

# Het ontregelde brein; consequenties van ruimtelijke en temporele complexiteit van het brein voor pathofysiologie en diagnostiek van de bipolaire stoornis<sup>I</sup>

B.C.M. HAARMAN, R.F. RIEMERSMA-VAN DER LEK, H. BURGER, H.A. DREXHAGE, W.A. NOLEN

**ACHTERGROND** Ondanks verschillende pathofysiologische theorieën voor de bipolaire stoornis, blijkt het tot dusverre moeilijk om biomarkers voor psychiatrische diagnostiek te vinden en ook zijn er nog niet of nauwelijks nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld op basis van deze pathofysiologische theorieën.

**DOEL** Reflecteren op de oorzaken en gevolgen van problemen die samenhangen met pathofysiologisch onderzoek bij psychiatrische stoornissen, in het bijzonder de bipolaire stoornis.

**METHODE** Bespreken van de problemen rond het pathofysiologische onderzoek naar de bipolaire stoornis en deze interpreteren vanuit het kader van breincomplexiteit.

**RESULTATEN** De complexiteit van het brein kan onderverdeeld worden in ruimtelijke en temporele complexiteit. Onder ruimtelijke complexiteit vallen de verschillende fysiologische niveaus van het brein (genetisch, moleculair, neuronaal en fenomenologisch) en onder temporele complexiteit valt de neuronale ontwikkeling. We bespreken de consequenties hiervan en doen suggesties voor de klinische praktijk en voor verder onderzoek.

**CONCLUSIE** Begrip van de ruimtelijke en temporele complexiteit van het brein en de gevolgen hiervan voor het denken over de pathofysiologie van de bipolaire stoornis is noodzakelijk om verdere vooruitgang te boeken in dit onderzoeksveld.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)2, 105-113

**TREFWOORDEN** biomarker, bipolaire stoornis, breincomplexiteit, diagnostisch systeem, glia, immunsysteem



ARTIKEL



Door de jaren heen zijn er veel verschillende theoretische modellen ontwikkeld om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis te verklaren, waaronder de monoaminetheorie (Schildkraut 1965), de corticolimbische theorie (Mayberg 1997), de immuuntheorie (Smith 1991; O'Brien e.a. 2006; Vonk e.a. 2007), de wistestofbanentheorie (Heng e.a. 2010; Bellani & Brambilla 2011) en de mitochondriale theorie (Kato e.a. 1993). Het blijkt tot dusverre echter moeilijk om biologische markers (diagnostische biomarkers) te vinden om de psychiatrische diagnostiek te vroegen of te vereenvoudigen (Biomarkers Definitions

Working Group 2001). Daarnaast zijn er nog nauwelijks nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld op basis van de nieuwere pathofysiologische theorieën (Kapur e.a. 2012). Een belangrijk conceptueel probleem daarbij is dat psychiatrische stoornissen niet dezelfde biologische basis hebben als *medische* diagnoses.

In dit essay bespreken we de validiteit van huidige en eerdere benaderingen om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis, in engere zin, en psychiatrische stoornissen in bredere zin, te begrijpen. We interpreteren de problemen vanuit het kader van breincomplexiteit (Bassett & Gazza-

niga 2011). Vanuit dit gezichtspunt kan een standpunt ingenomen worden over de haalbaarheid van biomarkers als diagnosticum in de psychiatrische praktijk. Daarnaast ondersteunt het de noodzaak van dimensionele diagnostische benaderingen. Specifiek voor de bipolaire stoornis maakt deze benadering het mogelijk om te speculeren over het belang van neuroglia in het ontstaan en het neuronale ontwikkelingsbeloop bij deze stoornis.

## Biomarker of disfunctionele processen: faillissement van biomarkeraanpak?

### DE COMPLEXITEIT VAN HET BREIN ALS VERKLARING

Er zijn verschillende verklaringen denkbaar waarom er nog geen neurobiologische markers zijn gevonden voor stemmingsstoornissen: de complexiteit van het brein (dit betreft zowel fysiologie als pathofysiologie), moeilijkheid om hersenweefsel te verkrijgen voor onderzoek en technische/praktische beperkingen in het onderzoek (Niciu e.a. 2014). Het brein is bijvoorbeeld slechts beperkt toegankelijk voor stoffen vanuit de rest van het lichaam vanwege de bloed-hersenbarrière, waardoor tracers van de moleculaire beeldvorming (PET/SPECT) moeilijk doordringen. Vanwege de biologische aanleg van het brein zijn deze moeilijkheden waarschijnlijk onoplosbaar. Naast deze onderzoekstechnische problemen biedt de complexe structuur van het brein een verklaring waarom het in de psychiatrie tot nu toe zo lastig is om biomarkers te ontwikkelen.

### RUIMTELIJKE COMPLEXITEIT EN VALKUIL VAN ONJUISTE TWEEDELING

De processen die bij psychiatrische aandoeningen ontregeld zijn, hebben betrekking en invloed op alle fysiologische niveaus van het centrale zenuwstelsel, en niet enkel op een onderdeel ervan. Het centrale zenuwstelsel kent vijf fysiologische niveaus: het genetische niveau, het moleculaire niveau, het cellulair niveau, de neuronale circuits en het fenomenologische niveau. Deze multilevel fysiologie kan beschouwd worden als de *ruimtelijke complexiteit* van het brein (Bassett & Gazzaniga 2011). Manji en Lenox (2000) gaven aan dat we, om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis volledig te kunnen begrijpen, moeten kijken naar de neurobiologie van alle fysiologische niveaus (FIGUUR 1). Een probleem bij veel van de eenvoudiger varianten van de reeds beschreven pathofysiologische modellen is dat ze zich vaak beperken tot één fysiologisch niveau in plaats van een verklaring te geven die betrekking heeft op alle of meerdere fysiologische niveaus. Daarnaast worden de ziekteverschijnselen, zowel in bloedbepalingen - zoals C-reactief proteïne (CRP) - als bij medische beeldvorming gebruikte maten, die een mogelijke biomar-

### AUTEURS

**BARTHOLOMEUS C.M. (BENNO) HAARMAN**, onderzoeker, Rijksuniversiteit Groningen, en psychiater en hoofdbehandelzaken, afd. Stemmings- en Angststoornissen, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

**RIXT F. RIEMERSMA-VAN DER LEK**, onderzoeker, Rijksuniversiteit Groningen, en psychiater, Lentis, Groningen.

**HUIBERT BURGER**, arts-epidemioloog en universitair hoofddocent, afd. Huisartsgeneeskunde, UMC Groningen.

**HEMMO A. DREXHAGE**, emeritus hoogleraar Immunologie, Erasmus MC Rotterdam.

**WILLEM A. NOLEN**, emeritus hoogleraar Psychiatrie, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. B.C.M. Haarman, Universitair Centrum Psychiatrie, CC44, UMC Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

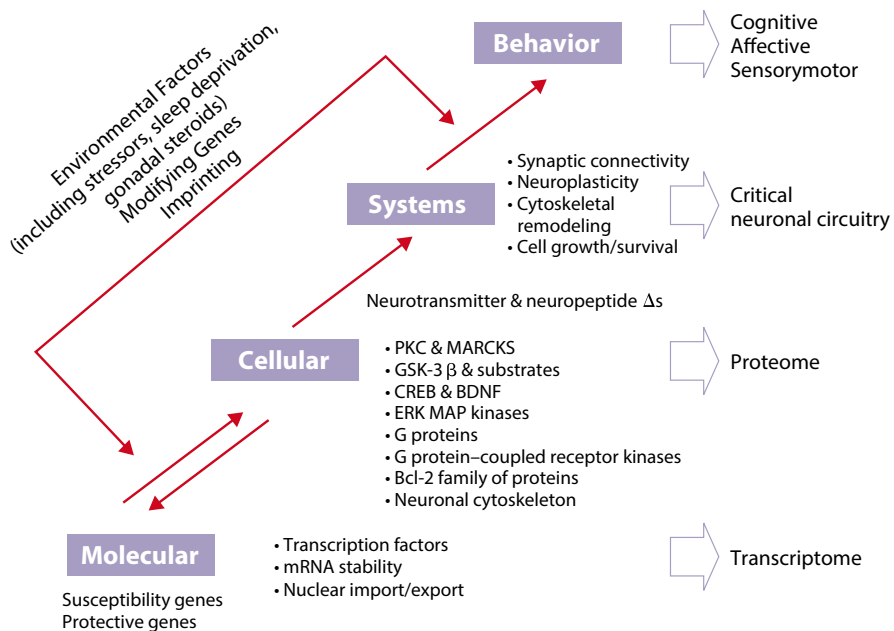
E-mail: b.c.m.haarman@rug.nl

Strijdige belangen: prof. dr. Drexhage meldde grants van de EU en ZonMW en persoonlijke honoraria IgNova GmbH; prof. dr. Nolen meldde grants van de EU; dr. Haarman meldde grants van EU-FP7-HEALTH-222963 'MOODINFLAME' en EU-FP7-PEOPLE-286334 'PSYCHAID'.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2017.

ker zouden kunnen zijn, op elk fysiologisch niveau ook nog eens opgedeeld in 'wel' of 'niet aangedaan'; dit in overeenstemming met het klassieke medische ziektemodel. Door de complexiteit van het brein zijn ziekteverschijnselen waarschijnlijk meer gradueel van aard en variëren bijvoorbeeld van gezond, licht afwijkend, matig afwijkend tot ernstig afwijkend (onjuiste tweedeling). Alleen al vanwege de ruimtelijke fysiologische complexiteit is het wellicht onmogelijk om diagnostische biomarkers voor psychiatrische stoornissen te vinden. Toch is het wellicht zinvol om veranderingen te meten in potentiële biologische markers bij patiënten om het effect van een behandeling te voorspellen of te volgen. Op die wijze zouden biologische bepalingen niet zozeer het diagnostische proces vervangen, maar veeleer een aanvulling vormen om de meest geschikte behandeling te kiezen (Kapur e.a. 2012).

**FIGUUR 1** Fysiologische niveaus bij de bipolaire stoornis



Om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis volledig te begrijpen, moet de neurobiologie bekeken worden op verschillende fysiologische niveaus (moleculair, cellulair, neuronale systemen en symptoomniveau). Bcl-2 = B-celleukemie/lymfroom; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; CREB = cAMP response element binding protein; ERK = extracellular receptor-coupled kinase; GSK-3 = glycogensynthasekinase-3; MAP kinase = mitogen-geactiveerd proteïnekinase; MARCKS = myristoylated alaninerijk C-kinasesubstraat; PKC = proteïnekinase C.  
Bron: Manji & Lenox (2000), afgedrukt met toestemming.

### Multidimensionale psychopathologie: oversteken bij kraepeliniaanse tweedeling

#### VALIDITEIT VAN HUIDIGE EN EERDERE BENADERINGEN VAN PSYCHOPATHOLOGIE

Het probleem van de onjuiste tweedeling in de genoemde pathofysiologische modellen geldt niet alleen voor de biologische observaties zoals we in het voorgaande beschreven. Net zoals in het medische ziektemodel worden psychiatrische stoornissen ook gescheiden benaderd in de huidige diagnostische systemen: mensen zijn ziek en worden dan ‘patiënten’ genoemd, ofwel ze zijn niet ziek, dus ‘gezond’. Door patiënten te observeren, hebben klinici prototypische (karakteristieke) patronen herkend in de manier waarop ziekteverschijnselen zich voordoen, waarmee zij vervolgens prototypische diagnoses konden beschrijven. Deze zijn geordend in verschillende categorieën, die uiteindelijk de basis hebben gevormd voor diagnostische classificatiesystemen, zoals de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III, -IV en -5) en de International Classification of Diseases (ICD-9 en -10). Hoewel nieuwere versies van deze systemen wel betrouwbaarder zijn dan eerdere, blijft de onderlinge betrouwbaarheid tussen verschillende gebruikers van deze systemen

nog steeds problematisch (Freedman e.a. 2013). Daarnaast houden ze onvoldoende rekening met de mate en ernst van individuele ziekteverschijnselen en het beloop van de klachten (Boschloo e.a. 2015).

#### De kraepeliaanse tweedeling

Emil Kraepelin (1856-1926) was de eerste die het onderscheid maakte tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis, een onderscheid dat later bekend is geworden als de kraepeliaanse tweedeling of dichotomie. Deze tweedeling wordt sindsdien gehanteerd omdat de psychiater ermee tot een heldere diagnose kan komen. Bovendien geeft dit onderscheid sturing aan de behandeling: bij schizofrenie worden antipsychotica voorgeschreven en bij de bipolaire stoornis stemmingsstabilisatoren en antidepressiva (Cradock & Owen 2005).

Toch zijn er problemen. In de eerste plaats bestaat er geen ‘zeldzaamheidspunt’ tussen beide diagnoses, dat wil zeggen dat er ook veel patiënten zijn die symptomen van beide stoornissen hebben. Daarom kwam er een extra diagnose voor het overgangsgebied tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis: de schizoaffectieve stoornis (Kendell 1987). Ten tweede hebben de antipsychotica de kraepeliaanse tweedeling ‘overgestoken’: ze bleken ook effectief bij de

bipolaire stoornis (Grunze e.a. 2013). Daarnaast kunnen antidepressiva ook effectief zijn bij patiënten met schizofrenie en een comorbide depressie.

Naast deze klinische barsten in de kraepeliaanse tweedeling is er tegenwoordig ook wetenschappelijk bewijs dat de twee aandoeningen gedeelde pathofysiologische mechanismen hebben. Bijna alle pathofysiologische modellen bij de bipolaire stoornis kennen ook varianten bij schizofrenie en de depressieve stoornis (Dierckx e.a. 2014). Grote genetische genomwijde associatiestudies hebben aangetoond dat er enkelvoudige nucleotidepolymorfismen (SNP's) bestaan, die het risico op zowel schizofrenie als de bipolaire stoornis beïnvloeden (Bramon & Sham 2001). Drexhage e.a. (2010) hebben bovendien laten zien dat de ontstekinggerelateerde genexpressie in monocytten niet alleen bij patiënten met een bipolaire stoornis toegenomen is, maar ook bij patiënten met schizofrenie. Het is echter te kort door de bocht om te veronderstellen dat de bipolaire stoornis en schizofrenie dezelfde aandoening zijn. Zo bleek uit het onderzoek van Drexhage e.a. (2010) dat er wel enig onderscheid is in de genexpressie. Daarnaast vertoonden kinderen die later schizofrenie kregen al voordat hun stoornis zichtbaar was cognitieve en neuromotorische beperkingen, die niet (of in elk geval niet in dezelfde mate) voorkomen bij kinderen die later een bipolaire stoornis kregen (Murray e.a. 2004). Ten slotte zijn ook herhaaldelijk neuroanatomische verschillen tussen de bipolaire stoornis en schizofrenie aangetoond (Hulshoff Pol e.a. 2012); zo is het volume van de hippocampus bij mensen met schizofrenie meestal verkleind, terwijl die bij mensen met een bipolaire stoornis meestal niet te onderscheiden is van die bij mensen zonder psychiatrische aandoening (Otten & Meeter 2015).

#### DIMENSIONALE DIAGNOSTIEK IN ONDERZOEK EN PRAKTIJK

Meer dan tien jaar geleden kwamen onderzoekers met het voorstel om de psychiatrische diagnostiek dimensionaler te benaderen, in plaats van de huidige categoriale benadering (Craddock & Owen 2005; Kapur e.a. 2012). In een dimensionaal model worden de psychiatrische symptomen op meerdere dimensies zoals manie, depressiviteit, psychose, enz., ingeschaald. Hierdoor kunnen psychiatrische symptomen beter gekoppeld worden aan de onderliggende pathofysiologie. Om deze benadering kracht bij te zetten, organiseerde het Amerikaanse National Institute of Mental Health (NIMH) het Research Domain Criteria (RDoC)-project om psychische aandoeningen dimensionaal te beschrijven. Inmiddels gebruiken onderzoekers in de genetica, de neurobiologie en de epidemiologie een dimensionale diagnostische benadering onder meer om de validiteit (correctheid) van het diagnostische systeem te vergroten (NIMH 2008).

In de praktijk geven clinici vooralsnog de voorkeur aan de huidige categoriale benadering van DSM-5 en ICD-10 (Jablensky 2016). Deze benadering heeft ontegenzeggelijk geholpen bij de ontwikkeling van en de kennis over de meeste, zo niet alle, huidige psychiatrische behandel mogelijkheden. Zo hebben de registratieautoriteiten (FDA en EMA) tot nu toe steeds bewijs van effectiviteit bij een specifieke categoriale stoornis geëist om een geneesmiddel te registreren.

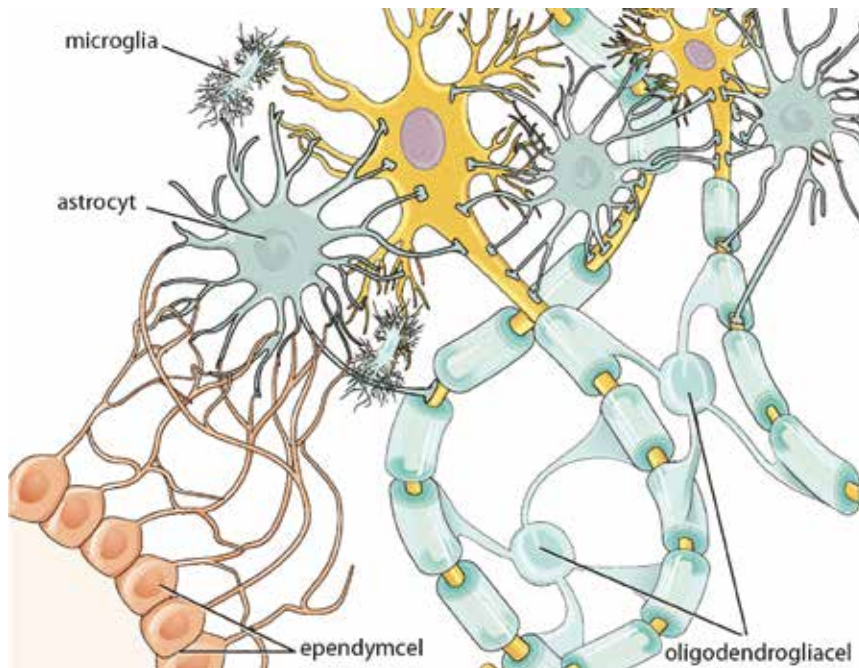
Als het diagnostische systeem zou moeten veranderen van de huidige categoriale naar een dimensionale benadering, zou dat een grote paradigmaverandering betekenen. De verbanden tussen symptomen en de onderliggende genetische, moleculaire en cellulaire niveaus en neuronale circuits moeten dan opnieuw worden onderzocht. Daarnaast moet ook opnieuw worden bekeken in hoeverre de dimensionale diagnose kan voorspellen wat het effect is van zowel nieuwe als bestaande behandelingen, om ze aan te laten sluiten op de dimensionale benadering.

Net als onderzoekers dienen ook professionals in de patiëntenzorg de ontwikkelingen in de dimensionale diagnostiek in het oog te houden en ervoor open te staan dat het diagnostische systeem dimensionaler van aard wordt. Een herwaardering van het kwetsbaarheidsconcept (*vulnerability*) in de diagnostische systemen kan hierbij helpen (Nuechterlein & Dawson 1984). Met de bestaande systematiek worden in de psychiatrie onder meer patiënten met een psychotische en met een manische kwetsbaarheid herkend (Stone 1979).

Aan de hand van het kwetsbaarheidsconcept worden mensen die kwetsbaar zijn om een bipolaire stoornis te krijgen bijvoorbeeld als volgt gedefinieerd: mensen die een eerstegraads familielid met een bipolaire stoornis hebben en die zelf eerder in hun leven manische symptomen (maar nog geen manische of hypomanische episodes) hebben doorgemaakt. Zij hebben een verhoogd risico op manische of depressieve episodes. Het voornaamste doel van een preventieve behandeling van deze personen is om de effecten van deze kwetsbaarheid zo veel mogelijk te beperken, door hun veerkracht (*resilience*) zo veel mogelijk te vergroten, bijvoorbeeld in de vorm van psycho-educatie of training om beter met stress om te kunnen gaan (Stassen e.a. 2007).

Het kwetsbaarheidsconcept omvat de ontwikkelingskenmerken van de stoornissen beter en maakt het door het begrip 'kwetsbaarheid' waarschijnlijk voor mensen ook gemakkelijker om te accepteren dat ze een psychiatrische aandoening kunnen krijgen (of al hebben).

**FIGUUR 2** Verschillende gliacellen in het brein: microglia, astrocyten en oligodendroglia



Naar tekening van OpenStax College, Anatomy & Physiology, Connexions website <https://cnx.org/contents/FPTk1zmh@8.25:fE13C8Ot@10/Preface>, onder Creative Commons (CC BY 4.0).

## Bipolaire stoornis als gliale ontwikkelingsstoornis met late klinische presentatie

### NEUROGLIA, DE VERGETEN WERKERS VAN HET BREIN

Van oudsher is de biologische psychiatrie vooral gericht op het neuronale deel van het centrale zenuwstelsel, dus met name op breinactivatie en neurotransmissie tussen zenuwcellen (neuronen), waarbij de andere cellen, de neuroglia, over het hoofd worden gezien (FIGUUR 2) (Virchow 1858). Lang dacht men dat gliale cellen enkel ondersteunende cellen waren die de neuronen op hun plaats hielden, hen verzorgden met voedingsstoffen en zuurstof en die ziektekiemen bestreden. Echter, rond de laatste eeuwwisseling is aangetoond dat gliale cellen van belang zijn voor de ontwikkeling van het brein en het functioneren van synapsen (Araque e.a. 1999; Nadarajah e.a. 2001).

Gliale cellen betreffen voornamelijk oligodendroglia, astrocyten en microglia.

Oligodendroglia vormen myelineschedes rond neuronale axonen om deze te ondersteunen en de neuronale overdrachtssnelheid te verbeteren (Bradl & Lassmann 2010). Daarnaast bevorderen ze neuronale groei, doordat ze verschillende groeifactoren afgeven.

Astrocyten hebben uiteenlopende functies in het menselijk brein (Krencik e.a. 2017). Ze spelen een rol als energie-

buffer, bij het reguleren van de bloedtoevoer, bij het stimuleren van de myelinisatie door oligodendroglia, bij het herstel van het zenuwstelsel, bij de versterking van de langetermijnpotentiering van synapsen (functie bij geheugen) en bij het versterken of verzwakken van verschillende soorten signaaloverdracht.

Microglia zijn de lokale macrofagen van het centrale zenuwstelsel (Frick e.a. 2013). Daarnaast zijn microglia ook van belang om homeostase op microniveau te behouden. Daarbij kunnen sommige microglia aanzetten tot apoptose (geprogrammeerde celdood), terwijl andere juist actief neurogenese (celvorming) stimuleren.

### TEMPORELE COMPLEXITEIT: GLIALE ONTREGELING EN NEUROPLASTICITEIT

Gliale cellen spelen belangrijke rollen bij neuronale ontwikkeling en neuroplasticiteit. Neuronale ontwikkeling is het proces waardoor in een groeiend jong lichaam tot een volwassen zenuwstelsel gekomen wordt, dat om kan gaan met complexe taken. Deze ontwikkeling kunnen we beschouwen als de *temporele complexiteit* van het brein, die een andere vorm van breincomplexiteit is naast de eerdergenoemde *ruimtelijke complexiteit* (Bassett & Gazzaniga 2011). Neuroplasticiteit is het vermogen van het brein om zich ook tijdens de volwassenheid aan te kunnen passen en is een bruikbaar begrip om gliale ontregeling bij psychi-



atrische aandoeningen beter te begrijpen. Het menselijk brein is uitzonderlijk plastisch, wat het voor de mens zo kenmerkende aanpassingsvermogen verklaart (Gomez-Robles e.a. 2015).

In de afgelopen jaren zijn de afzonderlijke onderdelen van het neuroglia-systeem uitgebreid onderzocht bij neurodegeneratieve aandoeningen, ontwikkelingsstoornissen en psychiatrische aandoeningen (Frick e.a. 2013). Met een PET-studie naar neuro-inflammatie hebben wij aangetoond dat bij patiënten met een bipolaire stoornis de microglia in de rechter hippocampus meer geactiveerd zijn dan bij gezonde controlepersonen (Haarman e.a. 2014b). Daarnaast werd duidelijk dat er een positief verband is tussen microglia-activatie en het intact zijn van de neuronen; dit onderzoek bij mensen sloot aan bij het microgliale functie-differentiatieprincipe wat reeds bekend was uit proefdiermodellen (Haarman e.a. 2015).

Recent onderzoek heeft laten zien dat evolutionaire aanpassingen en genetische variatie van astrocyten gerelateerd is aan de complexiteit van het menselijk brein. Het blijkt dat mensen en andere mensachtige primaten, in vergelijking met andere diersoorten, drie typen corticale astrocyten hebben die specifiek zijn voor de mensachtigen (Robertson 2014). Dit is bijzonder relevant omdat de neuronale ontwikkeling aangestuurd wordt door gliacellen (Nadarajah e.a. 2001). Daarnaast bleken patiënten met een stemmingsstoornis een verminderde gliale celdichtheid te hebben in de *cortex cingularis anterior supragenualis* (Gittins & Harrison 2011). Onder andere gliale ontregeling zou daarom kunnen leiden tot een verminderde neuroplasticiteit bij mensen met een bipolaire stoornis (Drevets 2004). Het is in dit geval opmerkelijk dat lithium, valproïnezuur en antidepressiva indirect celoverleving stimuleren en mede daardoor bijdragen aan de neuroplasticiteit van de hersenen (Manji e.a. 2000).

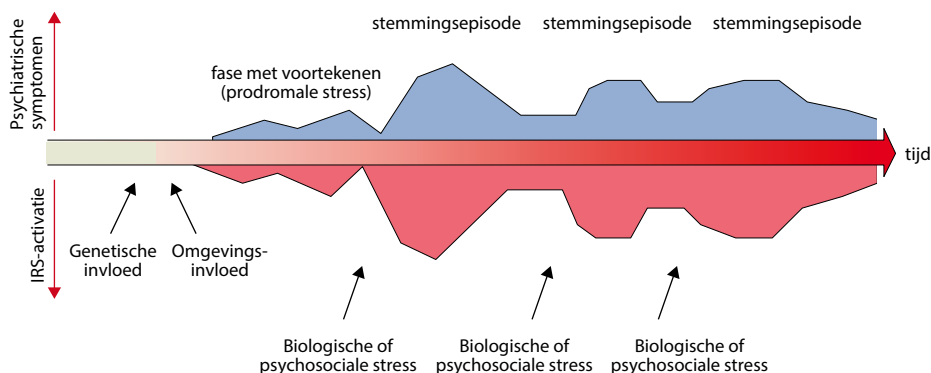
## DE BIPOLAIRE STOORNIS ALS ONTWIKKELINGSSTOORNIS

Van schizofrenie is bekend dat deze aandoening gepaard gaat met neuronale ontwikkelingsproblemen en lange tijd is gedacht - en als onderscheidend kenmerk gehanteerd - dat mensen met een bipolaire stoornis deze niet hebben. De laatste tijd is echter overtuigend wetenschappelijk bewijs geleverd dat er ook bij hen ontwikkelingsproblemen spelen (O'Shea & McNinis 2016). Zo is het totale hersenvolume gemiddeld kleiner dan bij gezonde mensen, bij zowel volwassenen als adolescenten (De Peri e.a. 2012). Daarnaast zijn er aanwijzingen voor afwijkingen in de celmigratie in het brein van patiënten met een bipolaire stoornis (Tabares-Seisdedos e.a. 2006).

Het door ons gevonden mogelijk verband tussen een vroegere beginleeftijd en een toegenomen ontstekingsgerelateerde genexpressie is in overeenstemming met andere onderzoeken die lieten zien dat patiënten met een vroegere beginleeftijd meer last hebben van ziekteverschijnselen (Coryell e.a. 2013; Haarman e.a. 2014a). Mesman e.a. (2014) onderzochten kinderen van ouders met een bipolaire stoornis, die daardoor zelf een verhoogde kwetsbaarheid hebben om dezelfde stoornis te krijgen. Zij toonden aan dat de ontstekingsgerelateerde genexpressie in monocyt en de PTX3- en CCL2-concentraties in het bloed van deze nakomelingen dynamisch verlopen in de periode van adolescentie naar volwassenheid.

Op grond van deze bevindingen kunnen we veronderstellen dat een ontregelde neuronale organisatie, die voortkomt uit gliale ontregeling, eraan kan bijdragen dat mensen kwetsbaar zijn voor de bipolaire stoornis en dat deze voorafgaat aan het ontstaan ervan. Bij de bipolaire stoornis slaagt het brein er kennelijk in om deze ontregeling tijdelijk te overwinnen, door compensatiemechanismen die de weerbaarheid in stand houden. Terugkijkend, lijken veel patiënten echter aan te geven dat zij ook eerder al last

**FIGUUR 3** Schematische weergave van de activatie van het inflammatoir responsstelsel (IRS) en de ontwikkeling van psychiatrische symptomen tijdens het beloop van de bipolaire stoornis



hadden van prodromale klachten (Hafeman e.a. 2016). Later, wanneer de persoon volwassen wordt, blijken deze compensatiemechanismen echter steeds meer tekort te schieten, waardoor manische en depressieve - en mogelijk ook psychotische - episodes ontstaan (FIGUUR 3).

## Besluit

Door de onderzoekstechnieken die de afgelopen decennia beschikbaar zijn gekomen en door de resultaten en inzichten die deze al hebben opgeleverd, is het momenteel een zeer interessante tijd om neurobiologisch onderzoek te verrichten naar de pathofysiologie van de bipolaire stoornis. Zo hopen we deze beter te begrijpen en daardoor gericht de bipolaire stoornis te kunnen behandelen, met als uiteindelijk doel de kwaliteit van leven van patiënten met deze aandoening te verbeteren.

## LITERATUUR

- Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999; 22: 208-15.
- Bassett DS, Gazzaniga MS. Understanding complexity in the human brain *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 200-9.
- Bellani M, Brambilla P. Diffusion imaging studies of white matter integrity in bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 137-40.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
- Boschloo L, Van Borkulo CD, Rhemtulla M, Keyes KM, Borsboom D, Schoevers RA. The network structure of symptoms of the diagnostic and statistical manual of mental disorders. *PLoS One* 2015; 10: 1-12.
- Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 37-53.
- Bramon E, Sham PC. The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3: 332-7.
- Coryell W, Fiedorowicz J, Leon AC, Endicott J, Keller MB. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013; 146: 34-8.
- Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 364-6.
- Dierckx RAJO, Otte A, de Vries EFJ, van Waarde A, den Boer JA, red. PET and SPECT in psychiatry. Berlijn: Springer; 2014.
- Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6: 199-216.
- Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D, Versnel M, e.a. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1369-81.
- Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, e.a. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1-5.
- Frick LR, Williams K, Pittenger C. Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 608654.
- Gittins RA, Harrison PJ. A morphometric study of glia and neurons in the anterior cingulate cortex in mood disorder. *J Affect Disord* 2011; 133: 328-32.
- Gomez-Robles A, Hopkins WD, Schapiro SJ, Sherwood CC. Relaxed genetic control of cortical organization in human brains compared with chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112: 14799-804.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, e.a. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 154-219.
- Haarman BCM. The dysregulated brain: a psychoimmunological approach to bipolar disorders 2017. <http://hdl.handle.net/11370/cb8a8aef-7a7e-4305-b853-7387880a1a86>
- Haarman BCM, Burger H, Doorduyn J, Renken RJR, Sibeijn-Kuiper AJAJ, Marsman J-BBCJBC, e.a. Volume, metabolites and neuroinflammation of the hippocampus in bipolar disorder - A combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* 2015; 60: 1-5.
- Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, Drexhage HA, Nolen WA. The dysregulated brain: consequences of spatial and temporal brain complexity for bipolar disorder pathophysiology and diagnosis. *Bipolar Disord* 2016; 18: 696-701.

Begrip van de ruimtelijke en temporele complexiteit van het brein en de consequenties hiervan voor het denken over de pathofysiologie van de bipolaire stoornis is daarbij noodzakelijk om verdere vooruitgang te boeken in dit onderzoeksveld en daarmee het ontregelde brein te ontwarren.

## NOOT

1 Dit essay is een bewerking van de Nederlandse samenvatting van het proefschrift 'The dysregulated brain – A psychoimmunological approach to bipolar disorder', op 1 maart 2017 aan de Rijksuniversiteit Groningen verdedigd door de eerste auteur (Haarman 2017). Een Engelstalige bewerking van de discussie werd eerder in een andere vorm gepubliceerd (Haarman e.a. 2016).

- Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, Netkova M, Drexhage RC, Bootsman F, e.a. Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder - towards a better understanding of psychoimmunological interactions. *Bipolar Disord* 2014a; 16: 137-50.
- Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruhé HGE, Klein HC, Zandstra TE, e.a. Neuroinflammation in bipolar disorder - A [(11)C]-(-)-PK1195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* 2014b; 40: 219-25.
- Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, Goldstein BI, Goldstein T, Monk K, e.a. Toward the definition of a bipolar prodrome: dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 695-704.
- Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm* 2010; 117: 639-54.
- Hulshoff Pol HE, van Baal GCM, Schnack HG, Brans RGH, van der Schot AC, Brouwer RM, e.a. Overlapping and segregating structural brain abnormalities in twins with schizophrenia or bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 349-59.
- Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry* 2016; 15: 26-31.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012; 166: 1192-3.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo <sup>31</sup>P and <sup>7</sup>Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1993; 27: 53-9.
- Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987; 43: 499-513.
- Krencik R, van Asperen J V, Ullian EM. Human astrocytes are distinct contributors to the complexity of synaptic function. *Brain Res Bull* 2017; 129: 66-73.
- Manji HK, Lenox RH. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 518-30.
- Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578-93.
- Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471-81.
- Mesman E, Hillegers MH, Ambree O, Arolt V, Nolen WA, Drexhage HA. Monocyte activation, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and *5100B* in bipolar offspring: A follow-up study from adolescence into adulthood. *Bipolar Disord* 2014; 39-49.
- Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004; 71: 405-16.
- Nadarajah B, Brunstrom JE, Grutzendler J, Wong RO, Pearlman AL. Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 143-50.
- Niciu MJ, Mathews DC, Nugent AC, Ionescu DF, Furey ML, Richards EM, e.a. Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid-acting antidepressants. *Depress. Anxiety* 2014; 31: 297-307.
- NIMH. NIMH Strategic plan for research. NIMH: 2008. <http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>
- Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984; 10: 300-12.
- O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006; 90: 263-7.
- O'Shea KS, McInnis MG. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. *Mol Cell Neurosci* 2016; 73: 63-83.
- Otten M, Meeter M. Hippocampal structure and function in individuals with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2015; 174: 113-25.
- De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 486-94.
- Robertson JM. Astrocytes and the evolution of the human brain. *Med Hypotheses* 2014; 82: 236-9.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
- Smith RSS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
- Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1195-205.
- Stone MH. Assessing vulnerability to schizophrenia or manic-depression in borderline states. *Schizophr Bull* 1979; 5: 105-10.
- Tabares-Seisdedos R, Escamez T, Martinez-Gimenez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, e.a. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study *Neuroscience* 2006; 139: 1289-300.
- Virchow R. Die Cellular pathologie in ihrer Begründung auf Physiologie und pathologische Gewebelehre. Berlin: Hirschwald; 1858.
- Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2007; 62: 135-40.



## SUMMARY

# The dysregulated brain - Consequences of spatial and temporal brain complexity for bipolar disorder pathophysiology and diagnosis

B.C.M. HAARMAN, R.F. RIEMERSMA-VAN DER LEK, H. BURGER, H.A. DREXHAGE, W.A. NOLEN

**BACKGROUND** Despite the existence of several pathophysiological theories about bipolar disorder, it has so far been difficult to find diagnostic biomarkers and to develop new pharmacologic treatments based on the more novel theories.

**AIM** To reflect on the causes and consequences of problems that beset pathophysiological research into psychiatric disorders in general and bipolar disorder in particular.

**METHOD** In this essay we address the problems facing professionals engaged in research into bipolar disorder and we interpret these problem in the light of brain complexity.

**RESULTS** The complexity of the brain can be divided into two types: spatial complexity, which reflects the various physiological levels of the central nervous system (genetic, molecular, cellular, neuronal circuits and phenomenological levels), and temporal complexity, i.e. neurodevelopment. We discuss the consequences of these two types of complexity and make suggestions relating to clinical practice and pathophysiological psychiatric research.

**CONCLUSION** To achieve further progress in the field of brain research, we need to acquire a deeper understanding of the spatial and temporal complexity of the brain and consider the possible consequences of such knowledge for the pathophysiology and treatment of psychiatric illnesses such as bipolar disorder.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)2, 105-113

**KEY WORDS** biomarker, bipolar disorder, brain complexity, diagnostic system, glia, immune system