Universiteit
Leiden
The Netherlands

Predictors, symptom dynamics and neural mechanisms of bipolar disorders

Mesbah, R.

Citation

Mesbah, R. (2023, October 17). *Predictors, symptom dynamics and neural mechanisms of bipolar disorders*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3645794

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3645794

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 8

Appendix

8.1 Nederlandse Samenvatting

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om onze kennis van bipolaire stoornis (BS) uit te breiden door het onderzoeken van 1) endogene en exogene voorspellers van de ontwikkeling en het beloop van de ziekte, 2) de complexe interactie van manie en depressieve symptomen en 3) de lange-termijn cognitieve (dis)functie en hersenactiviteit van patiënten met BS. Ten eerste hebben we in hoofdstuk 2 en 3 voorspellers voor de ontwikkeling en het beloop van BS onderzocht. Ten tweede hebben we in hoofdstuk 4 de invloed van externe stressoren onderzocht, met name de COVID-19 pandemie, op de stabiliteit van symptomen die verband houden met de ziekte. Vervolgens hebben we in hoofdstuk 5 de complexe interacties van symptomen van BS in de loop van de tijd geanalyseerd. Tot slot hebben we in hoofdstuk 6 neurocognitief functioneren en hersenfunctie in BS onderzocht.

In **hoofdstuk 2** hebben we bestudeerd of persoonlijkheidstrekken onafhankelijk voorspellend waren voor het optreden van (hypo)manie bij een groep patiënten met een depressieve of angststoornis. We hebben "Survival analyse" gebruikt om de invloed van persoonlijkheidstrekken op het voorkomen van (hypo)manische symptomen en episoden gedurende de 9-jarige follow-up te onderzoeken. Onze resultaten wezen erop dat lage meegaandheid (agreeableness) een persoonlijkheidsgerelateerde risicofactor was die de ontwikkeling van een (hypo)manische episode of bijbehorende symptomen kon voorspellen.

Een andere (enigszins gerelateerde) prodromale eigenschap voor de conversie naar BS zijn gevoelens van boosheid. Gevoelens van boosheid en prikkelbaarheid zijn prominente symptomen van BS die kunnen optreden tijdens (hypo)mane, depressieve en vooral gemengde stemmingstoestanden. Bovendien overlappen sommige symptomen van BS, waaronder prikkelbaarheid, boosheid en emotionele instabiliteit, met persoonlijkheidsstoornissen zoals borderline- en antisociale persoonlijkheidsstoornis. In **hoofdstuk 3** hebben we in een cross-sectioneel onderzoek naar relatie tussen BS en verschillende constructen van boosheid en cluster B-persoonlijkheidstrekken. Prospectief hebben we de voorspellende waarde van boosheid onderzocht bij de conversie van depressie naar BS gedurende de 9-jarige follow-up. Onze studie toonde een sterke en consistente relatie aan, zowel in de cross-sectioneel-analyse als in de prospectieve analyse. Hogere niveaus van boosheid in al zijn varianten werden consequent geassocieerd met bipolairiteit. In onze prospectieve bevindingen was boosheid een risicofactor voor de conversie naar BS bij personen met een voorgeschiedenis van unipolaire depressie. Patiënten met unipolaire depressie die hogere niveaus van boosheid en agressie vertonen, lopen mogelijk risico op de ontwikkeling van BS.

In **hoofdstuk 4** hebben we een longitudinaal onderzoek uitgevoerd naar de impact van COVID-19-maatregelen op jongvolwassenen die recentelijk de diagnose BS hebben gekregen, met behulp van een bestaand cohort uit de BINCO-studie. Deze studie had tot doel de niveaus van symptomen gerelateerd aan manie, depressie, angst en stress te vergelijken vóór en tijdens de pandemie, met behulp van maximaal zes follow-upmetingen bij relatief jonge patiënten met BS. De resultaten van onze studie toonden een significante toename van scores van (hypo)manische symptomen gedurende de eerste twee maanden van de pandemie in vergelijking met de (hypo)manie-scores die vóór de pandemie werden waargenomen.

Manische en depressieve stemmingstoestanden bij BS kunnen voortkomen uit de niet-lineaire relaties tussen voortdurend veranderende stemmingsymptomen die zich manifesteren als een complex dynamisch systeem. De interacties tussen deze symptomen kunnen worden vastgelegd met behulp van het Dynamic Time Warp (DTW) algoritme, dat in staat is om paneelgegevens met spaarzame observaties in de tijd te analyseren. In **hoofdstuk 5** hebben we DTW gebruikt om de dynamiek van symptomen in de tijd te analyseren en symptomen van BS die herhaaldelijk werden verzameld (elke 3 tot 6 maanden) te meten bij 141 patiënten met BS. Idiografische symptoomnetwerken (onderlinge) verschilden sterk tussen patiënten. Ondanks deze individuele variabiliteit onthulden onze groepsanalyses vijf symptoomdimensies (kern [hypo]manie, dysfore manie, lusteloosheid, somatisch/suïcidaliteit en slaap) op basis van prospectieve gegevens waarbij individuen eerst werden geanalyseerd voordat de gegevens werden geaggregeerd. De identificatie van deze vijf symptoomdimensies erkent de variabiliteit van klinische toestanden die binnen het bipolaire syndroom vallen, wat veel complexer blijkt te zijn, en vaak simpelweg wordt platgeslagen in het hebben van een manische of depressieve toestand. Bovendien hebben we de temporele dynamiek tussen de vijf symptoomdimensies geanalyseerd. Symptomen van de dimensie 'lusteloosheid' vertoonden de hoogste 'out-strength' en de veranderingen ervan gingen vooraf aan die van 'somatisch/suïcidaliteit', terwijl veranderingen in 'kern (hypo)manie' voorafgingen aan die van 'dysfore manie'. Zo lijkt een toestand van 'lusteloosheid' te volgen op een toestand van 'somatisch/suïcidaliteit', of andersom, waarbij verbeteringen in 'lusteloosheid' gevolgd werden door verbeteringen in het domein van 'somatisch/suïcidaliteit'. Op dezelfde manier leken afnames en toenames in het domein 'dysfore manie' gevolgd te worden door vergelijkbare veranderingen in het domein 'dysfore manie'.

Naast affectieve symptomen kunnen patiënten met BS cognitieve beperkingen en tekorten in emotieregulatie vertonen tijdens episoden en ook tijdens euthymie. In **hoofdstuk 6** hebben we een meta-analyse uitgevoerd van fMRI-studies bij patiënten met BS, waarbij we emotieverwerking, beloningsverwerking en werkgeheugen hebben onderzocht, domeinen die allemaal afhankelijk zijn van de juiste activiteit in het fronto-limbische netwerk. Dit netwerk bestaat uit twee delen: het frontale gedeelte, dat voornamelijk bekend staat om zijn denkfuncties, en het limbische gedeelte, dat vooral betrokken is bij emoties. Het omvat onder andere de prefrontale cortex (PFC), amygdala, anterior cingulate cortex (ACC), hippocampus en nucleus accumbens. Deze gebieden werken samen om emotionele prikkels te verwerken, emotionele reacties te genereren en te reguleren, en een rol te spelen in het geheugen en motivatie. Het fronto-limbische netwerk speelt een cruciale rol bij het functioneren van individuen en kan verstoord zijn bij bepaalde psychische aandoeningen, waaronder bipolaire stoornis. Onze bevindingen toonden significante verschillen in hersenactiviteit bij patiënten met BS in vergelijking met gezonde controlepersonen, voornamelijk binnen het fronto-limbische netwerk. Mensen met BS vertoonden meer actieve amygdala en hippocampus en minder actieve inferieure frontale gyrus in vergelijking met gezonde mensen tijdens het verwerken van emoties. De amygdala speelt een essentiële rol bij het verwerken en reguleren van emoties. De amygdala is betrokken bij het herkennen en interpreteren van emotionele prikkels, zoals angst, woede, plezier en verdriet. De hippocampus speelt naast geheugen ook een rol bij het omgaan met sociale en emotionele situaties en het ervaren van verschillende emotionele toestanden. De inferieure frontale gyrus speelt een belangrijke rol bij de regulatie van emoties. Deze is betrokken bij het

beheersen en moduleren van emotionele reacties. Het helpt bij het reguleren van de intensiteit van emoties, het onderdrukken van ongewenste emoties en het aanpassen van emotionele reacties aan verschillende situaties. De inferieure frontale gyrus werkt samen met andere hersengebieden, zoals de amygdala, om de emotionele respons te reguleren en emotionele prikkels te interpreteren. Het lijkt erop dat mensen met BS overdreven gevoelig reageren op situaties door een overactieve amygdala en een onderactieve inferieure frontale gyrus. De inferieure frontale gyrus slaagt er niet in deze reacties voldoende te onderdrukken, wat kan leiden tot problemen met emotieregulatie.

In het domein van het beloningssysteem werd een overactivatie in de orbitofrontale cortex gevonden tijdens beloningsverwerking. De orbitofrontale cortex is als het ware het beloningscentrum van onze hersenen. Een overactivatie van dit gebied bij individuen met een BS betekent dus dat ze extreem gevoelig reageren op beloningen en mogelijk moeite hebben om bepaalde impulsen onder controle te houden (vooral tijdens een manische episode).

Tijdens werkgeheugen taken vonden we een verhoogde activiteit vooral in de frontale gebieden (de ventromediale prefrontale cortex en de subgenuele anterior cingulate cortex. Beide brein gebieden zijn belangrijk als het gaat om het combineren van denkwerk en emoties.

Wij hebben ook gekeken hoe het brein van mensen met BS functioneert tijdens verschillende gemoedstoestanden (depressie, manie en stabiel). Tijdens de "stabiele" periodes van BS, ook wel euthymie genoemd, zagen we dat het limbische gedeelte van de hersenen extra actief was als het ging om emoties en beloningen. Maar als mensen met BS last hadden van manie of depressie, zagen we juist problemen in het frontale gedeelte van de hersenen.

Onze resultaten hebben laten zien dat er problemen zijn met de activiteit in belangrijke hersengebieden die te maken hebben met denken en emoties bij mensen met BS. De meeste van die gebieden maken deel uit van een fronto-limbisch netwerk. Onze bevindingen suggereren dat deze problemen met de hersenactiviteit, zowel tijdens stabiele periodes als wanneer de symptomen opspelen (depressie of manie), kunnen leiden tot problemen met het denken en de emoties bij mensen met BS.

In het kort, hebben we in dit proefschrift BS vanuit verschillende invalshoeken onderzocht. Door voorspellers en de onderlinge verbinding van symptomen in BS in de loop van de tijd te bestuderen, hebben we onze kennis uitgebreid over het herkennen van risicofactoren, het voorkomen van de conversie naar manie, vroege waarschuwingssymptomen van decompensatie en potentieel beter gerichte interventies. Door de hersenfunctie van BS te onderzoeken, hebben we meer inzicht gekregen in veranderingen in hersenactiviteitspa-tronen, die kunnen helpen bij een beter begrip van de onderliggende mechanismen van stemmingsregulatie en cognitieve tekortkomingen bij BS.

Samenvattend hebben we met dit proefschrift de volgende onderzoeksvragen proberen te beantwoorden:

Wat zijn endogene en exogene voorspellers voor de ontwikkeling en het verloop van BS?
Antwoord: We hebben aangetoond dat persoonlijkheidskenmerken zoals lage meegaandheid en boosheid endogene voorspellers zijn voor de overgang naar BS, en COVID-19 als exogene voorspeller fungeerde als een trigger voor (hypo)manische symptomen bij BS.

Hoe zijn de symptomen van BS met elkaar verbonden en hoe interageren ze in de loop van de tijd?
Antwoord: We hebben interacties en relatieve veranderingen in de ernst van symptomen bij patiënten met BS onderzocht en aangetoond dat symptomen elkaar beïnvloeden en met elkaar interageren. Op individueel niveau hebben we laten zien hoe heterogeen deze symptoomprofielen zijn, en op groepsniveau hebben we aangetoond hoe vijf dimensies in de loop van de tijd met elkaar interacteren.

Vertonen patiënten met BS afwijkende hersenactiviteitspatronen in vergelijking met gezonde controlepersonen?
Antwoord: We hebben aangetoond dat patiënten met BS, een afwijkende hersenactiviteit vertoonden in het fronto-limbische netwerk, zowel bij euthyme als symptomatische patiënten.

Met dit proefschrift dragen we bij aan de kleine onderzoeksstappen die nodig zijn om de etiologie, symptomatologie en neurobiologie van BS beter te begrijpen, met als ultiem doel bij te dragen aan betere diagnostiek en gepersonaliseerde behandeling van patiënten met BS.