

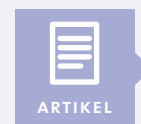
Diagnostiek van uni- versus bipolaire stoornissen middels neuro-imaging¹

M.M. RIVE, H.G. RUHÉ, D.J. VELTMAN, A.H. SCHENE

- ACHTERGROND** Klinisch kan het lastig zijn om te bepalen of een depressie optreedt in het kader van een uni- of bipolaire stoornis. Bij diagnostische twijfel zou aanvullend onderzoek op basis van biomarkers uitkomst kunnen bieden. In dit artikel worden studies uit het proefschrift 'Bipolar or unipolar? A brain teasing question' besproken, waarin onderzocht werd in hoeverre neuro-imaging hieraan kan bijdragen.
- DOEL** Onderzoeken in hoeverre het mogelijk is om met beeldvorming van de hersenen (neuro-imaging) onderscheid te maken tussen uni- en bipolaire stoornissen.
- METHODE** Met magnetic resonance imaging (MRI) werden bij medicatievrije deelnemers met een uni- en bipolaire stoornis en controlepersonen zonder een dergelijke stoornis het functioneren en de anatomische structuur van de hersenen onderzocht.
- RESULTATEN** De studies wezen uit dat patiënten met een uni- en bipolaire stoornis verschillen wat betreft het functioneren en de structuur van de hersenen. De aard van de verschillen hing samen met de actuele stemmingstoestand. Ook kon op individueel niveau de diagnose voorspeld worden. Echter, deze bevindingen zijn gezien hun heterogeniteit en beperkingen inherent aan MRI-onderzoek nog niet zonder meer te vertalen naar de klinische praktijk.
- CONCLUSIE** Beeldvorming van de hersenen lijkt een veelbelovende techniek om instrumenten te ontwikkelen voor aanvullend onderzoek ter differentiatie van uni- en bipolaire stoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 471-480

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, differentiaaldiagnostiek, neuro-imaging, unipolaire depressieve stoornis



Bipolaire stoornissen (*bipolar disorder*; BD) en unipolaire depressieve stoornissen (*major depressive disorder*; MDD) zijn recidiverende, chronische en invaliderende aandoeningen. Hoewel het criterium van het al of niet hebben door- gemaakt van een (hypo)manie voor het stellen van de diagnose BD versus MDD helder lijkt, is het in de klinische praktijk vaak niet zo duidelijk. BD begint namelijk vaak met voornamelijk depressieve episode(s); daarnaast blijven vooral hypomane, maar soms ook manische episodes regelmatig onopgemerkt of worden ze niet vermeld. Het onterecht classificeren van BD als MDD kan grote nadelige gevolgen hebben. Zo is inadequate farmacologische behandeling geassocieerd met een verhoogde kans op recidivering, non-respons, langere ziekteduur en de moge-

lijke inductie van een (hypo)manie (Ghaemi e.a. 2004). De klinische kenmerken van MDD en BD zijn al vaak vergeleken in een poging om tussen beide aandoeningen te differentiëren (Goodwin e.a. 2008). Bepaalde kenmerken zijn meer geassocieerd met onderliggende bipolariteit, bijvoorbeeld kenmerken van de depressieve episode (zoals atypische of psychotische symptomen), ziektebeloop (vroeg beginleeftijd, een voorgeschiedenis van meerdere depressieve episoden) en familieanamnese (positief voor BD). Echter, doordat screening op deze kenmerken zeer sensitief is, zal een deel van de BD-diagnoses fout-positief zijn. Er is dus behoefte aan aanvullende diagnostische instrumenten om de diagnostische zekerheid te verhogen als er een verhoogde kans op bipolariteit bestaat. Immers, als we

in een vroeg stadium zeker weten of iemand een uni- of bipolaire stoornis heeft, kunnen we de kans op verkeerde behandeling met alle nadelige gevolgen zo klein mogelijk maken. Voor de ontwikkeling van dergelijke instrumenten zouden biomarkers specifiek voor MDD ofwel BD van nut kunnen zijn.

Op zoek naar dergelijke biomarkers is inmiddels veelvuldig onderzoek gedaan naar hersenstructuur en -functie bij patiënten met MDD en BD, onder andere middels structurele respectievelijk functionele MRI. Meta-analyses bevestigen het bestaan van verschillen. Echter, de meeste studies betroffen aparte vergelijkingen van patiënten met MDD respectievelijk BD met gezonde controlepersonen, in plaats van directe vergelijkingen tussen MDD en BD. Daarbij komt dat er een grote verscheidenheid aan methoden is gebruikt. Bevindingen zijn mede daardoor zeer heterogeen.

Er zijn meer methodologische factoren die de interpretatie en integratie van eerdere bevindingen bemoeilijken. Ten eerste zijn in de meeste MDD-studies vooral proefpersonen met een depressie onderzocht, terwijl in BD-studies ook vaak proefpersonen met een euthyme en/of hypomane/manische episode zijn geïnccludeerd. Ten tweede was tot op heden in de meeste studies medicatiegebruik toegestaan, wat de resultaten vertekend kan hebben. Ten derde is het onbekend in welke mate proefpersonen in eerdere MDD-studies een onderliggende bipolaire kwetsbaarheid hadden. Eén van de sterkste voorspellers voor bipolariteit, een positieve familieanamnese voor BD (Goodwin e.a. 2008), wordt bijvoorbeeld meestal niet uitgesloten. Ten slotte gaat het bij de resultaten van klassieke analysemethoden, die in de meeste eerdere studies gebruikt zijn, om groepsverschillen; deze zijn voor de individuele patiënt en in de klinische praktijk niet direct bruikbaar.

De laatste jaren is er ook in psychiatrisch onderzoek in toenemende mate belangstelling voor *machine learning* of multivariate patroonanalyse (MVPA), die wel voorspellingen op individueel niveau mogelijk maakt (Wolfers e.a. 2015). Eerdere classificatiestudies naar MDD versus BD zijn veelbelovend; echter, ook hier geldt dat voornamelijk deelnemers met een depressie met medicatie zijn onderzocht.

Opzet van het proefschrift

Het doel van de studies uit het proefschrift 'Bipolar or unipolar? A brain teasing question' (Rive 2017) was te onderzoeken in hoeverre MDD en BD te onderscheiden zijn met neuro-imagingtechnieken, waarbij we een aantal van de genoemde methodologische problemen wilden overnemen. We maakten een directe vergelijking tussen medicatievrije patiënten met MDD en BD (BD-I en BD-II). We onderzochten zowel patiënten met een actuele depressie

AUTEURS

MARIA M. RIVE, arts in opleiding tot psychiater, afd.

Psychiatrie, AMC/UvA, Amsterdam en Triverson (kinder- en jeugdpsychiatrie), Alkmaar.

HENRICUS G. RUHÉ, psychiater, afd. Psychiatrie, AMC/UvA, Amsterdam, afd. Psychiatrie, Radboudumc, en Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud Universiteit, Nijmegen.

DICK J. VELTMAN, hoogleraar Neuro-imaging van psychiatrische ziekten, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie en Neurowetenschappen, VU medisch centrum, Amsterdam.

AART H. SCHENE, hoogleraar Psychiatrie, afd. Psychiatrie, Radboudumc, en Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud Universiteit, Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. M.M. Rive, AMC, UvA, PA3-221, afd. Stemningsstoornissen, Psychiatrie, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam.

E-mail: m.m.rive@amc.uva.nl / m.m.rive@xs4all.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

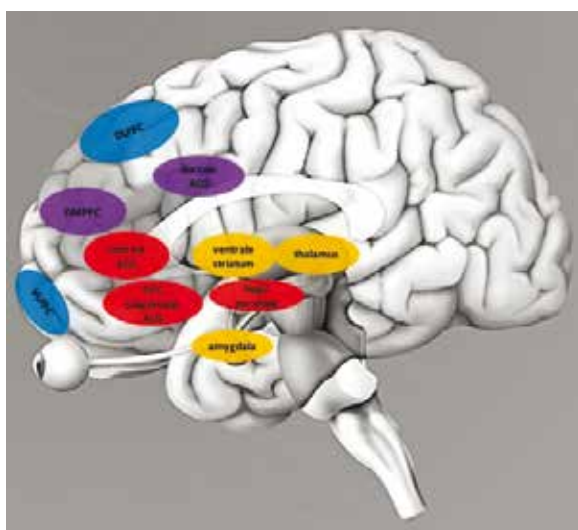
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-1-2018.

als patiënten in remissie, omdat dit de twee stadia zijn waarin differentiatie lastig kan zijn.

Om te voorkomen dat er proefpersonen met latente BD in de MDD-groep geïnccludeerd zouden worden, werden patiënten met MDD en eerdere hypomane of manische ontremming in reactie op een antidepressivum of met een eerste graads familielid met BD geëxcludeerd. Verder was een ziekte duur van minstens 5 jaar vereist, gezien het relatief hoge risico op conversie van MDD naar BD in de eerste 4-5 jaar na de eerste depressie (Goodwin & Jamison 2007). Om heterogeniteit te verminderen, includeerden we alleen proefpersonen met recidiverende MDD en BD zonder een comorbide as I-stoornis (met uitzondering van angstklachten/-stoornissen). Uiteindelijk includeerden wij 37 gezonde controlepersonen, 46 proefpersonen met MDD (24 in remissie, 22 met een actuele depressie) en 36 proefpersonen met BD (26 in remissie, 10 met een actuele depressie).

We onderzochten onder andere emotieregulatie (review en empirische studie), planning en hersenstructuur (empirische studies), waarbij we zowel klassieke univariate analyses (om groepsverschillen vast te stellen) als MVPA (om de mogelijkheid tot individuele classificatie te onderzoeken) toepasten.

FIGUUR 1 Emotieregulatiemodel van Phillips e.a. (2008; figuur aangepast naar Phillips e.a. 2008 en Rive e.a. 2013)



De amygdala, het ventrale striatum en de thalamus zijn betrokken bij het herkennen van een stimulus als emotioneel van belang en emotionele oriëntatie; de rostrale gyrus cinguli anterior (ACG), orbitofrontale cortex (OFC)/subgenuale ACG en hippocampus/parahippocampus bij automatische emotieregulatie; de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en ventrolaterale PFC (VLPFC) bij willekeurige emotieregulatie; de dorsomediale PFC (DMPFC) en dorsale ACG bij zowel automatische als willekeurige emotieregulatie. Het mediale prefrontale corticale systeem (OFC, subgenuale en rostrale ACG, (para)hippocampus en DMPC) vormt een *feedforward pathway*; het laterale corticale systeem (DLPFC en VLPFC) een *feedback pathway*.

Emotieregulatie

Disregulatie van emoties wordt beschouwd als een hoofdenkenmerk van stemmingsstoornissen. Gedragmatig neurocognitief onderzoek suggereert dat depressie interfereert met willekeurige (bewuste) processen, dus regulatie in een stadium waarin emotionele stimuli de aandacht al getrokken hebben, maar slechts minimaal met onwillekeurige (automatische) processen (Gotlib & Joormann 2010). Voor het onderzoeken van deze regulatieprocessen biedt het neuronale model van emotieregulatie van Phillips e.a. (2008; **FIGUUR 1**) een raamwerk.

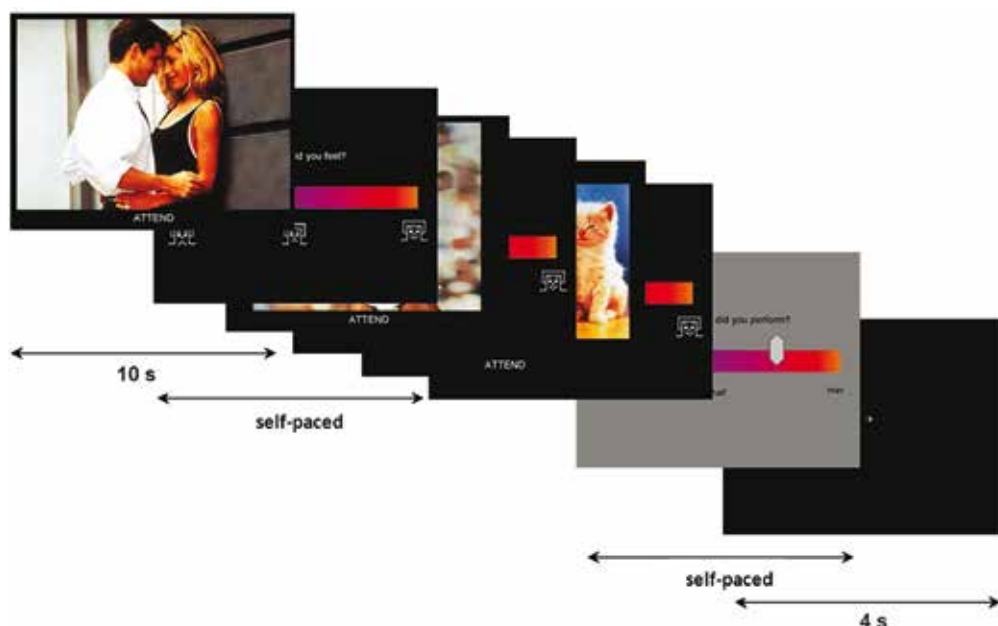
De neuro-imagingliteratuur, volgens dit raamwerk beschreven in onze review (Rive e.a. 2013), ondersteunt de hypothese voor MDD: bevindingen wezen erop dat automatische emotieregulatie gehandhaafd blijft in de depressieve fase van MDD, maar ten koste van het compensatoir aanspreken van de laterale prefrontale cortex. Deze strategie lijkt onvoldoende te werken tijdens willekeurige emotieregulatie. Dit was in de oorspronkelijke review ook gevonden bij BD voor automatische emotieregulatie. Willekeurige emotieregulatie bleek onvoldoende onderzocht bij BD om een eenduidige conclusie te kunnen trekken (Phillips e.a. 2008).

Wij onderzochten daarom willekeurige emotieregulatie verder met een emotieregulatietaak, waarbij we gedrag en

hersenenactiviteit bij MDD en BD vergeleken (Rive e.a. 2015; **FIGUUR 2**). We keken naar *distancing*, ofwel het afstand nemen van gevoelens, tijdens het kijken naar droevige, angstwekkende en blijde foto's. Tijdens remissie was bij patiënten met BD de activiteit van de dorsolaterale prefrontale cortex verhoogd ten opzichte van activiteit bij patiënten met MDD en gezonde controlepersonen. Dit ging gepaard met verminderde gedragmatige emotieregulatie, onafhankelijk van het type emotie. Dit werd beschouwd als een aanwijzing dat tijdens klinische remissie emotieregulatie alleen bij patiënten met BD blijvend verstoord is, met inefficiënt gebruik van de dorsolaterale prefrontale cortex.

Bij deelnemers met een depressie was de situatie ingewikkelder. Patiënten met MDD konden gedragmatig slecht afstand nemen van zowel droevige als blijde foto's, terwijl dit bij patiënten met BD alleen het geval was bij droevige foto's. Hierbij werd gezien dat de hersenenactiviteit in de rostrale gyrus cinguli anterior (rACC), betrokken bij zowel emotieregulatie als conflictbeleving, reactiever was bij patiënten met BD: bij het afstand nemen van blijde foto's ging deze activiteit omlaag en bij droevige foto's omhoog, terwijl er bij patiënten met MDD geen activiteitsverschillen waren.

FIGUUR 2 Emotieregulatietaak; voor de taakbeschrijving: zie tekst



Bovendien liet de beoordeling van de foto's door de deelnemers achteraf, iets opvallends zien: patiënten met MDD met een actuele depressie beleefden zowel de droevige als de blijde foto's als licht droevig, dat wil zeggen dat hun gevoel was vervlakt en naar droevig neigde, ook al was een foto positief. Patiënten met BD met actuele depressie daarentegen beleefden blijde foto's wel als blij, en droevige foto's als erg droevig (sterker dan patiënten met MDD).

Deze bevinding (vervlakking en negatieve bias bij MDD; normale of sterkere congruente emotionele respons bij BD) zou een deel van de verklaring voor de gevonden verschillen kunnen zijn. Het is namelijk voorstelbaar dat het tijdens een depressie moeilijker is om afstand te nemen van negatieve dan van positieve emoties: negatieve emoties zijn immers stemmingscongruent. Afstand nemen van negatieve emoties zorgt dan voor een conflict. Afstand nemen van positieve stemmingsincongruente emoties daarentegen lost waarschijnlijk een conflict op. De emoties die de foto's bij patiënten met MDD opriepen, waren weliswaar negatief en dus lastig te reguleren (ook als de foto's positief waren), maar de emoties waren niet erg sterk (vervlakt gevoel). Wellicht was daardoor de conflictbeleving en dus de activiteit in de rACC geringer, ongeacht het type foto (droevig of blij).

Bij patiënten met BD echter werden zowel de positieve als negatieve emoties sterker beleefd. Het afstand nemen van de positieve emoties opgewekt door een blijde foto zal een conflict hebben opgelost; daardoor was het ten eerste waarschijnlijk relatief gemakkelijk dit te doen en werd ten tweede de rACC gedeactiveerd. Daarentegen zal het afstand

nemen van de negatieve emoties (sterker) opgewekt door droevige foto's juist een conflict hebben opgewekt, waarbij de rACC (sterker) werd geactiveerd.

De resultaten van onze review in combinatie met die van onze emotieregulatietaak zouden kunnen betekenen dat patiënten met BD meer aangedaan zijn dan patiënten met MDD als het gaat om emotieregulatie. De review wees namelijk uit dat willekeurige emotieregulatie bij patiënten met MDD tijdens een actuele depressie gestoord is. Met onze emotieregulatietaak toonden we aan dat bij patiënten met MDD in remissie willekeurige emotieregulatie (weer) normaal verloopt; echter, voor patiënten met BD in remissie gold dit niet, aangezien zij ondanks extra activiteit van de prefrontale cortex niet in staat waren hun emotie op een normaal niveau te reguleren.

Van belang is dat we geen activiteitsverschillen vonden in de laterale prefrontale cortex tussen patiënten met MDD of BD *tijdens een actuele depressie*. Op basis van de review zouden we verlaagde prefrontale activiteit bij patiënten met MDD tijdens een actuele depressie verwachten ten opzichte van gezonde controlepersonen (onvermogen om compensatoire mechanismen voor emotieregulatie aan te spreken zodra de emotionele stimulus onder de aandacht is gebracht). Mogelijk is dit bij patiënten met BD tijdens een actuele depressie in dezelfde mate het geval en vonden we daarom geen verschillen. Echter, omdat we alleen vergelijkingen hebben gemaakt met gezonde controlepersonen in de gebieden waar verschillen tussen MDD en BD gevonden waren (om kanskapitalisatie te verminderen), is dit niet getest.

Onze bevindingen suggereren verder dat emotieregulatieverschillen tijdens een depressie secundair zijn aan verschillen in de beleving (waardering) van de emotionele stimulus (vervlakking en negatieve bias bij MDD; normale emotionele reactie bij BD). Andere studies naar emotionele beleving bij MDD en BD ondersteunen dit (bijvoorbeeld Kelly e.a. 2011; Delvecchio e.a. 2012). Deze verschillen in emotionele reactiviteit zouden een afspiegeling kunnen zijn van de kwetsbaarheid voor het ontstaan van een (hypo)manie of van een hyperthym temperament (dat wil zeggen een persoonlijkheid gekenmerkt door een uitzonderlijke mate van opgewektheid, optimisme, overmoed, impulsiviteit, praatziekte, extravertie, overbetrokkenheid en ongeremdheid; Akiskal & Pinto 1999; Angst & Grobler 2015). Wellicht is er ook een verband met de observatie dat depressie met atypische kenmerken (waaronder stemmingsreactiviteit) meer voorkomt bij BD (Goodwin e.a. 2008).

Planning

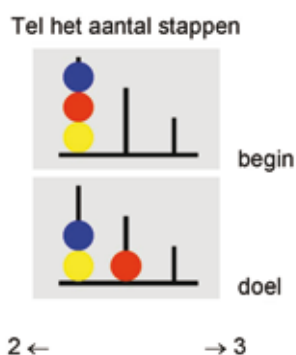
Naast emotieregulatie onderzochten we de neuronale correlaten van cognitief functioneren met de *Tower of London*-taak (visuospatieële planning; FIGUUR 3; Rive e.a. 2016a). We vonden dat toenemende moeilijkheidsgraad gepaard ging met toenemende pariëtale activiteit bij patiënten met een depressie ten opzichte van patiënten in remissie, en bij patiënten met BD ten opzichte van patiënten met MDD. Daarnaast was visuospatieële planning, onafhankelijk van de moeilijkheidsgraad, geassocieerd met verhoogde frontostriatale activiteit bij patiënten met BD en actuele depressie versus patiënten met MDD en actuele depressie. Dit wijst op zowel kwantitatieve als kwalitatieve verschillen: patiënten met BD tijdens actuele depressie hebben de meeste pariëtale activiteit nodig om visuospatieële planning te volbrengen, gevolgd door patiënten met

MDD tijdens actuele depressie, BD in remissie en ten slotte MDD in remissie (kwantitatief verschil); terwijl toestandsafhankelijke frontostriatale hyperactiviteit gedurende planning specifiek was voor BD (kwalitatief verschil).

Zoals in de vorige sectie besproken, vonden we geen dorso-laterale activiteitsverschillen bij patiënten met een actuele depressie tijdens emotieregulatie. Echter, bij de niet-emotionele cognitieve taak vonden we wel aanwijzingen voor prefrontaal disfunctioneren. Daarnaast vertoonde de pariëtale cortex verhoogde activiteit, waarbij patiënten met BD tijdens actuele depressie de duidelijkste toename vertoonden. Net als de dorsolaterale prefrontale cortex is de pariëtale cortex niet alleen betrokken bij deze specifieke cognitieve taak, maar ook bij emotieregulatie (Phillips e.a. 2008). De noodzaak tot verhoogde activiteit om een cognitieve taak uit te voeren, zou kunnen wijzen op een primair disfunctioneren dat ook interfereert met emotieregulatie. Resultaten van eerdere studies onderschrijven de door ons gevonden striatale hyperactiviteit bij patiënten met BD tijdens actuele depressie. Eerdere resultaten wijzen namelijk eveneens op striatale hyperactiviteit tijdens depressie én tijdens (hypo)manie bij BD versus striatale hypoactiviteit tijdens depressie bij MDD (bijvoorbeeld Delvecchio e.a. 2012; Marchand & Yurgelun-Todd 2010).

Corticostriatale circuits hebben velerlei functies relevant voor de symptomen van stemmingsstoornissen (verwerking van emotie en beloning, motivatie, motorische en cognitieve functies). Deze circuits kennen zowel directe als indirecte routes. Kort gezegd resulteert de directe route in een *toename* van corticothalamische excitatie, terwijl de indirecte route leidt tot een *afname*. Daarom kan zowel striatale hyper- als hypoactiviteit leiden tot verlaagde thalamocorticale excitatie gezien bij depressie: bij hyperactiviteit via de indirecte route (bij BD; Lim e.a. 2013) en bij hypoactiviteit via de directe route (bij MDD; Marchand & Yurgelun-Todd 2010). Hoewel niet formeel getest (opnieuw om kanskapitalisatie te voorkomen), wezen onze resultaten inderdaad op striatale hypoactiviteit bij patiënten met MDD tijdens actuele depressie ten opzichte van gezonde controlepersonen.

FIGUUR 3 Tower of London: de proefpersoon moet aangeven wat het minste aantal stappen is om van de beginsituatie naar de doelsituatie te gaan



Hersenstructuur

Vervolgens onderzochten we hersenstructuur. Onze resultaten wezen op subtiele verschillen in subcorticaal volume, waarbij een combinatie van een relatief kleinere thalamus en nucleus caudatus en een grotere nucleus accumbens wezen op een MDD-diagnose. Daarnaast vonden we een wijdverbreid patroon van minder gyrificatie (de mate waarin de cortex gyri en sulci vertoont) en kleiner cortexoppervlak bij MDD versus BD. Hierbij waren effecten van gemoedstoestand het sterkst bij MDD (grotere afwijkingen tijdens depressie dan tijdens remissie).

MVPA

Ten slotte pasten we MVPA toe om te onderzoeken of we individuele proefpersonen juist konden classificeren (Rive e.a. 2016b). We gebruikten hiervoor zowel structurele als functionele rusttoestandsdata (MRI-scans tijdens rust). Deze zijn namelijk relatief makkelijk te verkrijgen en relatief stabiel, hetgeen toekomstige klinische toepasbaarheid vergroot. De structurele data betroffen grijzestofvolumes van emotieregulatiegebieden. De functionele rusttoestandsdata betroffen het *default mode* netwerk (DMN). Het DMN is betrokken bij bijvoorbeeld zelfreflectie, dagdromen en rumineren. Er wordt gedacht dat depressie verband houdt met een disbalans tussen het DMN en taakgerelateerde netwerken, wat tot uiting komt in een toename van rumineren ten koste van cognitief functioneren (Pizzagalli 2011).

Onze belangrijkste bevinding was dat stemmingstoestand een belangrijke factor is om rekening mee te houden: zowel MVPA gebaseerd op de volumes van emotieregulatiegebieden als gebaseerd op het DMN liet zien dat patiënten met MDD en met BD alleen tijdens een depressie correct geclassificeerd konden worden (nauwkeurigheid: 69%). De bevinding dat MDD en BD kunnen worden onderscheiden op basis van het DMN strookt overigens met de recente bevinding dat op groepsniveau het DMN anders functioneert dan bij MDD dan bij BD (Goya-Maldonado e.a. 2016).

DISCUSSIE

Samengevat wijzen onze bevindingen op specifieke gedragsmatige en functionele en structurele neuronale afwijkingen bij MDD en BD, zowel op groepsniveau als op individueel niveau. Deze verschillen zouden aanwijzingen kunnen geven voor het ontwikkelen van diagnostische instrumenten. Echter, het bestaan van deze verschillen roept ook vragen op.

MDD versus BD: wat betekenen de waargenomen verschillen?

EFFECTEN VAN 'LITTEKENVORMING'

De eerste vraag is of de verschillen een uiting zijn van kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van een (hypo-) manie, of dat ze het gevolg zijn van 'littekens' ten gevolge van eerdere (hypo)manieën. Dit is om twee redenen belangrijk. Ten eerste, om neuropathofysiologische mechanismen te verhelderen, moeten we onderscheid kunnen maken tussen oorzaak en gevolg. Ten tweede, er is alleen sprake van diagnostische onzekerheid in die gevallen dat (hypo)manieën nog niet zijn opgetreden.

Van belang om hier te benoemen is dat de patiënten met MDD en BD tijdens actuele depressie verschilden in het

aantal doorgemaakte depressieve episoden (hoger bij BD). De gevonden verschillen zouden dus ook verklaard kunnen worden door de kwetsbaarheid voor, of door het effect van 'littekenvorming' ten gevolge van, de hoge versus lage mate van recidivering van depressieve episoden. Vanwege de crosssectionele opzet van onze studie kunnen we dit niet verder onderzoeken.

MDD en BD: spectrum of niet?

Sinds de introductie van het onderscheid unipolair-bipolair in de jaren zestig is er nog steeds een levendige discussie over de vraag of MDD- en BD-categorieën inderdaad verschillende ziekte-entiteiten representeren, of onderdeel zijn van een continu unipolair-bipolair spectrum. Het gaat hier om het huidige MDD-BD-onderscheid volgens de DSM-5 gebaseerd op de polariteit van de stemmingssymptomen. Hierbij is het uitgangspunt dat aan- versus afwezigheid van hypomane/manische symptomen aparte ziekte-entiteiten impliceert. Daarentegen impliceert een geleidelijke toename van hypomane/manische symptomen (van geen enkel symptoom bij unipolaire depressie tot een volledig manische toestand bij de bipolaire I-stoornissen) een unipolair-bipolair spectrum.

Echter, zoals benadrukt door Goodwin en Jamison (2007) zou cycliciteit (mate van recidivering) belangrijker zijn bij het onderscheiden van een vorm van 'zuivere' MDD van BD dan stemmingspolariteit: sneller recidiverende patiënten met MDD lijken mogelijk meer op patiënten met BD wat betreft bepaalde klinische kenmerken (waaronder een profylactische respons op lithium wat betreft recidivering).

Ook hier geldt dat onze resultaten geen uitsluitel bieden, zelfs als de verschillende neurobiologische profielen inderdaad een verschil in kwetsbaarheid voor hypomane/manische ontremming weerspiegelen.

Ten eerste hebben we proefpersonen geïncludeerd die zich aan de uiteinden van het spectrum bevinden: mét of zónder (hypo)manieën. Hoewel we zowel BD-I als BD-II onderzochten, waren de groepen te klein voor een betrouwbare onderlinge vergelijking.

Ten tweede sluit het bestaan van een bipolair spectrum het bestaan van een vorm van 'zuivere' MDD niet uit, d.w.z. een vorm die niet alleen gekarakteriseerd wordt door de absolute afwezigheid van subklinische hypomane/manische symptomen of andere bipolaire kenmerken (hoge mate van recidivering, positieve familieanamnese etc.), maar ook door een specifieke pathofysiologie (Angst & Marneros 2001; Zimmermann e.a. 2009). De grootte van onze onderzoekspopulatie liet verdere subgroepering op basis van deze kenmerken niet toe.

DE AARD VAN UNI- VERSUS BIPOLAIRE DEPRESSIE

Het bestaan verschillende neurobiologische profielen tijdens een depressieve episode zou kunnen betekenen dat de aard van de depressieve episoden bij MDD en BD verschilt. Echter, de kwetsbaarheid om een (hypo)manie te krijgen zouden we kunnen beschouwen als een parallel maar op zichzelf staand proces, dat naast, en los van de (kwetsbaarheid voor) depressie bestaat. Als dit waar is, zouden bepaalde 'ziekt-specifieke' neurobiologische kenmerken die worden gezien tijdens de depressie, verband kunnen houden met deze kwetsbaarheid voor (hypo)manie als een onafhankelijke dimensie, in plaats van met de depressie zelf. Met andere woorden: moet de enkelvoudige dimensie 'stemming' (variërend van depressief naar manisch) worden opgedeeld in twee parallelle dimensies: 'depressie' (variërend van euthym tot depressief) en manie (variërend van euthym tot manisch), elk gekenmerkt door zijn 'eigen' pathofysiologie, die parallel bestaan en interacteren?

Dit strookt met het idee van bijvoorbeeld Kleist (1879-1960), die bipolariteit beschouwde als een combinatie van twee tegengestelde unipolaire condities (Angst & Grobler 2015). Het idee werd opnieuw geopperd door Joffe e.a. (1999) en later empirisch ondersteund wat betreft beloop, symptomen, neurobiologische aspecten en psychosociale risicofactoren (Cuellar e.a. 2005). Populatiestudies en recente studies over familiale transmissie van depressie en manie wijzen eveneens op manie en depressie als aparte dimensies (bijvoorbeeld McGuffin e.a. 2003; Merikangas e.a. 2014).

Ten slotte is geopperd dat depressie een niet-specifieke reactie is op hersenbeschadiging. Bij BD zou dergelijke hersenschade kunnen ontstaan door de manie zelf (Koukopoulos & Ghaemi 2009). Dit zou verklaren waarom depressie en (hypo)manie frequent samen optreden, zowel alternerend als tegelijkertijd (in het geval van gemengde episoden). Het idee van de niet-specifieke aard van depressie is evenmin nieuw: Bleuler beschouwde affectieve symptomen in het algemeen als niet-specifiek, maar optredend in de context van een min of meer psychotische spectrumstoornis (Goodwin & Jamison 2007).

Een vergelijkbare visie heeft Hickie (2014), die manie als een dimensie van activiteit beschouwt in plaats van stemming, welke hij los van de onafhankelijke dimensies depressie (depressieve stemming) en psychose plaatst. Het concept van de manie als een toestand van opwinding/toegenomen activiteit is verwerkt in de DSM-5 met het extra basiscriterium van verhoogde energie/activiteit, naast het criterium van verhoogde euforie stemming of prikkelbaarheid.

Implicaties voor diagnostische instrumenten

Met onze MVPA-analyse om patiënten met MDD en BD op individueel niveau te onderscheiden, vonden we dat stemmingstoestand van belang zou kunnen zijn als imaging-data worden gebruikt voor het ontwikkelen van een diagnostisch instrument. Immers, patiënten in remissie konden niet worden geclassificeerd, en ook de groepsverschillen waren toestandsafhankelijk.

Mogelijk zijn neuro-imagingverschillen in feite gerelateerd aan de ernst van de depressie (hoewel dit door ons niet kon worden onderzocht wegens inclusie van alleen deelnemers met een matige tot ernstige depressie in de depressieve groep). Idealiter is een diagnostisch instrument toepasbaar in alle fasen en op alle ernstniveaus van een ziekte. Om dezelfde reden moet ook rekening gehouden worden met andere belangrijke klinische kenmerken zoals mate van recidivering, duur van de stoornis en eerder medicatiegebruik.

Een andere kwestie betreft de sensitiviteit en specificiteit van de test (rond de 70%). Dat houdt in dat er nog regelmatig een fout-negatieve of fout-positieve testuitslag zal zijn. Voor het onderscheiden van MDD en BD zijn zowel hoge specificiteit als sensitiviteit vereist: een onterechte MDD-diagnose zou een patiënt met BD effectieve behandeling ontzeggen; een onterechte BD-diagnose zou een patiënt met MDD blootstellen aan medicatie met niet alleen minder kans van slagen, maar op de lange termijn ook deels irreversibele en ernstiger bijwerkingen dan antidepressiva. Daarnaast zijn voor klinische beslissingen de positief en negatief voorspellende waarde meer van belang dan de sensitiviteit en specificiteit. Aangezien deze afhangen van de prevalentie van de ziekte in de bestudeerde populatie moet er bij studies naar diagnostische tests rekening gehouden worden met de verhouding van aantallen deelnemers in de verschillende groepen.

Een meer algemeen punt van aandacht is de repliceerbaarheid van MVPA-studieresultaten. Hoewel ze het voordeel van individuele voorspelling hebben boven de groepsresultaten van standaard MRI-analyses, spelen in feite dezelfde problemen, inherent aan het gebruik van MRI-data (zoals de effecten van het gebruik van verschillende scanners, verschillende scaninstellingen en kleine steekproeven die bovendien heterogeen zijn, gebaseerd op categoriale DSM-'diagnoses').

Ook kunnen de MVPA-resultaten nooit beter zijn dan de klinische diagnoses die als input worden gebruikt, aangezien deze de basis vormen van de data waarmee de computer getraind wordt om het algoritme te vinden, waarmee vervolgens een nieuwe patiënt wordt geclassificeerd. Daarnaast zouden de resultaten bevestigd moeten worden in een onafhankelijke test-steekproef. Het moge duidelijk

zijn dat replicatie van mvpa-resultaten niet vanzelfsprekend is, zodat de klinische toepasbaarheid nog moet blijken.

Beperkingen van de beschreven studies

De waargenomen verschillen tussen MDD en BD zijn kwalitatief en kwantitatief heterogeen: afhankelijk van stemmingstoestand (depressief/in remissie), het toegepaste paradigma (emotieregulatie, visuospatiële planning), de modaliteit (functionele/structurele MRI), en de uitkomstmaat (functionele activiteit/connectiviteit, corticale dikte/opervlak/gyrificatie) waren verschillende gebieden betrokken en was de richting van de verschillen soms tegengesteld. Dit gegeven compliceert de integratie van bevindingen om verschillen tussen MDD en BD te kunnen verklaren.

De onderzochte patiënten met MDD of BD betreffen een selectie van patiënten met specifieke klinische kenmerken. Deze selectie maakte het mogelijk om patiënten met BD te vergelijken met relatief 'zuivere' patiënten met MDD met minder kans op conversie naar BD, en zonder de vertekende effecten van actueel medicatiegebruik. Tegelijkertijd bemoeilijkt dit de vertaalslag naar de kliniek, waar comorbiditeit of symptomatische overlap met andere psychiatrische stoornissen eerder regel dan uitzondering is. Onze MDD- en BD-diagnosen waren gebaseerd op DSM-IV-categorieën. Het is dus aannemelijk dat onze MDD- en BD-steekproeven samengesteld waren uit verschillende subtypen aangaande symptoomconstellatie, etiologie en/of pathofysiologie. Daarnaast waren proefpersonen niet medicatienaïef.

Een welbekende beperking van imagingstudies geldt ook voor ons project: de beperkte groepsgrootte. Dit kan extra MDD-BD-verschillen hebben verhuld, de betrouwbaarheid van waargenomen verschillen hebben verminderd en de effectgroottes van echte verschillen hebben opgeblazen (Button e.a. 2013). Gelukkig wordt dit probleem algemeen erkend, worden de onderzochte groepen steeds groter en zijn de afgelopen jaren vele samenwerkingsprojecten ontstaan (bijvoorbeeld het ENIGMA-consortium).

Een andere kwestie betreft de crosssectionele opzet, waardoor we niet kunnen ontrafelen of waargenomen verschillen kwetsbaarheid of 'littetekens' weerspiegelen en waardoor toestandseffecten met voorbehoud moeten worden geïnterpreteerd.

CONCLUSIE

De beschreven studies wijzen op gedragsmatige, functionele en structurele verschillen in de hersenen tussen medicatievrije patiënten met MDD of BD, die deels afhankelijk zijn van stemmingstoestand (met actuele depressie of in remissie). Daarnaast hebben wij laten zien dat verschillen in hersenfunctie en -structuur tijdens een depressie bruikbaar zouden kunnen zijn voor het op individueel niveau differentiëren tussen MDD en BD. Deze bevindingen zijn een eerste stap in het ontwikkelen van aanvullende diagnostische instrumenten gericht op het onderscheiden van uni- en bipolaire stemmingsstoornissen.

 M.W.T. Koeter†, R.J.T. Mocking, M.L. Phillips, L. Schmaal, R. Redlich, A.F. Marquand, U. Dannlowski, D. Grotegerd, R.J. Renken, S.T. de Wit en O.A. van den Heuvel hielpen ons bij het opzetten en analyseren van de beschreven studies. Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door ZonMw (OOG-subsidie; #100-002-034).

NOOT

1 Dit artikel is een samenvatting van het proefschrift 'Bipolar or unipolar? A brain teasing question' (<http://hdl.handle.net/11245.1/d97of79c-e3c4-4c9b-abb8-de098df563e6>).

LITERATUUR

- Akiskal H, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatry Clin North Am* 1999; 22: 517-34.
- Angst J, Grobler C. Unipolar mania: a necessary diagnostic concept. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 2015; 265: 273-80.
- Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19.
- Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 365-76.
- Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 307-39.
- Delvecchio G, Fossati P, Boyer P, Brambilla P, Falkai P, Gruber O, e.a. Common and distinct neural correlates of emotional processing in bipolar disorder and major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 100-13.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 163-5.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, e.a. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 535-49.
- Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6: 285-312.
- Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O. Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 808-18.
- Hickie IB. Evidence for separate inheritance of mania and depression challenges current concepts of bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 153-5.
- Joffe RT, Young LT, MacQueen GM. A two-illness model of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999; 1: 25-30.
- Kelly RE, Mansell W, Wood AM, Alatiq Y, Dodd A, Searson R. Extreme positive and negative appraisals of activated states interact to discriminate bipolar disorder from unipolar depression and non-clinical controls. *J Affect Disord* 2011; 134: 438-43.
- Koukopoulos A, Ghaemi SN. The primacy of mania: A reconsideration of mood disorders. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 125-34.
- Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K, e.a. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 418-35.
- Marchand WR, Yurgelun-Todd D. Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disord* 2010; 12: 764-85.
- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 497-502.
- Merikangas KR, Cui L, Heaton L, Nakamura E, Roca C, Ding J, e.a. Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 214-9.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 829; 833-57.
- Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 183-206.
- Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacol Rev* 2010; 35: 192-216.
- Rive MM. Bipolar or unipolar? A brain teasing question. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2017.
- Rive MM, Koeter MWJ, Veltman DJ, Schene AH, Ruhé HG. Visuospatial planning in unmedicated major depressive disorder and bipolar disorder: distinct and common neural correlates. *Psychol. Med.* 2016a; 46: 2313-28.
- Rive MM, Mocking RJT, Koeter MWJ, van Wingen G, de Wit SJ, van den Heuvel OA, e.a. State-dependent differences in emotion regulation between unmedicated bipolar disorder and major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 687-96.
- Rive MM, Redlich R, Schmaal L, Marquand AF, Dannlowski U, Grotegerd D, e.a. Distinguishing medication-free subjects with unipolar disorder from subjects with bipolar disorder: state matters. *Bipolar Disord* 2016b; 18: 612-23.
- Rive MM, van Rooijen G, Veltman DJ, Phillips ML, Schene AH, Ruhé HG. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2529-53.
- Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann C, Franke B, Marquand AF. From estimating activation locality to predicting disorder: a review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 57: 328-49.
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen H-U, e.a. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1341-52.

SUMMARY

The diagnosis of unipolar versus bipolar disorders using neuroimaging

M.M. RIVE, H.G. RUHÉ, D.J. VELTMAN, A.H. SCHENE

BACKGROUND Clinical differentiation between unipolar and bipolar depression can be a challenge. Additional diagnostic tools based on biomarkers could help resolve ambiguous cases. In this article we discuss studies from the dissertation 'Bipolar or unipolar? A brain teasing question', investigating to which extent neuroimaging could contribute to such detection.

AIM To investigate whether neuroimaging can aid in differentiating between uni- and bipolar disorder.

METHOD An analysis of the brain anatomy and functioning in medication-free uni- and bipolar participants and healthy controls using magnetic resonance imaging (MRI).

RESULTS The results indicate that there are differences regarding both brain structure and functioning when comparing unipolar and bipolar patients. The nature of these differences corresponded with the present mood state. Diagnosis could also be predicted on an individual level. However, direct implementation during clinical practice is currently not possible, in part due to the heterogeneity of the findings and the limitations inherent to MRI-research.

CONCLUSION Neuroimaging may be a promising technique for development of additional diagnostic tools to differentiate between unipolar and bipolar disorder.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 471-480

KEY WORDS bipolar disorder, differential diagnosis, major depressive disorder, neuro-imaging