

Bipolaire stoornissen

Wittestofafwijkingen in de hersenen bij bipolaire stoornis

De microstructuur van oppervlakkig gelegen witte stof is bij patiënten met een bipolaire stoornis op sommige plekken verstoord. Dat schrijven Ji en collega's in *Schizophrenia Bulletin*, op basis van onderzoek dat gestaafd is met diffusietensorbeeldvorming.

Witte stof, de uitlopers van zenuwcellen, verbindt verschillende hersengebieden. Diffusietensorbeeldvorming (DTI) is een vorm van MRI, waarbij gekeken wordt naar de voorkeursrichting van waterbeweging. Hoe sterk die waterbeweging is, is onder meer uit te drukken met fractionele anisotropie (FA). Een afwijkende waarde duidt op een verminderde diffusiviteit en is daarmee een maat voor de dichtheid van de witte stof.

Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat zowel de dieper als oppervlakkiger gelegen witte stof er bij mensen met schizofrenie en/of een bipolaire stoornis op sommige plekken anders uitziet dan bij controlegroepen. Veel van dergelijk onderzoek is postmortaal uitgevoerd.

Ji en collega's gebruikten de DTI-techniek om de microstructuur van de oppervlakkig gelegen witte stof in kaart te brengen bij levende patiënten. Vanwege het vermoeden van een gedeelde neurofysiologische achtergrond tussen beide stoornissen, scanden ze zowel een groep patiënten met schizofrenie (n = 31) als een groep patiënten met bipolaire stoornis (n = 32). Van hen hadden er 19 in het verleden ook tekenen van psychotische kwetsbaarheid vertoond. De controlegroep bestond uit 54 mensen.

Van de 100 verbindingen tussen verschillende gyri die volgens de gebruikte hersenatlas te onderscheiden en te labelen waren, konden de onderzoekers er 65 succesvol reconstrueren in alle drie de patiëntengroepen.

Tussen de drie groepen bleek de FA voor 17 van de 65 verbindingen, gelegen in de frontale, pariëtale en temporale gebieden, significant te verschillen. Ten opzichte van de controlegroep was de FA bij patiënten met schizofrenie voor 13 bundelvezels verminderd. Ook bij de patiënten met een bipolaire stoornis ging het om 13, grotendeels overlap-pende, bundelvezels die afwijkingen vertoonden.

Omdat het om crosssectioneel onderzoek gaat, is niet vast te stellen hoe het ontstaan van de afwijkingen zich verhoudt tot het ontstaan en beloop van de ziekte.

Het chronisch gebruik van antipsychotica is een mogelijke confounder. Toch denken de onderzoekers dat de resultaten niet enkel het effect van medicatie zijn, omdat verstoringen ook te zien zijn bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten.

Hoewel FA-afwijkingen op uiteenlopende manieren te interpreteren zijn, stellen de onderzoekers dat deze twee ziektebeelden niet alleen klinische, maar ook pathologische, overlap hebben. Beter begrip over het samenspel van anatomie en functie zal op termijn moeten uitwijzen of deze kennis ook kan bijdragen aan nieuwe behandelroutes.

LITERATUUR

- Ji E, Guevara P, Guevara M, Grigis A, Labra N, Sarrazin S, e.a. Increased and decreased superficial white matter structural connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2019; 45: 1367-78.

Associatie tussen bipolariteit en immuunrespons bij cytomegalovirus en toxoplasma?

Antistoffen die duiden op een doorgemaakte cytomegalovirusinfectie lijken in hogere mate aanwezig bij patiënten met een bipolaire stoornis dan bij mensen zonder bipolaire stoornis. Antistoffen die duiden op een doorgemaakte *Toxoplasma gondii*-infectie zijn dat juist in lagere mate. Over dit statistische verband publiceren Frye en collega's in *JAMA Psychiatry*.

Met name de toxoplasma-bevinding is opvallend, omdat deze de bevindingen van eerdere studies weerspreekt. Daaruit kwam juist een associatie met verhoogde IgG-waarden voor *T. gondii* naar voren.

Er is weinig duidelijkheid over de eventuele relatie tussen bipolaire stoornis en infectieuze agentia met de bijbehorende immuunrespons. De onderzoekers keken daarom in bloedmonsters van 1207 patiënten met verschillende subtypen van een bipolaire stoornis of zij verhelderende patronen konden ontdekken in de immuunrespons tegen drie veelvoorkomende ziekteverwekkers: het cytomegalovirus (CMV), het mazelenvirus en de schimmel *T. gondii*. De bloedmonsters waren afkomstig uit verschillende Amerikaanse biobanken. Ook keken ze naar de waarden van het specifieke ontstekingswit CRP.

De bevindingen bij patiënten werden vergeleken met die in bloedmonsters van 745 mensen zonder bipolaire stoornis en/of schizofrenie. Verhoogde IgG-waarde voor CMV kwam iets vaker voor in de patiënten- dan in de controlegroep (OR: 1,24; 95%-BI: 1,02-1,51). Wat betreft de *T. gondii*-respons kwam juist een verlaagde IgG-waarde iets vaker voor (OR: 0,69; 95%-BI: 0,51-0,93). Ook de kans op een combinatie van die beide situaties was verhoogd in de patiëntenpopulatie (OR 1,33; 95%-BI: 1,09-1,62). Daarbij moet aangemerkt worden dat verschillende vormen van bias, zoals door multiële tests, die resultaten vertekend kunnen hebben.

De onderzoekers vonden geen associatie tussen bipolariteit en een verhoogd CRP. Een grote meta-analyse uit 2016 (27 studies, ruim 2000 patiënten met een bipolaire stoornis en controlegroepen met ruim 80.000 personen) liet onder de streep wel een associatie zien. Een mogelijke verklaring voor dat verschil is dat in de meta-analyse niet gecorrigeerd werd voor rookgedrag. Bij rokers wordt vaker een hoog CRP gezien.

De auteurs concluderen dat hun resultaten gezien moeten worden in het licht van het verder ontwarren van de verschillende typen risicofactoren die bijdragen aan het ontstaan van bipolaire stoornissen. Naast genetische en omgevingsfactoren zien ze daar ook een mogelijke plek voor immunologische processen.

LITERATUUR

- Frye MA, Coombes BJ, McElroy SL, Jones-Brando L, Bond DJ, Veldic M, e.a. Association of cytomegalovirus and Toxoplasma gondii antibody titers with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019; doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2499.

Pijnstiller vergroot behandelingsucces therapieresistente bipolaire depressie

Het toevoegen van de pijnstiller celecoxib aan de behandeling van een therapieresistente depressie bij een bipolaire stoornis vergroot de kans op het bereiken van remissie van de klachten. Dat schrijven Halaris en collega's in *Journal of Affective Disorders*.

De onderzoekers voerden een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek uit bij patiënten met een therapieresistente depressie bij een bipolaire stoornis type 1 of 2. Aan de definitie van therapieresistente bipolaire depressie was voldaan als het niet lukte om remissie te bereiken na 8 weken ten minste 2 verschillende monotherapieën of een combinatie therapie te hebben geprobeerd.

De ene groep (22 patiënten) kreeg een combinatie therapie van een antidepressivum (escitalopram) en een stemmingsstabilisator. De andere groep (27 patiënten) kreeg daarbij celecoxib, een COX-2-remmer. Omdat COX-2-remmers de bloedwaarde van lithium kunnen verhogen, gebruikten alle patiënten gedurende de hele studie een andere stemmingsstabilisator dan lithium. De gebruikte comedicaatie en de variabiliteit hiervan gelden als mogelijke confounders van de studieresultaten.

Na 8 weken behandeling, het einde van de studie, bleek 78% in de celecoxibgroep versus 45% in de placebogroep te reageren op de behandeling. 'Reageren op de behandeling' hield in dat er minimaal 50% verbetering op de Hamilton-depressielijst (HAM-D) was, ten opzichte van het begin van de studie. Bij 63% in de celecoxibgroep tegenover 10% in de placebogroep, was er na 8 weken sprake van remissie, een score van 7 of minder op de HAM-D. Verschillen tussen beide groepen werden al na één week behandeling gezien. Overigens rapporteerde de celecoxibgroep ook een aanzienlijke afname van angstklachten.

De onderzoekers zien klinische mogelijkheden op basis van hun bevindingen, maar stellen ook dat replicatie van hun studieresultaten in een grotere onderzoekspopulatie gewenst is.

LITERATUUR

- Halaris A, Cantos A, Johnson K, Hakimi M, Sinacore J. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: A randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2019; 261: 145-52.

Bipolaire stoornis en laag IQ op kinderleeftijd geassocieerd met suïcidaliteit

Een laag IQ bij kinderen die naar vermoeden een bipolaire stoornis hebben, lijkt geassocieerd met een hoger risico op een suïcidepoging. Dat schrijven Braziliaanse onderzoekers in *Journal of Affective Disorders*.

Eerder onderzoek liet een dergelijke associatie niet zien bij volwassenen. Francisco en collega's gingen bij 63 kinderen (jonger dan 18 jaar, gemiddeld 13 jaar) met een bipolaire stoornis als voorlopige diagnose na of het vaker voorkomen van suïcidaliteit geassocieerd was met een laag IQ.

11 van de 63 kinderen hadden in het verleden een suïcidepoging gedaan. Hun IQ bleek significant verlaagd ten opzichte van de patiënten die geen suïcidepoging had gedaan (82,72; SD: 18,70 versus 101,0; SD: 14,36; $p = 0,009$). Het is de eerste studie die deze associatie laat zien. Terzijde zij hierover opgemerkt dat in de Nederlandse situatie de diagnose bipolaire stoornis bij kinderen van rond de 13 niet vaak gesteld wordt en de vraag opkomt wat er met hen precies aan de hand is. Desondanks is het wellicht raadzaam om, zoals de onderzoekers ook stellen, bij het inschatten van het risico op een suïcidepoging een laag IQ als risicofactor in het achterhoofd te houden.

LITERATUUR

- Francisco AP, Motta GLCL, Zortea F, Mugnol FE, Acosta J, Kohmann AM et al. Lower estimated intelligence quotient is associated with suicide attempts in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2019; 261: 103-9.

Intraveneus valproïnezuur als alternatief voor pillen bij acute manie?

Voor patiënten met een acute manische periode bij een bipolaire stoornis type 1 is intraveneus valproïnezuur mogelijk een veilige en effectieve behandelmethode. Dat concluderen Fontana en collega's in *Journal of Affective Disorders*, op basis van een beschrijvende review.

De onderzoekers includeerden 13 studies in hun review; ze voerden geen meta-analyse uit. Daarvan waren er 9 case-reports, met een maximum van 5 patiënten. De andere 4 waren klinische, vergelijkende studies. Op een na, lieten de case-reports gunstige resultaten zien na toediening van intraveneus valproïnezuur, bijvoorbeeld bij patiënten die niet reageerden op oraal valproïnezuur of andere vormen van monotherapie.

Uit de vergelijkende studies bleek een goed, maar geen superieur effect van intraveneuze toediening van valproïnezuur ten opzichte van orale inname. De vergelijkende studies waren niet dubbelblind gerandomiseerd, en ook hier waren de onderzoekspopulaties relatief klein (< 50 deelnemers).

Hoewel uit grotere, dubbelblind gerandomiseerde studies zou moeten blijken of intraveneus valproïnezuur in de richtlijnen daadwerkelijk een plek verdient, signaleren de onderzoekers dat er mogelijk hoopvolle toepassingen in het verschiet liggen, mede dankzij de snelheid waarmee intraveneus valproïnezuur een therapeutisch effect bereikt.

LITERATUUR

- Fontana A, Mandolinia GM, Delvecchio G, Bressia, Soares JC, Brambilla P. Intravenous valproate in the treatment of acute manic episode in bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2019; 260: 738-43.

Heeft u suggesties?

Bent u bijvoorbeeld zelf een artikel tegengekomen dat u graag onder de aandacht van uw collega-psychiaters zou willen brengen? Dan nodigen we u van harte uit het ons te laten weten via info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl.