

# Personalized Medicine: Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van ADHD en Depressie.

**Martijn Arns**

**Brainclinics Diagnostics B.V., Nijmegen**

De behandeling van psychiatrische klachten is constant onderhevig aan nieuwe inzichten en wetenschappelijke ontwikkelingen. Daar waar in een verleden lobotomie een gangbare behandelmethod voor ernstige hersenaandoeningen was, worden tegenwoordig toediening van medicijnen en gesprekstherapieën op grote schaal toegepast. De laatste jaren is onze neurobiologische kennis van psychiatrische aandoeningen enorm toegenomen en de implementatie van deze kennis in de psychologische praktijk is een nieuwe uitdaging waar behandelaars voor gesteld worden. De laatste jaren is sprake van een verschuiving van een systemische - ofwel medicamenteuze behandeling - naar een meer locale behandeling waarbij de aanpak van aandoeningen gericht is op specifieke gebieden of netwerken in het brein. Voorbeelden van locale behandelmethoden zijn de toepassing van magnetische hersenstimulatie, deep-brain stimulation en EEG-Biofeedback. Een andere ontwikkeling die hier complementair aan is, is die van de Personalized Medicine. Hierbij wordt gestreefd naar een personalisering van therapie op basis van genotypische en fenotypische informatie om aldooende tot een hogere effectiviteit van verschillende behandelingen te komen. Eén van de belangrijke vraagstukken waar in het volgende deel op ingegaan zal worden is 'wat kan de ontwikkeling van locale behandelmodaliteiten en de toepassing van Personalized Medicine toevoegen aan de huidige praktijk?' Vervolgens zal specifiek ingegaan worden op wat Personalized Medicine en deze nieuwe lokale behandelmethoden concreet kunnen betekenen voor de behandeling van ADHD en depressie.

## **Van een systemische behandelmethod naar Personalized Medicine**

De huidige conventionele behandelmethoden in de geestelijke gezondheidszorg zijn gebaseerd op gesprekstherapieën en medicijnen ('systemische' benadering). De effectiviteit van medicatie bestaat er uit dat een bepaalde neurotransmitterstof zoals bv. 5-HT (serotonine) in het gehele brein verhoogd wordt, terwijl het vaak maar in een specifiek gedeelte van de hersenen nodig is. Dit verklaart voor een groot gedeelte ook de bijwerkingprofielen van de vele typen medicatie. Tevens heeft medicamenteuze behandeling in de psychiatrie maar een beperkte effectiviteit (40-60% bij depressie (Keller et al., 2000) en 60-80% bij ADHD (Swanson et al., 1993 & Gordon, 2007)). Op basis van een recente meta-analyse blijkt er zelfs *geen* klinisch relevant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo behalve bij extreem depressieve patiënten waarbij de placebo response lager licht (Kirsch et al., 2008).

De laatste tijd zijn een aantal nieuwe veelbelovende 'lokale' behandelmethoden gerapporteerd zoals de behandeling van depressieve klachten met magnetische hersenstimulatie (rTMS: Wasserman & Lisanby,

2001); de behandeling van Tinnitus en Chronische pijn middels elektrische of magnetische (rTMS) stimulatie van de auditieve en sensorische cortex (de Ridder et al. 2007 a; 2007 b); ontwaken uit een 'coma toestand' (minimally conscious state) door deep-brain stimulation (Schiff et al. 2007), het onderdrukken van auditieve hallucinaties bij schizofrenie middels magnetische hersenstimulatie (Hoffman et al. 2000, 2003, 2005) en EEG Biofeedback behandeling bij epilepsie (Sternman, 2000) en ADHD (Lubar, 1991; Lubar & Lubar, 1984; Lubar, Swartwood, Swartwood & O'Donnell, 1995).

Deze nieuw ontwikkelde behandelmethoden geven ons ook een geheel nieuwe kijk op de diagnostiek en behandeling van hersenaandoeningen waar grove categorieën als 'depressie' of 'schizofrenie' niet langer richtinggevend zijn. Bij deze nieuwe behandelmethoden wordt eerder op het niveau van een specifieke klacht naar de oorzaak gezocht zoals auditieve hallucinaties, sombere stemming of het oorsuizen, zonder dat dit blindelings op alle patiënten met diezelfde klacht wordt toegepast. Bij deze nieuwe behandelingen is de 'diagnostiek' - ofwel het personaliseren - vaak de meest kritische factor, zoals eerst bepalen of er inderdaad sprake is van een verminderde activiteit van de linkerfrontaal cortex bij depressieve problematiek alvorens rTMS te gebruiken (Eschweiler et al. 2000) of bepalen waar exact op de auditieve cortex de bron van het oorsuizen zich bevindt middels LORETA (bronlokalisatie) en fMRI (de Ridder et al. 2007a). Deze lokale behandelmethoden hebben als belangrijk voordeel dat er minder bijwerkingen optreden en potentieel een hogere effectiviteit laten zien. Een belangrijk nadeel is dat er vanuit de diagnostiek wel eerst een duidelijk aanwijsbare oorzaak gevonden moet kunnen worden alvorens de behandeling toe te kunnen passen, waardoor lang niet alle patiënten hiervoor in aanmerking komen.

De ontwikkelingen van deze nieuwe lokale behandelmethoden is tevens complementair aan de ontwikkeling van Personalized Medicine. Personalized Medicine is een nieuwe benadering waarbij het hoofddoel is om tot effectievere behandelingen te komen door het personaliseren van de behandeling. Meestal wordt in dit verband gedacht aan genetische markers die het effect van een bepaald medicament het beste voorspellen zoals in het schoolvoorbeeld bij Herceptin. Dit is een medicijn dat wordt gebruikt bij de behandeling van borstkanker bij patiënten die een genetische over-expressie laten zien van een specifiek eiwit beter bekend als Human Epidermal Growth Factor receptor 2 (HER2: Piccart et al., 2005). Dit medicijn werkt dus alleen goed bij deze *sub-groep* van patiënten die dus goed te karakteriseren zijn middels een genetische test.

Gezien de relatief lage effectiviteit van o.a. antidepressiva (40-60%) en stimulantia (60-80%) lijkt de behoefte aan een gepersonaliseerde benadering bij psychiatrische aandoeningen erg groot. Daarnaast, is er geen enkele psychiatrische aandoening die geheel genetisch bepaald is (Hyman, 2007), waardoor een genetische benadering van Personalized Medicine voor de psychiatrie niet realistisch lijkt. In dat kader is door bijvoorbeeld Gordon (2007) ook wel de term 'Neuromarker' voorgesteld en door Johnstone et al.

(2005) ook wel de term 'EEG Fenotype'. De basis hiervan is dat neuroimaging (bv. QEEG, PET scans) gezien kan worden als een fenotype waarin zowel de effecten van *nature* als *nurture* terug te vinden zijn, en daarmee een betrouwbaardere indicatie kunnen geven van de 'toestand van het systeem'. Hiermee kunnen deze Neuromarkers of EEG-Fenotypes ook een betrouwbare voorspeller zijn voor succes van verschillende behandelmethoden. Dit principe is in een revolutionair onderzoek van Suffin & Emory (1995) reeds succesvol toegepast. Bij een grote groep patiënten met affectieve problematiek (Depressie) of Aandachtsproblematiek (ADHD) schreven zij enkel op basis van het kwantitatief EEG (QEEG) een bepaald type medicatie voor. Zo kon het gebeuren dat een depressieve patiënt ritalin kreeg voorgeschreven en een ADHD patiënt een antidepressivum, enkel op basis van hun QEEG. In hun studie zijn de effecten voor de verschillende medicatie typen: 87% (Antidepressiva – frontale alpha groep), 100% (Stimulantia – frontale theta groep), 85% (Anticonvulsieve medicatie/Lithium – frontale alpha & hypercoherent) en 80% (Anticonvulsieve medicatie – frontale theta & hypercoherent). De achtergrond van deze methode wordt in de secties over ADHD en Depressie verder uitgelegd. Hieruit blijkt al wel dat deze percentages duidelijk hoger liggen dan wat doorgaans wordt gerapporteerd in de literatuur voor antidepressiva en ritalin en dit lijkt dus – vanuit de behandel-effectiviteit bekeken – een veelbelovende aanpak.

Deze nieuwe ontwikkelingen lijken veranderingen in opvattingen in de psychologische diagnostiek teweeg te brengen zoals blijkt uit het volgende citaat van de APA over de ontwikkeling van de DSM-V:

*"It is our goal to translate basic and clinical neuroscience research relating brain structure, brain function, and behavior into a classification of psychiatric disorders based on etiology and pathophysiology. It is possible, even likely, that such a classification will be radically different from the current DSM-IV approach."* (Charney et al. APA).

In overeenstemming hiermee zijn de langverwachte veranderingen met betrekking tot nieuwe indeling van het belangrijkste klinische psychologisch handboek van de DSM-V als volgt:

As I: Genotype

As II: Neurobiologisch fenotype

As III: Gedragmatig fenotype

As IV: Omgevingsfactoren

As V: Therapeutische targets en response (Charney et al. APA)

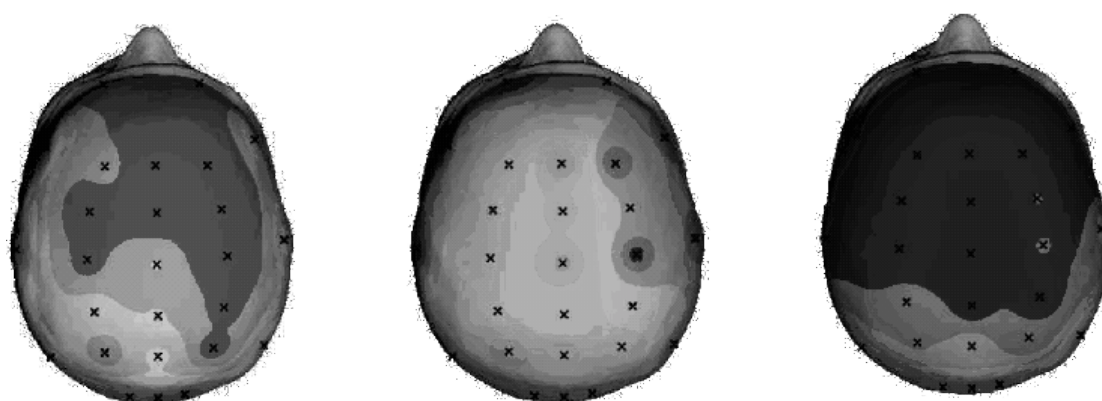
De voorgestelde nieuwe indeling van de DSM levert een totaal andere benadering op dan de huidige DSM-IV. Naar onze verwachting zal met name As II: het neurobiologische fenotype een interessante as worden, waar biologisch psychologisch onderzoek en neuropsychologisch onderzoek een belangrijke bijdrage kunnen leveren.

In het volgende deel zullen we 2 voorbeelden van ziektebeelden behandelen om daarmee verder het belang van gepersonaliseerd onderzoek en gepersonaliseerde behandeling te demonstreren. Ook zullen we stil staan bij

wat de bijdrage van deze ontwikkelingen voor de dagelijkse psychologen praktijk kan zijn.

## ADHD

Neurofysiologische onderzoeken bij ADHD laten (op basis van groepsdata) een redelijk uniform beeld zien als het gaat om QEEG onderzoek. In de meeste studies wordt een verhoogde trage hersenactiviteit (theta) gevonden (Hermens et al., 2004; Mann et al., 1992; Chabot and Serfontein, 1996; Clarke et al., 1998, 2001; Lazzaro et al., 1998, 1999) en een verlaagde snelle hersenactiviteit (beta) (Hermens et al., 2004; Clarke et al., 1998; Mann et al., 1992; Lazzaro et al., 1998, 1999). Theta EEG activiteit wordt vaak geassocieerd met een 'inattentive' of dromerige toestand, en beta activiteit wordt vaak gezien wanneer het brein druk bezig is met bijvoorbeeld een cognitieve taak. In figuur 1 is hier een voorbeeld van te zien op basis van data uit de Brain Resource International Brain Database van 275 patiënten met ADHD. In dit voorbeeld is duidelijk de verhoogde theta en verlaagde beta te zien, met een frontale lokalisatie.



*Figuur 1: Deze figuur laat de gemiddelde hersenactiviteit (kwantitatief EEG – QEEG) van 275 kinderen met ADHD zien, vergeleken met een controle groep. Links is de verhoogde Theta EEG activiteit ( $p < .0001$ ) te zien, in het midden de verlaagde absolute Beta EEG activiteit ( $p < .0001$ ) en links de verlaagde relatieve Beta EEG activiteit ( $p < .0001$ ). Deze afwijkende hersenactiviteit heeft een frontocentrale lokalisatie. Dit patroon wordt in bijna alle ADHD onderzoeken gevonden.*

Echter als naar de individuele data gekeken wordt (zie figuur 2) dan komt een heel ander beeld naar voren. In figuur 2 zijn de individuele data weergegeven van 36 willekeurige ADHD patiënten uit dezelfde Brain Resource International Brain Database. De kwantitatieve EEG data van deze kinderen - ofwel QEEG's - zijn vergeleken met een normatieve database van meer dan 5000 gezonde controles waardoor een individuele vergelijking mogelijk wordt. Hier is duidelijk te zien dat inderdaad 47% van de ADHD patiënten een verhoogde

theta activiteit laat zien. Echter, maar 5,6% van de patiënten laat een verlaagde bèta activiteit zien en wel 22% laat een verhoogde beta activiteit zien. De interindividuele variabiliteit binnen een gedragsmatig homogene groep zoals ADHD is dus erg groot.

|      | theta | alpha | beta |      | theta | alpha | beta |
|------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|
| 2014 | ↑     | ↑     |      | 3824 |       |       |      |
| 2193 | ↑     |       | ↑    | 3857 | ↑     | ↑     |      |
| 2306 |       | ↑     |      | 4061 |       |       |      |
| 2395 |       | →     |      | 4151 | ↑     |       | ↑    |
| 2418 |       | ↑     |      | 4162 | ↑     | ↑     | ↑    |
| 2520 |       | ↑     |      | 4409 | ↑     |       |      |
| 2553 | ↑     | ←     |      | 4397 |       | →     | ↓    |
| 2575 |       |       |      | 4465 |       |       |      |
| 2744 | ↑     | ←↓    | ↑    | 4476 |       | ↑     |      |
| 2777 | ↑     |       |      | 4487 | ↑     | →↑    | ↑    |
| 3149 |       | ↑     |      | 4926 |       | ↑     |      |
| 3251 | ↑     | ↑     |      | 5163 |       | →     | ↑    |
| 3330 | ↑     | ↑     |      | 5118 | ↑     | ↑     |      |
| 3521 |       |       |      | 5208 |       | ↑     |      |
| 3532 |       |       |      | 5400 | ↑     | ↑     |      |
| 3576 | ↑     | ←↑    |      | 5411 |       | ↑     | ↑    |
| 3813 |       | ↑     |      | 5422 | ↑     | ←     | ↓    |
| 3846 | ↑     | ↑     | ↑    | 5332 |       | ←     |      |

*Figuur 2: Deze figuur laat de EEG data zien van 36 willekeurige kinderen (4-cijferige ID codes) met ADHD uit dezelfde dataset als in figuur 1. Echter, hier zijn alle individuele data te zien. Inderdaad laten sommige kinderen een verhoogde Theta EEG activiteit zien (47%), echter maar 5,6 % van de kinderen laat een verlaagde Beta EEG activiteit zien en wel 22% laat een verhoogde Beta EEG activiteit zien. Zie hier het contrast tussen individuele data en groepsdata.*

Gezien het feit dat Ritalin bij ongeveer 20-40% van de patiënten met ADHD geen klinisch relevant effect heeft (Swanson et al., 1993; Gordon, 2007) lijkt het aannemelijk dat de oorzaak hiervan is te vinden in deze interindividuele variabiliteit in hersenfunctioneren.

De groep van ADHD kinderen waarover we hierboven rapporteerden zijn onderdeel van een grootschalig klinisch onderzoek, en vandaar zijn al deze kinderen ook behandeld met een stimulantia zoals Ritalin. Derhalve, hebben we bovenstaande stelling ook getoetst. Een groep van 50 van deze kinderen zijn in verschillende groepen verdeeld op basis van hun individuele EEG Fenotypen. Hieruit bleek dat alleen de groep met een frontale trage activiteit (frontale theta) positief reageerde op de medicatie, middels een verbetering

op een continuous performance test (CPT), terwijl andere groepen geen verbetering op de CPT lieten zien ten gevolge van medicatie (Arns et al. submitted).

Vergelijkbare onderzoeken bij ADHD hebben laten zien dat patiënten die goed reageren op Stimulantia zoals Ritalin inderdaad meer trage hersenactiviteit frontaal laten zien (Delta en Theta: Clarke et al., 2002; Satterfield et al., 1972; Suffin & Emory, 1995). Hier is dus duidelijk sprake van een goed te identificeren sub-type ADHD die goed reageert op medicatie. Deze kennis kan dus uitermate goed ingezet worden om behandeling bij ADHD te personaliseren bij zowel farmacotherapie als EEG Biofeedback behandeling.

## **Depressie**

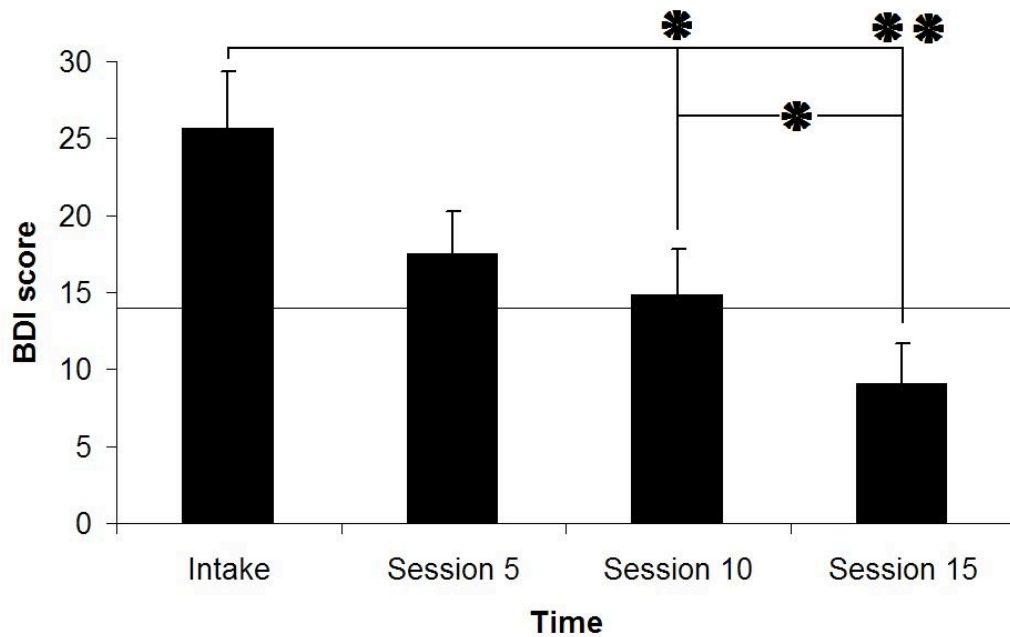
Er zijn verschillende soorten antidepressieve medicatie bekend zoals de ouderwetse Tricyclische Antidepressiva (TCA), MAOI remmers, de modernere SSRI's (Selectieve Serotonine heropname remmers) en ook de SNRI's (Serotonine Noradrenaline Reuptake inhibitors). Deze hebben allen een redelijk verschillend farmacologisch werkingsmechanisme. Echter het voorschrijven van deze verschillende klassen bij depressie gebeurt nog steeds door trial-en-error en er zijn vooralsnog geen betrouwbare indicatoren om de effectiviteit van deze middelen te voorspellen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2007). Op basis van resultaten van de grootschalige STAR\*D studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) concludeerde Trivedi et al (2006) dat ongeveer 70% van de patiënten niet adequaat reageert op de behandeling met een SSRI. Dit soort effecten zou natuurlijk ook verklaard kunnen worden door factoren zoals therapie trouw, juiste dosering e.d. Echter, op basis van alle klinische onderzoeken die de afgelopen decennia zijn gedaan naar de effecten van antidepressiva is tenminste duidelijk dat de effectiviteit van - antidepressiva alléén - tussen de 40 en 60% ligt (Keller et al., 2000) en door een recente meta-analyse op basis van alle door farmaceutische bedrijven zelf uitgevoerde klinische onderzoeken wordt zelfs gesteld dat moderne antidepressiva voor de meeste depressieve patiënten geen klinisch relevant effect hebben (Kirsch et al., 2008).

Er is veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om behandel-effectiviteit bij depressie te kunnen voorspellen. Biologische maten, zoals serotonine en noradrenaline neurotransmitter metabolieten, zijn niet betrouwbaar gebleken in het voorspellen van behandel-effectiviteit (Joyce & Paykel, 1989; Bruder et al., 1999). Verder zijn de meer psychologische technieken zoals de NEO-FFI big-five persoonlijkheids vragenlijst (Petersen et al., 2002) en de Tridimensional Personality Questionnaire (Newman et al., 2000) ook geen goede voorspellers gebleken. Recente onderzoeken laten echter zien dat neurofysiologische maten zoals het EEG, PET scans en sommige neuropsychologische maten goede voorspellers kunnen zijn voor effectieve behandeling van depressie met medicatie. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de predictoren voor succesvolle behandeling met een SSRI de volgende zijn: een verhoogde alpha EEG activiteit frontaal (Suffin & Emory,

1995; Pritchard et al., 1993), relatief intacte executieve functies (Dunkin et al. 2000) en een intacte P300 amplitude (Bruder et al., 1995; 2001). Het lijkt dus zeker de moeite waard om op basis van deze informatie een her-evaluatie van de effectiviteit van antidepressiva uit te voeren, waardoor hoogstwaarschijnlijk een veel hogere effectiviteit zal blijken en een duidelijk klinisch relevant effect van antidepressiva. Dit jaar zal de iSPOT-D studie (international Study for the prediction of Optimized Treatment Response – Depressie) van de Brain Resource Company beginnen waarbij 3.000 patiënten met antidepressiva behandeld worden en een uitgebreid hersenfunctie onderzoek (QEEG, ERP's, Neuropsychologie, DNA) voor en tijdens behandeling plaats zal vinden. Het is de verwachting dat deze studie tot meer doorslaggevende resultaten zal leiden als het gaat om het personaliseren van behandeling bij depressie.

Verder is uit onderzoek een belangrijke rol gebleken van de volgende hersenstructuren bij stemming: 1) De Dorsolateraal pre-frontaal (DLPFC) cortex (Wasserman & Lisanby, 2001); 2) De subgenual cingulate (SCC) cortex (Mayberg et al., 2005) en 3) Frontale asymmetrie (Davidson, 2004). Bij onder andere depressie is deze kennis al succesvol gebruikt bij de behandeling van stemmingsproblematiek, zoals 1) het stimuleren van de linker DLPFC bij depressie middels magnetische stimulatie ofwel rTMS (Wasserman & Lisanby, 2001); 2) deep-brain stimulation van de SCC (Mayberg et al., 2005) en 3) EEG-biofeedback om de frontale asymmetrie te trainen (Baehr, Rosenfeld, Baehr, & Earnest, 1998; 2001).

Magnetische hersenstimulatie ofwel rTMS is al veel onderzocht bij Depressie. Omdat het effect van deze behandeling erg duidelijk is (excitatie of inhibitie van de onderliggende cortex) zou de effectiviteit van deze behandeling makkelijker te voorspellen moeten zijn. Eschweiller et al. (2000) hebben bijvoorbeeld laten zien dat patiënten die linkerfrontale hypoactiviteit lieten zien, beter reageerden op stimulatie van de linker DLPFC middels rTMS. In ons onderzoek – waarbij we de rTMS stimulatie personaliseren aan de hand van het QEEG zien we vergelijkbare resultaten. Onze eerste voorlopige resultaten laten een meer dan 65% afname zien van depressieve klachten binnen 15 behandelsessies (zie ook figuur 3), waarbij meer dan 90% van de patiënten een volledige remissie laten zien binnen ongeveer 20 behandelsessies (Spronk et al., submitted). Belangrijk hierbij is dat deze behandeling ook daadwerkelijk klinisch psychologisch wordt ingebed met gesprekstherapie teneinde een echt langetermijn effect te bereiken.



*Figuur 3: Deze figuur laat de eerste voorlopige resultaten zien van de behandeling met gepersonaliseerde rTMS ondersteund met gesprekstherapie. Hier is duidelijk te zien dat er een progressieve afname van klachten is op de BDI, en na 15 sessies de gemiddelde score beneden de cut-off score van de BDI ligt (\*:  $p < .01$ ; \*\*:  $p < .001$ ).*

### **Beperkingen van de nieuwe lokale behandelmethoden**

Ondanks de veelbelovende resultaten en mogelijkheden van de in dit artikel besproken technieken, staan deze methoden veelal nog in de kinderschoenen en dienen als experimenteel gezien te worden. Bij sommige technieken zijn er vraagtekens met betrekking tot de veiligheid. Zo komen bij deep-brain stimulatie de nodige complicaties kijken aangezien het hier om een chirurgische ingreep gaat met vele risico's. Ook voor de oppervlakkige hersenstimulatie is een chirurgische ingreep nodig, waardoor deze methoden enkel in de meest extreme gevallen ingezet worden.

Andere technieken zoals rTMS en EEG Biofeedback zijn wel veilige behandelmodaliteiten gebleken, maar dienen alleen ingezet te worden voor die aandoeningen waarvoor ze goed onderzocht zijn. Zo wordt EEG Biofeedback of Neurofeedback tegenwoordig aangeprezen voor allerlei aandoeningen, maar zijn er alleen maar aanwijzingen voor de effectiviteit bij Epilepsie (Serman, 2000) en ADHD (Lubar, 1991; Lubar & Lubar, 1984; Lubar, Swartwood, Swartwood & O'Donnell, 1995).

Ten slotte is een te eenzijdige benadering van deze technieken ook niet de juiste oplossing. Deze technieken kunnen snel en effectief de symptomen (zoals sombere stemming) verlichten. Echter, een adequate klinisch-psychologische inbedding is een vereiste om ook een lange termijn effect te bewerkstelligen en te zorgen dat een cliënt de bereikte symptoom verlichting ook in zijn leven kan inbedden.



## Conclusie

In het huidige artikel is een overzicht gegeven van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek (prognostiek) en behandeling in de psychiatrie. Hierbij werd duidelijk dat er sprake is van een verschuiving van systemische naar meer lokale behandelmethoden zoals Deep-brain stimulation, magnetische hersenstimulatie (rTMS) en EEG Biofeedback. Tevens bleek dat de diagnostiek zich meer ontwikkelt naar 'prognostiek' en dat door middel van het personaliseren van de behandeling de potentieel meest effectieve behandeling ingezet kan worden. De ontwikkeling van de DSM-V en Personalized Medicine lijken deze ontwikkeling verder te ondersteunen.

De voorbeelden van ADHD en Depressie laten zien dat er nog veel verbetering te behalen is in de effectiviteit van bestaande psychiatrische behandelmethoden zoals medicatie, waarbij hersenfunctie onderzoeken een belangrijke rol zullen gaan spelen in het verhogen van deze effectiviteit. Nieuwe lokale behandelmethoden voor ADHD en depressie zijn veelbelovend en laten goede resultaten zien. Deze methoden dienen wel toegepast te worden op wetenschappelijke gronden.

Het vakgebied van de psychologie omvat alle specialiteiten om deze nieuwe ontwikkelingen te integreren tot een waardevol geheel. Biologisch psychologen en neuropsychologen zijn perfect geëquipeerd om deze nieuwe diagnostische technieken en nieuwe behandelmethoden toe te kunnen passen en klinisch psychologen kunnen hier de klinisch psychologische inbedding aan geven, waardoor een waardevolle multidisciplinaire aanpak kan ontstaan.

Deze nieuwe ontwikkelingen zullen een geheel andere kijk op de geestelijke gezondheidszorg vereisen, daar waar diagnostisch en neuropsychologisch onderzoek tegenwoordig matig vergoed worden zullen QEEG en neuropsychologisch onderzoek meer prognostisch in plaats van diagnostisch ingezet moeten worden. De kostenbesparingen en voordelen voor de patiënt die hier tegenover staan zijn overduidelijk, sneller de juiste behandeling, sneller resultaat, minder bijwerkingen enz. Echter, aanvullend onderzoek zal nog wel vereist zijn om deze nieuwe ontwikkelingen werkelijkheid te laten worden.

### **Personalized Medicine: New Developments in the diagnostics and treatment of ADHD and Depression.**

#### **M. Arns**

This article sheds more light on new developments in the mental health care field, such as new more localized treatments such as magnetic brain stimulation (rTMS), Deep brain stimulation and EEG Biofeedback. Furthermore, the examples of ADHD and Depression are used to further demonstrate the added value of brain function assessments using QEEG and Neuropsychology to further aid the treatment process by personalizing treatment. The concept of Personalized Medicine in this respect is further

explained and the potential implications for the field of psychology. The future of mental health care is changing and will require an ever more multidisciplinary approach with a vital role for biological psychologists, neuropsychologists and clinical psychologists.

## Literatuur

Arns, M., Gunkelman, J., Breteler, M., Spronk, D. & Gordon, E. (submitted) EEG Phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *Journal of Integrative Neuroscience*.

Baehr, E., Rosenfeld, J.P., Baehr, R., & Earnest, C. (1998) Comparison of two EEG asymmetry indices in depressed patients vs. normal controls. *International Journal of Psychophysiology*, 31, 89-92.

Baehr, E., Rosenfeld, J.P., & Baehr, R. (2001) Clinical use of an alpha asymmetry neurofeedback protocol in the treatment of mood disorders: Follow-up study one to five years post therapy. *Journal of Neurotherapy*, 4 (4), 11-18.

Bruder, G.E., Tenke, C.E., Stewart, J.W., Towey, J.P., Leite, P., Voglmaier, M. & Quitkin, F.M. (1995) Brain event-related potentials to complex tones in depressed patients: Relations to perceptual asymmetry and clinical features. *Psychophysiology*, 32, 373-381.

Bruder, G.E., Tenke, C.E., Stewart, J.W., McGrath, P.J. & Quitkin, F.M. (1999) Predictors of Therapeutic Response to Treatments for Depression: A Review of Electrophysiologic and Dichotic Listening Studies. *CNS Spectrums*, 9, 30-36.

Bruder, G., Tenke, C., Jayser, J., Leite, P., McGrath, P. & Quitkin, F. (2001) Pretreatment Differences in ERPs between SSRI Antidepressant Responders and Non-Responders. Presented at the 41st Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research (SPR), Montreal, Canada, October 13.

Chabot, R. & Serfontein, G. (1996) Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry* 40, 951-963.

Charney, D., Barlow, D., Botteron, K., Cohen, J., Goldman, D., Gur, R., Lin, K.M., Lopez, J.F., Meador-Woodruff, J.H., Moldin, S.O., Nestler, E.J., Watson, S.J. & Zalcman, S.F. (2002) *Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system, in A Research Agenda for DSM-V*. Edited by Kupfer D, First M, Regier D. Washington, DC, American Psychiatric Association, 31-84

Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. (1998) EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry Research* 81, 19-29.

Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. (2001) Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112, 815-826.

Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. (2002) EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 113, 194-205.

Davidson, R.J. (2004) What does the prefrontal cortex "do" in affect: Perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology*, 67, 219-234.

De Ridder, D., De Mulder, G., Verstraeten, E., Seidman, M., Elisevich, K., Sunaert, S., Kovacs, S., Van der Kelen, K., Van de Heyning, P. & Moller, A. (2007) Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 97(2), 451-462.

De Ridder, D., De Mulder, G., Verstraeten, E., Sunaert, S. & Moller, A. (2007) Somatosensory cortex stimulation for deafferentation pain. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 97(2), 67-74.

Dunkin, J.J., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Kasl-Godley, J.E., Abrams, M. & Rosenberg-Thompson, S. (2000) Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 60, 13-23.

Eschweiler, G.W., Wegerer, C., Schlotter, W., Spandl, C., Stevens, A., Bartels, M. & Buchkremer, G. (2000) Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 99, 161-172.

Farmacotherapeutisch Kompas (2007) *Medisch farmaceutische voorlichting/uitgave van de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen*, Amstelveen.

Gordon, E. (2007) Integrating genomics and neuromarkers for the era of brain-related personalized medicine. *Personalized Medicine*, 4(2), 201-215.

Hermens, D.F., Williams, L.M., Lazzaro, I., Whitmont, S., Melkonian, D. & Gordon, E. (2004) Sex differences in adult ADHD: a double dissociation in brain activity and autonomic arousal. *Biological Psychology*, 66, 221-233.

Hoffman, R.E., Boutros, N.N., Hu, S., Berman, R.M., Krystal, J.H., Charney, D.S. (2000) Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 355: 1073-1075.

Hoffman, R.E., Hawkins, K.A., Gueorguieva, R. Boutros, N.N., Rachid, F., Carroll, K., Krystal, J.H. (2003) Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 60: 49-56.

Hoffman, R.E., Gueorguieva, R., Hawkins, K.A., Varanko, M., Boutros, N.N., Wu, Y.T., Carroll, K., Krystal, J.H. (2005). Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and predictors in a fifty patient sample. *Biological Psychiatry*; 58:97-104.

Hyman, S.E. (2007) Can Neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nature Reviews*, 8, 725-732

Johnstone, J., Gunkelman, & J. Lunt, J. (2005) Clinical database development: Characterization of EEG Phenotypes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(2); 99-107

Joyce, P.R. & Paykel, E.S. (1989) Predictors of Drug Response in Depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 89-99.

Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., Arnow, B., Dunner, D.L., Gelenberg, A.J., Markowitz, J.C., Nemeroff, C.B., Russell, J.M., Thase, M.E., Trivedi, M.H., & Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N.Engl.J.Med.*, 342, 1462-1470.

Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. & Johnson, B.T. (2008) Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration *PLoS Medicine*, 5(2), 260-268.

Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., Dosen, A. & Meares, R.A. (1998). Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Electroencephalography* 29, 37-42.

Lazzaro, I., Gordon, E., Li, W., Lim, C.L., Plahn, M., Whitmont, S., Clarke, S., Barry, R.J., Dosen, A. & Meares, R.A. (1999). Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology* 34, 123-134.

- Lubar, J.F. (1991). Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback and Self-Regulation*, 16, 3, 201-225.
- Lubar, J.O., & Lubar, J.F. (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback and Self-Regulation*, 9, 1, 1-23.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., & O'Donnell, P.H. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in TOVA scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback and Self-Regulation*, 20, 1, 83-99.
- Mann, C.A., Lubar, J.F., Zimmerman, A.W., Miller, C.A. & Muenchen, R.A. (1992). Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *PediatricNeurology* 8, 30-36.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M. & Kennedy, S.H. (2005) Deep brain stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45, 651-660.
- Newman, J.R., Ewing, S.E., McColl, R.D., Borus, J.S., Nierenberg, A.A., Pava, J. & Fava, M. (2000) Tridimensional personality questionnaire and treatment response in major depressive disorder: a negative study. *Journal of Affective Disorders*, 57, 241-247.
- Petersen, T., Papakostas, G.I., Bottonari, K., Iacoviello, B., Alpert, J.E., Fava, M. & Nierenberg. (2002) NEO-FFI factor scores as predictors of clinical response to fluoxetine in depressed outpatients. *Psychiatry Research*, 109, 9-16.
- Piccart, M.J., Procter, M., Lelyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Lackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.S., Andresson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Lang, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Ruschoff, J., Suto, T., Greatorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M.S. & Gelber, R.D. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659-1672.
- Prichep, L.S., Mas, F., Hollander, E., Liebowitz, M., John, E.R., Almas, M., De Caria, C.M. & Levine, R.H. (1993) Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 50(1), 25-32.
- Satterfield, J.H., Cantwell, D.P., Lesser, L.I. & Podosin, R.L. (1972) Physiological studies of the hyperkinetic child. *American Journal of Psychiatry* 128, 1418-1424.
- Schiff, N.D., Giacino, J.T., Kalmar, K., Victor, J.D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., O'Connor, J., Kobylarz, E.J., Farris, S., Machado, A., McCagg, C., Plum, F., Fins, J.J., and Rezai, A. R. (2007) Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600-603.
- Spronk, D., Arns, M., Bootsma, A., van Ruth, R. & Fitzgerald, P.B. Long term effects of left frontal rTMS on EEG and ERP's in patients with Depression. (submitted) *EEG and Clinical Neuroscience*.
- Sterman, M.B. (2000) Basic Concepts and Clinical Findings in the Treatment of Seizure Disorders with EEG Operant Conditioning. *Clinical Electroencephalography*, 31(1), 45-55
- Suffin, S.C. & Emory, W.H. (1995) Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clinical Electroencephalography*, 26, 76-83.

Swanson, J., McBurnett, K., Wigal T., Pfiffner, L.J., Lerner, M.A., Williams, L., Christian, D., Tamm, L., Willcutt, E., Crowley, K., Clevenger, W., Khouzam, N., Woo, C., Crinella, F.M. & Fisher, T.D. (1993). Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: A "Review of Reviews". *Exceptional Children*, 60,154–162.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L, Norquist, G., Howland, R.H., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K. & Fava, M. (2006) Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR\*D: Implications for Clinical Practice. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1):28-40, 2006

Wasserman, E.M. & Lisanby, S.H. (2001) Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1367-1377.