

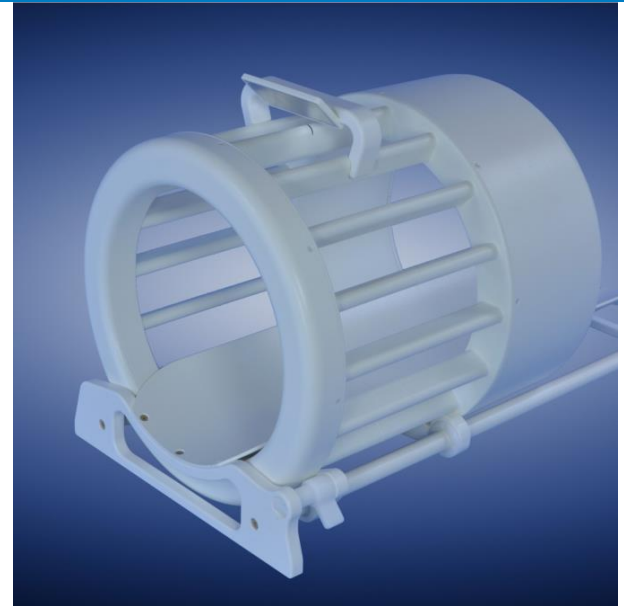
Bipolar Lithium Imaging Scan Study

**Beeldvormend onderzoek naar
 lithium in de hersenen van mensen
 met bipolaire stoornis.**

Elvira Boere

Afdeling Psychiatrie

LUMC

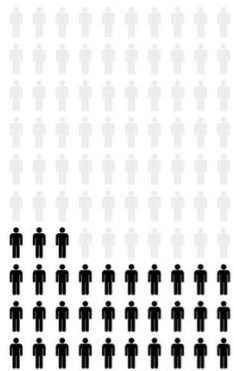


Lithium bij bipolaire stoornis



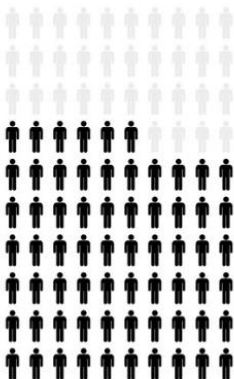
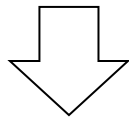
- Eerste keus behandeling, zowel landelijk als internationaal
- Meeste evidentie voor werkzaamheid bij recidiepreventie
- Acute fase behandeling: bij matige ernst te overwegen
- Dosis effect relatie: instellen op geleide van serumspiegel
- Onderhoudsdosering 0.6 - 0.8 mmol/L; bij ouderen volstaat lager
- Op groepsniveau kortom beste optie, maar er is een grote individuele variatie in lithium respons.

Grote individuele variatie in lithium respons



33%

Bereikt volledige remissie



66%

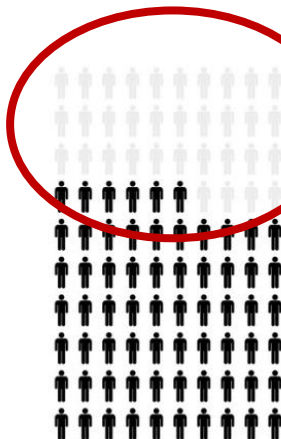
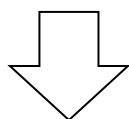
Bereikt volledige of partiële remissie

Grote individuele variatie in lithium respons



33%

Bereikt volledige remissie

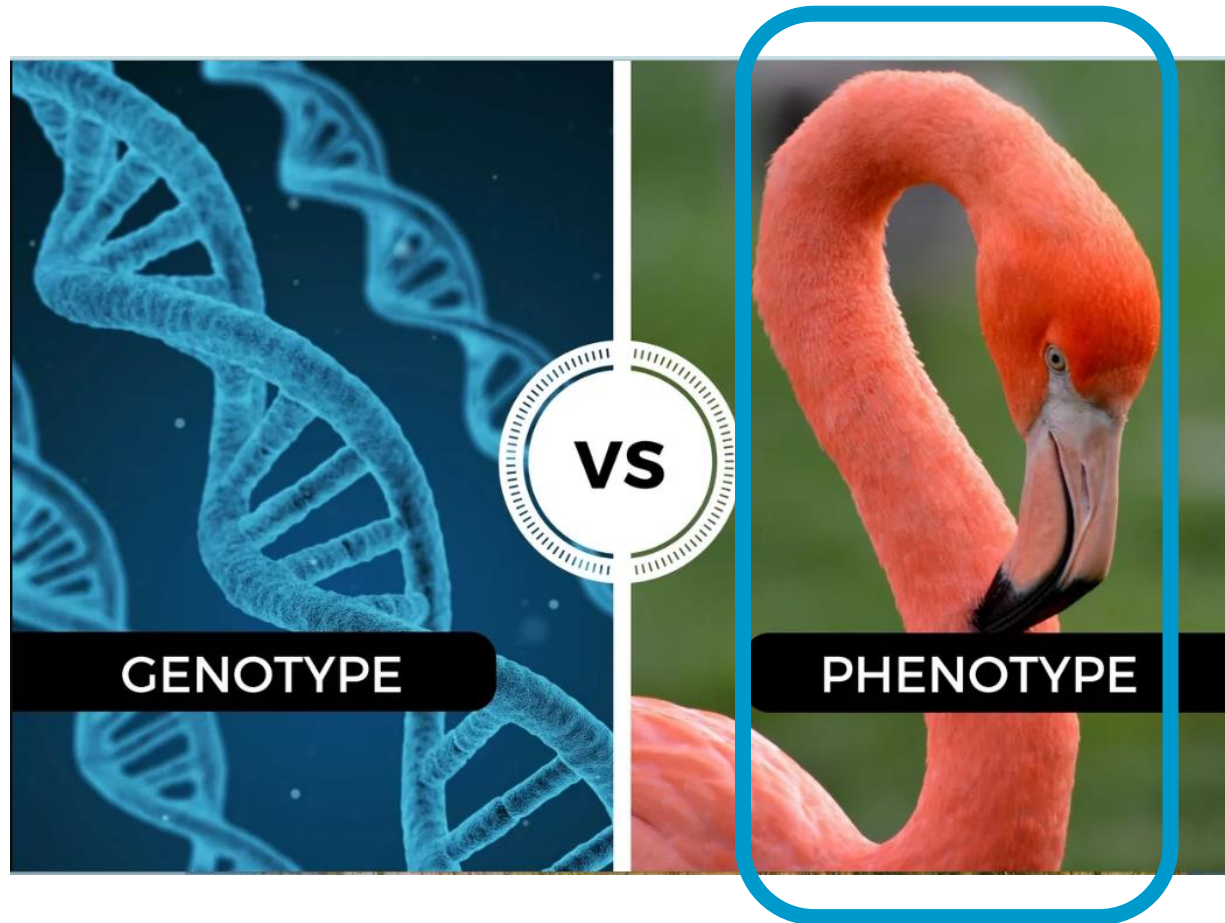


66%

Bereikt volledige of partiële remissie

Lithium respons studies

- **Klinisch**
- **Genetisch**
- **Imaging**



Lithium respons correleert klinisch met;

- Lithium respons bij eerste of tweede graads familielid (Grof et al, 2002)

Lithium respons correleert klinisch met;

- Lithium respons bij eerste of tweede graads familielid (Grof et al, 2002)
- Taskforce ISBD (Grillault Laroche et al, 2020):

Grillault Laroche et al. *Int J Bipolar Disord* (2020) 8:40
<https://doi.org/10.1186/s40345-020-00203-3>

 International Journal of
Bipolar Disorders

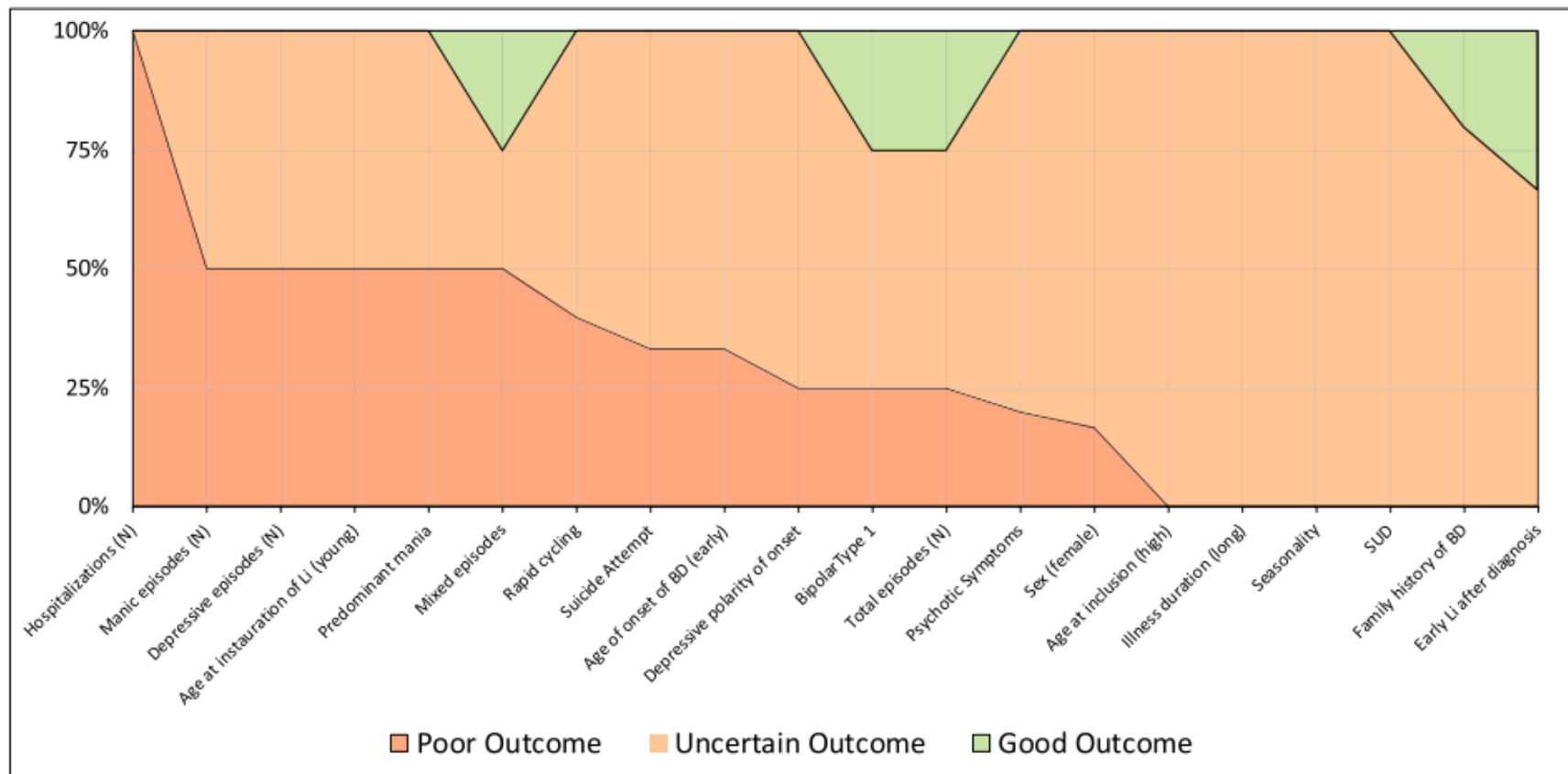
REVIEW

Open Access

Socio-demographic and clinical predictors of outcome to long-term treatment with lithium in bipolar disorders: a systematic review of the contemporary literature and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium



Grillault Laroche et al, 2020



X axis displays the factors being studied in association with the outcome to Lithium. Y axis display the percentage of studies showing an association with Poor Outcome (red), Uncertain Outcome (orange) and Good Outcome (green) to lithium

Fig. 3 Diagram graph of all potential predictors being studied in at least 2 studies, only in good or borderline good quality studies

Grillault Laroche et al, 2020

Two factors were associated with **good outcome (GO)**:

- *good social support* (2/2 studies) and
- *episodic (...) evolution* of illness (GO=2/3; UO=1/3 studies).

Four factors associated with **poor outcome (PO)** were:

- *comorbid alcohol use disorder* (reported in 2 out of 2 studies);
- *comorbid personality disorders* (2/2 studies);
- *higher lifetime number of hospitalizations* (PO=6/8; UO=2/8 studies); and
- *rapid cycling pattern* (PO=6/11; UO=5/11 studies).

The other 26 factors (i.e. 81% of all factors examined) repeatedly failed to show any statistically significant positive or negative association with Li treatment.

Grillault Laroche et al, 2020

Two factors were associated with good outcome (GO):

- *good social support* (2/2 studies) and
- *episodic (...) evolution of illness* (GO=2/3; UO=1/3 studies).

Four factors were associated with poor outcome (PO):

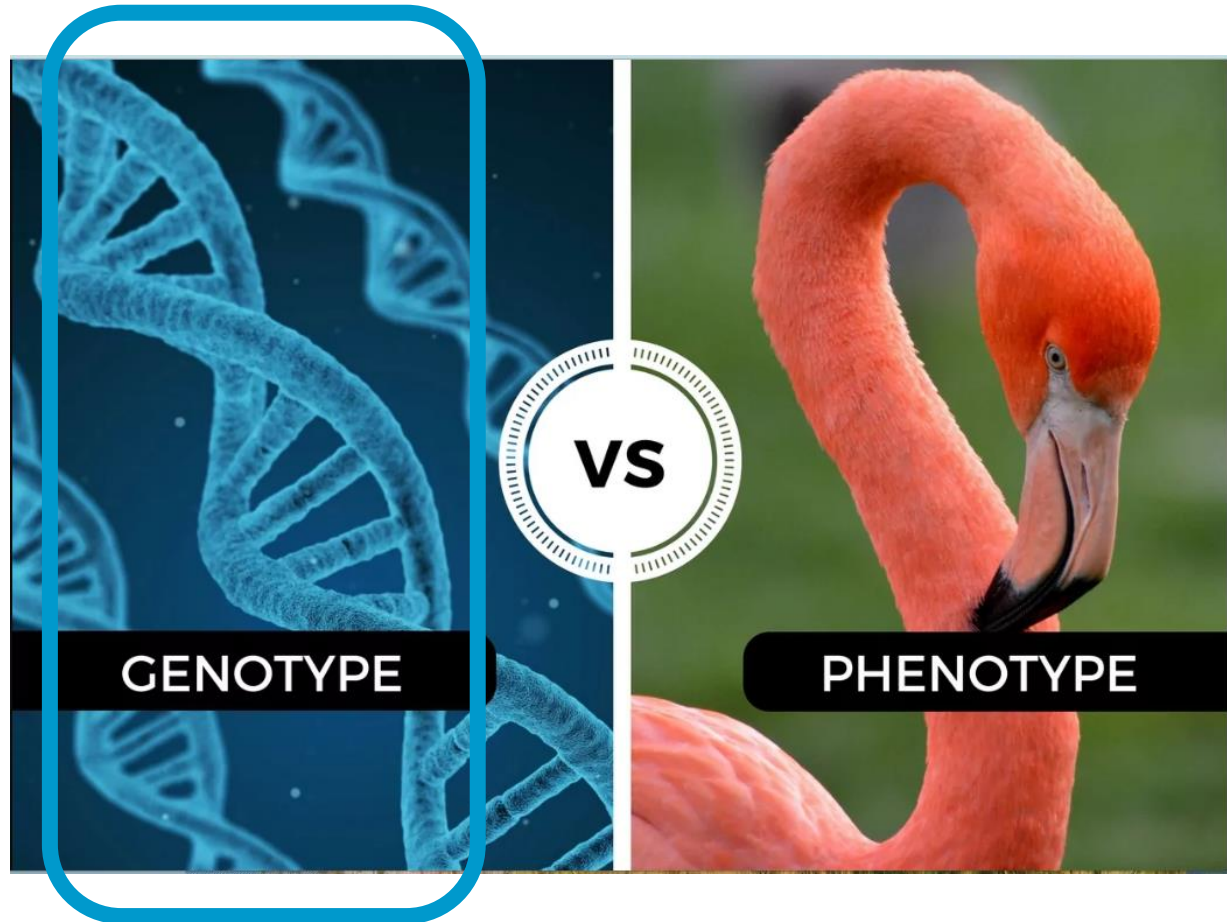
- *comorbid alcohol use disorder* (reported in 2 out of 2 studies);
- *comorbid personality disorders* (2/2 studies);
- *higher lifetime number of hospitalizations* (PO=6/8; UO=2/8 studies); and
- *rapid cycling pattern* (PO=6/11; UO=5/11 studies).

The other 26 factors (i.e. 81% of all factors examined) repeatedly failed to show any statistically significant positive or negative association with Li treatment.

When the synthesis of findings was limited to the highest (good or borderline good) quality studies (11 studies; 9 independent datasets), only **higher lifetime number of hospitalizations** remained associated with PO and **no associations** were maintained for GO.

Lithium respons studies

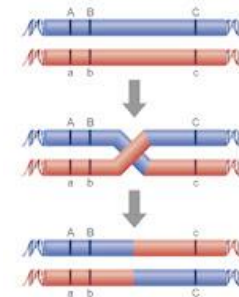
- Klinisch
- **Genetisch**
- Imaging



Genetica van lithium respons

Associatie studies (> jaren '90): > 80 genen geïdentificeerd, meest consistent: GSK-3 β , inositol, PKC.

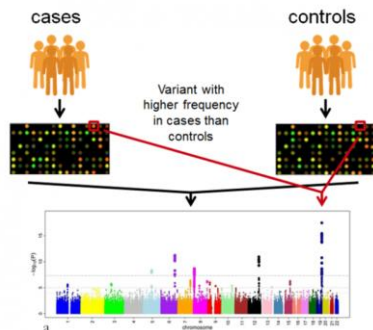
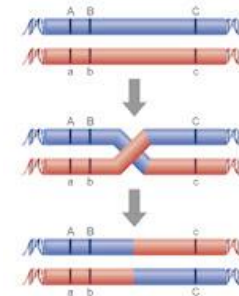
Linkage studies: inconsistente bevindingen, klein aantal studies cq onderzochte families



Genetica van lithium respons

Associatie studies (> jaren '90): > 80 genen geïdentificeerd, meest consistent: GSK-3 β , inositol, PKC.

Linkage studies: inconsistente bevindingen, klein aantal studies cq onderzochte families



GWAS studies (> jaren '00)

Vecera CM et al, Pharmacogenomics of Lithium Response in Bipolar Disorder, 2021

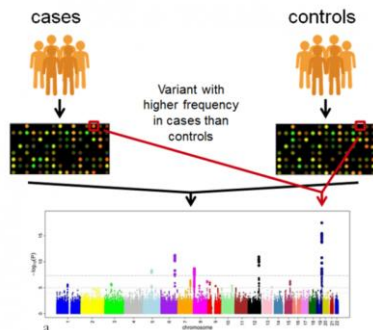
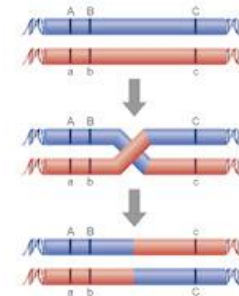
Table 1. Overview of Selected Genome-wide Association Studies (GWAS).

Reference	Sample Size	Definition of Response	Key Findings	Significance of Findings
Perlis et al. [16]	458 discovery, 359 replication	Pre- & post-treatment interviews/measures	SNPs on Ch 4, <i>GRIA2</i> gene region	Significant in case-control analysis
Chen et al. [17]	294 discovery, 100 replication, 24 follow up	Retrospective Alda Scale	SNPs on Ch 3, <i>GADL1</i> gene	Genome-wide significance
Song et al. [18]	3874	Pre- & post-treatment interviews/measures	SNP on Ch 2, <i>SESTD1</i> gene	Significant in case-control analysis
Hou et al. [19]	2563 discovery, 73 replication	Retrospective Alda Scale	4 SNPs on Ch 21, lncRNA <i>AL157359.3</i> & <i>AL157359.4</i> genes	Genome-wide significance
ConLiGen [20]	2586	Retrospective Alda Scale	Inverse association of SZ PGS and lithium response; Variants in HLA Antigen genes	Direction was not statistically significant; Genome-wide significance
Amare et al. [21]	2586	Retrospective Alda Scale	Inverse association of MD PGS and lithium response	Significant only in European cohort

Genetica van lithium respons

Associatie studies (> jaren '90): > 80 genen geïdentificeerd, meest consistent: GSK-3 β , inositol, PKC.

Linkage studies: inconsistente bevindingen, klein aantal studies cq onderzochte families



GWAS studies (> jaren '00): : GRIA2, GADL1, SESTD1, lncRNA (methylering - epigenetica), PGS

Gen expressie studies (preklinisch): ondermeer circadiane ritme genen, Rev-Erb- α (in LCL), ANK3 (knock out muizen)

Genetica van lithium respons



Het is waarschijnlijk dat lithium effect bewerkstelligt door het moduleren van genen die betrokken zijn bij;

- Neuroplasticiteit en neurogenese
- Signaal transductie
- Circadiane ritme

Genetica van lithium respons



Het is waarschijnlijk dat lithium effect bewerkstelligt door het moduleren van genen die betrokken zijn bij;

- Neuroplasticiteit en neurogenese: *GRIA2, GADL1, GSK-3 β , ANK3*
- Signaal transductie: *inositol, protein kinase C, SESTD1*
- Circadiane ritme: *GSK-3 β , Rev-Erb- α*

Genetica van lithium respons



Het is waarschijnlijk dat lithium effect bewerkstelligt door het moduleren van genen die betrokken zijn bij;

- Neuroplasticiteit en neurogenese: *GRIA2, GADL1, GSK-3 β , ANK3*
- Signaal transductie: *inositol, protein kinase C, SESTD1*
- Circadiane ritme: *GSK-3 β , Rev-Erb- α*
- NB Heel beperkte overlap met genen die geïdentificeerd zijn in GWAS studies bij bipolaire stoornis: zoals *CACNA1C* en *SCN2A* (ion kanalen); *DGKH* (signaaltransductie) en *GRIN2A* (neurotransmitter transport).

Over polygene risico scores

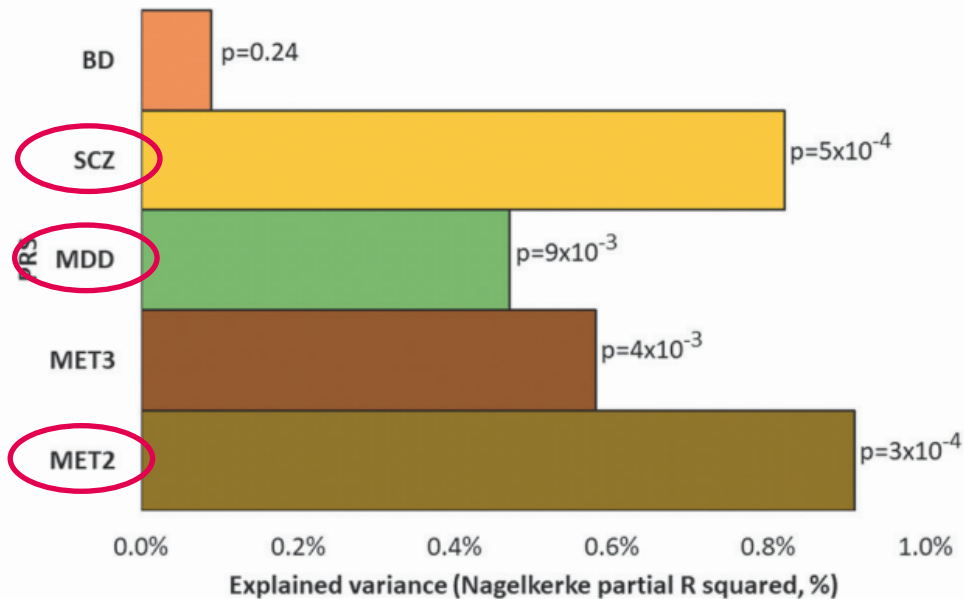


Fig. 1 The associations of polygenic risk scores (PRS) for bipolar disorder (BD), schizophrenia (SCZ), major depression (MDD), meta-SCZ/MDD/BD (MET3), and meta-SCZ/MDD (MET2) with dichotomous lithium treatment response (Alda total ≥ 7). The x-axis refers to the percentage of explained variance in treatment response to lithium accounted for by the PRS (Nagelkerke partial R^2). The y-axis plots the PRS for BD, SCZ, MDD, MET3, and MET2. Each bar is labelled with the p -values for the association between the PRS and lithium treatment response.

Hogere SCZ en MD PRSs zijn geassocieerd met uitblijven van lithium respons en BD PRS is niet geassocieerd met lithiumrespons (N=2283).

Schubert et al, Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients, Translational Psychiatry, 2021

Over polygene risico scores

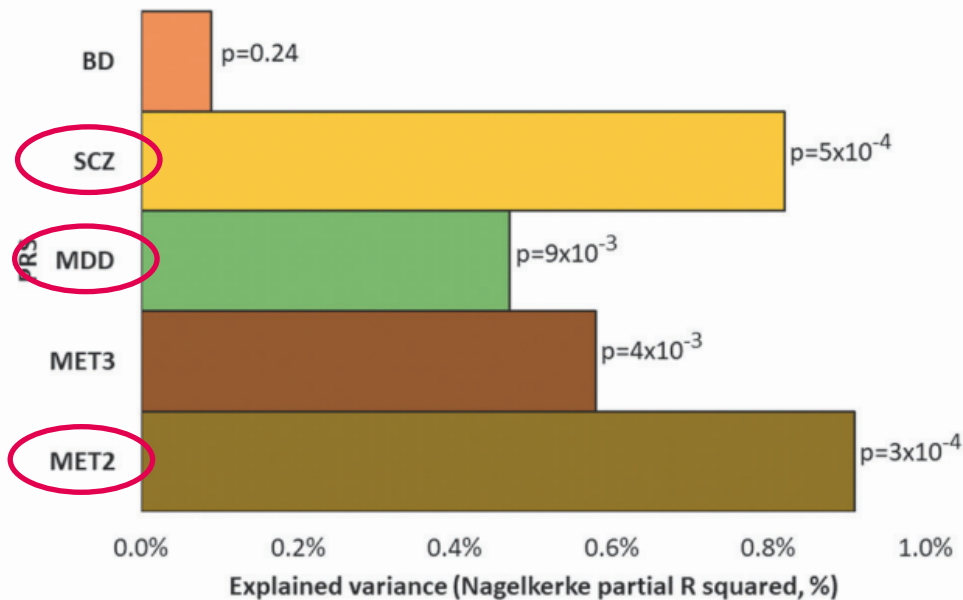


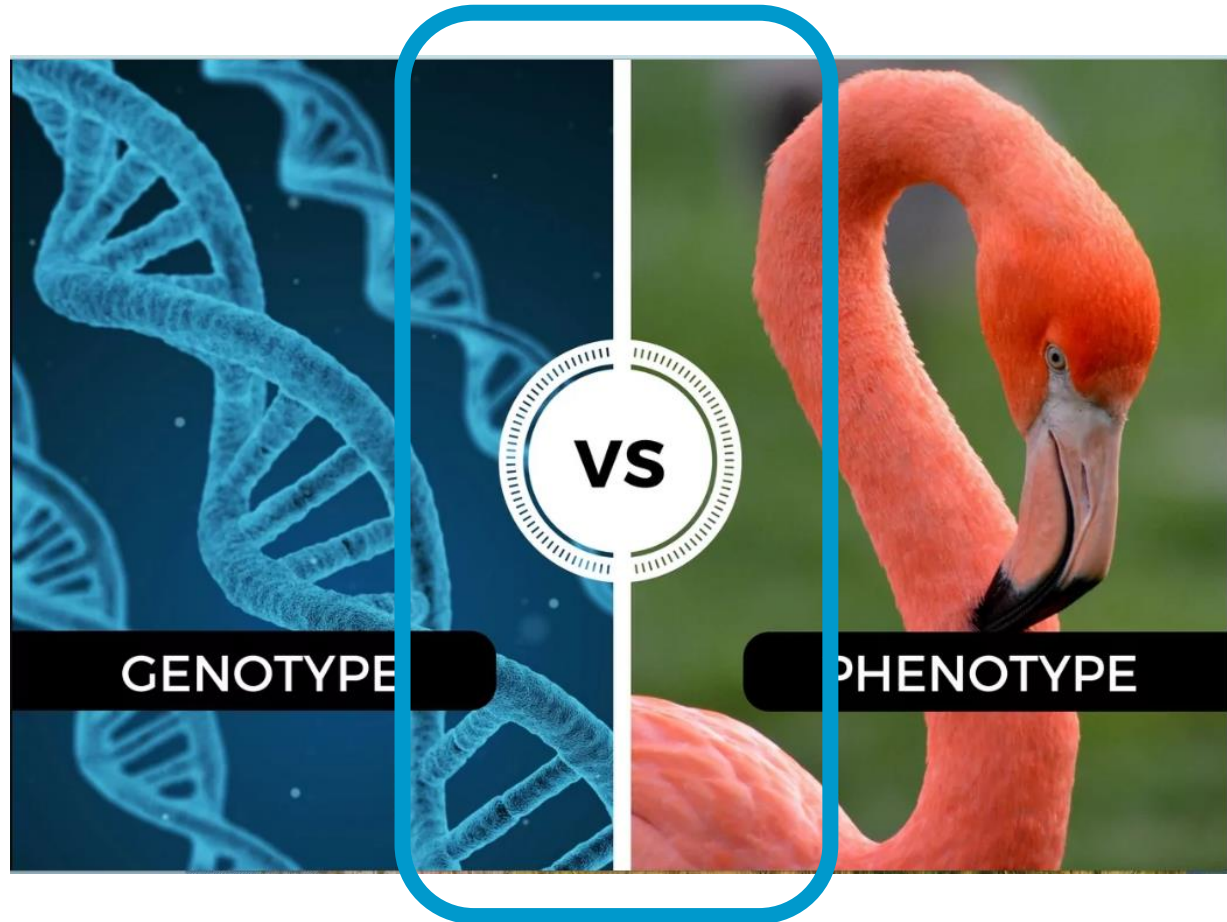
Fig. 1 The associations of polygenic risk scores (PRS) for bipolar disorder (BD), schizophrenia (SCZ), major depression (MDD), meta-SCZ/MDD/BD (MET3), and meta-SCZ/MDD (MET2) with dichotomous lithium treatment response (Alda total ≥ 7). The x-axis refers to the percentage of explained variance in treatment response to lithium accounted for by the PRS (Nagelkerke partial R^2). The y-axis plots the PRS for BD, SCZ, MDD, MET3, and MET2. Each bar is labelled with the p -values for the association between the PRS and lithium treatment response.

Genen die betrokken zijn bij lithiumrespons opereren mogelijk (deels) onafhankelijk van de genen die betrokken zijn bij BD.

Schubert et al, Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients, Translational Psychiatry, 2021

Lithium respons studies

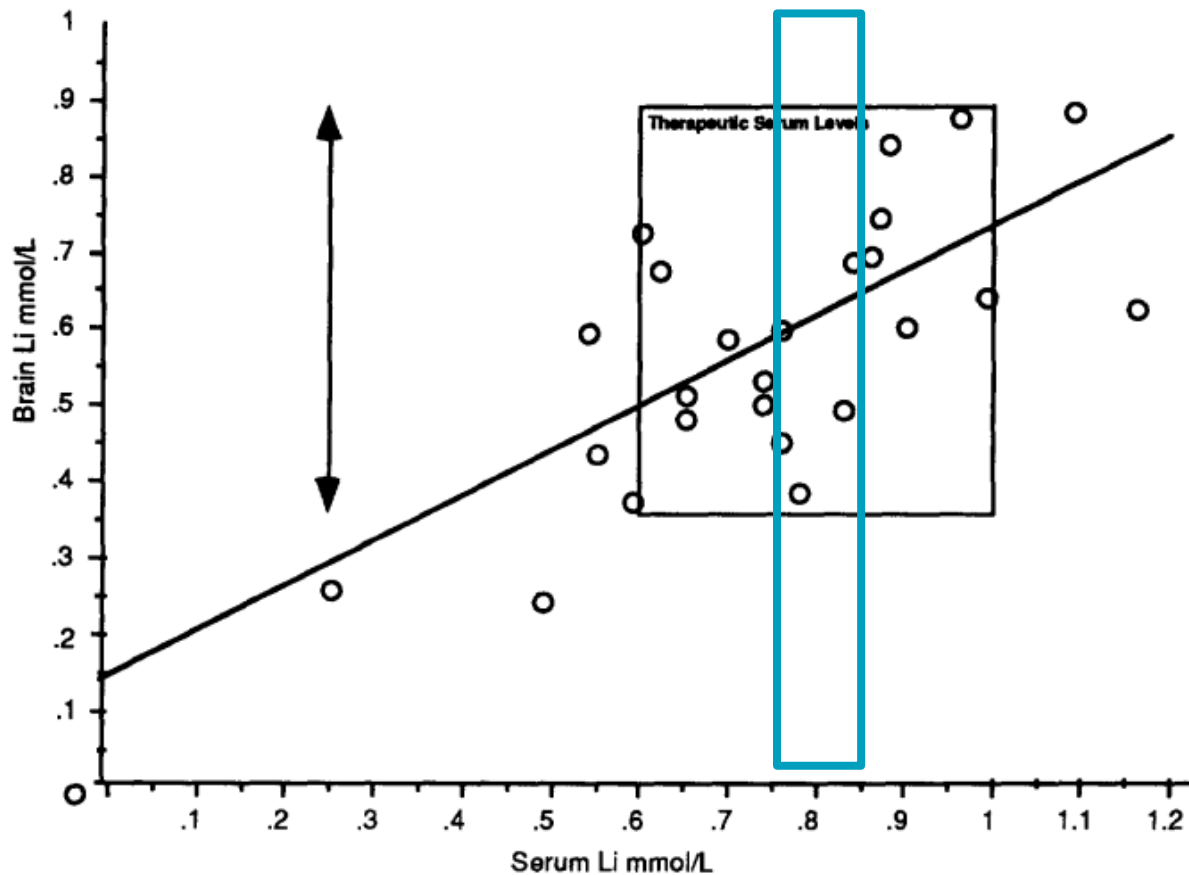
- Klinisch
- Genetisch
- Imaging



Sachs et al, Biol Psychiatry, 1995

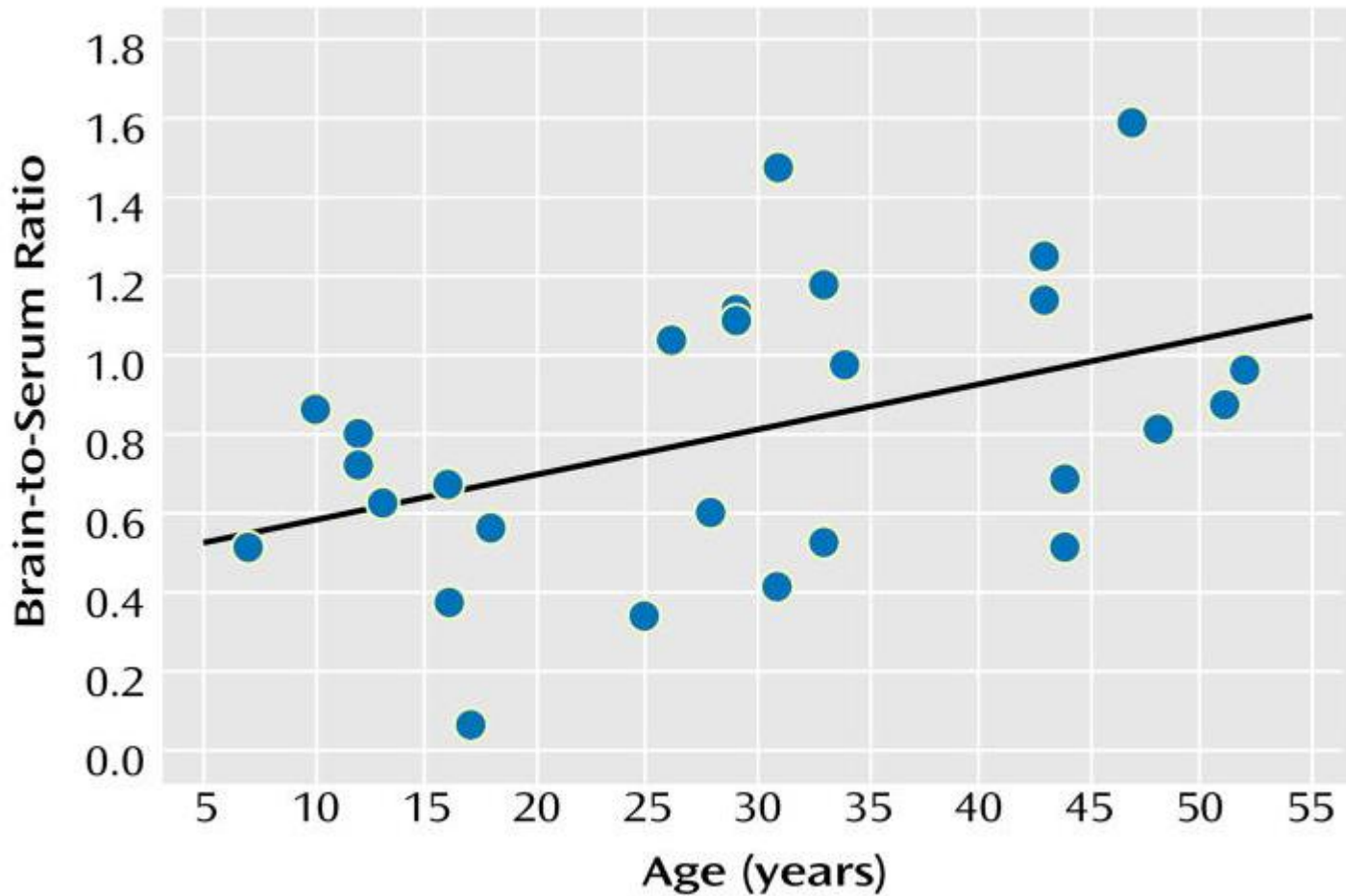
BIOL PSYCHIATRY
1995;38:422-428

G.S. Sachs et al

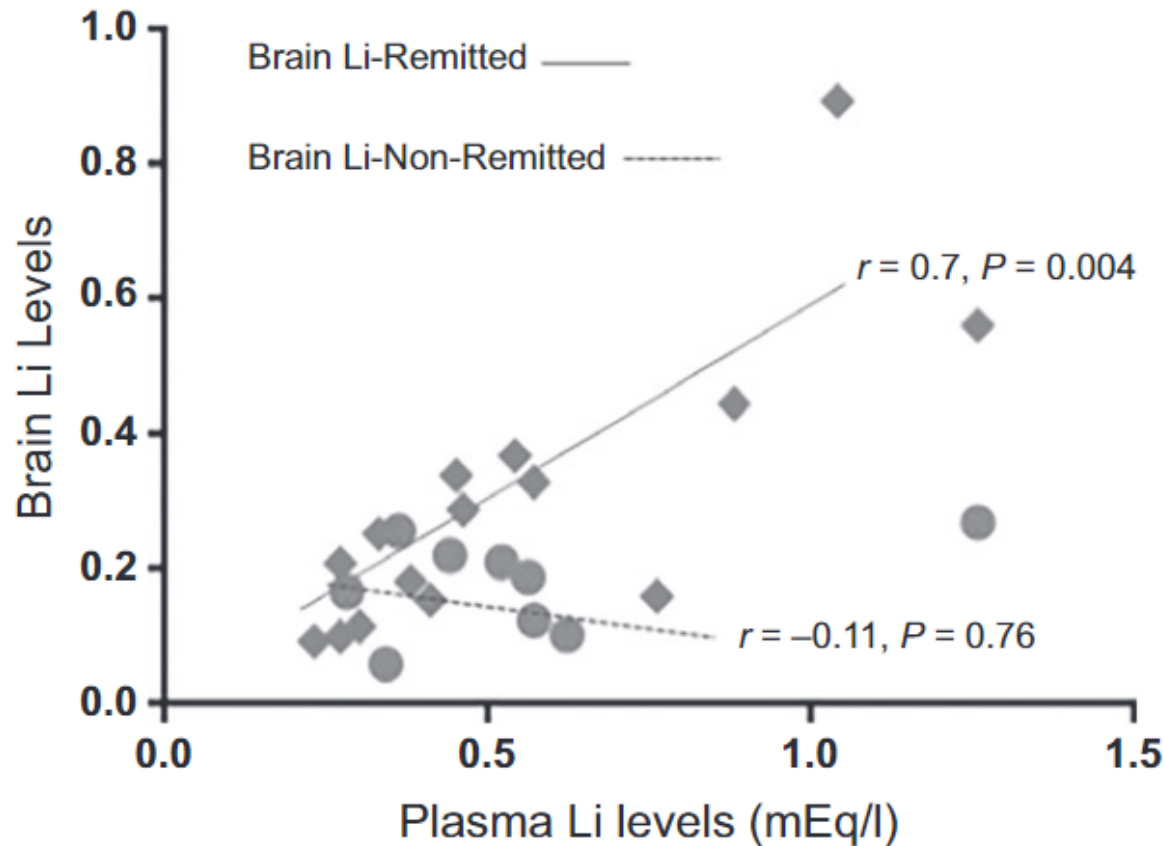


“The patients with serum Li = 0.8 ± 0.05 mmol/l show a remarkable variation in brain lithium (0.39 - 0.69 mmol/L).”

Figure 1. Correlation between serum and brain lithium levels ($n = 25$).

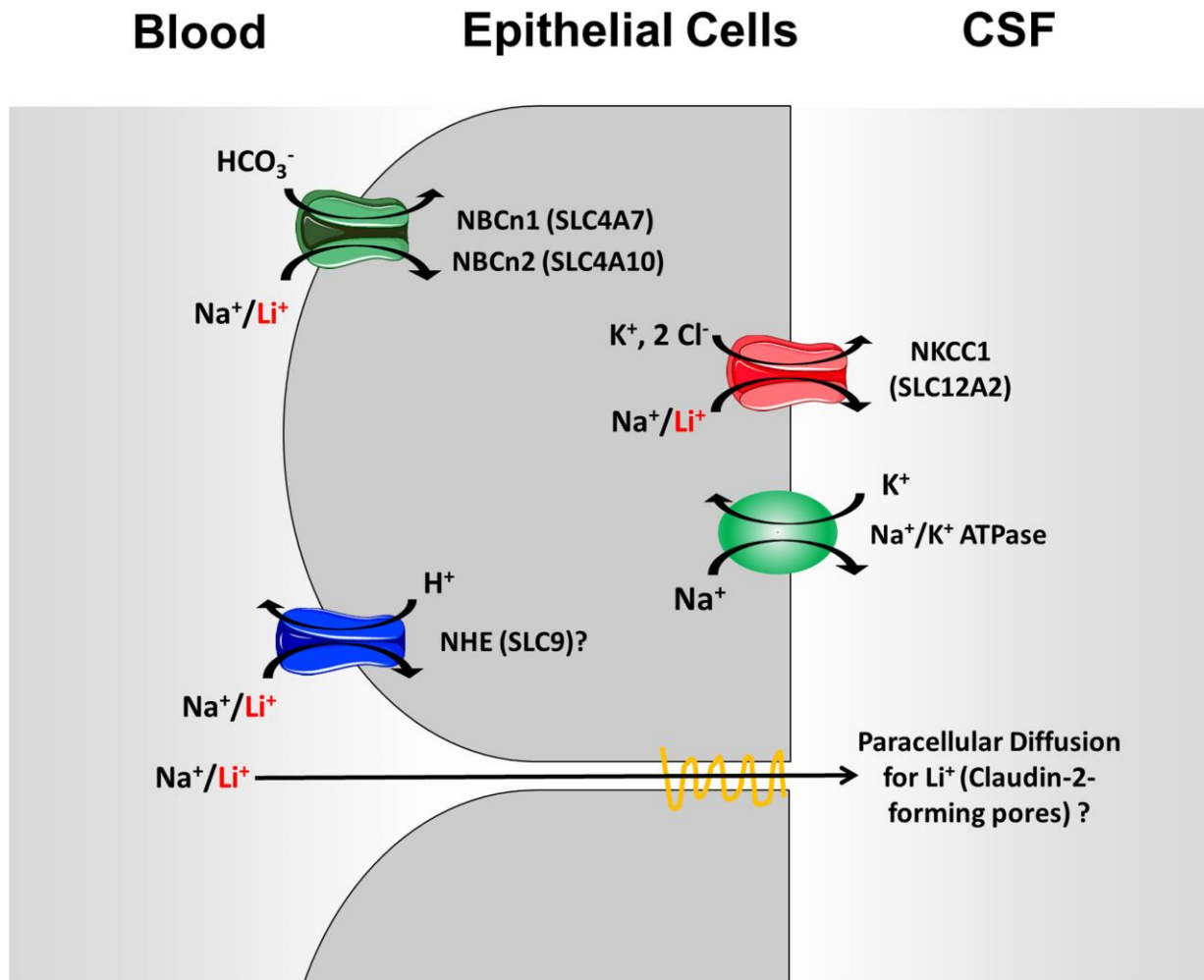


“The brain-to-serum lithium ratio increased with age (...)”



“3T Li MRS suggests that brain lithium concentration correlates with clinical response.”

Fig. 3. Brain versus plasma lithium levels (in mEq/l) at end-point in remitted and non-remitted bipolar depression patients.

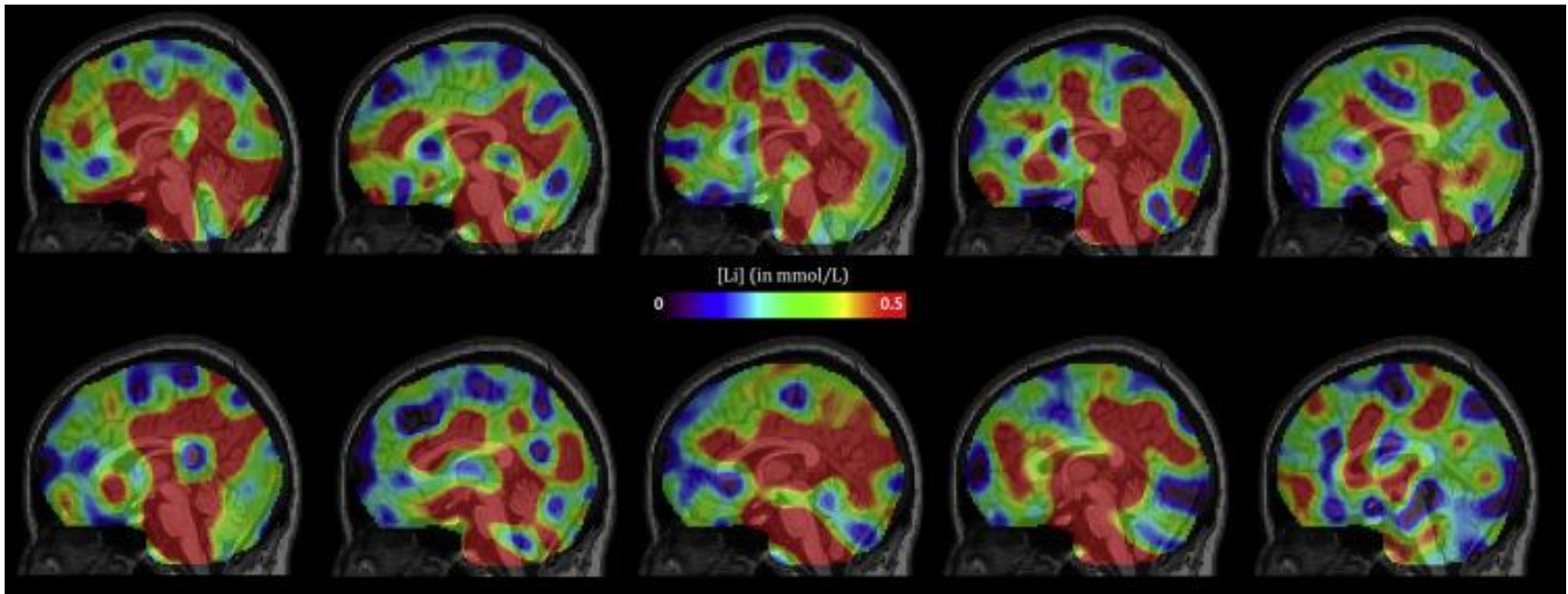


The role of **brain barriers** in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium.

Aanwijzingen op basis van preklinisch onderzoek:

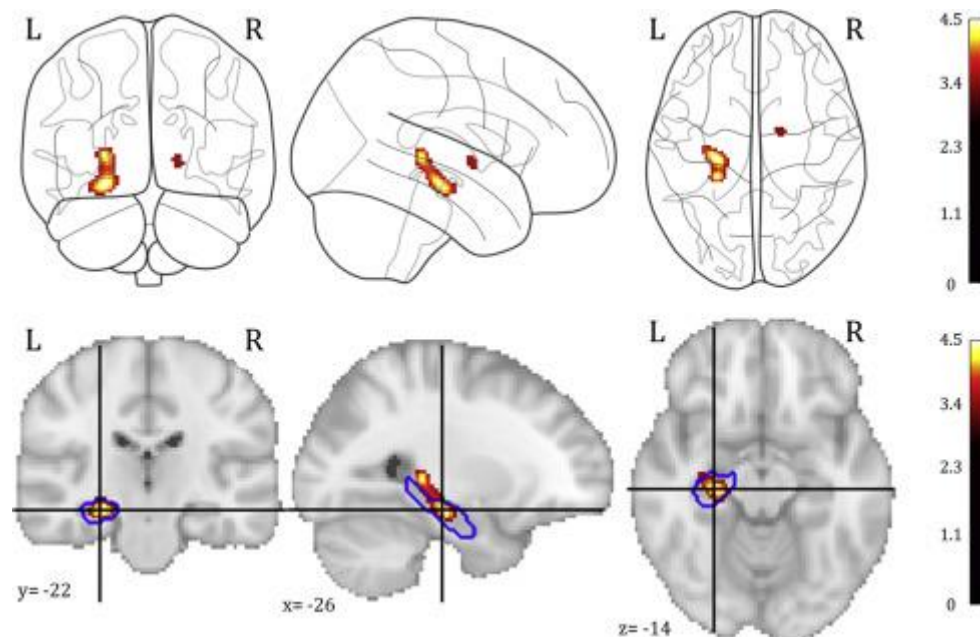
- lithium wordt actief getransporteerd door de bloed hersen barrière via tight junctions
- SLC genen coderen voor deze tight junctions
- De genexpressie van SLC genen staat onder invloed van genetische polymorfismen en leeftijd (en mogelijk ook van lithium)

Hypothese: variatie in individuele lithium respons hangt samen met de mate waarin lithium door de BHB getransporteerd kan worden.



7T Li MRS opent de weg naar het bestuderen van lithium concentraties in de hersenen én van distributiepatronen van lithium.

Stout et al, Biol Psychiatry, 2020



Consistent hogere lithium concentraties in de linker hippocampus en (in mindere mate) ook de rechter globus pallidus.

BLISS studie - Doelstellingen

Het onderzoeken van correlaties tussen neuroimaging data van 7T lithium MRSI, bij mensen met bipolaire stoornis, met:

Primair:

- longitudinale klinische uitkomstmaten

BLISS studie - Doelstellingen

Het onderzoeken van correlaties tussen neuroimaging data van 7T lithium MRSI, bij mensen met bipolaire stoornis, met:

Primair:

- longitudinale klinische uitkomstmaten (langere termijn effect)

Secundair:

- serum lithium spiegels

(- neurofysiologisch en –psychologisch functioneren (kortere termijn effect, ism Centre for Human Drug Research))

BLISS studie – Opzet 1

- 80 inclusies: mensen die vanwege bipolaire stoornis gaan starten met lithium behandeling *als onderdeel van hun reguliere behandeling*
- Primair gebruik makend van de infrastructuur van de BINCO studie. Dit is een al langer lopende naturalistische beloopstudie (waar de BLISS initieel als amendement toegevoegd zou worden)
- Binnen twee weken na het bereiken van adequate serum spiegel:
 - 7T lithium MRSI
 - bloedafname tbv serum lithium spiegel
 - korte vragenlijsten voor vaststellen moodstate tijdens scannen
 - zodra beschikbaar: neurofysiologische en –psychologische testbatterij

BLISS studie – Opzet 2

- 1 jaar na inclusie: vragenlijst “Retrospectieve criteria van lange termijn lithium behandelrespons bij studiedeelnemers met bipolaire stoornis” cq Alda vragenlijst (BINCO)
- Paxgene voor genetisch onderzoek (BINCO)
- Back up plan indien BINCO-studie eerder dan de BLISS eindigt: het recrutereren van studiedeelnemers die elders op lithium worden ingesteld.
- Dossier deze week ingediend bij de METC (MDR art 82).

Veel dank aan:

BLISS studie

Afd Psychiatrie LUMC

M. de Leeuw, MD, PhD

Prof N.J.A. van der Wee, MD, PhD

Prof A.M. van Hemert, MD, PhD

Afd Radiologie LUMC

Prof A.G. Webb, PhD

S. Mohkamsing

BINCO onderzoeksgroep

En Cella Durksz Fonds

