

Chronische behandeling met valproïnezuur verzwakt sommige, maar niet alle facetten van manie-achtig gedrag bij muizen

Jordy van Enkhuizen^{ab*}, Mark A. Geyer^{ac}, Klaas Kooistra^{ab} en Jared W. Young^{ac}

^a Afdeling Psychiatrie, University of California San Diego, San Diego, Verenigde Staten.

^b Afdeling Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht.

^c Onderzoeksafdeling, Veteran's Administration San Diego Healthcare System, San Diego, Verenigde Staten.

* Correspondentie: J.vanEnkhuizen@gmail.com.

Kernpunten

- Betere diermodellen voor manische bipolaire stoornissen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van gerichte medicatie voor de ziekte.
- Muismodellen met een verminderd functionerende dopaminetransporter vertonen een uniek exploratief profiel, vergelijkbaar met dat van manische patiënten.
- Chronische behandeling met valproïnezuur, resulterend in therapeutische serumconcentraties, verminderde de hyperactiviteit maar had geen invloed op andere manie-achtige gedragskenmerken.
- Het gebruikte muismodel kan helpen medicatie voor meerdere symptomen van manie te screenen.

Inleiding

Patiënten met een manische bipolaire stoornis (BS) worden voornamelijk gekenmerkt door symptomen van hyperactiviteit, zoals beschreven staat in de DSM-IV [1]. Dit hyperactieve gedrag bij BS-patiënten bestaat uit verschillende facetten [2]. Er is behoefte aan medicatie die is gericht op de veelzijdige aard van de aandoening, die circa 1% van de wereldbevolking beïnvloedt [3]. Huidige behandelingen zijn bij toeval gevonden, wat waarschijnlijk voor een deel te

van Enkhuizen J, Geyer MA, Kooistra K, Young JW. Chronische behandeling met valproïnezuur verzwakt sommige, maar niet alle facetten van manie-achtig gedrag bij muizen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:a1518.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: van Enkhuizen J, Geyer MA, Kooistra K, Young JW. Chronic valproate attenuates some, but not all, facets of mania-like behaviour in mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 jun;16(5):1021-31.

ABSTRACT

Chronic valproate attenuates some, but not all, facets of mania-like behaviour in mice.

OBJECTIVE

To investigate the validity of a mouse model for assessing the potential of therapeutic agents for the treatment of bipolar disorder (BD) mania. BD mania is a psychiatric disorder with multifaceted symptoms. Development of targeted treatments for BD mania may benefit from animal models that mimic multiple symptoms, as opposed to hyperactivity alone. Using the reverse-translated multivariate exploratory paradigm, the Behavioral Pattern Monitor (BPM), patients with BD mania exhibit hyperactivity as well as increased specific exploration and more linear movements through space. This abnormal profile is also observed in mice with reduced function of the dopamine transporter (DAT) through either constitutive genetic [knockdown (KD)] or acute pharmacological (GBR12909) means.

DESIGN AND METHODS

We assessed the pharmacological predictive validity of these models by administering the BD treatment valproic acid (VPA) for 28 days. After 28 days of 1.5% VPA or regular chow treatment, C57BL/6J mice received GBR12909 (9 mg/kg) or saline and were tested in the BPM. Similarly, DAT KD and wild type (WT) littermates were treated with VPA chow and tested in the BPM.

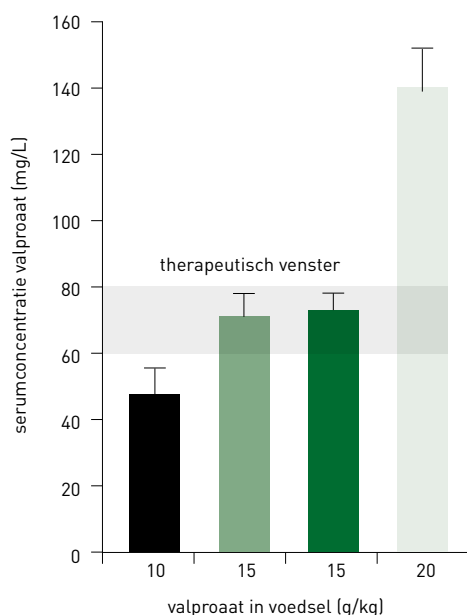
RESULTS

GBR12909-treated and DAT KD mice on regular chow were hyperactive, exhibited increased specific exploration, and moved in straighter patterns than saline-treated and WT mice respectively. Chronic 1.5% VPA chow treatment resulted in therapeutic concentrations of VPA and ameliorated hyperactivity in both models, while specific exploration and behavioural organization remained unaffected. Hence, the mania-like profile of mice with reduced functional DAT was partially attenuated by chronic VPA treatment, consistent with the incomplete symptomatic effect of VPA treatment in BD patients.

CONCLUSION

Both DAT models may help to identify therapeutics that impact the full spectrum of BD mania.

Figuur 1 Serumconcentraties van valproïnezuur (mg/L) na 28 dagen behandeling met verschillende doseringen valproaat in voedsel



Er waren dosisafhankelijke effecten van chronische valproaatbehandeling op serumconcentraties bij muizen. 1,0% valproaat resulteerde in lage valproaatconcentraties, terwijl 2,0% valproaat leidde tot hoge/toxische concentraties. Het huidige experiment met 1,5% valproaat in voedsel resulteerde in optimale therapeutische serumconcentraties voor bipolaire stoornissen (60-80 mg/L).

Gegevens zijn gepresenteerd als gemiddelde met standaardfout.

wijten is aan de beperkte beschikbaarheid van voorspellende preklinische diermodellen van BS-manie, die meer omvatten dan enkel de behandeling van hyperactiviteit [4, 5].

We hebben een multivariate benadering ontwikkeld om de ongewone exploratie van BS-patiënten in een nieuwe omgeving te kwantificeren – de Behavioral Pattern Monitor (BPM) [6]. Met behulp van de BPM evalueerden we muismodellen van manie die zijn gebaseerd op verminderd functioneren van de dopaminetransporter (DAT). Deze modellen bestaan uit [7]:

- DAT-knockdown-muizen (DAT-KD-muizen) met circa 10% expressie van de DAT;
- selectieve DAT-remming door behandeling met GBR12909.

Beide modellen zijn gebaseerd op de vermoedelijke etiologie van BS, waarbij polymorfismen in de humane DAT zijn geassocieerd met de diagnose [8, 9]. In-vitro-studies suggereren dat deze polymorfismen kunnen resulteren in verminderde expressie van de DAT aan het celoppervlak [10]. Minder beschikbaar DAT in het striatum is bij medicatievrije BS-patiënten inderdaad waargenomen met positronemissietomografie [11].

In de BPM zijn patiënten met BS-manie hyperactief, hebben ze meer interactie met objecten en lopen ze in rechte lijnen dan gezonde proefpersonen [6]. De exploratieve profielen van DAT-KD-muizen en GBR12909-behandelde muizen in de muizen-BPM worden eveneens gekenmerkt door hyperactiviteit, versterkte specifieke exploratie en rechte bewegingspatronen [6, 7, 12]. Bovendien verzwakt een vertrouwde omgeving het manie-achtige fenotype van DAT-KD-muizen, maar ontstaat dit opnieuw bij een nieuwe omgeving en een lage dosis GBR12909 [13], overeenkomend met een nadelig effect van omgevingsonzekerheid [14] en stimulantia [15] op BS-patiënten.

Een van de belangrijke strategieën bij de ontwikkeling van een geldig diermodel is de beoordeling van de farmacologische voorspellende validiteit. Lithium en valproïnezuur behoren tot de meest gebruikte medicatie voor BS-manie, hoewel ze niet effectief zijn bij iedere patiënt [16] of elk facet van de aandoening [17]. Inderdaad bleven patiënten met BS-manie zelfs na drie weken medicatie actiever, vertoonden ze meer objectinteracties en maakten ze meer lineaire bewegingen in de BPM dan gezonde personen, hoewel de verschillen in activiteit afnamen in de tijd [18]. Aangezien langdurige behandelingen noodzakelijk zijn om optimale therapeutische effecten te verkrijgen, dient chronische therapie te worden gebruikt bij het testen van de farmacologische voorspellende validiteit van een diermodel [5, 19].

Om de farmacologische voorspellende validiteit van het DAT-muismodel voor BS-manie te beoordelen, onderzochten we de effecten van chronische valproaatbehandeling op het manie-achtige gedrag van deze muizen in de BPM. Onze hypothese was dat:

- DAT-KD-muizen en GBR12909-behandelde muizen een BS-manie-achtig profiel zouden vertonen in de BPM;
- chronische behandeling met valproaat, leidend tot therapeutische concentraties, deze profielen zou verminderen.

Methoden

Dieren en chemicaliën

DAT-KD-muizen en wild-type-muizen (WT-muizen) op een 129Sv/J-achtergrond werden gefokt en na ongeveer zes maanden getest in de BPM. Voor de GBR12909-studies werden C57BL/6J-muizen getest op een leeftijd van drie maanden. Voedsel (normaal dieet [controle] of valproaatdieet) en water waren *ad libitum* beschikbaar, behalve gedurende gedragstests. Gedurende de chronische behandeling werden de muizen tweemaal per week geïnspecteerd op mogelijke medicatiegerelateerde bijwerkingen. Alle procedures waren goedgekeurd door de UCSD Institutional Animal Care and Use Committee.

Knaagdiervoedsel met natriumvalproaat (Sigma, St Louis, Verenigde Staten) was speciaal gemaakt met een concentratie van 15 g per kg voedsel (Harlan Teklab,

Madison, Verenigde Staten). Deze dosering was gekozen op basis van een oriënterend dosis-respons-onderzoek waaruit bleek dat hierbij therapeutische bloedconcentraties voor BS werden gehaald (figuur 1). Muizen werden vier weken behandeld met valproaat- of controledieet en vervolgens getest in de BPM. De selectieve DAT-remmer GBR12909 (Sigma, St Louis, Verenigde Staten) werd opgelost in fysiologische zoutoplossing (0,9%; saline) en in een dosis van 9 mg/kg intraperitoneaal toegediend direct voordat het testen en opnemen van de gegevens begon.

Het bloed van alle muizen werd verzameld en opgewerkt. Valproaatconcentraties werden bepaald in serum door het UCSD Medical Center (San Diego, Verenigde Staten).

Gedragsanalyse

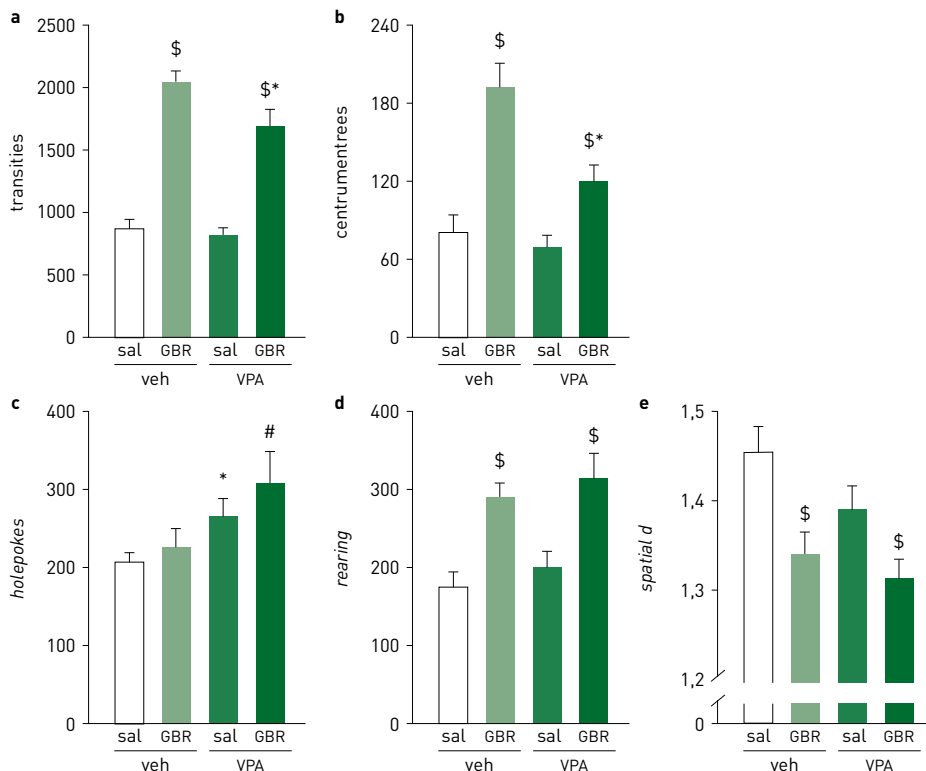
Spontaan bewegingsgedrag en specifieke exploratie

werden onderzocht in de BPM, zoals eerder beschreven [20]. Elke plexiglas ruimte is 30×61×38 cm met drie gaten in de vloer en acht in de wanden. Verschillende infrarode lichtstralen langs de wanden en in de gaten konden de activiteit, *holepoking*, *rearing* (rechttop staan) en locatie van de muis opnemen en kwantificeren [21].

De test duurde 60 minuten en primaire uitkomstmaten waren: activiteit gemeten door transities (tussen vooraf gedefinieerde gebieden) en centrumtrees (cumulatieve entrees in het midden); specifieke exploratie (*holepoking* en *rearing*) en gedragspatronen gemeten door *spatial d*. *Spatial d* kwantificeert de geometrische structuur van het gelopen pad, waarbij een waarde van 1 een directe rechte lijn benadert en 2 staat voor cirkelende kleinschalige bewegingen [22].

Experiment 1 betrof de effecten van valproaat en GBR12909 op het exploratiegedrag. Muizen kregen gedu-

Figuur 2 Effecten van chronische behandeling met valproaat op het exploratief profiel van c57BL/6J-muizen na acute toediening van GBR1290



GBR: GBR12909; sal: fysiologische zoutoplossing; veh: controledieet; VPA: valproaatdieet.

GBR12909 (9 mg/kg) verhoogde de activiteit zoals gemeten aan transities, wat werd verminderd door valproaat (a). Valproaat verminderde ook de GBR12909-geïnduceerde toename van centrumtrees (b). GBR12909 had geen invloed op *holepoking*, terwijl valproaat *holepoking* versterkte (c). GBR12909 versterkte specifieke exploratie zoals gemeten aan *rearing*, wat niet werd beïnvloed door valproaat (d). GBR12909 induceerde meer lineaire bewegingspatronen (verlaagde *spatial d*), waarop valproaat geen effect had (e).

Gegevens zijn gepresenteerd als gemiddelde met standaardfout.

\$ P < 0,05 vergeleken met fysiologische zoutoplossing.

* P < 0,05 vergeleken met controledieet.

P < 0,1 vergeleken met controledieet.

rende 28 dagen controledieet ($n = 28$) of valproaatdieet ($n = 32$), waarna de helft van iedere groep fysiologische zoutoplossing en de andere helft GBR12909 kreeg toegediend direct voor de test.

In experiment 2 werden de effecten van valproaat op het exploratief profiel vergeleken tussen WT-muizen en DAT-KD-muizen. De helft van de DAT-KD-muizen ($n = 24$) en van de WT-muizen ($n = 28$) kreeg controledieet en de andere helft valproaatdieet gedurende 28 dagen, waarna ze werden getest in de BPM.

De uitkomstmaten werden geanalyseerd door ANOVA's met geslacht, genotype, dieet en acute behandeling als intersubjectvariabelen. Significante interacties en hoofdeffecten werden geanalyseerd met Tukey's post-hoc-analyses. De gegevens werden geanalyseerd met BMDP (Statistical Solutions, Verenigde Staten) en een P-waarde $< 0,05$ werd beschouwd als statistisch significant.

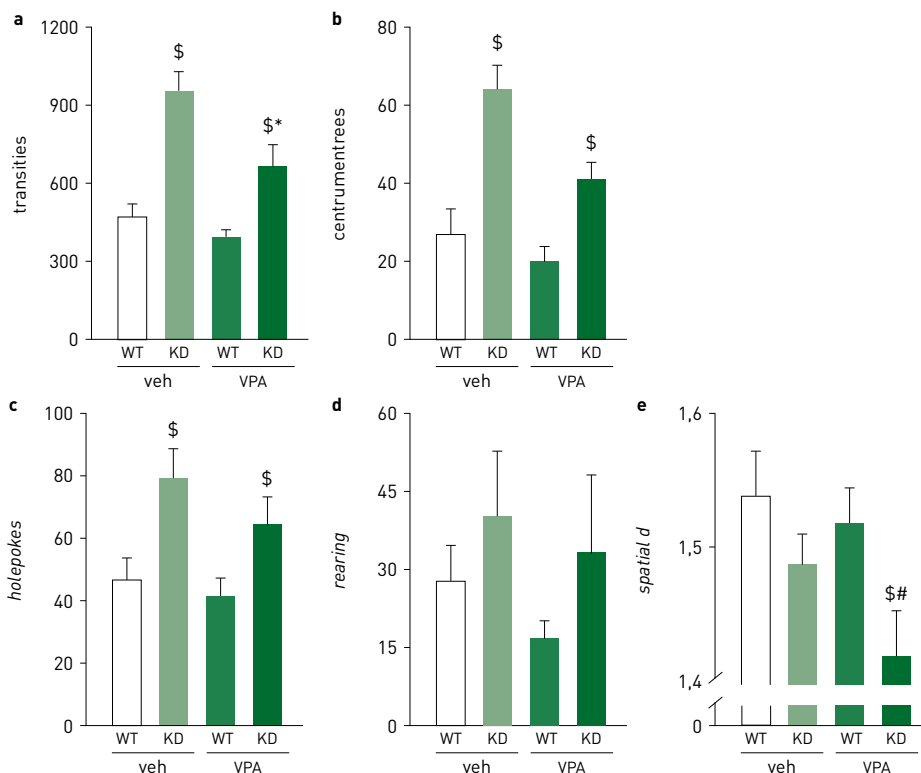
Resultaten

Valproaat en GBR12909

Er was een interactie tussen valproaat en GBR12909 voor centrumtreets ($P < 0,05$), maar niet voor transities. GBR12909 versterkte transities en centrumtreets bij zowel de muizen met controledieet als die met valproaatdieet ($P < 0,0001$; figuur 2a-b). GBR12909 induceerde minder transities en centrumtreets na valproaatdieet dan na controledieet ($P < 0,05$). Valproaatdieet had geen invloed op transities en centrumtreets bij de muizen die fysiologische zoutoplossing kregen toegediend.

Er was een valproaateffect voor *holepoking* ($P < 0,05$; figuur 2c) en een GBR12909-effect voor *rearing* ($P < 0,0001$; figuur 2d) zonder interacties tussen valproaat en GBR12909. GBR12909 versterkte het *rearing*-gedrag bij zowel de muizen met controledieet als die met valproaatdieet

Figuur 3 Effecten van chronische behandeling met valproaat op het manie-achtige profiel van DAT-KD-muizen in de Behavioral Pattern Monitor (BPM)



DAT: dopaminetransporter; KD: knockdown; veh: controledieet; VPA: valproaatdieet; WT: wild-type.

DAT-KD-muizen waren actiever dan WT-muizen, zoals gemeten aan transities, wat werd verminderd door valproaatbehandeling (a). DAT-KD-muizen maakten ook meer centrumtreets dan WT-muizen, waarop valproaat geen effect had (b). DAT-KD-muizen vertoonden versterkte specifieke exploratie, zoals gemeten door de hoeveelheid *holepokes*, wat niet werd beïnvloed door valproaat (c). Er waren geen effecten van genotype of behandeling op *rearing*-gedrag (d). DAT-KD-muizen vertoonden rechttere bewegingspatronen dan WT-muizen (verlaagde *spatial d*), welke verder werd verlaagd door valproaatbehandeling (e).

Gegevens zijn gepresenteerd als gemiddelde met standaardfout.

\$ $P < 0,05$ vergeleken met WT-muizen.

* $P < 0,05$ vergeleken met controledieet.

$P < 0,1$ vergeleken met controledieet.

($P < 0,01$). Bij muizen die fysiologische zoutoplossing kregen toegediend versterkte valproaatdiët *holepoking* vergeleken met controledieët ($P < 0,05$). GBR12909 induceerde een gering versterkt *holepoking* bij muizen na valproaatdiët vergeleken met controledieët ($P < 0,1$).

Er was een GBR12909-effect voor *spatial d* zonder interactie met valproaat. GBR12909 verlaagde *spatial d* bij zowel de muizen met controledieët als die met valproaatdiët ($P < 0,05$; figuur 2e).

Valproaat en dopaminetransporter-knockdown

Er was een interactie tussen genotype en valproaat voor transities ($P < 0,05$), maar niet voor centrumtrees. DAT-KD-muizen maakten meer transities en centrumtrees dan WT-muizen na zowel controle- als valproaatdiët ($P < 0,01$; figuur 3a-b). Valproaatdiët verlaagde echter het aantal transities bij DAT-KD-muizen vergeleken met DAT-KD-muizen op controledieët ($P < 0,05$). Valproaatdiët had geen invloed op transities bij de WT-muizen noch op centrumtrees bij de WT- en DAT-KD-muizen.

DAT-KD-muizen vertoonden meer *holepoking* dan WT-muizen na zowel controle- als valproaatdiët ($P < 0,05$; figuur 3c), maar een significant effect op *rearing* ontbrak (figuur 3d).

Er was een genotype-effect voor *spatial d*, waarbij DAT-KD-muizen in rechte lijnen bewogen dan WT-muizen ($P < 0,05$; figuur 3e), maar er was geen relatie met valproaat.

Beschouwing

We hebben van muismodellen met verminderd functionerende DAT de farmacologische voorspellende validiteit voor BS-manie geëvalueerd. Valproaat verminderde de hyperactiviteit in deze modellen maar had geen invloed op andere manie-achtige gedragskenmerken, zoals versterkte specifieke exploratie en meer lineaire bewegingen. De selectiviteit van de valproaat-effecten zou een weerspiegeling kunnen zijn van het feit dat valproaat niet elk aspect van BS beïnvloedt. Deze gegevens onderstrepen dus de noodzaak om bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor BS-manie meer te meten dan hyperactiviteit alleen [4].

Net als eerdere onderzoekers [7, 12, 23] vonden wij dat zowel DAT-KD-muizen als GBR12909-behandelde muizen in de BPM een gedragsprofiel vertoonden dat lijkt op dat van manische BS-patiënten [6]. De reden voor het gebruik van een dosis van 9 mg/kg GBR12909 kwam van andere bevindingen bij muizen, zoals GBR12909-geïnduceerde stijging van motorische impulsiviteit [24], verhoogde risicopreferentie [25] en verkorte reactietijd en verhoogde motivatie [26]. Muizen die waren behandeld met de specifieke DAT-remmer GBR12909 vertoonden verhoogde activiteit, versterkte specifieke exploratie en rechte bewegingspatronen. Een soortgelijk patroon werd waargenomen bij de DAT-KD-muizen.

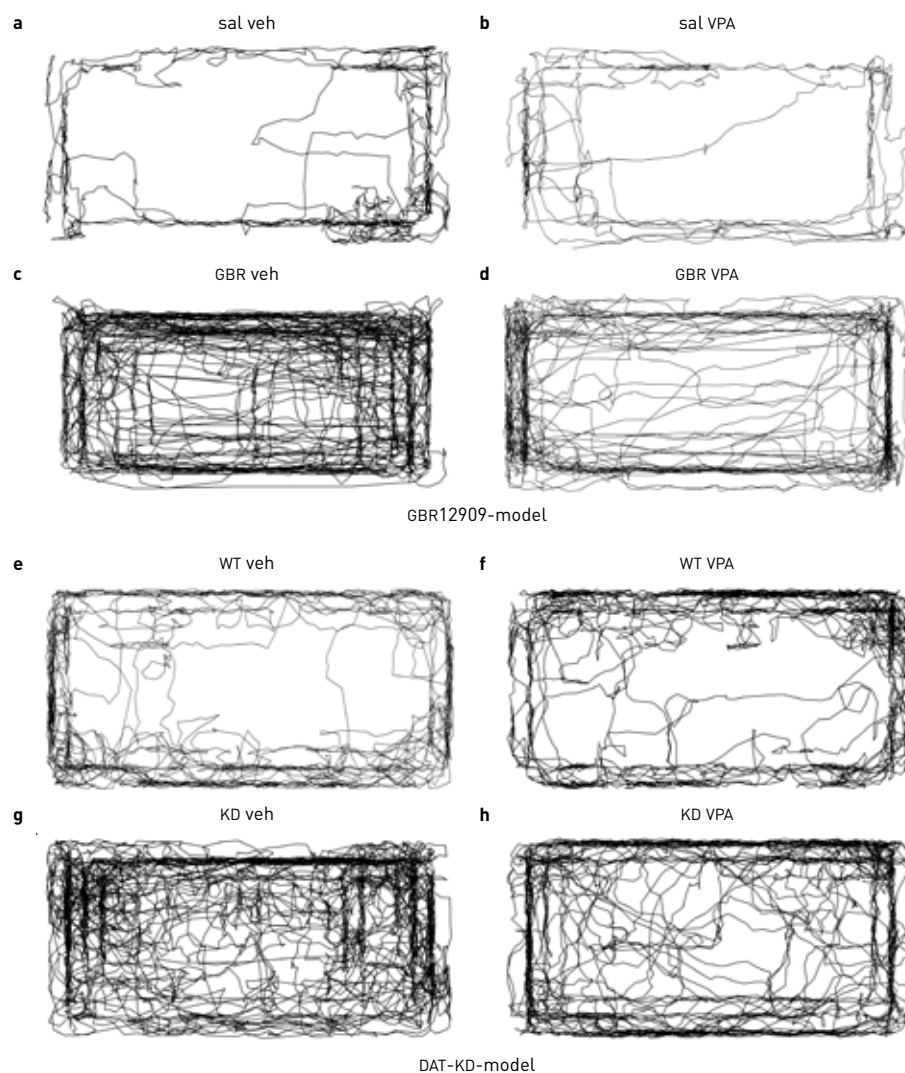
Na oriënterende studies waarin voedsel met 1,0 en 2,0% valproaat gedurende vier weken resulteerde in respec-

tievelijk laagtherapeutische (circa 50 mg/L) en hoogtherapeutische (circa 150 mg/L) serumconcentraties (figuur 1), werd voedsel met 1,5% valproaat gekozen voor het huidige onderzoek. Behandeling met 1,5% valproaat gedurende 28 dagen leidde tot optimale therapeutische concentraties voor de behandeling van BS-manie (60-80 mg/L) [2]. In beide DAT-modellen verminderde deze behandeling de hyperactiviteit en het aantal centrumtrees (figuren 4 en 5). Valproaat-geïnduceerde verbetering van het aantal centrumtrees was significant selectief bij GBR12909-behandelde muizen maar niet bij muizen die fysiologische zoutoplossing kregen, met bij de DAT-KD-muizen een groter visueel effect dan bij de WT-muizen, hoewel hier een primair effect van valproaat optrad. Verder versterkte valproaat in geringe mate *holepoking* bij de C57BL/6J-muizen, terwijl valproaat tot iets lagere *spatial-d*-waarden leidde bij de DAT-KD-muizen. Deze lichte variatie in effect zou betrekking kunnen hebben op steekproefgrootte of achtergrondverschillen.

Vergelijking van mens en dier

Longitudinale studies met valproaat in de humane BPM zouden rechtstreekse vergelijking met de huidige studies mogelijk maken. Na drie weken behandeling met verschillende medicijnen verminderden echter de verschillen in activiteit tussen BS-patiënten en gezonde proefpersonen, maar niet de verschillen in *spatial d* of objectinteracties [18], vergelijkbaar met de huidige bevindingen in beide DAT-modellen.

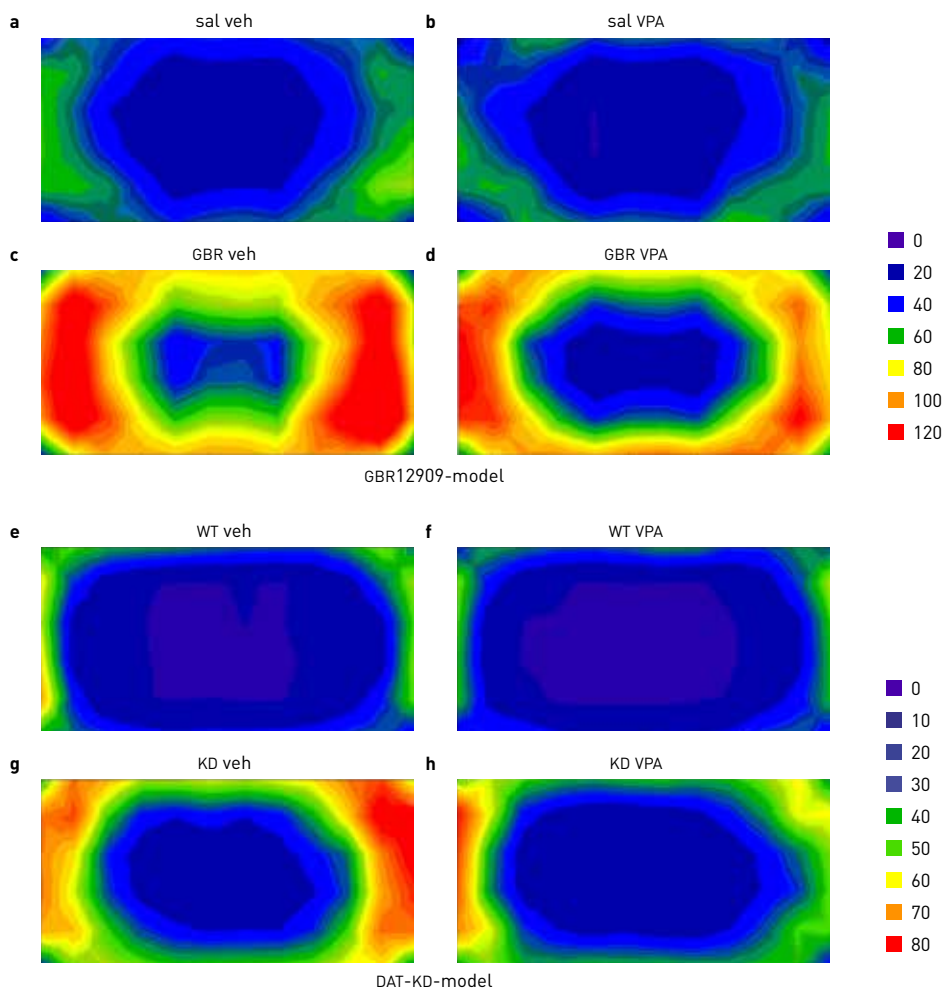
Directe vergelijking van behandel-effecten tussen mens en dier met vergelijkbare meetinstrumenten zijn zelden beschikbaar. Ondanks deze beperkingen is het anti-epileptische geneesmiddel valproaat frequent gebruikt om de voorspellende validiteit van diermodellen voor BS-manie te testen. Verschillende studies hebben waargenomen dat acute valproaatbehandeling de hyperactiviteit verminderde van dieren die waren behandeld met amfetamine [27, 28] of een combinatie van amfetamine en chloordiazepoxide [29]. Acute valproaatbehandeling voorkwam ook hyperactiviteit die was veroorzaakt door slaaponthouding bij muizen [30]. Het is belangrijk te melden dat acute valproaatbehandeling ook de basale activiteit kan verlagen van dieren die fysiologische zoutoplossing kregen [27], wat de interpretatie kan bemoeilijken van 'therapeutische' effecten als zijnde specifiek voor de manipulatie opgewekte hyperactiviteit. Acute valproaatbehandeling verminderde de hyperactiviteit van DAT-KD-muizen zonder de activiteit van WT-muizen te beïnvloeden [12], maar had geen invloed op GBR12909-geïnduceerde hyperactiviteit [31]. Dit suggereert dat de voorspellende validiteit van een muismodel voor BS-manie wellicht moet worden onderzocht met een chronische behandeling. Dit wordt ondersteund door de vereiste chronische toediening van een stemmingsstabilisator bij de behandeling van BS-manie, normaal minstens drie weken in klinische studies [32].

Figuur 4 Representatieve x-y-plots van twee modellen waarin de dopaminetransporter is geremd

DAT: dopaminetransporter; GBR: GBR12909; KD: knockdown; sal: fysiologische zoutoplossing; veh: controledieet; VPA: valproaatdieet; WT: wild-type. Plots a-d geven het GBR12909-model weer en plots e-h het DAT-KD-model; alle plots tonen representatieve gedragspatronen van muizen van elke studie. Valproaat had geen effect op de bewegingspatronen van muizen die fysiologische zoutoplossing kregen toegediend (a, b). Valproaat verminderde de GBR12909-geïnduceerde hyperactiviteit (c, d) maar had geen effect op specifieke exploratie of de bewegingsorganisatie. Valproaat had geen effect op de gedragspatronen van WT-muizen (e, f). Valproaat verminderde het hyperactieve gedragspatroon van DAT-KD-muizen (g, h) maar had geen effect op specifieke exploratie of de bewegingsorganisatie.

Wanneer chronische behandeling wordt toegepast in diermodellen om de kans op vals-positieve of vals-negatieve effecten te elimineren, zijn de activiteitsvermindende effecten minder present. Elf dagen behandeling met 1,2% valproaat in drinkwater verzwakte niet-significant de hyperactiviteit die was opgewekt met de dopamine- D_2/D_3 -receptoragonist quinpirol [33], wat mogelijk komt door laagtherapeutische valproaatbloedconcentraties (circa 50 mg/L). Ook normaliseerde chronische valproaatbehandeling het ‘manie-achtig’ gedrag in een

rattenmodel voor manie niet [34]. Desondanks normaliseerde chronische valproaatbehandeling de hyperactiviteit van transgene CN98-muizen [35] en verzwakten micro-injecties valproaat in de nucleus accumbens de amfetamine-geïnduceerde hyperactiviteit bij ratten [36]. Positieve diermodelgegevens zijn dus gevonden met chronische valproaatstudies, maar de gebruikte methodieken zijn divers en weinig studies hebben valproaatconcentraties onderzocht om te bepalen of therapeutische niveaus werden bereikt.

Figuur 5 Heat maps van twee modellen waarin de dopaminetransporter is geremd

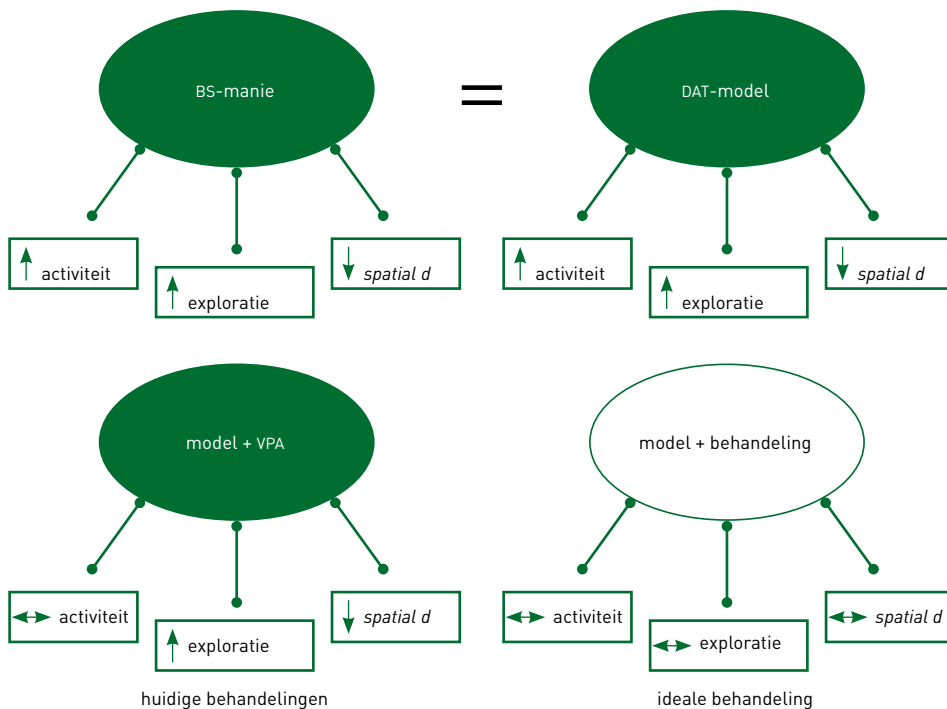
DAT: dopaminetransporter; GBR: GBR12909; KD: knockdown; sal: fysiologische zoutoplossing; veh: controledieet; VPA: valproaatdieet; WT: wild-type. *Heat maps* a-d geven het GBR12909-model weer en *heat maps* e-h het DAT-KD-model; alle *heat maps* tonen de gemiddelde groepgegevens. De schaal loopt van 0 tot 120 voor a-d en van 0 tot 80 voor e-h vanwege de hogere basisactiviteit van de muizen met een C57BL/6J-achtergrond. Valproaat had geen effect op de activiteit van muizen die fysiologische zoutoplossing kregen toegediend (a, b). Valproaatbehandeling verminderde de GBR12909-geïnduceerde hyperactiviteit (c, d). Valproaatbehandeling had geen effect op de activiteit van WT-muizen (e, f) maar verminderde het hyperactieve gedragspatroon van DAT-KD-muizen (g, h).

Naast de kenmerkende hyperactiviteit bij manische BS-patiënten zijn andere aspecten van abnormaal exploratief gedrag van BS-patiënten gekwantificeerd in de BPM [6]. Hoewel therapeutische valproaatconcentraties de hyperactiviteit in de huidige modellen verzwakten, bleven specifieke exploratie- en bewegingspatronen onaangedaan of ze verslechterden. Men zou kunnen speculeren dat de ineffectiviteit van valproaat op de specifieke exploratie verder gaat dan dit gedrag en gerelateerd is aan cognitieve beperkingen die momenteel ook onbehandeld blijven bij BS. *Holepoking*-gedrag bij muizen in de BPM, bijvoorbeeld, correleerde met risicopreferentie in een risicovoorkeurtest [23]. Bovendien correleerden versterkte objectinteracties

in de humane BPM met slechte prestaties in een andere frontaal gemedieerde taak [37]. Chronische valproaatbehandeling versterkte *holepoking* bij controlemuizen in de huidige studies. Dit effect lijkt op een menselijke BPM-studie waarin patiënten die valproaat kregen, significant meer objectinteracties vertoonden dan degenen die geen valproaat kregen [6].

Hoewel specifieke farmacologische studies dergelijke vergelijkingen tussen mens en dier zouden vereenvoudigen, bevestigen deze gegevens de behoefte aan therapieën die meerdere facetten van BS behandelen (figuur 6) [4]. Dienovereenkomstig zou een geneesmiddel dat de specifieke exploratie in de BPM vermindert, ook gunstige effecten

Figuur 6 Schematische weergave van de bruikbaarheid van een multivariate benadering voor de ontwikkeling van behandelingen voor manische bipolaire stoornis



BS: bipolaire stoornis; DAT: dopaminetransporter; KD: knockdown; VPA: valproaat; ↑ toename; ↓ afname; ↔ verbetering.

Linksboven de weergave van BS-patiënten die hyperactief zijn, meer specifieke exploratie vertonen en rechte bewegingspatronen door de ruimte maken dan gezonde personen. Beide modellen met verminderd functionerende dopaminetransporter (DAT-KD-muizen en met GBR12909 behandelde muizen) vertonen een exploratief patroon dat vergelijkbaar is met dat van BS-patiënten (rechtsboven). Linksonder zijn de resultaten van de huidige studie weergegeven, waarbij valproaat enkel de hyperactiviteit van deze modellen behandelde zonder andere factoren van abnormale exploratie te beïnvloeden. Met deze modellen kan dus een ideale behandeling (rechtsonder) geïdentificeerd worden die elk aspect van abnormale exploratie behandelt.

op cognitieve functies kunnen hebben. Modellen die zijn gebaseerd op verminderde DAT-werking verschaffen een robuuste en praktische methode om de effecten van nieuwe medicatie te onderzoeken.

Werkingsmechanisme van valproaat

De mechanismen waarmee valproaat zijn therapeutische effecten bij de mens uitoefent, zijn nog niet volledig bekend. Valproaat beïnvloedt meerdere processen, zoals glycogeen-synthasekinase-3 [38], GABA-neurotransmissie [39] en glutaminerge signalering via *N*-methyl-D-aspartaat [40]. Een van de biologische mechanismen waarmee valproaat het manie-achtig gedrag zou kunnen verminderen is via verhoging van DAT-genexpressie in de hersenen [41]. Belangrijk is dat deze valproaat-geïnduceerde toename in DAT-expressie bleef stijgen met de duur van de behandeling, wat de noodzaak van chronische behandeling benadrukt. Bovendien downreguleert valproaat D_2 -achtige receptorsignalering (D_2 , D_3 en D_4) [42], indicatief voor een dopaminerg mechanisme van valproaat. Toekomstige studies zouden op deze vermoedelijke mechanismen kunnen aangrijpen.

Zwakten en sterkten

Een van de beperkingen bij deze en andere studies naar de beoordeling van de farmacologische voorspellende validiteit van een diermodel voor BS-manie, is het gebruik van suboptimale therapieën om de modellen te valideren. Door echter exploratie met een multivariate benadering te kwantificeren, kunnen de effecten van een behandeling beoordeeld worden op verschillende aspecten van exploratief gedrag in plaats van enkel op hyperactiviteit. Toekomstige studies moeten de effecten beoordelen van andere chronische medicatie, zoals de stemmingstabylisator lithium, op het gedragsprofiel van DAT-KD-muizen en GBR12909-behandelde muizen. Bovendien verschaffen deze gegevens een specifieke toetsbare hypothese voor longitudinaal medicatieonderzoek bij de mens in de BPM. Dat wil zeggen: valproaatbehandeling voor manie zal hyperactiviteit verminderen vergeleken met medicatievrije patiënten, maar zal de specifieke exploratie- en gedragspatronen niet beïnvloeden.

Conclusie

Concluderend is manie-achtig gedrag van muizen met

verminderd functionele DAT gedeeltelijk verholpen door een chronische behandeling met valproaat, wat de klinische situatie nabootst waarin BS-behandeling niet alle symptomen aanpakt. De hier gepresenteerde gegevens verschaften voorspellende validiteit dat selectieve DAT-remming het modelleren van BS-manie-achtig gedrag mogelijk maakt, hoewel expliciete humane medicatiestudies dit specifiekere zouden kunnen ondersteunen. Het DAT-model kan worden gebruikt voor screening van betere medicatie die het totale manie-achtige gedragsprofiel behandelt, inclusief de cognitieve disfunctie die is geassocieerd met manie.

We zijn dank verschuldigd aan Richard Sharp, Mahalah Buell en dr. Berend Olivier. Dank ook aan dr. Xiaoxi Zhuang voor het leveren van de originele heterozygote DAT-fokkers. Deze studie is mogelijk gemaakt door subsidies van de National Institutes of Health en de Veteran's Administration. Deze financiers waren niet inhoudelijk betrokken bij de uitvoering van de studie.

Literatuur

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4e ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 mrt;68(3):241-51.
- Gould TD, Einat H. Animal models of bipolar disorder and mood stabilizer efficacy: a critical need for improvement. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(6):825-31.
- Young JW, Henry BL, Geyer MA. Predictive animal models of mania: hits, misses and future directions. *Br J Pharmacol*. 2011 okt;164(4):1263-84.
- Perry W, Minassian A, Paulus MP, et al. A reverse-translational study of dysfunctional exploration in psychiatric disorders: from mice to men. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 okt;66(10):1072-80.
- Young JW, Goey AK, Minassian A, Perry W, Paulus MP, Geyer MA. GBR 12909 administration as a mouse model of bipolar disorder mania: mimicking quantitative assessment of manic behavior. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 feb;208(3):443-54.
- Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, Kelsoe JR. Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples. *Mol Psychiatry*. 2006 feb;11(2):125-33.
- Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, et al. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011 jul;36(8):1644-55.
- Horschitz S, Hummerich R, Lau T, Rietschel M, Schloss P. A dopamine transporter mutation associated with bipolar affective disorder causes inhibition of transporter cell surface expression. *Mol Psychiatry*. 2005 dec;10(12):1104-9.
- Anand A, Barkay G, Dziedzic M, et al. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011 jun;13(4):406-13.
- Ralph-Williams RJ, Paulus MP, Zhuang X, Hen R, Geyer MA. Valproate attenuates hyperactive and perseverative behaviors in mutant mice with a dysregulated dopamine system. *Biol Psychiatry*. 2003 feb 15;53(4):352-9.
- Young JW, Goey AK, Minassian A, Perry W, Paulus MP, Geyer MA. The mania-like exploratory profile in genetic dopamine transporter mouse models is diminished in a familiar environment and reinstated by subthreshold psychostimulant administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 jul;96(1):7-15.
- Sylvia LG, Alloy LB, Hafner JA, Gauger MC, Verdon K, Abramson LY. Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders: a prospective study. *Behav Ther*. 2009 jun;40(2):131-41.
- Wingo AP, Ghaemi SN. Frequency of stimulant treatment and of stimulant-associated mania/hypomania in bipolar disorder patients. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41(4):37-47.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994 mrt 23-30;271(12):918-24.
- Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*. 2010 jun;12(4):351-63.
- Minassian A, Henry BL, Young JW, Masten V, Geyer MA, Perry W. Repeated assessment of exploration and novelty seeking in the human behavioral pattern monitor in bipolar disorder patients and healthy individuals. *PLoS One*. 2011;6(8):e24185.
- Harrison-Read PE. Models of mania and antimanic drug actions: progressing the endophenotype approach. *J Psychopharmacol*. 2009 mei;23(3):334-7.
- Risbrough VB, Masten VL, Caldwell S, Paulus MP, Low MJ, Geyer MA. Differential contributions of dopamine D1, D2, and D3 receptors to MDMA-induced effects on locomotor behavior patterns in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006 nov;31(11):2349-58.
- Geyer MA, Russo PV, Masten VL. Multivariate assessment of locomotor behavior: pharmacological and behavioral analyses. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986 jul;25(1):277-88.
- Paulus MP, Geyer MA. A temporal and spatial scaling hypothesis for the behavioral effects of psychostimulants. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(1):6-16.
- Young JW, van Enkhuizen J, Winstanley CA, Geyer MA. Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: further support for a mouse model of mania. *J Psychopharmacol*. 2011 jul;25(7):934-43.
- Loos M, Staal J, Schoffelmeer AN, Smit AB, Spijker S, Pattij T. Inhibitory control and response latency differences between C57BL/6J and DBA/2J mice in a Go/No-Go and 5-choice serial reaction time task and strain-specific responsivity to amphetamine. *Behav Brain Res*. 2010 dec 25;214(2):216-24.
- van Enkhuizen J, Geyer MA, Young JW. Differential effects of dopamine transporter inhibitors in the rodent Iowa gambling task: relevance to mania. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 feb;225(3):661-74.
- Young JW, Geyer MA. Action of modafinil – increased motivation via the dopamine transporter inhibition and D1 receptors? *Biol Psychiatry*. 2010 apr 15;67(8):784-7.

- 27 Dencker D, Husum H. Antimanic efficacy of retigabine in a proposed mouse model of bipolar disorder. *Behav Brain Res.* 2010 feb 11;207(1):78-83.
- 28 Kalinichev M, Dawson LA. Evidence for antimanic efficacy of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitors in a strain-specific model of acute mania. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 sep;14(8):1051-67.
- 29 Kozikowski AP, Gaisina IN, Yuan H, et al. Structure-based design leads to the identification of lithium mimetics that block mania-like effects in rodents. possible new GSK-3beta therapies for bipolar disorders. *J Am Chem Soc.* 2007 jul 4;129(26):8328-32.
- 30 Le-Niculescu H, McFarland MJ, Ogden CA, et al. Phenomic, convergent functional genomic, and biomarker studies in a stress-reactive genetic animal model of bipolar disorder and co-morbid alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 mrt 5;147B(2):134-66.
- 31 Douma TN, Kolarz A, Postma Y, Olivier B, Groenink L. The amphetamine-chlordiazepoxide mixture, a pharmacological screen for mood stabilizers, does not enhance amphetamine-induced disruption of prepulse inhibition. *Behav Brain Res.* 2011 nov 20;225(1):377-81.
- 32 Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2011 okt 8;378(9799):1306-15.
- 33 Shalubina A, Einat H, Szechtman H, Shimon H, Belmaker RH. Preliminary evaluation of oral anticonvulsant treatment in the quinpirole model of bipolar disorder. *J Neural Transm.* 2002 mrt;109(3):433-40.
- 34 D'Aquila PS, Panin F, Serra G. Chronic valproate fails to prevent imipramine-induced behavioural sensitization to the dopamine D2-like receptor agonist quinpirole. *Eur J Pharmacol.* 2006 mrt 27;535(1-3):208-11.
- 35 Herzog CJ, Miot S, Mansuy IM, Giros B, Tzavara ET. Chronic valproate normalizes behavior in mice overexpressing calcineurin. *Eur J Pharmacol.* 2008 feb 2;580(1-2):153-60.
- 36 Kim WY, Kim S, Kim JH. Chronic microinjection of valproic acid into the nucleus accumbens attenuates amphetamine-induced locomotor activity. *Neurosci Lett.* 2008 feb 13;432(1):54-7.
- 37 Henry BL, Minassian A, van Rhenen M, et al. Effect of methamphetamine dependence on inhibitory deficits in a novel human open-field paradigm. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 jun;215(4):697-707.
- 38 Sutton LP, Rushlow WJ. The effects of neuropsychiatric drugs on glycogen synthase kinase-3 signaling. *Neuroscience.* 2011 dec 29;199:116-24.
- 39 Guidotti A, Auta J, Chen Y, et al. Epigenetic GABAergic targets in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology.* 2011 jun;60(7-8):1007-16.
- 40 Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev.* 2009 okt;61(2):185-209.
- 41 Wang J, Michelhaugh SK, Bannon MJ. Valproate robustly increases Sp transcription factor-mediated expression of the dopamine transporter gene within dopamine cells. *Eur J Neurosci.* 2007 apr;25(7):1982-6.
- 42 Ramadan E, Basselin M, Taha AY, et al. Chronic valproate treatment blocks D2-like receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid in rats. *Neuropharmacology.* 2011 dec;61(8):1256-64.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1520

Gebruik van orale antidiabetica bij kinderen en adolescenten

André Wieringa

Terwijl de prevalentie van diabetes mellitus type 2 (DM2) snel toeneemt in alle leeftijdscategorieën – met grote impact op de gezondheidszorg – zijn er maar weinig gegevens over incidentie en prevalentie van het gebruik van orale antidiabetica (OAD's) onder kinderen en adolescenten, ondanks hun belang voor de behandeling van DM2 bij deze groep.

In een populatie-gebaseerde cohortstudie werden in Nederland, met behulp van de PHARMO database, alle patiënten jonger dan 20 jaar met ten minste één OAD-uitgifte geïdentificeerd. Leeftijdsgecorrigeerde en leeftijdsspecifieke incidentie werden berekend voor de perioden van 1998-2011 respectievelijk 1999-2011. Bij een klein deel van de gegevens was het mogelijk indicaties te achterhalen door koppeling met een voorschrijverdatabase (OPD-GP). Trends in de tijd werden geanalyseerd door gebruik te maken van Joinpoint-software.

In 2011 waren de totale leeftijdsgecorrigeerde incidentie en prevalentie van aantallen OAD-gebruikers

20,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 19,2-22,1) per 100.000 persoonjaren respectievelijk 53,8 (BI95 51,5-56,1) per 100.000 personen. De incidentie van OAD-gebruikers onder kinderen en adolescenten nam van 1998 tot 2011 toe met gemiddeld 19% per jaar. De grootste stijging in incidentie en prevalentie deed zich voor in de oudere leeftijdscategorieën (10-14 en 14-19 jaar) en bij vrouwen. Metformine is het meest nieuw voorgeschreven OAD. De OAD's werden niet alleen voorgeschreven voor DM2, maar ook voor DM1 en obesitas (off label).

Verder onderzoek is nodig om het voorschrijfgedrag te analyseren en een optimale behandeling te vinden voor kinderen en adolescenten met obesitas en DM.

- Fazeli Farsani S, Souverein PC, Overbeek JA, van der Vorst MM, Knibbe CA, Herings RM, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK. Long term trends in oral antidiabetic drug use among children and adolescents in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Feb 12. [online prepublicatie]

Wieringa A. Gebruik van orale antidiabetica bij kinderen en adolescenten. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1520.