

chapter 7

Discussion

Summary

Samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

SAMENVATTING

De bipolaire stoornis (of manisch-depressieve stoornis) is een stemmingsstoornis waarin episodes van (hypo)manie (verhoogde stemming, prikkelbaarheid en overactiviteit) en depressie (verlaagde stemming en verminderde activiteit) afgewisseld worden met episodes van normale stemming en normaal functioneren. De bipolaire stoornis komt in Nederland, net als in andere westerse landen, bij ongeveer 1-2% van de algemene bevolking voor en begint meestal tussen het 15^e en 25^e jaar. Bij een groot deel van de patiënten met een bipolaire stoornis beginnen de klachten tijdens de adolescentie. Volwassenen met een bipolaire stoornis vertellen vaak dat ze al symptomen hadden tijdens de adolescentiefase en zelfs op de kinderleeftijd.

Het grootste deel van de patiënten waarbij de diagnose bipolaire stoornis is gesteld heeft al jaren klachten en meerdere stemmingsepisoden doorgemaakt, voordat deze diagnose werd gesteld. Dit heeft vaak grote gevolgen gehad voor hun relaties, opleiding, baan en maatschappelijke positie. Tijdens de adolescentie en jongvolwassen leeftijd wordt juist van mensen verwacht dat ze zich ontwikkelen en ontplooiën op de genoemde gebieden. Wellicht is het mogelijk om door middel van tijdige identificatie van zowel risicofactoren als symptomen en vervolgens het vaststellen en behandelen van de bipolaire stoornis, een afname van de beperkingen te bewerkstelligen.

Als iemand een bipolaire stoornis heeft, hebben zijn/haar familieleden een verhoogde kans op deze stoornis. De kinderen van patiënten met een bipolaire stoornis, vormen daarom vanuit wetenschappelijk oogpunt een ideale groep om de ontwikkeling van de bipolaire stoornis te onderzoeken. Over de oorzaak van de bipolaire stoornis is nog weinig bekend. Wel is duidelijk dat het gaat om een samenspel van genetische kwetsbaarheid, factoren in de ontwikkeling van het individu en psychosociale factoren (stressoren) die een episode kunnen uitlokken. Om meer te weten te komen over de ontwikkeling van de bipolaire stoornis dienen een aantal vragen te worden beantwoordt: Wat zijn risicofactoren om een bipolaire stoornis te ontwikkelen? Hoe zien de eerste symptomen van de bipolaire stoornis eruit? Om deze en andere vragen te kunnen beantwoorden zijn we in 1997 het “Kinderen van Bipolaire Ouders” (KBO)-project gestart.

De focus van dit proefschrift ligt op het effect van stress als risicofactor op de ontwikkeling van (bipolaire) stemmingsstoornis bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis. Dit algemene thema van stress als risicofactor voor de ontwikkeling van bipolaire stoornis werd onderzocht op verschillende niveaus; a) stress in de vorm van stressvolle levensgebeurtenissen geassocieerd met het begin van een eerste stemmingsepisode en b) stress met als uiting immunologische veranderingen geassocieerd met de kwetsbaarheid voor of de ontwikkeling van een stemmingsstoornis. Het beloop van psychopathologie in deze studie en de mogelijkheid om die personen te identificeren die een sterk verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van een bipolaire stoornis zijn ook bestudeerd.

De volgende onderzoeksvragen zijn onderzocht:

1. Wat is de prevalentie en het beloop van psychopathologie, met name van stemmingsstoornissen bij kinderen van patiënten met een bipolaire stoornis tijdens de follow-up van bijna vijf jaar? (*hoofdstuk 2*)
2. Wat is het effect van stressvolle levensgebeurtenissen op het ontstaan van stemmingsstoornissen bij adolescenten? Is er een mogelijke afname van het depressogene effect van de levensgebeurtenissen in de tijd en wordt het effect van deze stressvolle levensgebeurtenissen beïnvloed door de mate van familiale belasting met stemmingsstoornissen? (*hoofdstuk 3*)
3. De impact van stressvolle levensgebeurtenissen (SLG) op het ontstaan van een eerste stemmingsepisode wordt beschreven volgens een model waarin het effect van SLG per jaar optellen maar tegelijkertijd ook uitdoven. (*hoofdstuk 3*). Blijft het gevonden model ook toepasbaar op de vijf jaar follow-up gegevens van deze groep kinderen van ouders met een bipolaire stoornis? (*hoofdstuk 4*)
4. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat immunologische mechanismen zijn betrokken bij de pathofysiologie van stemmingsstoornissen. Opmerkelijke veranderingen van het immuun systeem zijn aangetoond bij patiënten met een stemmingsstoornis. Wat is er bekend en gepubliceerd over cel-gemedieerde immuniteit en schildklier autoimmuniteit bij de bipolaire stoornis? (*hoofdstuk 5*)
5. Erven de kinderen van de patiënten met een bipolaire stoornis niet alleen de kwetsbaarheid voor stemmingsstoornissen, maar ook de kwetsbaarheid

voor de ontwikkeling van een autoimmuun thyroiditis? Zo ja, is dat dan onafhankelijk van stemmingsproblematiek? (hoofdstuk 6)

Psychopathologie zoals gedefinieerd door de DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IVth Edition, het classificatiesysteem van de American Psychiatric Association dat ook in Nederland algemeen gebruikt wordt) werd bepaald op alle drie de meetmomenten. Gedurende de drie meetmomenten was er een geleidelijke toename van psychopathologie, welke vooral bestond uit een toename van stemmingsstoornissen. Dit betrof dan vooral de lifetime (ooit in het leven) stemmingsstoornissen en niet de huidige (op het moment van interview) stemmingsstoornissen. Het percentage kinderen met een lifetime stemmingsstoornis nam toe van 27% bij de eerste meting, via 33% bij de tweede meting, naar 40% bij de derde meting. De bipolaire stoornis nam toe van 3% bij de eerste meting via 50% bij de tweede meting naar 10% bij de derde meting. Van de kinderen die ooit een psychiatrische stoornis hadden gehad, betrof dat in 67% een stemmingsstoornis.

Na vijf jaar follow-up, tijdens de derde meting, werd vastgesteld dat 12 van de 13 jongeren met een bipolaire stoornis eerst een depressieve stemmingsepisode ontwikkelden op een gemiddelde leeftijd van 13.4 jaar, gevolgd door een (hypo)mane episode gemiddeld 4.9 jaar later op een gemiddelde leeftijd van 18.4 jaar. Het feit dat vrijwel alle deelnemers die een bipolaire stoornis ontwikkelenden eerst een depressie doormaakten impliceert dat een depressieve episode bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis een risicofactor is voor de ontwikkeling van de bipolaire stoornis. Tegelijkertijd is deze depressieve episode het eerste teken van de bipolaire stoornis. Gezien deze ontwikkeling, de leeftijd van onze onderzoekspopulatie en het aantal jongeren met tot nu toe alleen depressieve stoornis kunnen we verwachten dat de komende jaren in dit cohort de prevalentie van deze stoornis verder zal toenemen. (hoofdstuk 2).

Ernstige (stressvolle) levensgebeurtenissen worden gezien als risicofactoren voor het ontstaan van stemmingsstoornissen. Er zijn echter maar weinig studies die onderzocht hebben wat effect van deze stressvolle levensgebeurtenissen (SLG) is op het ontstaan van stemmingsstoornissen bij adolescenten. Ook is weinig bekend over het temporele proces (hoe lang is het effect van stress in de tijd "houdbaar" en neemt het effect van stress af in de tijd) van stressvolle levensgebeurtenissen in relatie tot

het ontstaan van psychiatrische stoornissen. Surtees and Wainwright (1999) hebben in hun studie aangetoond dat er sprake is van een uitdovend effect van stressvolle levensgebeurtenissen in de tijd. Het doel van onze studie was door middel van verschillende statistische modellen de relatie tussen stressvolle levensgebeurtenissen en het ontstaan van een eerste stemmingsepisode te onderzoeken. Daarnaast zijn we nagegaan of deze relatie mogelijk door de mate van familiere belasting met stemmingsstoornissen werd beïnvloed. In onze onderzoekspopulatie bestaande uit 140 adolescenten zijn door middel van intensieve interviews de doorgemaakte levensgebeurtenissen geïnventariseerd in aantal en ernst per jaar. Tevens zijn de DSM-IV diagnoses en familiere load (FL) per individu in kaart gebracht. Om de interactie tussen FL en SLG en de impact van SLG op het ontstaan van een eerste stemmingsepisode te onderzoeken, hebben we vier modellen geconstrueerd. De relatie tussen SLG en het ontstaan van een stemmingsstoornis werd optimaal beschreven, door gebruik te maken van een model waarin het effect van SLG cumulatief (optellend) was, maar waarbij tegelijkertijd een uitdovend effect van de impact van de SLG van 25% per jaar werd verondersteld. Het effect van SLG was niet significant hoger wanneer er sprake was van een hoge familiere load. Zowel een hoge familiere belasting voor stemmingsstoornissen als het hebben doorgemaakt van veel stressvolle levensgebeurtenissen hadden beide een onafhankelijk, groot effect op het risico een stemmingsstoornis te ontwikkelen (hoofdstuk 3).

Gebruikmakend van de 5 jaar follow-up gegevens en twee volgende metingen, waarbij verondersteld werd dat de stressvolle levensgebeurtenissen nog nauwkeuriger in kaart gebracht konden worden als gevolg van een korter retrospectief tijdsinterval (maximaal 5 jaar in vergelijking met maximaal 16 jaar tijdens de eerste meting), hebben we opnieuw het model getoetst. De resultaten wezen opnieuw uit dat stressvolle levensgebeurtenissen een sterk, onafhankelijk van familiere load, effect hebben op het ontstaan van een eerste stemmingsstoornis in deze populatie. Ook in de kleine groep adolescenten die inmiddels een bipolaire stoornis had ontwikkeld, was dit een duidelijk effect. Zoals als ook al in hoofdstuk 3 beschreven, was er geen beïnvloeding van het effect van de stressvolle levensgebeurtenissen op het ontstaan van een eerste stemmingsstoornis door de mate van familiere belasting. Mogelijk is dit te verklaren door de relatief kleine aantallen en schetst dit een statistisch probleem (hoofdstuk 4).

De rol van het immuunsysteem bij psychologische stress is de afgelopen tientallen jaren intensief bestudeerd. Inmiddels is gebleken dat de impact van psychologische stress op het immuunsysteem veel gecompliceerder is dan de algemene veronderstelling dat stress de immuniteit onderdrukt. Bij chronische stress is hier inderdaad mogelijk sprake van, echter acute stress kan de immuun functie juist activeren. Dit laatste past bij de veronderstelling dat het immuun systeem zich aanpast aan de omstandigheden.

Zowel klinische als experimentele studies hebben aangetoond dat bij een acute ernstige depressie een acute fase respons en een veranderd setpoint in het cel gemedieerde immuun (CMI) systeem te zien is. Als een introductie voor hoofdstuk 6, gaat de review van hoofdstuk 5 dieper in op twee aspecten van immunologische veranderingen bij bipolaire stoornissen. Als eerste de veranderingen in het CMI systeem bij de bipolaire stoornis en als tweede de relatie tussen schildklier autoimmuniteit en de bipolaire stoornis. Gebaseerd op de gecontroleerde studies in deze review beschreven, wordt geconcludeerd dat de bipolaire stoornis zowel geassocieerd wordt met een acute fase respons en activatie van het CMI systeem, als met een toegenomen voorkomen van antischilddklier antilichamen. Deze beschreven nauwe interactie tussen het immuun systeem, het endocriene systeem en het centrale zenuwstelsel, kan ons nieuwe aanwijzingen geven om stemmingsstoornissen beter te leren begrijpen (hoofdstuk 5).

In een grote groep volwassen patiënten met een bipolaire stoornis is aangetoond dat de prevalentie van autoimmuun thyroiditis (een verhoogd voorkomen van antischilddklier antilichamen) en van schildklier falen (een verhoogd serum TSH) verhoogd is ten opzichte van de algemene bevolking en van andere psychiatrische controle groepen (Kupka et al, 2002). Op basis van deze bevinding veronderstelden we dat het aanwezig zijn van een autoimmuun thyroiditis een marker is van de bipolaire stoornis, onafhankelijk van de stemmingsepisode waarin de patiënt zich bevindt. We stelden onszelf de volgende vraag; is er een relatie tussen schildklier autoimmuniteit en de bipolaire stoornis zelf of betreft deze relatie ook de kwetsbaarheid voor de bipolaire stoornis. De resultaten laten zien dat antischilddklier antilichamen (TPO-abs) met name werden gevonden bij de dochters van bipolaire patiënten in vergelijking met gezonde vrouwelijke middelbare scholieren en jong volwassenen. Deze groep met een verhoogd aantal TPO-abs heeft ook vaker een niet goed functionerende schildklier. Echter, de adolescenten met een verhoging van het aantal TPO-abs, heeft in vergelijking met de adolescenten zonder een verhoogd aantal TPO-abs niet meer stemmingsstoornissen

of andere psychopathologie. De kinderen van ouders met een bipolaire stoornis lijken dus niet alleen meer kwetsbaar voor de ontwikkeling van een stemmingsstoornis, maar onafhankelijk hiervan ook voor de ontwikkeling van schildklier afwijkingen. Deze resultaten bevestigen het systemische karakter van de bipolaire stoornis en suggereren mogelijk gemeenschappelijk erfelijke moleculaire afwijkingen in zowel het brein als in de cellen van het immuunsysteem (hoofdstuk 6).

In hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen en conclusies van dit proefschrift beschreven. Het hoofdstuk eindigt met de sterke onderdelen en beperkingen van de studie, de klinische implicaties en aanbevelingen voor verder onderzoek en een follow-up (vierde meting) van dit high-risk cohort.

De in dit proefschrift beschreven onderzoeken betreffen de eerste, de tweede (na 14 maanden) en de derde meting (na vijf jaar) van het KBO (Kinderen van Bipolaire Ouders) project. Deze onderzoeken hebben bijgedragen aan een beter begrip van de ontwikkeling van stemmingsstoornissen, bij deze kwetsbare kinderen. We hebben gevonden dat deze kinderen over een periode van vijf jaar een hoog risico lopen op het ontwikkelen van een stemmingsstoornis en in het bijzonder een bipolaire stoornis. Vrijwel alle kinderen die uiteindelijk een bipolaire stoornis ontwikkelden, ontwikkelden eerst een depressieve episode. Dit betekent dat het doormaken van een depressie een risico factor is voor de ontwikkeling van een bipolaire stoornis, en tegelijkertijd al de eerste episode is van de bipolaire stoornis. In de onderzoeken behorend bij dit proefschrift zijn een aantal determinanten onderzocht. Zowel stressvolle levensgebeurtenissen als schildklier afwijkingen dragen aanzienlijk bij aan de biologische en psychologische kwetsbaarheid van deze groep. Ze kunnen dus beide gezien worden als belangrijke determinanten in de ontwikkeling van de bipolaire stoornis.

Het is dus belangrijk, deze bevindingen overwegende, dat kinderen van ouders met een bipolaire stoornis zorgvuldig worden gevolgd. Met name als er sprake is van stemmingsproblemen. Behandelaars zouden bij deze kwetsbare groep behalve zich op de behandeling van stemmingsproblematiek ook op preventie door middel van bijvoorbeeld psychoeducatie en interventies gericht op de verbetering van copingstrategieën, kunnen richten.

Ondanks het feit dat deze studie een van de grootste studies bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis is en ondanks het feit dat dit een van de weinige studies met een longitudinaal design is, blijven er nog vele vragen onbeantwoord. Grote en langdurige beloopstudies, die deelnemers volgen gedurende verschillende ontwikkelingsfasen in het leven, zijn belangrijk voor onderzoek op dit gebied. Daarom pleiten we voor een langere follow-up van dit cohort (vierde meting) en tevens het opstarten van een nieuw jonger cohort.

