

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38787> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Koenders, Manja

Title: Tangled up in mood : predicting the disease course of bipolar disorder

Issue Date: 2016-04-07

Nederlandse samenvatting

Achtergrond

De bipolaire stoornis is een stemmingsstoornis die zich kenmerkt door periodes waarin een patiënt een stabiele stemming heeft en goed functioneert en andere periodes waarin er sprake is van depressie of juist een erg uitgelaten stemming die hypomanie of manie wordt genoemd. Tijdens depressies hebben patiënten last van verminderde energie, sombere stemming, gevoelens van lusteloosheid, verminderde interesse, veranderingen in het slaappatroon en negatieve gedachten. Tijdens een hypomanie of manie zien we juist een tegenovergestelde stemming, waarbij er juist sprake is van veel energie, een eufore stemming, toegenomen zelfvertrouwen, weinig behoefte aan slaap en snelle gedachten. Tijdens de hypomanie zijn deze symptomen in milde mate aanwezig en kunnen ze zelfs leiden tot beter functioneren dan normaal, omdat men zich in een hypomanie onder andere goed kan focussen, creatief is en gemakkelijk contact legt. Echter als de symptomen ernstiger worden spreken we van een manie. Er is dan in toenemende mate sprake van het ontbreken van een 'rem', waardoor patiënten bijvoorbeeld zeer grote hoeveelheden geld gaan uitgeven, ruzie maken met hun naasten, of gevaarlijke situaties opzoeken. Een manie kan zo ernstig worden dat patiënten psychotisch kunnen worden of opgenomen moeten worden in een psychiatrisch ziekenhuis.

De bipolaire stoornis komt ongeveer bij 2% van de bevolking voor en heeft vaak ernstige gevolgen voor het functioneren van de patiënt. Cijfers van de Wereld Gezondheidsorganisatie laten zien dat mensen met een bipolaire stoornis meer beperkingen ondervinden gedurende hun leven dan mensen met kanker of ernstige neurologische aandoeningen zoals Alzheimer dementie. De enorme impact die de ziekte heeft op het dagelijks leven hangt voor

een groot deel samen met het feit dat de ziekte al op jonge leeftijd aanvangt (gemiddeld rond de 25 jaar) en dat patiënten vaak hun hele leven kampen met terugkerende stemmingsepisodes. Echter zelfs als patiënten symptoomvrij zijn, blijft er in veel gevallen sprake van verminderd dagelijks functioneren. Dit hangt mogelijk samen met de cognitieve klachten die patiënten rapporteren. Het is echter nog niet bekend in hoeverre deze cognitieve achteruitgang samenhangt met de stemmingsklachten of dat deze ook aanwezig blijft tijdens stabiele periodes.

Omdat er gedurende het hele leven een grote kans is op terugval, is het belangrijk om mogelijke voorspellers van deze steeds terugkerende stemmingsepisodes te identificeren, met als doel om vervolgens interventies te ontwikkelen die zich richten op deze ongunstige factoren. Voorheen was zowel onderzoek als behandeling voor een belangrijk deel gericht op de biologische aspecten van de bipolaire stoornis. De laatste tijd is er ook meer aandacht voor de psychologische en psychosociale factoren die samenhangen met de ziekte. Zo is inmiddels bekend dat psychosociale factoren, zoals gebrek aan sociale steun en stressvolle levensgebeurtenissen, samenhangen met een meer ernstig ziektebeloop. Echter, oorzaak en gevolg van deze relatie is nog niet goed onderzocht. Zo kunnen psychosociale omstandigheden nieuwe ziekte episodes veroorzaken, maar het is evenwel mogelijk dat de ziekte zelf er voor zorgt dat patiënten uiteindelijk meer stressvolle situaties creëren en minder steun vanuit hun omgeving ontvangen.

Verder blijkt uit longitudinale studies dat het ziektebeloop vaak een constant patroon over de tijd laat zien. Dit betekent dat patiënten met overwegend depressieve episodes in het verleden, deze zeer waarschijnlijk ook in de toekomst zullen hebben, en dat patiënten met een meer fluctuerend beloop van manische en depressieve episodes in het verleden dit patroon waarschijnlijk ook in de toekomst weer zullen laten zien. Dit geeft aan dat het karakter of de uitingsvorm van de ziekte redelijk stabiel is over de tijd, maar het is onduidelijk waar dit aan ligt.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift is om een meer verfijnd model te ontwikkelen voor de complexe relaties tussen het bipolaire ziektebeloop en verschillende (omgevings-) factoren in de loop van de tijd. Dit is gebaseerd op de veronderstelling dat cross-sectionele en unidirectionele benaderingen

niet geschikt zijn om de complexiteit van deze chronische stoornis goed in beeld te krijgen.

De studies in dit proefschrift zijn gebaseerd op data die zijn verzameld binnen de ‘Bipolar Stress Study’. Binnen deze longitudinale studie zijn 173 bipolair patiënten twee jaar lang gevolgd. De stemming werd over de volledige periode geregistreerd en patiënten kwamen iedere drie maanden langs voor metingen waarbij levensgebeurtenissen en de hoeveelheid sociale steun gedurende de afgelopen periode in kaart werd gebracht. Daarnaast werden er herhaaldelijk aandachtstaken afgenomen om te kunnen bestuderen wat de relatie tussen stemming en aandacht is.

In onderstaande paragrafen zullen de resultaten van de studies worden samengevat, gevolgd door een korte discussie.

Resultaten

Het meten van het ziektebeloop van bipolaire patiënten over langere periodes is complex, en er bestaan verschillende methoden voor. Voor ons onderzoek hebben wij de life chart methode (LCM) gebruikt, en als eerste stap in het onderzoek beschrijven wij in **hoofdstuk 2** een literatuurstudie naar het gebruik en de interpretatie van de LCM in wetenschappelijke studies. De LCM wordt veel gebruikt in klinische en in onderzoekssituaties om over langere periodes het ziektebeloop in kaart te brengen, met als resultaat dat er zeer veel data per patiënt worden verzameld. Het verwerken, analyseren en interpreteren van deze grote hoeveelheid data wordt vaak gedaan door allerlei afgeleide variabelen te berekenen (zoals stemmingsepisodes, gemiddelde ernst, percentage van de tijd ziek, en aantal stemmingsovergangen). Echter na literatuurstudie blijkt dat deze variabelen niet op eenduidige wijze gedefinieerd en berekend worden door verschillende onderzoekers. Vooral voor het berekenen van de hoeveel stemmingsepisodes over de tijd en de hoeveel stemmingsovergangen over de tijd worden uiteenlopende criteria gebruikt. In dit hoofdstuk geven wij richtlijnen voor welke variabelen en definities het meest geschikt zijn, afhankelijk van de vraagstelling van de onderzoeker. Daarnaast laten we zien dat het dagelijks monitoren van de stemming belastend is voor patiënten en mogelijk tot hoge uitval in onderzoek leidt.

Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 3 en 4** onderzocht in hoeverre psychosociale omstandigheden samenhangen met het ziektebeloop. Zoals eerder gezegd is voorheen alleen onderzocht of deze factoren nieuwe ziekte episodes voorspellen, maar wij hebben ook onderzocht of de relatie ook de andere kant op kan werken, namelijk dat de ziekte ook meer negatieve omstandigheden veroorzaakt.

In **hoofdstuk 3** is onderzocht wat de relatie is tussen stemmingssymptomen en negatieve en positieve levensgebeurtenissen over een periode van twee jaar. De resultaten laten zien dat negatieve levensgebeurtenissen in de afgelopen drie maanden samenhangen met meer depressieve en manische symptomen in de daarop volgende maanden. Positieve levensgebeurtenissen hangen alleen samen met meer manische symptomen in de daarop volgende maanden. Opvallend is dat voornoemde associaties alleen bleken te bestaan in de groep van bipolaire I patiënten en niet in de groep van bipolaire II patiënten. Dit lijkt erop te wijzen dat levensgebeurtenissen alleen effect hebben op de stemming in bipolaire I patiënten, maar niet in bipolaire II patiënten.

Daarnaast hebben we ook de omgekeerde relatie onderzocht. Hieruit blijkt dat manische symptomen zijn geassocieerd met meer positieve levensgebeurtenissen in de daarop volgende maanden, en depressieve symptomen juist met meer negatieve gebeurtenissen in de daarop volgende maanden. Dit betekent dat de relatie tussen manische en depressieve symptomen en levensgebeurtenissen wederkerig is. Dit impliceert dat er een vicieuze cirkel bestaat waarin levensgebeurtenissen tot meer symptomen leiden en symptomen vervolgens meer levensgebeurtenissen induceren.

Vergelijkbare wederkerige relaties werden gevonden in de studie die is beschreven in **hoofdstuk 4**. In dit hoofdstuk is de relatie tussen de stemming over een tweejarige periode en de hoeveelheid gerapporteerde sociale steun bekeken. Er wordt onderscheid gemaakt tussen daadwerkelijk ontvangen of objectieve sociale steun (hoe regelmatig iemand daadwerkelijk steun ontvangt uit de omgeving) en subjectieve sociale steun (het idee dat steun beschikbaar is en voldoende aanwezig). Dit onderscheid is gemaakt, omdat eerdere studies in niet-bipolaire groepen laten zien dat de perceptie van de persoon over het al dan niet ontvangen van voldoende sociale steun meer van belang is voor het welbevinden dan de hoeveelheid daadwerkelijk ont-

vangen steun. Dus iemand die weinig steun ontvangt, maar het idee heeft dat het genoeg is heeft een beter lichamelijk en geestelijk welzijn, dan iemand die veel steun ontvangt maar de kwaliteit of hoeveelheid ervan onvoldoende vindt.

In onze studie laten we zien dat dit ook voor bipolaire patiënten geldt: minder subjectief ervaren steun is geassocieerd met meer depressieve symptomen in de daarop opvolgende maanden. De daadwerkelijk ontvangen steun blijkt niet samen te hangen met stemming in de daarop volgende maanden. Ook in deze studie vonden we wederom dat er sprake is van een omgekeerd verband. Namelijk dat depressieve symptomen samenhangen met verminderd subjectief ervaren sociale steun in de daarop opvolgende maanden. Manische symptomen zijn juist gerelateerd aan minder daadwerkelijk ontvangen sociale steun in de daarop opvolgende maanden. Ook hier lijkt er dus een circulair verband te bestaan.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht wat de relatie is tussen de ernst van depressieve en manische symptomen en de prestatie op een aandachtstaak. In eerdere studies heeft men laten zien dat vooral depressieve symptomen negatief samen te hangen met cognitief functioneren, maar er worden nauwelijks effecten gevonden van manische stemming op het cognitief functioneren. In onze studie hebben we daarom onderzocht of het verband tussen manische symptomen en aandacht wellicht non-lineair is. De aandachtstaak bestond er uit dat patiënten hun aandacht moesten verdelen over tekens die ze op het beeldscherm zagen en piepjes die ze hoorden. Ze kregen vervolgens de instructie om op bepaalde tekens en opeenvolgende piepjes te reageren. Uit onze studie blijkt inderdaad dat er een non-lineair verband is tussen de hypomane stemming en de prestatie op de taak. Dat betekent dat lichte manische symptomen geassocieerd zijn met verbeterd functioneren en pas als de symptomen ernstiger worden dat er een vermindering in het cognitief functioneren zichtbaar is (een relatie die op een omgekeerde U lijkt). In tegenstelling tot eerdere studies vonden wij geen relatie tussen depressieve symptomen en de prestatie op de VA taak.

Zoals eerder genoemd is het patroon van het longitudinale beloop van de bipolaire stoornis doorgaans consistent over de tijd. In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of specifieke beloopstypes samenhangen met symptoompa-

tronen. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een nieuwe statistische benadering binnen psychiatrisch onderzoek, namelijk de netwerk benadering. Binnen deze benadering ligt de focus op de manier waarop symptomen met elkaar samenhangen en elkaar onderling versterken. Wij hebben onderzocht of patiënten met een verschillend longitudinaal beloop (overwegend stabiel, overwegend depressief, cyclisch beloop) verschillende symptoomnetwerken hebben. Het blijkt dat de symptoomnetwerken van deze drie groepen van beloopstypen significant van elkaar verschillen. Symptomen van de patiënten met een cyclisch beloop zijn bijvoorbeeld veel sterker met elkaar verbonden, wat mogelijk een verklaring is voor het patroon waarin manische en depressieve episodes elkaar regelmatig afwisselen. Verder bleken in de drie netwerken ook verschillende symptomen een centrale rol te spelen. Tot slot is een interessante bevinding dat depressieve en manische symptomen geen losstaande clusters vormen, maar sterk met elkaar verbonden zijn. Deze bevindingen laten mogelijk zien dat verschillende beloopstypen het resultaat zouden kunnen zijn van verschillende onderliggende symptoomstructuren.

Conclusie en discussie

Een van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift is het feit dat psychosociale factoren zoals negatieve levensgebeurtenissen en weinig sociale steun niet alleen een trigger zijn voor nieuwe stemmingsepisodes, maar dat deze ook als gevolg van stemmingsepisoden kunnen ontstaan. De studies in dit proefschrift hebben bijgedragen aan het verkrijgen van meer inzicht in het longitudinale beloop van de bipolaire stoornis door het gebruik van nieuwe onderzoeksbenaderingen die het mogelijk maken om complexe longitudinale associaties te analyseren en te interpreteren. De resultaten impliceren dat het lastig is, en wellicht ook niet erg zinvol, om oorzaak en gevolg te bepalen wanneer patiënten al langer durende klachten hebben en ziekte en psychosociale factoren elkaar wederzijds beïnvloeden. Modellen waarin monocausale richtingen worden losgelaten lijken derhalve een betere benadering te geven van de werkelijkheid van deze complexe stoornis. De netwerk benadering die in het laatste hoofdstuk is toegepast zou mogelijk een goede benadering zijn om dergelijke complexe data te analyseren en te be-

grijpen.

De huidige resultaten zijn ook van belang voor de klinische praktijk. Het feit dat ongunstige psychosociale omstandigheden zowel oorzaak als gevolg van stemmingepisoden kunnen zijn betekent dat hier rekening mee moet worden gehouden in het kader van psychosociale interventies binnen de behandeling. Hierbij kan gedacht worden aan het betrekken van naasten bij de behandeling. Verder is het registreren van de stemming een goede methode om meer inzicht te krijgen in factoren die effect hebben op de stemming en vice versa. Registratie kan ook inzicht geven in hoe verschillende symptomen invloed op elkaar kunnen uitoefenen.

Ook cognitieve interventies zijn mogelijk geschikt, aangezien vooral negatieve percepties samenhangen met een ongunstig stemmingsverloop. Het feit dat lichte hypomane symptomen samenhangen met een verbeterd functioneren op een cognitieve taak kan ook leiden tot negatieve percepties. Wanneer patiënten een stabiele stemming bereiken wordt dit supranormale niveau van functioneren niet meer bereikt, vanwege de afwezigheid van de hypomanie. Dit kan leiden tot gevoelens van falen, teleurstelling en verlies en zou mogelijk kunnen zorgen voor behandelontrouw en een instabielere stemming. Ook deze thema's kunnen onderdeel zijn van de psychologische behandeling.

Tot slot is het belangrijk om te noemen, dat alhoewel we in dit proefschrift hebben laten zien dat psychosociale factoren een rol spelen in het beloop van de bipolaire stoornis, de mate waarin ze dit beloop bepalen niet groot is. Dit betekent dat een multifactorieel model met verschillende factoren nodig is, waaronder omgevings-, klinische en biologische factoren, om het beloop van de stoornis beter te begrijpen en te voorspellen.

