

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20223> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Spijker, Anne Titia

Title: Cortisol exposure, cognition and clinical course of bipolar disorder

Issue Date: 2012-12-04

.....

Nederlandstalige samenvatting

.....

Inleiding

Bipolaire stoornis, ook bekend als manisch depressieve stoornis, komt bij ongeveer 2% van de bevolking voor. De ziekte begint bij de meeste patiënten tussen het 20^{ste} en 30^{ste} levensjaar, en kan veel lijdensdruk geven en grote gevolgen hebben voor het functioneren op allerlei gebied. Onderzoek naar oorzaken, beloop, behandeling en gevolgen van de ziekte, zijn daarom van groot belang.

Bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door periodes van depressie afgewisseld met manie of hypomanie. Het ziektebeloop kan sterk verschillen tussen patiënten. Tussen de episodes door kunnen mensen volledig herstellen, en vaak met medicatiegebruik stabiel blijven. Ongeveer de helft van de patiënten is niet volledig klachtenvrij tussen episodes. Dit kan bijvoorbeeld betekenen dat ze lichte depressieve klachten houden, of veel stemmingswisselingen kennen. Sommige patiënten hebben last van cognitieve beperkingen ten gevolge van doorgemaakte episodes. Dit kan zich uiten in concentratieproblemen, vergeetachtigheid en moeite met complexere cognitieve taken, zoals plannen en overzicht houden. Dit kan in wisselende mate invloed hebben op het functioneren in de maatschappij en in de thuissituatie.

Tot nu toe is het niet mogelijk om in een vroeg stadium een voorspelling te doen over het verdere klinische beloop van de bipolaire stoornis. De biologische achtergrond en de genetische oorzaken zijn vooralsnog onvoldoende duidelijk om goed te kunnen begrijpen wat er gebeurt als een patiënt manisch of depressief wordt. Met andere woorden, de vraag is wat er eigenlijk gebeurt in het lichaam, inclusief de hersenen, als de stemming ontregelt.

Naast het kijken naar klinische verschijnselen en beloop (fenotype) kan gekeken worden naar endofenotypes. Endofenotypes kunnen een eenduidiger link geven naar genetische oorzaken, en bewegen zich als scharnier tussen genetica enerzijds en het heterogene klinische beloop anderzijds. Eén van de kenmerken van een endofenotype is dat het meetbaar is, en dat het relatief onafhankelijk van de fase van de ziekte is. In dit onderzoek zijn twee endofenotypes centraal gesteld, waarvan bekend is dat ze bij de bipolaire stoornis een rol spelen. Ten eerste is dat de gevoeligheid van de Hypothalamus-Hypofyse- Bijnier as (HPA-as) voor stresshormoon cortisol. Ten tweede is dat het cognitief functioneren van de patiënt dat mede bepaald wordt door de cortisol niveaus in de hersenen.

Doel en opzet studie

In dit proefschrift wordt een deel van het onderzoeksproject “The Bipolar Stress Study” gepresenteerd. Dat onderzoek kent een cross-sectioneel gedeelte en een prospectief longitudinale deel, waarbij de relatie tussen bovengenoemde endofenotypes en het ziektebeloop nader onderzocht wordt. In dit proefschrift ligt de nadruk op het eerste cross-sectionele gedeelte.

In dit gedeelte hebben we gekeken naar de mogelijke invloed van de verschillen in gevoeligheid van de HPA-as en van cognitief functioneren, op het beloop van de bipolaire stoornis. We zijn daartoe in 2005 begonnen met de “Bipolar Stress Study”, waarbij we gegevens verzameld hebben van in totaal 366 patiënten met een bipolaire stoornis die behandeld worden binnen het team Bipolaire Stoornissen van PsyQ Den Haag. De gevoeligheid van de HPA-as wordt bepaald door onder andere de genetische codering voor receptoren die zorgen voor de effecten van het stresshormoon cortisol, de cortisol receptoren. Verschillen in codering kunnen leiden tot een verhoogde gevoeligheid of juist resistentie (verminderde gevoeligheid) voor het cortisol signaal. We hebben de twee cortisol receptoren onderzocht, namelijk de Glucocorticoid Receptor (GR) en de Mineralocorticoid Receptor (MR). De GR is vooral actief als het cortisol niveau hoog is, dus tijdens de stress reactie. Het reguleert deze reactie door de aanmaak van cortisol af te remmen. In het brein is het betrokken bij de vorming van herinnering rond de gebeurtenis. De MR is actief als er lage cortisol niveaus zijn, dus in rust. In het brein heeft de MR een rol bij het behouden van stabiliteit, en het beïnvloeden van gedrag.

Daarnaast hebben we de hoeveelheid cortisol in hoofdhaar per tijdseenheid gemeten; dit als reflectie voor het lange termijn functioneren van de HPA-as. Tot slot hebben we gekeken naar het cognitief functioneren en de invloed van type en hoeveelheid medicatie gebruik door de patiënt.

Het doel van het onderzoek is om te kijken of verschillen tussen patiënten op het gebied van de stressrespons en van de cognitieve functie, van invloed zijn op het klinische beloop van de bipolaire stoornis. In dit proefschrift wordt een deel van deze vraagstelling beantwoord, namelijk:

- a. Wat is de associatie tussen de genetisch variaties in de genen die coderen voor de MR en de GR, en de klinische kenmerken van bipolaire stoornis?
- b. Wat is het verband tussen de lange-termijn cortisol niveaus en enkele belangrijke klinische kenmerken van bipolaire stoornis?
- c. Wat is het verband tussen cognitieve functie en klinische kenmerken van bipolaire stoornis?

Resultaten

In **hoofdstuk 1** en **hoofdstuk 2** is de literatuur samengevat op het gebied van de biologische stressrespons. De gevoeligheid van de stressrespons wordt vooral bepaald door de gevoeligheid voor het stresshormoon cortisol. Het hormoon cortisol wordt in de bijnier geproduceerd en remt de eigen aanmaak, doordat het de productie van cortisol-stimulerende hormonen door de hersenen en de hypofyse remt. Dit wordt negatieve feedback genoemd. De acute stressrespons wordt dus ook weer actief beëindigd, wat een belangrijke, functionele actie is. Vermindering van de negatieve feedback leidt tot een chronische activatie van de stressrespons met als mogelijke negatieve gevolgen stemmingsklachten en cognitieve klachten, maar ook bijvoorbeeld vermoeidheid, suikerziekte en hoge bloeddruk. Om te begrijpen hoe het kan dat dit feedback mechanisme verminderd functioneert, is het van belang om te weten dat cortisol alleen werkt na binding met de cortisol receptor. Na binding met de cortisol receptor kan het cortisol door de celwand heen naar de celkern toe, en heeft dan direct effect op de activiteit van verschillende genen. Er zijn 2 verschillende cortisol receptoren, de mineralocorticoid receptor (MR) en de glucocorticoid receptor (GR). De MR bindt het makkelijkst met cortisol, met als gevolg dat bij lage cortisolconcentraties vooral de MR actief is. De MR in het brein is vooral gelokaliseerd in de hippocampus (belangrijke rol bij geheugenfuncties), de amygdala (centraal in de regulering van angst en emoties) en de prefrontale cortex (PFC; van belang bij hogere cognitieve functies). De GR is wijdverbreid in het brein, maar heeft eveneens een grotere aanwezigheid in onder meer de hippocampus en de PFC. De MR speelt een grote rol in het behouden van stabiliteit, met onder meer ook beoordelen van informatie, en selectie van gedrag. De GR is actief tijdens de stressrespons, als de cortisol niveaus fors stijgen, en heeft naast de negatieve feedback, een belangrijke functie bij het vormen van herinnering aan de stressor en de bijbehorende gedragsaanpassing in die situatie.

Er zijn als gevolg van een aantal bekende variaties in de genen die coderen voor de cortisolreceptor, kleine veranderingen in de receptor die kunnen leiden tot subtiele verschillen in de sterkte van de negatieve feedback. Deze subtiele verschillen kunnen echter op de lange termijn gevolgen hebben voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid. Sommige genetische variaties, ofwel polymorfismen, in het gen dat codeert voor de GR kunnen leiden tot milde hypersensitiviteit (*BclI*), andere juist tot resistentie voor cortisol (9β , ER22/23EK). Ook de MR kent zowel een variatie die tot hypersensitiviteit leidt (-2G/C) als een die tot resistentie leidt (I180V). Zowel resistentie als hypersensitiviteit kan verband houden met depressieve episodes. De genoemde polymorfismen zijn allen in verband gebracht met verhoogd risico op depressie, met

uitzondering van MR -2G/C, die bij vrouwen juist associeert met optimisme en minder hopeloosheid.

In de **hoofdstukken 3 en 4** beschrijven we dat een aantal GR polymorfismen (*BclI* en 9β) associëren met een hoger risico op seizoensgebonden hypomanie. Daarnaast vonden we dat ER22/23EK dragers gemiddeld 8 jaar jonger waren bij eerste symptomen van de bipolaire stoornis.

Deze bevindingen laten zien dat kleine veranderingen in de genetische codering van de GR klinische invloed hebben op het verloop van de bipolaire stoornis. We vonden dit verband voor de meest voorkomende polymorfismen, en dan met name bij hypomanieën in de lente en zomer. De stress gevoeligheid is verschillend per seizoen; in de winter is er sprake van een milde resistentie voor het stresshormoon, en in de zomer juist een actievere respons bij stijging van het stresshormoon. Het kan zijn dat deze wisselingen van cortisol gevoeligheid in seizoenen versterkt wordt door klinische relevante GR polymorfismen. Het feit dat zowel grotere gevoeligheid als resistentie (respectievelijk *BclI* en 9β) voor cortisol leidt tot kwetsbaarheid voor het seizoensgebonden patroon van hypomanie, wijst erop dat de stressrespons een optimale balans kent.

De ER22/23EK is een apart polymorfisme, dat minder vaak voorkomt in de Westerse bevolking. Dit polymorfisme is zowel geassocieerd met een betere metabole status (dus smallere tailleomtrek, hogere botdichtheid, minder risico op diabetes) alswel met een verhoogd risico op depressie. De fors jongere leeftijd waarop dragers van ER22/23EK eerste symptomen kregen, zou overeenkomen met het idee dat de stemming kwetsbaarder is voor ontregeling bij deze mensen.

In **hoofdstuk 5** hebben we als eerste in de wereld een nieuwe methode toegepast voor bepaling van lange termijn cortisol niveaus bij patiënten met een bipolaire stoornis. In het hoofdhaar van patiënten is de hoeveelheid cortisol bepaald per 3 cm. Het haar groeit gemiddeld 1 cm per maand, wat betekent dat 3 cm een retrospectieve kalender verschaft van de gemiddelde cortisolwaarden van de afgelopen 3 maanden. In dit hoofdstuk laten we zien dat de hoeveelheid cortisol in haar bij patiënten met een bipolaire stoornis vergelijkbaar is met gezonde controles. Dit doet de vraag rijzen, of de in de literatuur gevonden ontregeling van de HPA-as wellicht beperkt is tot een subgroep van patiënten. We vonden inderdaad wel verschillen tussen bijvoorbeeld mensen met een bipolaire stoornis die wel of niet een paniekstoornis hadden. De groep patiënten met een paniekstoornis had een beduidend lagere hoeveelheid cortisol in het haar dan de patiënten zonder paniekstoornis. Patiënten echter met een andere co-morbide stoornis (dus niet paniekstoornis) naast de bipolaire stoornis, hadden juist een verhoogd cortisol vergeleken met de patiënten zonder co-morbide psychiatrische diagnose. Dit duidt erop dat de ziekere mensen een verhoogd cortisol hadden. Tot slot vonden we een verband

met de leeftijd waarop eerste symptomen van de bipolaire stoornis zich manifesteerden, en de hoogte van cortisol. Patiënten die ouder waren dan 30 jaar tijdens de eerste manifestaties van de ziekte, hadden een beduidend hoger cortisol, terwijl mensen die jonger waren dan 30 jaar bij eerste symptomen een met gezonde controles vergelijkbaar cortisol niveau hadden. Ons onderzoek geeft aanleiding om deze nieuwe methode van haarcortisol metingen verder te onderzoeken op betekenis en bruikbaarheid in dit veld.

Tot slot hebben we in **hoofdstuk 6** gekeken naar de resultaten van een test om cognitieve functies te meten: de Test for Attentional Performance. In het vervolg op dit promotie traject gaan we de relatie tussen de testresultaten en het klinische beloop van de bipolaire stoornis onderzoeken. Ten behoeve daarvan hebben we alvast gekeken naar de mogelijke invloeden van klinische factoren en medicatie op de testresultaten. Met deze test worden cognitieve functies gemeten, zoals concentratievermogen, geheugen en executieve functies (hogere complexe functies als bijvoorbeeld het vermogen te plannen, prikkels te verwerken en informatie te integreren; van groot belang bij allerlei dagelijkse processen). In dit hoofdstuk laten we zien dat vooral medicatiegebruik van invloed lijkt te zijn op executieve functies. Gebruik van antipsychotica blijkt vooral van invloed, en daarnaast ook het aantal verschillende soorten medicijnen die mensen gebruiken lijkt de executieve functies negatief te beïnvloeden. Hoewel we zo aanwijzingen hebben dat medicatie van invloed is op cognitieve functies, ook na correctie voor ernst van de ziekte, kan het verband ook andersom liggen: de ziekste mensen gebruiken gemiddeld meer verschillende soorten medicijnen en hebben meer cognitieve beperkingen. Om precies zicht te krijgen op de gevolgen van gebruik van verschillende soorten medicatie op cognitief functioneren, zou een andere onderzoeksopzet nodig zijn.

Conclusies uit dit proefschrift

De bevindingen in dit proefschrift wijzen op de betrokkenheid van de HPA-as bij de regulatie van de stemming van patiënten met een bipolaire stoornis. De volgende conclusies kunnen op basis van dit proefschrift getrokken worden:

1. Genetische variaties in het gen dat codeert voor de GR houden verband met klinische kenmerken van de bipolaire stoornis. Draggers van de *Bcl1* of de 9 β variant hebben vaker last van seizoensgebonden patronen van hypomanie. De ER22/23EK dragers hebben een 8 jaar eerder ontstaan van symptomen. Deze bevindingen ondersteunen eerder onderzoek, en maken duidelijk dat genetische variaties op lange termijn, weliswaar subtiele, gevolgen kunnen hebben voor het beloop van de bipolaire stoornis.

2. Op endofenotypisch niveau is een voorzichtige conclusie te trekken dat een aantal subgroepen van patiënten met een bipolaire stoornis een verhoogd lange termijn cortisol (gemeten in hoofdhaar) hebben. Dit betreft patiënten die ouder dan 30 jaar waren bij de aanvang van stemmingsklachten en patiënten bij wie meerdere psychiatrische diagnoses gesteld zijn. Patiënten met een paniekstoornis naast de bipolaire stoornis hadden juist een verlaagd cortisol. Dit zijn wereldwijd de eerste bevindingen met deze techniek bij patiënten met een bipolaire stoornis, ze moeten daarom wel bevestigd worden in ander, onafhankelijk onderzoek. Wel maken deze resultaten duidelijk dat cortisol niveaus niet bij alle patiënten verhoogd zijn, maar een indicatie kunnen geven van een subgroep die mogelijk een ander beloop kent van de ziekte. Dit zou gevolgen kunnen hebben op de keuze van behandeling.
3. Cognitief functioneren is een belangrijk domein bij bipolaire stoornissen. Medicatie gebruik, waaronder ook de hoeveelheid verschillende soorten medicijnen, moet in toekomstig onderzoek zeker als co-variant meegenomen worden. Lithium bleek geen verband te houden met cognitieve dysfunctie.

De twee endofenotypes, HPA-as regulering en cognitief functioneren, gaan we in de toekomst verder onderzoeken in relatie tot beloop en ernst van de bipolaire stoornis. De lange termijn gegevens die we verzameld hebben, zullen we hierbij gebruiken om te zien of de voorgaande conclusies stand houden. In dit kader willen we bijvoorbeeld kijken of er subpopulaties van patiënten zijn bij wie de stemming ontregelt in samenhang met een ontregeling van de HPA-as. Kortom, het beter kunnen voorspellen van het ziektebeloop van deze ziekte, die zich meestal zo vroeg in het volwassen leven openbaart en waarbij een groot risico bestaat op blijvende klachten, is van groot belang. Dit zou op termijn mogelijkheden kunnen geven om de behandeling hierop aan te passen en te verbeteren. Hiermee zou hopelijk de schade beperkt kunnen worden die depressies en manieën kunnen aanrichten.

