

## **Bipolaire stoornis:**

### **Een endogeen proces of vooral bepaald door omgevingsfactoren?**

P.S.M. Braakhuis

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Nederland

#### **Abstract**

De bipolaire stoornis (Bipolar Disorder; BD) is een psychiatrische aandoening die gekenmerkt wordt door episodes van manie, soms afgewisseld met episodes van depressie.

Stemmingsstoornissen als BD zijn van invloed op het leven en het functioneren van miljoenen mensen wereldwijd. Genezing is voor alsnog niet mogelijk en vaak hebben de beschikbare behandelingen onvoldoende effect. Effectievere behandelmethodes zijn dus meer dan gewenst.

De precieze oorzaak van BD is nog onduidelijk. Omdat er zowel evidentie is voor de rol van erfelijkheid in de ziekte als voor de rol van omgevingsfactoren, leidt dit tot de hoofdvraag van dit artikel:

#### **Komt de bipolaire stoornis voort uit een endogeen proces of wordt deze aandoening vooral ontwikkeld door de invloed van omgevingsfactoren?**

Genen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van BD. De discrepantie tussen eenige tweelingen in het lijden aan de ziekte bewijst echter dat genen niet een directe voorspeller zijn voor het verkrijgen van de ziekte op latere leeftijd. Onderzoekers hebben een sterke hypothese dat de omgeving ook een belangrijke rol speelt, het bewijs hiervoor blijft echter minimaal.

Het ontbreken van een diermodel is hier mede verantwoordelijk voor. Er is een hoop evidentie voor de rol van epigenetica bij de pathofysiologie van BD. De rol van de omgeving blijft echter ook hier onduidelijk. Het lijkt eerder te gaan om een toevalsproces.

Het antwoord op de hoofdvraag is dat het bij de bipolaire stoornis vooral gaat om een endogeen proces waarbij genetica een belangrijke rol speelt, maar waarbij epigenetica waarschijnlijk doorslaggevend is voor het verkrijgen van de ziekte. Mogelijk speelt de omgeving hier ook een rol maar hier is (nog) weinig evidentie voor. Het lijkt vooral te gaan om een toevalsproces waarbij sommige individuen met de verantwoordelijke genen wel worden aangedaan en andere niet.

Een beter begrip van de rol van omgevings- en (epi)genetische factoren betrokken bij de pathogenese van BD zou relevante informatie kunnen bieden voor de behandeling van patiënten met deze complexe stoornis in de toekomst.

#### **Introductie**

Bijna iedereen kent het wel, af en toe een kort gevoel van depressie. Je voelt je down, je hebt nergens zin in en niets kan je opvrolijken. Dit is een veel voorkomende reactie op bepaalde gebeurtenissen in het leven zoals verlies of teleurstelling. We kunnen dit dan ook nauwelijks een stoornis noemen. Echter, de affectieve stoornis die psychiaters en psychologen depressie noemen is iets langduriger maar veel ernstiger, gekenmerkt door een gevoel dat iemands emotionele toestand niet meer onder eigen controle is. De ziekte kan plotseling optreden, vaak zonder duidelijke externe oorzaak, en indien onbehandeld, duurt het meestal 4-12 maanden. Depressie is een ernstige ziekte. Het is een van de belangrijkste oorzaken van zelfmoord, die alleen al in de Verenigde Staten meer dan 30.000 levens per jaar kost. Depressie is een wijd verspreide ziekte. Maar liefst zo'n 20% van de bevolking zal tijdens zijn of haar leven lijden aan een periode van ernstige depressie. (Bear et al., 2007)

Depressie, ook wel unipolaire depressie genoemd, is een van de stemmingsstoornissen. Stemningsstoornissen, ook wel bekend als affectieve stoornissen, worden gekenmerkt door onregelde emoties. In een bepaald jaar, zal meer dan 7% van de bevolking lijden aan een van

de stemmingsstoornissen. Unipolaire depressie is de meest voorkomende stemmingsstoornis, het komt voor in 5% van de bevolking per jaar. De hoofdsymptomen zijn een verlaagde stemming en verminderde interesse of plezier in alle activiteiten. Een andere uiting van depressie, die 2% van de volwassen bevolking treft, heet dysthymie. Hoewel milder dan unipolaire depressie, heeft dysthymie een chronische, "smeulende" aard, en verdwijnt het zelden spontaan. Unipolaire depressie en dysthymie komen twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. (Bear et al., 2007)

Net zoals unipolaire depressie, is bipolaire stoornis is een terugkerende stemmingsstoornis. De bipolaire stoornis, ook wel bekend als de manisch-depressieve stoornis, is een psychiatrische affectieve aandoening die gekenmerkt wordt door episodes van manie, soms afgewisseld met episodes van depressie. Het is een terugkerende stemmingsstoornis waarvan twee types bestaan. Type I BD wordt gekenmerkt door de manische episodes (met of zonder periodes van depressie) en komt voor bij ongeveer 1% van de bevolking, gelijk verdeeld onder mannen en vrouwen. Een manische episode is een duidelijke periode van abnormaal en aanhoudend verhoogde prikkelbare stemming. Veel voorkomende symptomen tijdens deze episode zijn toegenomen zelfrespect of grootheidswaan, een verminderde behoefte aan slaap, toegenomen spraakzaamheid of gevoel van druk om te blijven praten, een vlucht van ideeën of een subjectieve beleving dat gedachten racen, verstrooidheid en verhoogde doelgerichte activiteit. Tevens is er vaak sprake van een verminderd oordeelsvermogen, excessief uitgeven, beledigend of ontremd gedrag en promiscuïteit. (Bear et al., 2007)

Type II BD komt voor bij ongeveer 0,6% van de bevolking, en wordt gekenmerkt door hypomanie, een mildere vorm van manie. Hypomanie kan bij sommigen zorgen voor een toegenomen efficiëntie, prestatievermogen of creativiteit. Deze stoornis komt dan ook in hogere mate voor bij artiesten. De prevalentie van BD onder artiesten is mogelijk tot wel 30 keer hoger dan in de algemene bevolking. Studies hebben gesuggereerd dat hypomanie bepaalde cognitieve processen kan verhogen, originele en eigenzinnige gedachten kan verhogen en zelfs de taalvaardigheid kan verbeteren. Manische toestanden kunnen ook de behoefte aan slaap verminderen, intense en obsessieve concentratie bevorderen, zelfvertrouwen creëren en zorg voor sociale normen uitschakelen. Echter, type II BD wordt altijd geassocieerd met periodes van ernstige depressie. Wanneer hypomanie afwisselt met periodes van depressie die niet zo ernstig zijn (dat wil zeggen, met minder symptomen en van kortere duur) wordt de aandoening cyclothymia genoemd. (Bear et al., 2007)

Stemmingsstoornissen als BD zijn van invloed op het leven en het functioneren van miljoenen mensen wereldwijd. Op dit moment zijn de beschikbare behandelingen voor deze aandoening niet voldoende voor velen en genezing is dan ook (nog) niet mogelijk. (Judd et al., 2008) Effectievere behandelmethodes zijn dus meer dan gewenst.

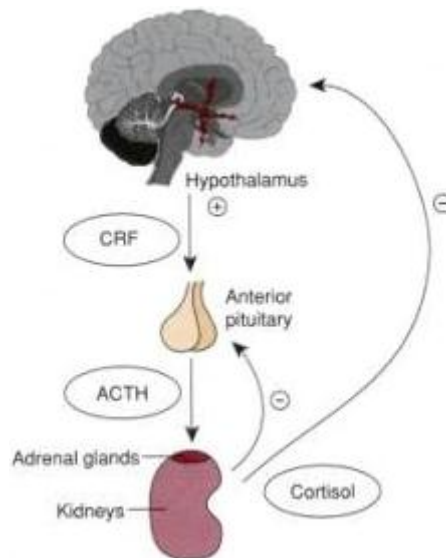
### **Onset-leeftijd**

De leeftijd waarop de eerste symptomen tot uiting komen verschilt tussen patiënten met BD. De patiënten kunnen worden onderverdeeld in drie subgroepen waarbij de onset-leeftijden gemiddeld 17, 25 en 40 jaar zijn. (Bellivier et al., 2003) De patiënten uit de drie subgroepen verschillen klinisch, therapeutisch, familiair en biologisch van elkaar (Bellivier et al., 2001). Zo zijn er verschillende genen verantwoordelijk als risicofactor voor de verschillende subtypes (Mick et al., 2003; Lin et al., 2005). Daarnaast is aangetoond dat de onset-leeftijd gecorreleerd is aan de onset-leeftijd bij aangedane zussen en broers, wat suggereert dat een aantal familiale kwetsbaarheidsfactoren mogelijk leeftijdsspecifiek is (Leboyer et al., 1998).

Vroege onset BD wordt geassocieerd met hogere frequenties van affectieve stoornissen in familieleden (Weissman et al., 1984; Strober, 1984; Strober et al., 1988), hogere aantallen comorbide condities zoals psychotische symptomen tijdens affectieve periodes (Strober et al., 1988; McGlashan, 1988; Schurhoff et al., 2000), levenslange paniekstoornissen (Schurhoff et al., 2000; Chen et al., 1996) of gedragsstoornissen, alcohol- en drugsmisbruik (Bashir et al., 1987) en verhoogd suïcidaal gedrag (Weissman et al., 1984; Strober, 1984; Strober et al., 1988). Ook zijn een slechte prognose en een slechte respons op lithium geassocieerd met het vroege onset type BD (Strober et al., 1988).

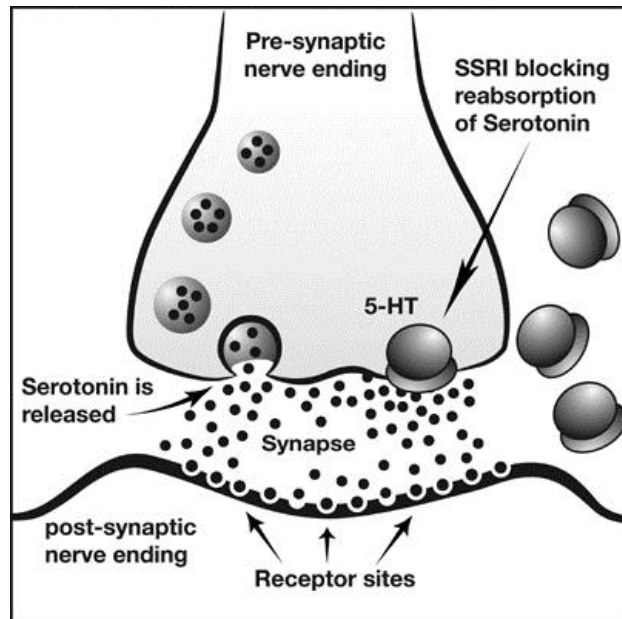
### **Bestaande behandelmethodes**

Elektroconvulsie therapie (ECT) is een van de meest effectieve behandelingen tegen depressie en manie. Hierbij wordt epileptische activiteit geïnduceerd in de temporale kwabben. Een voordeel van ECT is dat verlichting snel kan optreden, soms al na de eerste behandeling. Dit is vooral belangrijk in gevallen waarin het zelfmoord risico hoog is. Een nadelig effect van ECT is echter geheugenverlies. Temporale kwab structuren (waaronder de hippocampus) spelen een cruciale rol in het geheugen. ECT verstoort meestal de herinneringen van gebeurtenissen van vóór de behandeling, teruggaande tot 6 maanden gemiddeld. Bovendien kan tijdelijk de opslag van nieuwe informatie worden aangetast. (Bear et al., 2007) Het exacte mechanisme voor het therapeutisch effect van ECT is onduidelijk. Er bestaan verschillende theorieën voor het werkingsmechanisme. Studies hebben zich vooral gericht op de veranderingen in de neuro-endocrinologie, neurofysiologie en neurogenese na behandeling met ECT. (Ren et al., 2012) Onderzoekers hebben de hypothese gesteld dat het neuro-endocriene systeem betrokken is bij de antidepressieve respons op ECT. Zij denken dat de therapeutische werkzaamheid van ECT-geïnduceerde convulsies ligt bij het stimuleren van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as, wat een verhoging van het niveau van circulerend cortisol tot gevolg heeft. (Fink, 2009) Zie figuur 1. Wang et al. (2005) suggereren dat verbetering van de slaap mogelijk een van de mechanismen is van de therapeutische werkzaamheid van ECT. Patiënten met BD hebben een kortere slaapduur, een vertraagde slaaplatentie, worden vaker wakker, hebben een verhoogde duur van de rapid eye movement- (REM-) slaap en een verkorte REM-slaap latentie. In een onderzoek van Wang et al. (2005) waren na ECT al deze kenmerken significant verbeterd. Hu et al. (2010) hebben serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gemeten in een groep patiënten bij aanvang en na 2 weken ECT behandeling. Zij vonden een stijging in de serum BDNF wat werd geassocieerd met de therapeutische werkzaamheid van ECT. In deze studies worden echter slechts correlaties aangetoond. De causaliteit blijft dus onduidelijk. Misschien zijn de verkregen resultaten wel een gevolg van een verbeterde stemming die door iets anders wordt veroorzaakt (bijvoorbeeld de hoop op een oplossing voor de ziekte doormiddel van ECT).



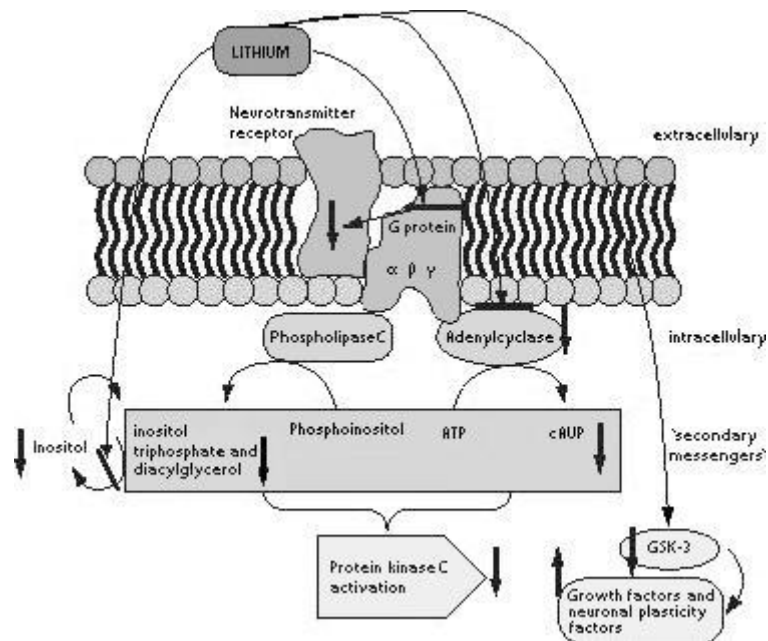
Figuur 1: De HPA-as. CRF = corticotropin-releasing factor, ACTH = adrenocorticotrop hormone. (Bron: <http://www.montana.edu/wwwai/imsd/alcohol/Vanessa/vwhpa.htm>)

Antidepressiva verhogen het niveau van monoamine neurotransmitters in de hersenen. Klinisch effectieve behandeling met antidepressiva dempt de hyperactiviteit van het HPA-systeem bij de mens. Dit effect kan gedeeltelijk het gevolg zijn van een toegenomen glucocorticoïdreceptor expressie in de hippocampus, die optreedt in reactie op een lange termijn verhoging van serotonine. Serotonine komt vrij in de hersenen door een diffuus modulerend systeem afkomstig van de raphe kernen van de hersenstam. De acties van serotonine worden hoofdzakelijk gemedieerd via G-eiwit-gekoppelde receptoren en worden beëindigd door heropname via serotonine transporter eiwitten in de axon uiteinden. (Bear et al., 2007) Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) zijn tegenwoordig de meest gebruikte antidepressiva (Nielsen et al., 2011). Zoals de naam al aangeeft, werken SSRI's door de heropname van serotonine te remmen waardoor het serotonineniveau in de synaptische spleet stijgt (Bear et al, 2007). Zie figuur 2. Hoewel SSRI's het serotonine niveau in de hersenen zeer snel verhogen, treden de therapeutische effecten pas na enkele weken op. Dit wijst erop dat iets anders dan een eenvoudige verhoging van de monoaminerge activiteit verantwoordelijk is voor de normalisatie van de stemming. Onderzoekers zijn dan ook van mening dat de verhoogde extracellulaire niveaus van monoaminen geproduceerd door toediening van antidepressiva een keten van gebeurtenissen op gang zetten die uiteindelijk zorgen voor veranderingen in de hersenen die verantwoordelijk zijn voor het antidepressieve effect. (Carlson, 2010) Serotonine heropname remming, die de hoeksteen vormt voor de behandeling van unipolaire depressie lijkt geen belangrijke rol te spelen voor de behandeling van bipolaire depressie. (Fountoulakis et al., 2011)



Figuur 2: Het werkingsmechanisme van SSRI's. Bron: [http://www.nature.com/jp/journal/v25/n9/fig\\_tab/7211352f1.html](http://www.nature.com/jp/journal/v25/n9/fig_tab/7211352f1.html)

Naast antidepressiva bestaat er ook andere medicatie voor de behandeling van BD, namelijk stemmingsstabilisatoren. Lithium, anticonvulsiva en atypische antipsychotica zijn hiervan de belangrijkste. (Altamura et al., 2011) Er is echter nog weinig bekend over de mechanismen waarmee deze medicijnen effectief zijn. Lithium is zeer effectief bij het stabiliseren van de stemming van patiënten met een bipolaire stoornis, niet alleen door het voorkomen van de terugkeer van manie, maar ook de periodes van depressie. (Bear et al., 2007) Lithiumzouten zijn nog steeds de eerste keuze stemmingsstabilisatoren in de behandeling van BD. Hoewel sommige biochemische targets van lithium bekend zijn zoals glycogeen synthase kinase-3 (GSK3), adenylaatcyclase en inositol monophosphatase, is het exacte moleculaire mechanisme van de klinische werking van lithium nog niet volledig begrepen. Net zoals bij antidepressiva treedt de therapeutische werking van lithium pas na enkele weken of maanden op, wat suggereert dat lithium mogelijk neuronale aanpassing kan induceren gedefinieerd door een nieuw patroon van genexpressie. Lithium werkt op verschillende niveaus (zie figuur 3). Ten eerste oefent het een aanhoudende werking uit op G-eiwitsubeenheden waarmee het hun conformatie wijzigt, wat resulteert in G-eiwit inactivering en dus remming van de werking van neurotransmitters die binden aan de receptor. Bovendien heeft lithium een remmend effect op adenylcyclase en vermindert het de concentratie van cyclisch adenine monofosfaat (cAMP) en proteïnekinase C. Het vermindert ook het enzym dat zorgt voor de afbraak van inositoltrifosfaat, waardoor de mogelijkheid tot inositoltrifosfaat neogenese vermindert (dit beïnvloedt ook de proteïne kinase activiteit). Tenslotte is ook de remming van het enzym GSK-3, een groeifactor en neuronale plasticiteit factor remmer, een van de cruciale gebieden van het optreden van lithium. (Karlović et al., 2008)



Figuur 3: Het werkingsmechanisme van lithium. Bron: <http://www.biochemia-medica.com/content/apoptosis-%E2%80%93-potential-pathophysiological-mechanism-mood-disorders-modifiable-lithium-salts>

Verschillende onderzoeken geven aan dat stemmingsstoornissen geassocieerd worden met afwijkingen in het glutamaat systeem (Pietraszek et al., 2007; Pilc et al., 2007; Rodriguez and Williams, 2007; Witkin et al., 2007). Lithium verzwakt de effecten van glutamaat-gemedieerde calcium signalering en reguleert intracellulaire calcium niveaus en calcium omzetting in hippocampale neuronen. Deze effecten beïnvloeden waarschijnlijk de communicatie binnen en tussen neuronen op verschillende manieren aangezien calcium kan worden beschouwd als het meest voorkomende en het meest veelzijdige signalerende molecuul in neuronen. (Sourial-Bassillious et al., 2009)

### Neurobiologie

Onderzoekers hebben de hypothese ontwikkeld dat stemming nauw verbonden is aan de hoeveelheden afgegeven monoamine neurotransmitters, noradrenaline en/of serotonine in de hersenen. Deze hypothese wordt de 'monoamine hypothese van stemmingsstoornissen' genoemd, en volgens dit idee is depressie een gevolg van een tekort in één van deze modulerende systemen. Veel van de moderne behandelingen tegen depressie werken dan ook via een verbeterde neurotransmissie in centrale adrenerge en/of serotonerge synapsen. In ernstig depressieve patiënten is de HPA-as hyperactief. Plasma cortisol (CRH) spiegels zijn verhoogd, evenals de concentratie CRH in de cerebrospinale vloeistof. Normaalgesproken leidt de activatie van de glucocorticoïd receptoren in de hippocampus tot feedbackinhibitie van de HPA-as. Bij depressieve patiënten is deze feedback verstoord. Dit verklaart de hyperreactiviteit van de HPA-as. De verminderde respons van de hippocampus op cortisol wordt veroorzaakt door een verminderd aantal glucocorticoïd receptoren. Genen, monoamines en ervaringen in de vroege jeugd reguleren het aantal glucocorticoïd receptoren. (Bear et al., 2007) Prefrontale disfunctie in bipolaire en andere affectieve stoornissen wordt ook geassocieerd met glucocorticoïd dysritmie. (Minton et al., 2009)

### Oorzaak

De precieze oorzaak van het ontstaan van BD is nog onduidelijk. Omdat er zowel evidentie is voor de erfelijkheid van de ziekte als voor de rol van omgevingsfactoren, leidt dit tot de hoofdvraag van dit artikel:

## **Komt de bipolaire stoornis voort uit een endogeen proces of wordt deze aandoening vooral ontwikkeld door de invloed van omgevingsfactoren?**

Bij beantwoording van deze vraag zal ook kunnen worden bepaald of bij de zoektocht naar nieuwe behandelmethoden, therapieën en/of medicatie zich men vooral moet richten op de genetica en de endogene processen of op eventuele aanpassing van de omgevingsfactoren.

### **Genetica**

Wetenschappers zijn het erover eens dat BD zeer erfelijk is, met genetische factoren verantwoordelijk voor 80% van de variantie (McGuffin et al., 2003). Er is dan ook algemeen aanvaard dat genen een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van deze affectieve stoornis (Jones et al., 2002). Ook uit tweelingstudies is gebleken dat BD zoals gedefinieerd in de DSM-IV zeer erfelijk is. Er zijn aanzienlijke genetische en niet-gedeelde milieu-correlaties tussen manie en depressie. (Pregelj, 2011)

### **Omgeving**

Hoewel BD zeer erfelijk is, komt het vrij regelmatig voor dat maar één individu van een eeneiige tweeling lijdt aan de ziekte (Dempster et al., 2011). Dit geeft duidelijk aan dat niet-genetische factoren ook belangrijk zijn bij de etiologie van de ziekte. Wat zijn dan deze niet-genetische factoren?

Stressvolle gebeurtenissen gedurende het leven worden ook geassocieerd met het ontstaan en de terugval bij BD (Pitchot et al., 2012; Hosang et al., 2010; Johnson, 2005). Psychose-verbonden omgevingsfactoren, in het bijzonder tijdens de cruciale ontwikkelingsstadia, vooral prenataal, kunnen leiden tot langdurige epigenetische veranderingen die van invloed zijn op de neurobiologische processen die betrokken zijn bij de pathologie. De omgevingsfactoren waarbij het hierom gaat zijn tijdens de prenatale fase de leeftijd van de vader, hypoxie, voedingstekorten, foliumzuur deficiëntie, maternale infectie en maternale stress, en tijdens de jeugd/adolescentie de opgroeiomgeving, chronische stress, een stedelijk milieu, migratie en cannabis- en andere drugsmisbruik. (Rutten et al., 2009) Dit zijn echter een hoop factoren waarvan de precieze invloed onbekend blijft. In dit soort studies wordt namelijk een hoop getest en worden andere ziektes zoals schizofrenie vaak samengenomen met BD. Ook kan er niet worden aangetoond of er sprake is van causaliteit omdat er geen diermodel bestaat voor BD.

### **Epigenetica**

Zowel genen als omgeving lijken een rol te spelen bij de pathofysiologie van BD. Echter, geen van beide is direct een voorspeller voor het verkrijgen van de ziekte op latere leeftijd. Is er dan misschien sprake van een interactie tussen beide factoren? Dit zou bijvoorbeeld kunnen via epigenetica.

Epigenetica omvat moleculaire mechanismen gerelateerd aan genexpressie onafhankelijk van DNA-sequentie, meestal gemedieerd door de modificatie van chromatine histonen en DNA methylering. Psychoseverbonden omgevingsblootstellingen, in het bijzonder tijdens de cruciale ontwikkelingsstadia, kunnen leiden tot deze langdurige epigenetische modificaties die van invloed zijn op de neurobiologische processen die betrokken zijn bij de pathologie. (Rutten et al., 2009; Machado-Vieira et al., 2010; Pregelj, 2011).

Patiënten met BD hebben onder andere een verlaagde glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) expressie in de ventrale striatum (hersteld door chronische behandeling met

antidepressiva), verhoogde DNA-methylatie niveaus in de GDNF promotor regio, een verlaagd histon H3 acetylerings niveau en een toegenomen histon deacetylase 2 (HDAC2) expressieniveau. Dit geeft de mogelijke rol weer van histonmodificatie voor de regeling van GDNF expressie en de daaropvolgende gedragsreacties op chronische stress, met andere woorden, de gevoeligheid voor stress. Antidepressiva zorgen voor een verlaagd niveau van HDAC4 werving bij het GDNF promotorgebied. Antidepressiva verhogen dus de transcriptionele activiteit van het GDNF-gen doormiddel van de modulatie van histonacetylering door HDAC4. Patiënten met een stemmingsstoornis hebben dus een afwijkende expressie van GDNF en epigenetisch gerelateerde genen waaronder HDAC2 en HDAC4. (Otsuki et al., 2012)

Epigenetica heeft ook invloed op het serotonerge systeem van patiënten met BD. Disfunctie van het serotonerge systeem van de hersenen wordt beschouwd als een primaire factor in de pathogenese van BD. (Geyer and Vollenweider, 2008) Hierbij gaat het vooral om veranderingen in serotonine receptor niveaus. (Gray et al., 2006) Epigenetische factoren zijn van belang bij de regulatie van serotonine receptor genexpressie. (Abdolmaleky et al., 2011; Carrard et al., 2011; Ghadirivasfi et al., 2011) Er is een kleine maar significante toename gevonden in DNA methylatie in de promotor van het serotonine-receptor type 1A (5HTR1A) gen in patiënten met schizofrenie en BD. (Carrard et al., 2011) Promotor DNA methylatie is vaak omgekeerd gecorreleerd aan genexpressie. (Jaenisch et al., 2003) De gerapporteerde ziektegeassocieerde toename van DNA methylatie is dus in overeenstemming met eerdere studies die verlaagde 5HTR1A mRNA niveaus in deze stoornissen aantoonde. (Gray et al., 2006)

### **Epigenetica en omgeving**

Er lijkt een hoop evidentie te zijn voor de rol van epigenetica bij de pathofysiologie van BD. De rol van omgevingsfactoren blijft echter onduidelijk. Aangezien de belangrijkste epigenetische veranderingen prenatiaal plaatsvinden, verklaart dit namelijk nog steeds niet waarom in sommige eeneiige tweelingen maar één van de twee individuen is aangedaan. Zou er misschien meer sprake zijn van een toevalsproces?

Recente studies hebben een grote hoeveelheid variabiliteit van DNA methylatie ontdekt tussen individuen van een eeneiige tweeling. Dit ondersteunt het idee dat epigenetische variatie kan bijdragen aan fenotypische discrepantie tussen genetisch identieke individuen. Er zijn geen verschillen gevonden in de globale DNA-methylatie, wel zijn er op talrijke loci verschillen aangetoond in ziekte-geassocieerde DNA-methylatie. (Dempster et al., 2011) Dit ondersteunt dus het idee van een toevalsproces.

### **Conclusie**

Genen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van BD. De discrepantie tussen eeneiige tweelingen in het lijden aan de ziekte bewijst echter dat genen niet een directe voorspeller zijn voor het verkrijgen van de ziekte op latere leeftijd. Onderzoekers hebben een sterke hypothese dat de omgeving ook een belangrijke rol speelt, het bewijs hiervoor blijft echter minimaal. Het ontbreken van een diermodel is hier mede verantwoordelijk voor. Er is een hoop evidentie voor de rol van epigenetica bij de pathofysiologie van BD. De rol van de omgeving blijft echter ook hier onduidelijk. Het lijkt eerder te gaan om een toevalsproces.

Het antwoord op de hoofdvraag ‘**Komt de bipolaire stoornis voort uit een endogeen proces of wordt deze aandoening vooral ontwikkeld door de invloed van omgevingsfactoren?**’ is dat het bij de bipolaire stoornis vooral gaat om een endogeen proces waarbij genetica een belangrijke rol speelt, maar waarbij epigenetica waarschijnlijk doorslaggevend is voor het



verkrijgen van de ziekte. Mogelijk speelt de omgeving hier ook een rol maar hier is (nog) weinig evidentie voor. Het lijkt vooral te gaan om een toevalsproces waarbij sommige individuen met de verantwoordelijke genen wel worden aangedaan en andere niet.

Een beter begrip van de rol van omgevings- en (epi)genetische factoren betrokken bij de pathogenese van BD zou relevante informatie kunnen bieden voor de behandeling van patiënten met deze complexe stoornis in de toekomst.

### **Implicaties**

Vanwege het dynamische karakter van de epigenetische mechanismen en de potentiële reversibiliteit van epigenetische modificaties onder invloed van voeding, sociale factoren, gedragsinterventies en medicatie, is het begrip van deze mechanismen van groot belang voor de klinische psychiatrie en voor het identificeren van nieuwe doelen voor de preventie en/of interventie bij BD. (Rutten et al., 2009) Zo toonden experimenten bijvoorbeeld aan dat methylsuppletie tijdens de vroege postnatale periode de epigenetische modificatie veroorzaakt door moederlijke zorg, met de bijbehorende gen expressie veranderingen en gedrag fenotypes bij volwassen nakomelingen, kan omkeren. (Weaver et al., 2005) Ook zouden de eerdergenoemde HDAC-remmers in de toekomst een oplossing kunnen bieden. Er zijn echter een aantal mogelijke beperkingen in verband met deze klasse van stoffen, zoals gebrek aan selectiviteit voor specifieke HDAC-isovormen en risico van potentieel ernstige bijwerkingen. Verdere studies met betrekking tot de mogelijke rol van chromatine remodeling in het werkingsmechanisme van antidepressiva en stemmingsstabilisatoren zijn nodig om de mogelijke rol van deze klasse van stoffen als therapeutica voor stemmingsstoornissen te verduidelijken. (Machado-Vieira et al., 2010)

### **Referenties**

- Abdolmaleky, H.M., Yaqubi, S., Papageorgis, P., et al., 2011. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 129: 183–190.
- Altamura, A.C., Lietti, L., Dobreá, C., Benatti, B., Arici, C., Dell'Osso, B., 2011. Mood stabilizers for patients with bipolar disorder: the state of the art. *Expert Rev Neurother.* 11(1): 85-99.
- Bashir, M., Russell, J., Johnson, G., 1987. Bipolar affective disorder in adolescence: a 10-year study. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 21: 36-43.
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., *Neuroscience: Exploring the brain.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 857 p.
- Bellivier, F., Golmard, J.L., Henry, C., Leboyer, M., Schurhoff, F., 2001. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of General Psychiatry.* 58: 510-512.
- Bellivier, F., Golmard, J.L., Rietschel, M., Schulze, T.G., Malafosse, A., Preisig, M., McKeon, P., Mynett-Johnson, L., Henry, C., Leboyer, M., 2003. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. *J. Psychiatry.* 160: 999-1001.
- Carlson, N.R., *Physiology of behavior.* Pearson; 2010. 730p.

Carrard, A., Salzman, A., Malafosse, A., Karege, F., 2011. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HT<sub>1A</sub> gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Affect Disord.* 132: 450–453.

Chen, A., Kalsi, G., Brynjolfsson, H., Barnard, E., Gurling, H., 1996. Lack of evidence for close linkage to glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 153: 1634-1636.

Dempster, E.L., Pidsley, R., Schalkwyk, L.C., Owens, S., Georgiades, A., Kane, F., Kalidindi, S., Picchioni, M., Kravariti, E., Toulopoulou, T., Murray, R.M., Mill, J., 2011. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Human Molecular Genetics.* 20(24): 4786-4796.

Fink, M., 2009. *Electroconvulsive Therapy: A Guide for Professionals and Their Patients.* Oxford, UK: Oxford University Press.

Fountoulakis, K.N., Kelsoe, J.R., Akiskal, H., 2011. Receptor targets for antidepressant therapy in bipolar disorder: An overview. *J. Affect. Disord.* xxx, xxx-xxx.

Geyer, M.A., Vollenweider, F.X., 2008. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol. Sci.* 29: 445–453.

Ghadirivasfi, M., Nohesara, S., Ahmadkhaniha, H.R., et al., 2011. Hypomethylation of the serotonin receptor type-2A gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 156: 536–545.

Gray, L., Scarr, E., Dean, B., 2006. Serotonin 1a receptor and associated G-protein activation in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 143: 111–120.

Hosang, G.M., Korszun, A., Jones, L., Jones, I., Gray, J.M., Gunasinghe, C.M., McGuffin, P., Farmer, A.E., 2010. Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorder. Measuring environmental risk for genetic research. *Psychol Med.*

Hu, Y., Yu, X., Yang, F., et al., 2010. The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *J ECT.* 26(2):121-125.

Jaenisch, R., Bird, A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 33(Suppl.): 245–254.

Johnson, S.L., 2005. Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clin. Psychol. Rev.* 25 (8), 1008–1027.

Jones, I., Kent, L., Craddock, N., 2002. The genetics of affective disorders. *Psychiatric Genetics and Genomics.*

Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Coryell, W., Leon, A.C., Maser, J.D., Solomon, D.A., 2008. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 65: 386-394.

- Karlović, D., Buljan, D., 2008. Apoptosis – the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts. *Biochemia Medica*. 18(3): 291-310.
- Leboyer, M., Bellivier, F., McKeon, P., Albus, M., Borrmann, M., Perez-Diaz, F., Mynett-Johnson, L., Feingold, J., Maier, W., 1998. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res*. 81: 125-131.
- Machado-Vieira, R., Ibrahim, L., Zarate, C.A. Jr., 2010. Histone deacetylases and mood disorders: Epigenetic programming in gene-environment interactions. *CNS Neurosci. Ther.* xxx: xxx-xxx.
- McGlashan, T.H., 1988. Adolescent versus adult onset of mania. *Am. J. Psychiatry*. 145: 221-223.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., Cardno, A., 2003. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 60 (5), 497–502.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S.V., Murray, K., Wozniak, J., 2003. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 13: 453-462.
- Minton, G.O., Young, A.H., McQuade, R., Fairchild, G., Ingram, C.D., Gartside, S.E., 2009. Profound changes in dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex in response to flattening of the diurnal glucocorticoid rhythm: implications for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 34: 2265-2274.
- Nielsen, M., Gotzsche, P., 2011. An analysis of psychotropic drug sales: increasing sales of selective serotonin reuptake inhibitors are closely related to number of products. *Int J Risk Saf Med*. 23: 125–132.
- Otsuki, K., Uchida, S., Hobara, T., Yamagata, H., Watanabe, Y., 2012. Epigenetic regulation in depression. 32 (4), 181-186.
- Pietraszek, M., Nagel, J., Gravius, A., Schäfer, D., Danysz, W., 2007. The role of group I metabotropic glutamate receptors in schizophrenia. *Amino Acids*. 32(2): 173–178.
- Pilc, A., Chaki, S., Nowak, G., Witkin, J.M., 2007. Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors. *Biochem Pharmacol*. 75(5): 997–1006.
- Pitchot, W., Scantamburlo, G., Anseau, M., Souery, D., 2012. Bipolar disorder: a multifactorial disease. *Rev Med Liege*. 67(5-6): 366-73.
- Pregelj, P., 2011. Gene environment interactions in bipolar disorder. *Psychiatr Danub*. 23: 91-3.
- Rodriguez, A.L., Williams, R., 2007. Recent progress in the development of allosteric modulators of mGluR5. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 10(6): 715–722.

- Rutten, B.P., Mill, J., 2009. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophr. Bull.* 35 (6), 1045-1056.
- Schurhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Simeoni, M., Bouvard, M., Allilaire, J., Leboyer, M., 2000. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness. *J. Affect. Disord.* 58: 215-221.
- Sourial-Bassillious, N., Rydelius, P.-A., Aperia, A., Aizman, O., 2009. Glutamate-mediated calcium signaling: a potential target for lithium action. *Neuroscience.* 161: 1126-1134.
- Strober, M., 1984. Familial aspect of depressive disorder in early adolescence. American Psychiatric Press.
- Strober, M., Morrell, W., Burroughs, J., Lampert, C., Danforth, H., Freeman, R., 1988. A family study of bipolar I disorder in adolescence: early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J. Affect. Disord.* 15: 255-268.
- Wang, Z.C., Wang, H.X., Zhang, M.D., et al., 2005. Effects of modified ECT on polysomnography in male patients with depression. *Chin J New Drugs Clin Rem.* 24(8): 624-626.
- Weaver, I.C., Champagne, F.A., Brown, S.E., et al., 2005. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J. Neurosci.* 25: 11045-11054.
- Weissman, M.M., Wickramaratne, P., Merikangas, K.R., Leckman, J.F., Prusoff, B.A., Caruso, K.A., Kidd, K.K., Gammon, G.D., 1984. Onset of major depression in early adulthood: increased familial loading and specificity. *Arch. Gen. Psychiatry.* 41: 1136-1143.
- Witkin, J.M., Marek, G.J., Johnson, B.G., Schoepp, D.D., 2007. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 6(2): 87-100.