

## Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)

De bipolaire stoornis is een psychiatrische stoornis die gekenmerkt wordt door ernstige stemmingsschommelingen. Iemand met een bipolaire stoornis maakt naast periodes met normale stemming, afwisselend depressieve episodes en (hypo)manische episodes (met verhoogde stemming, waaronder euforie, prikkelbaarheid of beide) door. Dergelijke episodes kunnen enkele dagen of weken tot maanden of zelfs jaren duren en verlopen vaak dermate ernstig dat zij het dagelijks functioneren thuis en op het werk kunnen beïnvloeden. Een bipolaire stoornis blijft over het algemeen het gehele leven bestaan. Er bestaat nog geen behandeling die tot volledige genezing leidt. Adequate behandeling kan echter wel de frequentie en de ernst van de episodes reduceren, en daarmee de mate waarin een patiënt in zijn dagelijks functioneren wordt belemmerd. De diagnose bipolaire stoornis wordt vaak pas jaren nadat de stoornis is begonnen, vastgesteld. Dit heeft tot gevolg dat adequate behandelingen worden uitgesteld of dat inadequate behandelingen worden gegeven. Het is dan ook van groot belang om vroege verschijnselen van een bipolaire stoornis evenals risicofactoren voor het ontwikkelen van de stoornis vast te kunnen stellen.

Tegen het eind van 1997 werd het KBO-project ("Kinderen van Bipolaire Ouders") gestart. De hoofddoelstelling van het KBO-project was het onderzoeken van het ontstaan van de bipolaire stoornis en van factoren die dit ontstaan beïnvloeden. Kinderen van bipolaire ouders hebben, vergeleken met kinderen uit de algemene bevolking, een verhoogde kans op het ontwikkelen van psychopathologie, inclusief de bipolaire stoornis. Het risico op het ooit krijgen van een bipolaire stoornis bij verwanten van iemand met een bipolaire stoornis is 5-10% bij eerstegraads familieleden tegenover een risico van 0,5-1,5% bij individuen in de algemene populatie (Craddock en Jones, 1999).

Dit proefschrift gaat over kinderen van bipolaire ouders om twee redenen. Allereerst hebben deze kinderen een verhoogd genetisch risico op het ontwikkelen van psychopathologie, inclusief stemmingsstoornissen (Alda, 1997; Gershon e.a., 1987; McGuffin en Katz, 1989). Daarnaast staan zij bloot aan (deels veelal negatieve) omgevingsinvloeden die het hebben van een bipolaire ouder met zich meebrengt. Deze verschillende risico's kunnen verantwoordelijk zijn voor verschillende soorten psychopathologie. Ook andere stoornissen dan een stemmingsstoornis kunnen voorlopers zijn van de bipolaire stoornis. Zo kan een gedragsstoornis in de kinderleeftijd gevolgd worden door een unipolaire depressie in de adolescentie die vervolgens via een (hypo)manische episode uitmondt in een bipolaire stoornis op volwassen leeftijd. Er is weinig bekend over de effecten van omgevingsinvloeden op het functioneren van kinderen van bipolaire ouders. De globale doelstelling van dit proefschrift is dan ook tweeledig: aan de ene kant het vaststellen van de prevalentie van psychopathologie, inclusief stemmingsstoornissen, bij kinderen van bipolaire ouders; aan de andere kant het toetsen van effecten van factoren die de aanwezigheid en aanvang van psychopathologie, inclusief stemmingsstoornissen, bij kinderen van bipolaire ouders beïnvloeden. Om deze doelstelling te bereiken werd een groep van 140

kinderen in de leeftijd van 12 tot 21 jaar van bipolaire ouders onderzocht. Dit proefschrift is gebaseerd op de eerste twee metingen van het KBO project.

In hoofdstuk 1 werden de volgende onderzoeksvragen gepresenteerd:

1. Wat is de prevalentie van psychopathologie, inclusief stemmingsstoornissen, bij kinderen met een bipolaire ouder? (hoofdstuk 2)
2. Zijn familiale belasting met stemmingsstoornissen en middelenmisbruik geassocieerd met "lifetime" stemmingsstoornissen bij kinderen van bipolaire ouders? (hoofdstuk 3)
3. Voorspelt geboortegewicht stemmings- en niet-stemmingsstoornissen bij kinderen van bipolaire ouders onafhankelijk van, naast, of in interactie met familiale belasting met stemmingsstoornissen of middelenmisbruik? (hoofdstuk 4)
4. Voorspellen familiale belasting met stemmingsstoornissen, geboortegewicht en gezinsproblemen veranderingen in emotionele problemen en gedragsproblemen gedurende een tijdsinterval van 14 maanden? (hoofdstuk 5)
5. Is er een associatie tussen stressvolle levensgebeurtenissen (life events) en aanvang van stemmingsstoornissen gedurende een tijdsinterval van 14 maanden? (hoofdstuk 6)

In hoofdstuk 2 werd de prevalentie van psychopathologie bij kinderen van bipolaire ouders in de leeftijd van 12 tot 21 jaar beschreven. In tegenstelling tot wat verwacht werd op basis van de beschikbare onderzoeksgegevens, was de prevalentie van psychopathologie in onze steekproef vergeleken met een algemene bevolkingssteekproef niet aanzienlijk verhoogd. De moeders scoorden hun dochters op 8 van de 11 CBCL-schalen significant hoger dan de normgroep van niet-verwezen kinderen in de algemene bevolking en op 4 van de 11 schalen voor jongens. De kinderen scoorden zichzelf echter lager op 4 van de 11 YSR-schalen en op 4 van de 11 YASR-schalen. Alleen de meisjes vanaf 19 jaar rapporteerden meer aandachtsproblemen dan meisjes van dezelfde leeftijd in de algemene bevolking. De leerkrachten scoorden de kinderen op geen van de TRF-schalen significant hoger dan kinderen in de algemene bevolking. De 2-maands prevalentie van alle stoornissen (zowel stemmingsstoornissen als niet-stemmingsstoornissen) was 29%, terwijl de 6-maands prevalentie in een algemene bevolkingssteekproef van 13- tot 18-jarigen 35.5% was. In onze studie was de omgerekende 6-maands prevalentie 30%.

Als er sprake was van problemen bij kinderen van bipolaire ouders dan waren dit wel vooral problemen binnen het affectieve spectrum. Vergeleken met een algemene bevolkingssteekproef was het aantal affectieve problemen zoals gerapporteerd door de moeders bij meisjes en het aantal stemmingsstoornissen bij zowel jongens als meisjes verhoogd. De 2-maands prevalentie van stemmingsstoornissen was 14%, terwijl de 6-maands prevalentie in de algemene bevolking 7.2% is. De prevalentie over de gehele levensloop voor stemmingsstoornissen was in onze steekproef 27%.

Een mogelijke verklaring voor de gevonden lagere prevalentie van psychopathologie vergeleken met andere studies is dat de door ons onderzochte groep waarschijnlijk minder ernstig gestoorde bipolaire ouders bevat dan de

onderzochte groepen uit eerdere studies. Er is een aantal redenen om dit te veronderstellen. Ten eerste was tweederde van onze groep kinderen geworven via de Nederlandse Vereniging voor Manisch-Depressieven en hun familieleden ("VMDB"). Het merendeel van de andere studies wierf hun patiënten niet via patiëntenverenigingen, maar via poliklinieken of klinieken. Mogelijk zijn patiënten die worden geworven via een patiëntenvereniging de relatief goed functionerende patiënten. Ten tweede is het echtscheidingspercentage in onze groep lager (24%) vergeleken met dat in andere studies. Zo was in een studie van McPershon e.a. (1992) slechts 20% van de bipolaire patiënten getrouwd versus 55% in de algemene bevolking. Ten derde is het gemiddelde beroepsniveau van de ouders in onze onderzochte groep niet verschillend van dat in de algemene bevolking, terwijl andere studies lieten zien dat het psychosociaal functioneren van bipolaire patiënten aanzienlijk beperkt is (McQueen e.a., 2000). Dit geeft aan dat, ook al bevatten de gezinnen in onze steekproef een bipolaire ouder, de sociaal economische status (SES) van de gezinnen in onze onderzochte groep gebaseerd op het beroepsniveau, niet verschilt van gezinnen zonder bipolaire ouder. Ten vierde was het IQ van de kinderen in onze onderzochte groep significant hoger dan dat van de algemene bevolking (113, SD = 16 versus 100, SD = 15 respectievelijk). Een aantal studies heeft een relatie gevonden tussen IQ en psychopathologie bij adolescenten (bijvoorbeeld Vance e.a., 2002; Werry en McClellan, 1992). Een relatief hoog IQ van de kinderen van bipolaire ouders in onze onderzochte groep zou hen kunnen beschermen tegen het ontwikkelen van psychopathologie. Helaas wordt in vele studies het IQ van de kinderen van bipolaire ouders en de SES van de ouders niet gerapporteerd zodat we niet kunnen concluderen of verschillen in beroepsniveau en/of IQ tussen de diverse studies verantwoordelijk zijn voor de verschillen in prevalentie. Tenslotte is het ook mogelijk dat de Amerikaanse steekproeven ernstiger zieke bipolaire patiënten bevatten, doordat er bijvoorbeeld crossculturele verschillen bestaan in de toegankelijkheid tot de geestelijke gezondheidszorg.

Een andere mogelijke verklaring is dat leeftijdsverschillen tussen onze eigen en andere steekproeven tot de gevonden prevalentieverschillen hebben geleid. Echter, zoals we in hoofdstuk 2 kunnen zien, zijn de leeftijden in het KBO-cohort niet lager dan die in andere studies.

Een derde mogelijke verklaring is dat kinderen van bipolaire ouders in Nederland een even hoog risico lopen op het ontwikkelen van psychopathologie als in andere studies, maar dat dit risico pas op latere leeftijd tot expressie komt. Recente resultaten van de derde meting van onze steekproef, 5 jaar na de eerste meting, wijzen in deze richting (Hillegers e.a., ingezonden). Echter, hierbij dient vermeld te worden dat bij deze meting een ander instrument werd gebruikt om psychiatrische stoornissen vast te stellen dan bij de eerste twee metingen waardoor vergelijking van de bevindingen bemoeilijkt wordt.

In hoofdstuk 3 werd onderzocht of familiale belasting met unipolaire stoornissen (depressies), bipolaire stoornissen en middelenmisbruik bij eerste en tweede graads familieleden van de kinderen geassocieerd zijn met de aanwezigheid van psychiatrische stoornissen bij kinderen van bipolaire ouders. Een belangrijke

bevinding was dat familiale belasting met unipolaire stoornissen bij eerste- en tweedegraads familieleden van de kinderen een sterke en onafhankelijke voorspeller was voor het ontwikkelen van een "lifetime" stemmingsstoornis. Een andere belangrijke bevinding was dat familiale belasting met middelenmisbruik (vooral alcoholmisbruik) eveneens een sterke en onafhankelijke voorspeller was voor het ontwikkelen van stemmingsstoornissen. Mogelijk hadden de familieleden met middelenmisbruik in werkelijkheid een (niet herkende) depressie of ontwikkelen zij in de loop der tijd alsnog een depressie. Een andere mogelijkheid is dat middelenmisbruik en stemmingsstoornissen een gezamenlijke risicofactor hebben, die ertoe leidt dat beide kenmerken over generaties heen samen clusteren. Echter, gezien het feit dat er geen correlatie was tussen deze twee genetische kwetsbaarheden, lijkt deze verklaring onwaarschijnlijk.

Omdat de resultaten onveranderd bleven als de eerstegraads familieleden niet werden meegenomen in onze familiale belastingsmaat konden wij concluderen dat het familiale risico op stoornissen bij kinderen van bipolaire ouders tijdens de adolescentie (12-21 jaar) overwegend genetisch van oorsprong lijkt. Familiale belasting met unipolaire stoornissen en middelenmisbruik verhoogde het risico van stemmingsstoornissen op een specifieke wijze, omdat we geen verhoogd risico vonden van niet-stemmingsstoornissen in relatie tot familiale belasting.

Aangezien de adolescenten die nu geen stemmingsstoornis hadden als ze ouder worden alsnog stemmingsstoornissen kunnen ontwikkelen, is het mogelijk dat de associatie tussen familiale belasting en stemmingsstoornissen in de toekomst verdwijnt. De conservatieve interpretatie van onze bevindingen is daarom dat familiale belasting de leeftijd beïnvloedt waarop een stemmingsstoornis zich voor het eerst bij kinderen van bipolaire ouders manifesteert, waarbij een hogere familiale belasting geassocieerd is met vroegere expressie. Omdat de associaties bleven bestaan als de kinderen met de bipolaire stoornissen uit de analyse werden verwijderd, concludeerden we dat familiale belasting met unipolaire stoornissen en middelenmisbruik niet alleen gerelateerd is aan bipolaire stoornissen, maar ook aan unipolaire stoornissen bij kinderen van bipolaire ouders.

Er zijn verscheidene verklaringen voor deze bevindingen. Ten eerste zou de genetische kwetsbaarheid voor bipolaire stoornissen fenotypisch tot uiting kunnen komen in de vorm van zowel een bipolaire als een unipolaire stoornis, als in middelenmisbruik (pleiotropie). Echter, de drie familiale belastingsmaten waren onderling niet gecorreleerd, wat suggereert dat stemmingsstoornissen en middelenmisbruik geen fenotypische varianten van een zelfde onderliggende kwetsbaarheid zijn.

Een tweede mogelijke verklaring voor de bevindingen is dat unipolaire stoornissen, bipolaire stoornissen en middelenmisbruik een invloed hebben op de expressie van elkaar via epistase of gen-gen interactie. Als dit het geval was zou, gegeven een bepaalde hoeveelheid risico voor bipolaire stoornissen, een extra familiale belasting met unipolaire stoornissen en/of middelenmisbruik resulteren in een grotere kans op expressie van stemmingsstoornissen of op zijn minst in een eerdere expressie van stemmingsstoornissen. Bijvoorbeeld, het feit dat

familiaire belasting met middelenmisbruik het risico op stemmingsstoornissen verhoogde en niet op middelenmisbruik zelf, suggereert dat familiale belasting met middelenmisbruik familiale belasting met stemmingsstoornissen potentieerde. Echter, een vergelingsgroep is nodig om te verifiëren of de effecten van familiale belasting met unipolaire stoornissen en middelenmisbruik op het aantal stoornissen bij kinderen van bipolaire ouders even groot of zelfs kleiner zijn dan bij kinderen in een vergelingsgroep van ouders zonder psychiatrische stoornissen.

Een derde verklaring voor onze bevindingen is dat unipolaire stoornissen, bipolaire stoornissen en middelenmisbruik genetisch gezien niet overlappen, maar de expressie van elkaar beïnvloeden via gen-omgevingsinteractie. Het is mogelijk dat de omgevingsinvloed van het opgroeien met een bipolaire ouder eerder resulteert in stemmingsstoornissen bij het kind als er ook nog eens een extra familiale belasting met stemmingsstoornissen en/of middelenmisbruik in de tweede graads familie is. Echter, als dit het geval was zouden we meer heterotypie verwachten in de overdracht van stoornissen. Oftewel, als het hebben van een bipolaire ouder een non-specifieke omgevingsfactor zou zijn dan zou verwacht mogen worden dat kinderen met een verhoogde familiale belasting met middelenmisbruik meer gedragsstoornissen en middelenmisbruik zouden vertonen. Dit is echter niet het geval.

De meest plausibele verklaring voor de associatie tussen familiale belasting met unipolaire stoornissen en middenmisbruik en stemmingsstoornissen bij kinderen van bipolaire ouders lijkt daarom gen-gen interactie te zijn, maar verder onderzoek waarbij een vergelingsgroep van kinderen zonder psychiatrische stoornis wordt onderzocht is nodig.

In hoofdstuk 4 werden verschillende modellen voor manieren waarop geboortegewicht en familiale belasting het risico van psychopathologie bij kinderen van bipolaire ouders beïnvloeden onderzocht. Een laag geboortegewicht was geassocieerd met zowel stemmings- als niet-stemmingsstoornissen bij kinderen van bipolaire ouders, zelfs als werd gecontroleerd voor familiale belasting met unipolaire stoornissen, bipolaire stoornissen en middelenmisbruik. Familiaire belasting en geboortegewicht waren elk onafhankelijk van elkaar geassocieerd met psychopathologie (het onafhankelijke associatiemodel). Omdat de associatie tussen familiale belasting en psychopathologie bleef bestaan nadat werd gecontroleerd voor geboortegewicht kon geconcludeerd worden dat de associatie tussen familiale belasting en psychopathologie niet werd gemedieerd door geboortegewicht (mediatiemodel). Tenslotte veranderde geboortegewicht de associatie tussen familiale belasting en psychopathologie of vice versa niet (interactiemodel).

Ook al lijken onze bevindingen te wijzen op een verband tussen geboortegewicht en verschillende aspecten van menselijk functioneren, de exacte mechanismen waarlangs deze associaties tot stand komen zijn nog onduidelijk. Geboortegewicht wordt bepaald door verscheidene genetische en niet-genetische factoren. Het begrijpen van de rol van geboortegewicht of van de mediërende rol die geboortegewicht kan hebben bij de mechanismen die verantwoordelijk zijn

voor psychopathologie, zou ons handvatten kunnen bieden voor preventieve interventies in de toekomst.

In hoofdstuk 5 onderzochten we de invloed van familiale belasting met unipolaire stoornissen, geboortegewicht en gezinsproblemen op het beloop van psychopathologie bij kinderen van bipolaire ouders. Teneinde veranderingen in niveau van psychopathologie accuraat vast te stellen kozen we voor een relatief korte follow-up van 14 maanden. Scores van ouders werden verkregen met behulp van de Child Behavior Checklist (CBCL) en de Young Adult Behavior Checklist (YABCL). Familiaire belasting met unipolaire stoornissen bleek geassocieerd met een stijging in niveau van gedragsproblemen en emotionele problemen tijdens de follow-up. We concludeerden dat genetische factoren niet alleen hun invloed hebben op het ontwikkelen van stemmingsstoornissen gedurende de levensloop, maar ook op het toenemen van gedragsproblemen en emotionele problemen gedurende een relatief korte periode. Een verklaring voor de bevinding dat familiale belasting met unipolaire stoornissen niet alleen veranderingen in internaliserende problemen voorspelde, maar ook veranderingen in externaliserende problemen, zou kunnen zijn dat externaliserende problemen voorafgaan aan de ontwikkeling van stemmingsstoornissen. Om deze hypothese te toetsen wordt verder longitudinaal onderzoek geadviseerd. In het onderzoek dat in hoofdstuk 6 wordt beschreven (zie hierna), bleek familiale belasting met unipolaire stoornissen niet significant geassocieerd met aanvang of recidief van een stemmingsstoornis tijdens de follow-up van 14 maanden. Familiaire belasting met unipolaire stoornissen voorspelde dus alleen stijgingen in emotionele problemen en gedragsproblemen over een brede scoringsrange, inclusief veranderingen op subklinisch niveau. Mogelijk was het aantal eerste of volgende stemmingsepisodes tijdens de 14-maands follow-up te klein om statistisch significante associaties op te leveren.

Geboortegewicht en gezinsproblemen voorspelden geen veranderingen in psychopathologie bij kinderen van bipolaire ouders. In hoofdstuk 4 bleek geboortegewicht echter wel geassocieerd met het ontstaan van stemmingsstoornissen en niet-stemmingsstoornissen. Geboortegewicht lijkt dus wel op lifetime basis een invloed te kunnen uitoefenen. Vooralsnog moet geconcludeerd worden dat geboortegewicht en gezinsproblemen geen veranderingen in niveau van probleemgedrag gedurende een tijdsbestek van 14 maanden voorspellen.

In hoofdstuk 6 werd de associatie tussen ernstige levensgebeurtenissen (life events) en het ontstaan van een stemmingsstoornis dan wel een remissie van een stemmingsstoornis tijdens een follow-up van 14 maanden onderzocht. Life events werden gemeten met behulp van de Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown en Harris, 1978, 1989) die Monck en Dobbs (1985) aanpasten voor gebruik bij adolescenten (de K-LEDS). Zowel life events als psychopathologie werden nauwkeurig gedateerd en alleen life events die binnen 6 maanden voorafgaand aan een stemmingsstoornis plaatsvonden of, als er geen sprake van een stoornis was, aan een controleperiode, werden meegenomen in

de analyses. Zowel onafhankelijke life events (dat wil zeggen gebeurtenissen die onafhankelijk van het gedrag van de respondent optraden) als afhankelijke life events waren geassocieerd met een eerste stemmingsstoornis dan wel met een recidief, zelfs als gecontroleerd werd voor SES en familiale belasting. Echter, de associatie verdween volledig toen we controleerden voor affectieve problemen zoals door ouders gerapporteerd op T1. Vroeg aanwezige affectieve problemen bleken zowel het risico op het doormaken van life events als op het ontstaan van stemmingsstoornissen te verhogen.

Omdat de associatie tussen vroege affectieve problemen en aanvang/recidief van een stemmingsepisode niet veranderde als gecontroleerd werd voor life events concludeerden we dat life events niet de associatie tussen vroege affectieve problemen en aanvang/recidief van een stemmingsepisode medieerden. Vervolgonderzoek met een langere follow-up en daardoor waarschijnlijk een groter aantal nieuwe stemmingsstoornissen en/of recidieven is nodig om te zien of de associatie tussen life events en aanvang/recidief van een stemmingsepisode nog steeds verdwijnt na controle voor affectieve problemen op T1.

In hoofdstuk 7 werden de belangrijkste bevindingen en conclusies van het huidige onderzoek samengevat en werden sterke en zwakke kanten van het onderzoek besproken. Het hoofdstuk eindigt met de belangrijkste onderzoeksimplicaties en klinische implicaties van onze bevindingen.

De kracht van dit onderzoek lag in de relatief grote groep van kinderen die is onderzocht ( $n = 140$ ), het longitudinale karakter, de lage uitval bij de follow-up van 14 maanden, het gebruik van meerdere informatiebronnen, het onderzoeken van de effecten van familiale belasting op het ontstaan van stemmingsstoornissen en het onderzoeken van zowel genetische factoren als omgevingsfactoren onafhankelijk van elkaar en in interactie met elkaar.

De belangrijkste tekortkomingen van dit onderzoek zijn de niet goed toetsbare representativiteit van de onderzochte groep en het gebrek aan normgegevens voor de psychiatrische interviews waardoor interpretatie van prevalentiegegevens wordt bemoeilijkt.

Zelfs als we een representatieve steekproef van kinderen van bipolaire ouders zouden volgen zijn de bevindingen niet te generaliseren naar alle individuen die een bipolaire stoornis ontwikkelen omdat mensen ook een bipolaire stoornis kunnen ontwikkelen zonder dat zij een bipolaire ouder hebben. Daarom onderstreept dit onderzoek het belang van longitudinaal onderzoek waarin een cohort van kinderen uit de algemene bevolking wordt gevolgd om nieuwe gevallen met een bipolaire stoornis te identificeren.

Het blijft moeilijk om het exacte risico op het ontwikkelen van psychopathologie voor kinderen van bipolaire ouders vast te stellen. De belangrijkste reden hiervoor is dat er een tekort is aan studies die prevalentiegegevens verschaffen die gebaseerd zijn op informatie van meerdere informanten en die zowel gedragsschalen als interviews gebruiken bij representatieve steekproeven waarvoor normen uit de algemene bevolking en gegevens van kinderen van ouders met een andere psychiatrische aandoening

beschikbaar zijn. Het is daarom aan te raden dat toekomstige studies de kinderen van bipolaire ouders niet alleen vergelijken met kinderen van gezonde ouders, maar ook met kinderen van ouders met een andere psychiatrische stoornis. Alleen dan is het mogelijk om de mate te bepalen waarin psychopathologie bij kinderen van bipolaire ouders te wijten is aan specifieke factoren die gerelateerd zijn aan het hebben van een bipolaire ouder, of aan het hebben van een ouder met een psychiatrische stoornis in het algemeen. Tevens onderstreept dit onderzoek het belang van het beschrijven van de werving, selectie en eigenschappen van de steekproef, zoals de SES, het IQ en opleidingsniveau van ouders en kinderen. Pas dan is het mogelijk de bevindingen van de verschillende studies met elkaar te vergelijken en op juiste wijze te interpreteren.

Voor klinici is het van belang te weten dat kinderen van bipolaire ouders een verhoogde kans hebben op het ontstaan van internaliserende problemen, vooral als er ook sprake is van een hoge familiale belasting met unipolaire stoornissen en middelenmisbruik. Het is dan ook aan te raden een overzicht te verkrijgen van de aanwezigheid van stemmingsstoornissen en middelenmisbruik bij eerste- en tweedegraads familieleden van de kinderen van bipolaire ouders. Als kinderen van bipolaire ouders niet voldoen aan de criteria van een bipolaire of unipolaire stoornis, betekent dat overigens niet dat zij geen verhoogd risico hebben op het ontstaan van stemmingsstoornissen. Dit geldt met name voor degenen die vergeleken met de algemene bevolking meer affectieve problemen hebben. Clinici die met bipolaire patiënten werken zouden daarom bij de aanwezigheid van internaliserende problemen bij de kinderen van hun patiënten uitgebreide diagnostiek moeten (laten) doen om, zodra de eerste episode zich aandient, adequate behandeling te kunnen bieden.

De onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven betreffen de eerste meting en, 14 maanden later, de tweede meting van het KBO-project. Ze hebben bijgedragen aan kennis over het ontstaan van psychopathologie, in het bijzonder stemmingsstoornissen, bij deze kinderen, alsmede over de factoren die kunnen bijdragen aan het ontstaan van stemmingsstoornissen. De derde meting van het KBO project, 5 jaar na de eerste meting, kan helpen om verdere en weer andere onderzoeksvragen te beantwoorden over de prevalentie van psychopathologie bij deze groep en over de factoren die het (verdere) ontstaan en het beloop van stemmingsstoornissen, inclusief bipolaire stoornissen, beïnvloeden. Dergelijk onderzoek is van groot belang voor degenen die een risico lopen op het ontwikkelen van bipolaire stoornissen en andere stemmingsstoornissen.