

University of Groningen

## Inflammatory matters

Becking, Karlijn

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Becking, K. (2018). Inflammatory matters: Exploring the underlying pathophysiology of unipolar and bipolar disorder [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen

**Copyright**

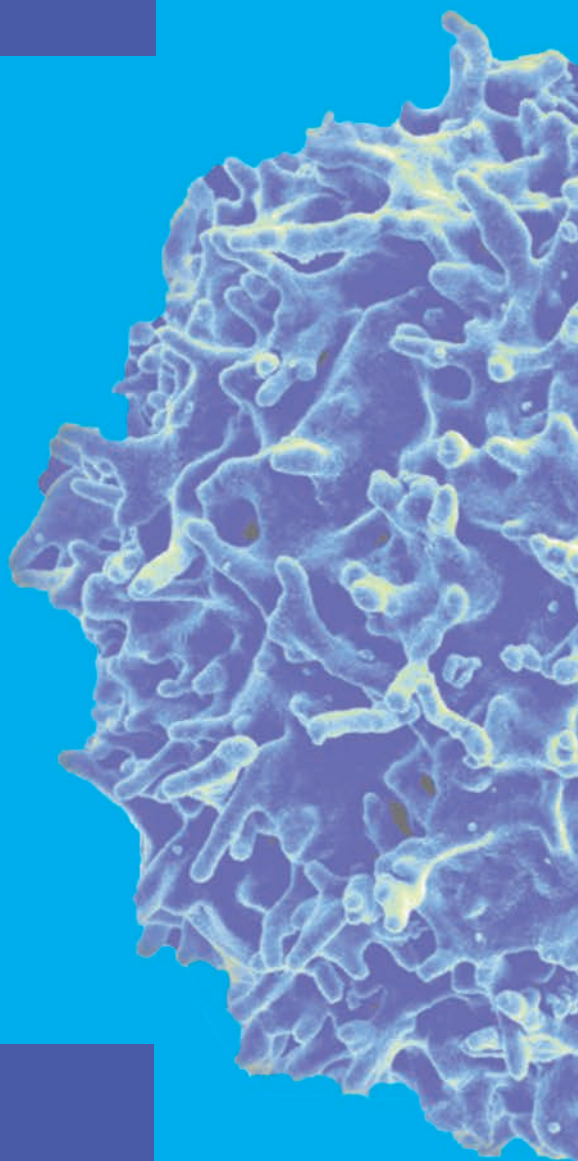
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Dutch Summary



Karlijn Becking

## Achtergrond

Stemmingsstoornissen, zoals een depressie, zijn veel voorkomende ziektebeelden die een grote impact hebben op de levenskwaliteit. De meest voorkomende stemmingsstoornissen zijn de depressieve en bipolaire stoornis. Een depressieve stoornis (*major depressive disorder*, MDD, ofwel unipolaire depressie) kenmerkt zich door één of meer depressieve episodes. Het is een van de meest voorkomende ziektes, waaraan wereldwijd 300 miljoen mensen lijden. Depressie kan chronisch zijn of terugkerend, en heeft een grote invloed op het functioneren van patiënten. In het ergste geval kan deze aandoening tot zelfmoord leiden.

Een bipolaire (ofwel *manisch-depressieve*) stoornis (*bipolar disorder*, BD) is een stemmingsstoornis waarbij er ten minste één episode is met een pathologisch verhoogde stemming (manie), bestaande uit overmatige vreugde, boosheid, hyperactiviteit en impulsiviteit. Vaak komen ook depressieve episodes voor. Er bestaan twee vormen van BD: de bipolaire I-stoornis, waarbij er tenminste één manische episode is geweest en de bipolaire II-stoornis, waarbij er enkel sprake is van ten minste één hypomanische episode. Het verschil tussen manie en hypomanie is dat manische episodes een ernstige invloed hebben op persoonlijke relaties en werk, waarbij vaak een opname in een ziekenhuis nodig is, terwijl dit bij patiënten met een hypomanie niet het geval is. De bipolaire stoornis komt relatief vaak voor, bij ongeveer 60 miljoen mensen. Wereldwijd staat de ziekte op nummer 6 van ziektes die voor de meeste invaliditeit zorgen, dit komt onder andere omdat de ziekte een grote impact heeft op alle vlakken van het menselijk functioneren. Zo hebben patiënten die aan een bipolaire stoornis lijden moeite met het uitvoeren van hun dagelijkse taken, waarbij ze ook in meer of mindere mate problemen ervaren met het geheugen en het vermogen na te denken (cognitie). Daarbij is BD geassocieerd met een hoge mortaliteit, patiënten overlijden gemiddeld 10-20 jaar eerder dan de algemene bevolking. Zelfmoord kan 15% van dit vroegtijdig overlijden verklaren, terwijl bijkomende ziektes, zoals hart- en vaatziekten, hier 35% aan bijdragen. Deze cijfers laten zien dat BD niet alleen een psychische aandoening is, maar invloed heeft op het gehele lichaam.

Terwijl het herkennen en behandelen van MDD in Nederland substantieel verbeterd is in de afgelopen jaren, is het tijdig herkennen van BD nog een groot probleem. Het kan tot wel 10 jaar duren voordat de juiste diagnose gesteld wordt. Een van de redenen hiervoor is dat ongeveer de helft van de BD patiënten zich voor het eerst presenteren met een depressieve

episode en daarom dus aanvankelijk de diagnose MDD krijgen. Verder is het herkennen van manische symptomen relatief lastig, zowel voor de patiënt zelf als voor hun behandelend artsen. Het hierdoor later herkennen van een bipolaire stoornis houdt verband met een heftiger beloop van de ziekte, een hogere arbeidsuitval en een hoger zelfmoordpercentage. Ook behoeft BD een andere behandeling dan MDD.

Om sneller een diagnose te kunnen stellen is het van belang om het werkingsmechanisme (pathofysiologie) van stemmingsstoornissen te onderzoeken en te begrijpen. Er zijn meerdere biologische systemen betrokken bij de pathofysiologie van stemmingsstoornissen, waaronder het immuun- en stresssysteem. Deze complexe systemen beïnvloeden elkaar op verschillende manieren. Een belangrijke theorie over de ontstaanswijze van stemmingsstoornissen is de immuun-inflammatie theorie. Deze theorie beschouwt een ontregeld immuunsysteem als de oorzaak voor stemmingsstoornissen. Er zou sprake zijn van een disbalans tussen systemen die het immuunsysteem reguleren, wat resulteert in een pro-inflammatoire staat van het lichaam. Deze activatie van het immuunsysteem zorgt voor een destabilisatie van verschillende hersenfuncties, waardoor de hersenen kwetsbaarder worden voor stress en stemmingsstoornissen kunnen ontstaan.

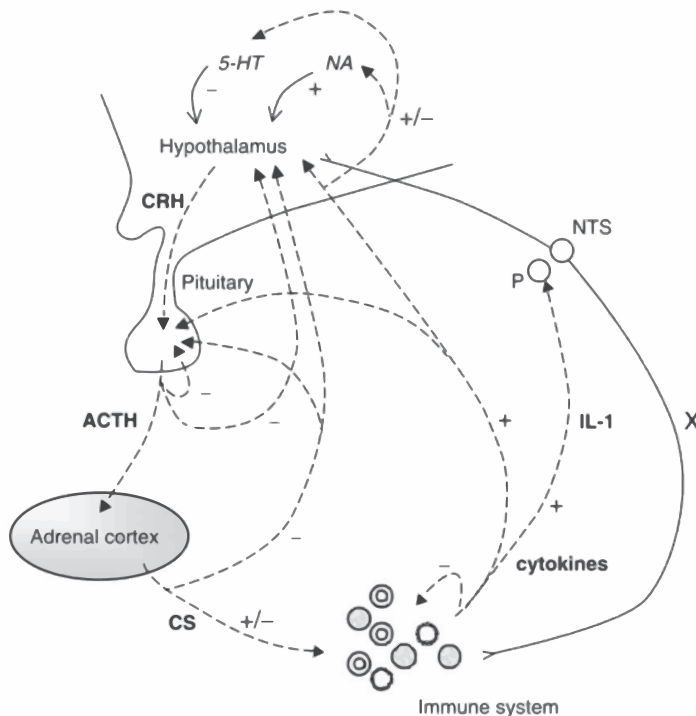
Door de jaren heen zijn er verschillende observaties gedaan die deze theorie ondersteunen. Ten eerste, als gezonde mensen een infectie krijgen, heeft dat ook invloed op hun mentale functioneren. Dit fenomeen wordt ziektegedrag (*sickness behavior*) genoemd. Symptomen van *sickness behavior* bestaan uit vermoeidheid, gewichtsverlies, slaapstoornissen, een prikkelbare stemming en verlies van interesse of plezier in dingen. Deze symptomen lijken opvallend veel op de symptomen van een depressie. Ten tweede, hebben grote epidemiologische studies laten zien dat bij patiënten met een stemmingsstoornis significant meer auto-immuun ziektes en infecties voorkomen dan bij de gewone populatie. Op een meer experimenteel niveau, is er aangetoond dat cytokines (immuuntransmitterstoffen) uit het bloed op verschillende manieren de hersenfuncties kunnen beïnvloeden door de bloed-hersen-barrière te passeren. Hieruit voortvloeiend onderzoek heeft aanwijzingen gevonden dat cytokines en witte bloedcellen, die het belangrijkste deel van het immuunsysteem vormen, bij patiënten met een stemmingsstoornis actiever zijn dan bij gezonde mensen. Er zijn echter weinig studies die MDD en BD direct met elkaar vergelijken, waardoor we dus nog niet goed weten of er ook verschillen zijn tussen de twee ziektebeelden.

Een andere belangrijke theorie over het ontstaan van stemmingsstoornissen is de stress-

theorie. Een ontregeld stress-systeem kan stemmingsstoornissen veroorzaken door beïnvloeding van verschillende neuro-anatomische en perifere systemen. De hypothalamus-hypofyse-adrenale-(HPA)-as is de belangrijkste regulator van het stress-systeem. Tijdens een stressreactie produceert de hypofyse corticotropin-releasing-hormoon (CRH), wat ervoor zorgt dat de hypofyse adrenocorticotroop hormoon (ACTH) uitscheidt. Deze stof zorgt er vervolgens voor dat de bijnieren cortisol produceren. Een verstoring in de regulatie van dit systeem kan leiden tot stemmingsstoornissen. Verschillende observaties ondersteunen ook deze theorie: Zo heeft 50-80% van de patiënten met de ziekte van Cushing, wat gekarakteriseerd wordt door hypercortisolisme, symptomen passend bij een stemmingsstoornis. Ook kan de behandeling met corticosteroïden in gezonde mensen zorgen voor depressieve of manische klachten. Vanwege deze bevindingen hebben onderzoekers de HPA-as van patiënten met een stemmingsstoornis onderzocht en de meeste studies vonden een overactief stress-systeem in beide patiënten groepen in vergelijking met gezonde controles. Echter, met betrekking tot de stress-theorie zijn er ook nauwelijks studies die beide ziektebeelden direct met elkaar vergelijken, waardoor het niet duidelijk is of er verschillen zijn tussen BD en MDD patiënten.

Om de pathofysiologie van stemmingsstoornissen te ontrafelen, kunnen we het immuun- en stresssysteem niet zien als twee autonome, los van elkaar functionerende entiteiten. Deze systemen beïnvloeden elkaar op verschillende niveaus. Figuur 1 beschrijft op welke manieren deze systemen elkaar beïnvloeden.

**Figuur 1. Neuro-endocrien-immunologische routes**



*Afkortingen: 5-HT: serotonine, ACTH: adrenocorticotroop hormoon, CRH: corticotropin-releasing-hormoon, CS: cortisol, IL: intermediolaterale nucleus van ruggenmerg, NA: noradrenaline, NTS: nucleus tractus solitarius, P, X: nervus vagus*

De HPA-as reguleert het immuunsysteem door het uitscheiden van cortisol; in lage doseringen activeert cortisol het immuunsysteem, terwijl hoge cortisol spiegels een remmende werking hebben op het immuunsysteem. Het autonome zenuwstelsel heeft zenuwuitlopers in de organen van het immuunsysteem en kan zo de activiteit hiervan beïnvloeden. Het parasympathische zenuwstelsel vermindert activiteit van het immuunsysteem, door het uitscheiden van acetylcholine door de nervus vagus. Het sympathische zenuwstelsel activeert het immuunsysteem juist door het uitscheiden van noradrenaline en adrenaline. Het immuunsysteem kan op zijn beurt de HPA-as op verschillende manieren beïnvloeden. Cytokines kunnen binden aan de *nucleus tractus solitarius* en hierdoor de hypothalamus aanzetten tot productie van CRH, de 1<sup>e</sup> stap in de HPA-as activatie. Verder kan HPA-as activiteit indirect beïnvloed worden door het immuunsysteem middels monoaminerge neurotransmissie. Cellen van het immuunsysteem beïnvloeden de uitscheiding van serotonine en noradrenaline, welke op hun beurt weer de productie van CRH beïnvloeden. Serotonine is een belangrijk hormoon in het ontstaan van

stemmingsstoornissen en heeft een dempende werking op de activiteit van de HPA-as. Noradrenaline heeft juist een stimulerende werking op de HPA-as. De laatste belangrijke manier waarop het immuunsysteem de HPA-as beïnvloedt, is door het induceren van een verminderde respons op cortisol door de hypothalamus en hypofyse. Cytokines kunnen corticosteroid-receptor resistentie veroorzaken, waardoor het ingebouwde negatieve feedback systeem van de HPA-as niet goed functioneert en er zo HPA-as hyperactiviteit kan ontstaan.

## **Doel en opzet proefschrift**

Eerdere studies hebben de rol van het immuun of stress-systeem in stemmingsstoornissen al uitgebreid onderzocht. Deze studies hebben zich vaak echter geconcentreerd op slechts één aspect van deze systemen. Bovendien zijn er nauwelijks studies die patiënten met MDD vergelijken met patiënten met BD en dus onderzoeken ik hoeverre de pathologische mechanismen hetzelfde of juist verschillend zijn.

In dit proefschrift zijn verschillende aspecten van het immuun- en stresssysteem van BD en MDD patiënten onderzocht met als doel om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van deze stoornissen en om daarmee te kunnen differentiëren tussen BD en MDD op een biologisch niveau.

In de eerste hoofdstukken zijn de perifere aspecten van het immuunsysteem onderzocht, waaronder pro-inflammatoire cytokines en cellen van de lymfoïde cellijn. Hierna zijn meer proximale markers van immuun functie onderzocht, zoals de productiecapaciteit van cytokines na stimulatie en inflammatoire monocyt genexpressie. Het stress- systeem werd onderzocht door cortisol spiegels en verschillende functies van de HPA-as te vergelijken tussen BD en MDD patiënten. Tenslotte, om informatie van zowel het immuun- als stresssysteem te combineren, heeft de laatste studie van dit proefschrift verschillende metingen van beide systemen vergeleken tussen de patiëntengroepen.

## Resultaten

### Relatie tussen immuun activatie en manische symptomen

In **hoofdstuk 2** hebben we gevonden dat immuunactivatie niet gerelateerd was aan de aanwezigheid van manische symptomen. Wel bleek dat bij depressieve mannen die manische symptomen ontwikkelden een pro-inflammatoire marker (C-reactive protein, CRP), sterk verhoogd was, vergeleken met depressieve mannen die deze symptomen niet ontwikkelden. Bovendien bleek dat vooral met meerdere verhoogde immunologische markers manische symptomen ontwikkelden. Deze bevindingen duiden erop dat er een subgroep van depressieve mannen bestaat met verhoogde immunologische activiteit, die een groter risico lopen op het ontwikkelen van manische symptomen.

### Leukocyten subgroepen in BD en MDD

In **hoofdstuk 3** hebben we verschillen gevonden in de leukocyten differentiatie tussen BD en MDD patiënten. In de eerste analyse vonden we dat de Treg cellen verhoogd waren in BD patiënten in vergelijking met gezonde controles, terwijl MDD patiënten verlaagde spiegels van Th17 en Th2 hadden ten opzichte van gezonde controles. In vergelijking met MDD patiënten, hadden BD patiënten hogere spiegels van Th17, Th2, Th1 en Treg cellen. De subgroep-analyses lieten een specifiek patroon zien voor Th17 en Th2 cellen. Deze cellen waren namelijk het hoogste bij BD patiënten in een actieve stemmingsepisode, nog steeds verhoogd bij euthyme BD patiënten, terwijl ze verlaagd waren bij matig depressieve MDD patiënten en de laagste spiegels van deze cellen werden gevonden bij de ernstig depressieve MDD patiënten. Concluderend, laat deze studie T helper cel differentiatie defecten zien bij MDD patiënten, terwijl normaal of zelfs verhoogde spiegels van deze cellen gevonden werden bij BD patiënten. Dit patroon was het meest uitgesproken voor Th17 en Th2 cellen.

### Cytokine productiecapaciteit in bipolaire en unipolaire depressie

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de productiecapaciteit van cytokines in patiënten met een stemmingsstoornis. Door het meten van plasma spiegels van 13 verschillende cytokines na stimulatie van bloed door een lipopolysaccharide van een E.coli bacterie kan men de cytokine productiecapaciteit meten van het aangeboren immuunsysteem. Deze productiecapaciteit staat onder strikte genetische controle en wordt daarom minder beïnvloed door factoren van buitenaf. Onze studie liet zien dat alle gestimuleerde inflammatoire markers hoger waren bij patiënten met een bipolaire depressieve episode, alleen IL-10 en



monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) waren van alle markers statistisch gezien significant verhoogd. Verder vonden we dat een specifieke groep van depressieve patiënten, waarbij alle inflammatoire markers verhoogd waren, een toegenomen risico hadden op een depressieve episode in het verloop van een bipolaire stoornis. Interessant genoeg laten deze resultaten zien dat zowel pro- als anti-inflammatoire cytokines verhoogd waren bij patiënten met BD in vergelijking met MDD. Dit zou erop kunnen wijzen dat patiënten met een bipolaire stoornis ernstigere verstoringen hebben in de regulatie van hun immuun systeem, wat blijkt uit een overdreven immuun reactie na stimulatie.

#### Monocytaire genexpressie: wat is de invloed van ziekte activiteit?

Door middel van kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR) onderzochten we de immuun-gerelateerde genexpressie van BD patiënten en gezonde controles (**hoofdstuk 5**). Eerst vergeleken we gezonde controles met euthyme BD patiënten en hierbij vonden we geen verschillen in genexpressie tussen de twee groepen. Maar patiënten die in een actieve stemmingsepisode zaten hadden een significant verhoogde genexpressie in vergelijking met gezonde controles én euthyme bipolaire patiënten. Ook gaf deze studie ons de mogelijkheid om de genexpressie scores te vergelijken van de patiënten die in een actieve stemmingsepisode met hun eigen scores van toen ze euthym waren. Hieruit bleek dat de genexpressie significant verhoogd was wanneer ze in een actieve episode zaten. Deze bevindingen suggereren dat immuun-gerelateerde genexpressie geassocieerd is met ziekte activiteit in de bipolaire stoornis en dus geen kenmerk van de ziekte in het algemeen is.

#### HPA-as functie in BD en MDD

In **hoofdstuk 6** hebben we verschillen in de werking van de HPA-as onderzocht tussen gezonde controles, BD en MDD patiënten. Hier vonden we dat er bij euthyme BD patiënten sprake was HPA-as hyperactiviteit in vergelijking met gezonde controles, terwijl MDD patiënten juist lagere cortisol spiegels hadden en een afwezige *cortisol awakening response* (CAR), wat een maat is van de reactiviteit van de HPA-as. Verder hadden beide patiëntengroepen een duidelijk verstoord negatief feedback systeem vergeleken met gezonde controles. Deze bevindingen lijken te laten zien dat een gestoorde glucocorticoïd receptor functie zowel hyper- als hypocortisolisme kan veroorzaken in patiënten met een stemmingsstoornissen.

### HPA-as en immuun stoornissen in bipolaire en unipolaire depressie

In **hoofdstuk 7** hebben we ons gericht op de onderlinge samenhang van het immuun- en stresssysteem bestudeerd hebben. We onderzochten of HPA-as en inflammatoire markers (a) onafhankelijk geassocieerd waren met een bipolaire depressie en/of (b) effectmodificatie lieten zien in relatie tot een bipolaire depressie. Effectmodificatie vindt plaats wanneer de grootte van het effect van een factor (het immuun systeem) op de uitkomst (bipolaire depressie) afhankelijk is van een derde variabele (de HPA-as). Dit wil dus zeggen dat we hier hebben onderzocht of het stress- en het immuun systeem samen een groter risico geven op het hebben van een depressie in het kader van BD.

Geen van de HPA-as en inflammatoire markers waren onafhankelijk geassocieerd met bipolaire depressie. Wel was er een duidelijke effectmodificatie tussen de *diurnal slope* (maat van afname van cortisol gedurende dag) en CRP in relatie tot een (hypo)mane episode. Verdere analyses lieten zien dat depressieve mannen met zowel hoge cortisol *diurnal slope* als CRP spiegels een verhoogd risico hadden op een depressieve episode in het verloop van BD. Dit benadrukt het belang om het immuun- en stresssysteem samen te overwegen, maar laat ook zien hoe complex deze interacties kunnen zijn.

## Aanbevelingen vanuit dit proefschrift

Het onderzoeken van de rol van het immuun- en stresssysteem in de pathofysiologie van stemmingsstoornissen was het voornaamste doel van dit proefschrift. Helaas, maar ook niet onverwacht vanwege de complexiteit van deze dynamische systemen, heeft dit proefschrift geen nieuwe diagnostische of behandelopties ontdekt die direct vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk. Echter, wanneer we onze bevindingen combineren met die van andere onderzoekers, kunnen we wel enkele aanbevelingen geven.

Ten eerste is het van belang om te onderzoeken of verstoringen van het immuunsysteem het ontwikkelen van BD kunnen voorspellen, omdat het vaak pas laat wordt herkend in de praktijk. Zoals gesteld, is vertraagde herkenning van een bipolaire stoornis geassocieerd met een heftiger verloop van de ziekte, een hogere arbeidsuitval en een hoger zelfmoordpercentage. Ook behoeft BD andere behandeling dan MDD. Dit proefschrift heeft laten zien dat patiënten met BD een andere immunologische handtekening hebben in vergelijking met MDD patiënten. Als onze bevindingen gerepliceerd worden, zouden we immunologische markers kunnen gebruiken wanneer we MDD patiënten onderzoeken met een ernstige of therapieresistente depressie, om te onderzoeken of er eigenlijk sprake is van een bipolaire stoornis in plaats van MDD. Bovendien zou het nuttig kunnen zijn om deze immunologische handtekening te gebruiken wanneer we het risico inschatten op een omschakeling (switch) naar manie in depressieve patiënten. Door het immunologische profiel van patiënten te includeren kan het risico op een switch/omschakeling van een depressie naar een manie mogelijk beter worden ingeschat en misschien zelfs voorkomen worden.

Ten tweede zijn studies die immuunactivatie in stemmingsstoornissen onderzoeken belangrijk om specifieke subgroepen te differentiëren waar immuun activatie een etiologische rol speelt of belangrijke klinische implicaties heeft. Dit is in lijn met het idee om psychiatrische stoornissen in te delen op basis van verstoringen in biologische systemen in plaats van op basis van symptomatologie. Dit zou de heterogeniteit waar we nu dagelijks mee te maken hebben kunnen verkleinen. En door patiënten in te delen op basis van verstoorde biologische systemen, kunnen er gemakkelijker nieuwe therapieën ontwikkeld worden.

Recente studies hebben laten zien dat depressieve patiënten die een hoge immuun activiteit hebben slechter reageren op antidepressiva. Meta-analyses hebben veelbelovende immuun-gerelateerde behandelopties gevonden voor stemmingsstoornissen, vaak als een

additionele therapie bij antidepressiva. Voorbeelden hiervan zijn *N-acetyl-cysteine* (NAC), *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID's) en *omega 3 vetzuren*. Echter, moet hier wel bij gezegd worden dat in de betrokken studies de heterogeniteit hoog was en er relatief kleine studiepopulaties onderzocht werden, waardoor conclusies voorzichtig getrokken moeten worden. Op dit moment is er nog niet genoeg bewijs om het uitgebreid gebruik van anti-inflammatoire medicatie aan te bevelen bij patiënten met een stemmingsstoornis en is het nodig om subgroepen te identificeren die baat kunnen hebben bij dit soort behandelingen. Het includeren van reguliere immunologische bepalingen in patiënten met een stemmingsstoornis zal kunnen helpen met het vormen van deze subgroepen.

Concluderend, hebben we in dit proefschrift verschillende delen van het immuunsysteem in combinatie met het stress systeem onderzocht bij patiënten met een stemmingsstoornis. Met onze bevindingen hopen we dat we enkele missende puzzelstukken hebben kunnen toevoegen, waardoor we het begrip van de onderliggende pathofysiologie van deze stoornissen kunnen verbeteren. Door onze kennis te verbeteren over welke verstoorde biologische systemen ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van stemmingsstoornissen en vooral waarom deze verstoringen tot verschillende gemoedstoestanden kunnen leiden, zullen we daarmee uiteindelijk het leven van onze patiënten kunnen verbeteren.

