking met non-responders, veronderstelden we dat plasma dopa-decarboxylase activiteit dezelfde trend zou laten zien. Dit zou een eenvoudige en nuttige kandidaatmarker voor therapieresistente schizofrenie kunnen zijn. Helaas vonden we in een retrospectieve studie geen verschil in dopa-decarboxylase activiteit tussen responders en therapieresistente patiënten en dus geen bewijs

dat plasma dopa-decarboxylase activiteit een potentieel marker zou kunnen zijn voor therapieresistente schizofrenie.

In hoofdstuk 9 hebben we proton magnetische resonantie spectroscopie (MRS) gebruikt om de activerende glutamaat- en remmende GABA-niveaus tussen responders en therapieresistente patiënten te onderzoeken. Beide neurotransmitters zijn betrokken bij therapieresistente schizofrenie en de vraag is of deze potentiële markers kunnen zijn voor therapieresistente schizofrenie. Er werd geen significant verschil gevonden tussen therapieresistente patiënten en responders voor glutamaat- of GABA-niveaus in de anterior cingulate cortex. Bovendien vonden we geen effect van 6 maanden follow-up op deze neurotransmitters. Onze resultaten kunnen zijn beïnvloed door medicatiegebruik, ziekte duur, of andere versturende factoren. We hebben echter geen bewijs gevonden dat glutamaat of GABA potentiële markers zouden kunnen zijn voor therapieresistente eerste-episode psychosepatiënten die antipsychotica gebruiken.

In hoofdstuk 10 introduceren we het concept van de duur van de behandeling-resistentie (DTR). We benadrukken dat vroege herkenning van therapieresistente schizofrenie de uitkomst van deze subgroep aanzienlijk kan verbeteren. DTR kan toekomstige studies ondersteunen, om verschillende aspecten van therapieresistente schizofrenie te onderzoeken en te bepalen of verkorting van DTR door optimalisatie van de behandeling verdere langdurige invaliditeit in therapieresistente patiënten kan voorkomen.

Conclusie

Het doel van deze thesis was om mogelijke markers voor therapieresistente schizofrenie verder te onderzoeken, met name NM-MRI. We tonen aan dat NM-MRI potentie heeft als marker voor therapieresistentie. Bovendien hebben we de reproduceerbaarheid van NM-MRI vastgesteld en aangetoond dat de techniek betrouwbaar versneld kan worden, wat bijdraagt aan de toepasbaarheid ervan in de klinische praktijk. We hebben bewijs uiteengezet dat *in vivo* beeldvorming van de substantia nigra belangrijk is bij schizofrenie en meer inzicht verkregen in hoe NM-MRI van de substantia nigra zich verhoudt tot dopamine aanmaak in het striatum en de substantia nigra. Daarnaast hebben we verschillen in plasma dopa-decarboxylase activiteit en glutamaat/GABA-niveaus tussen responders en therapieresistente patiënten onderzocht, maar geen bewijs gevonden dat deze maten potentieel markers zouden kunnen zijn voor therapieresistente schizofrenie. Als laatste hebben we het concept DTR geïntroduceerd wat kan bijdragen aan verdere onderzoek naar therapieresistentie.