



# Postpartum Psychosis:

Treatment, follow-up and immunological parameters

Karin M. Burgerhout

## Nederlandse samenvatting

Stemmingsstoornissen in de postpartum periode zijn ernstige aandoeningen die een negatieve invloed kunnen hebben op vrouwen uit verschillende culturen. Er komen drie stemmingsstoornissen in de postpartum periode voor: postpartum blues, postpartum depressie en postpartum psychose. Postpartum blues begint rond dag 3 tot 5 postpartum en heeft een geschatte prevalentie van 40 tot 60%. De postpartum blues wordt omschreven als het kortdurend ontstaan van dysforie, stemmingswisselingen en prikkelbaarheid. De duur van de postpartum blues varieert van uren tot dagen.

Postpartum depressie treft ongeveer 10% van de recent bevallen vrouwen. Veel voorkomende symptomen zijn somberheid, prikkelbaarheid, angst, apathie, schuldgevoelens en het gevoel te falen. Psychosociale factoren kunnen het risico op een postpartum depressie en haar beloop beïnvloeden. Het begin van de postpartum depressie wisselt sterk; het kan voorkomen tijdens de zwangerschap tot aan een jaar postpartum.

Postpartum psychose is de ernstigste en zeldzaamste vorm van de postpartum stemmingsstoornissen; de geschatte incidentie is 1 per 1000 bevallingen. Postpartum psychose wordt omschreven als het plots ontstaan van manische of psychotische symptomen, gemiddeld 8 dagen postpartum en met een gelimiteerde ziekteduur (weken tot maanden). De symptomatologie is uitgebreid en omvat onder andere slapeloosheid, stemmingswisselingen, desorganisatie, rusteloosheid, prikkelbaarheid, wanen en hallucinaties. Het risico op suicide en infanticide is verhoogd, derhalve is tijdige herkenning en opname van groot belang..

In het Erasmus MC is al meer dan 25 jaar een moeder-baby unit (MBU) aanwezig waar gestandaardiseerde behandeling en niet-farmacologische interventies worden toegepast.

Vrouwen die toestemming gaven voor studiedeelname worden binnen de OPPERstudie prospectief gevolgd sinds 2005; zowel tijdens opname (hoofdstuk 2, 5 en 6) als 9 maanden (hoofdstuk 2 en 3) en 4 jaar postpartum (hoofdstuk 4). De meeste onderzoeken die zijn beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd binnen deze groep van vrouwen met een postpartum psychose zonder psychiatrische voorgeschiedenis, wij noemen dit een first-onset postpartum psychose.

Behoudens primipariteit zijn er weinig risicofactoren bekend voor first-onset postpartum psychose. De meest gangbare hypothese is dat een postpartum psychose een presentatie is van een onderliggende stemmingsstoornis, in de meeste gevallen binnen het bipolaire spectrum. Vrouwen met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis of met een eerder doorgemaakte postpartum psychose hebben een hoog risico van het ontwikkelen van een (recidief) postpartum psychose. Een recente studie vond een algemeen terugval risico van 31%. Hoewel postpartum psychose een ernstig ziektebeeld is, is er weinig bekend over welke interventies het effectiefst. In de afgelopen 25 jaar zijn er 19 studies over de behandeling van postpartum psychose te vinden. Deze studies hebben echter aanzienlijke beperkingen; de onderzoeks aantallen zijn klein en de onderzoeksmethode is retrospectief. Daarnaast zijn de diagnostische criteria niet eenduidig en is de uitkomst van de verschillende behandelmethoden (hormoontherapie, ECT, propranolol, lithium en antipsychotica) op andere manieren gemeten.

In **hoofdstuk 2** evalueren we ons behandelalgoritme voor first-onset postpartum psychose dat wij geven in het Erasmus MC. Deze behandeling wordt voorafgegaan aan grondige diagnostiek bestaande een uitgebreide anamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek. De farmacologische behandeling van patiënten met een postpartum psychose in het Erasmus MC wordt gegeven met behulp van een gestandaardiseerd behandel algoritme. Dit behandelalgoritme is gebaseerd op onze klinische ervaring en op de literatuur over de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis en bevat de volgende vier stappen. Stap 1 : Alle vrouwen worden initieel behandeld met een benzodiazepine voor de nacht gedurende 3 dagen, met als doel een normaal slaapritme te induceren. Stap 2: Bij persisterende manische en/of psychotische symptomen wordt op dag 4 begonnen met een antipsychoticum. Stap 3: Na 2 weken behandeling met de combinatie van een antipsychoticum en een benzodiazepine wordt lithium toegevoegd bij patiënten zonder een significante klinische respons. Stap 4: Tenslotte wordt bij de vrouwen met een postpartum psychose die na 12 weken nog geen respons lieten zien met de gecombineerde behandeling van benzodiazepines, antipsychotica en lithium, ECT aanbevolen. Als de symptomen in remissie zijn, werd aan de vrouwen die antipsychoticum monotherapie gebruikten, geadviseerd dit als onderhoudsbehandeling te continueren. Aan de vrouwen die een antipsychoticum en lithium gebruikten, werd geadviseerd om alleen lithium te continueren, beiden gedurende een half jaar na ontslag.

In hoofdstuk 2 beschrijven wij een prospectieve naturalistische studie, negen maanden na de bevalling, naar de behandelrespons en terugval bij 64 vrouwen die een postpartum psychose gehad hebben. Op één na bereikten alle vrouwen volledige remissie met de eerste drie stappen van ons behandelalgoritme. Geen enkele patiënt had ECT-behandeling nodig. Negen maanden postpartum, was bijna 80% van de vrouwen nog steeds in remissie. Patiënten die werden behandeld met alleen een antipsychoticum hadden een significant hoger risico op een recidief in vergelijking met vrouwen die ook met lithium behandeld waren. Als risicofactoren voor terugval identificeerden wij het doormaken van een niet-affectieve psychose en multipariteit.

In **hoofdstuk 3** hebben we het psychosociaal functioneren onderzocht bij 78 vrouwen na een postpartum psychose. Twee eerdere studies bij kleine groepen vrouwen beschrijven dat vrouwen na het doormaken van een postpartum psychose nog geruime tijd problemen ondervinden, zoals stemmings- en angstklachten, en schuldgevoelens. Wij vonden dat het doormaken van een terugval grote invloed heeft op het psychosociaal functioneren 9 maanden postpartum. Over het algemeen kan je concluderen dat vrouwen na een postpartum psychose vrij goed functioneren, alhoewel zij wel wat meer angst en depressie klachten ervaren dan een referentiepopulatie. Wel is de meerderheid van de vrouwen alweer aan het werk en is een groot deel van de vrouwen erg tevreden met hun relatie, vrienden en werkhervatting.

Het is bekend dat vrouwen met een first-onset postpartum psychose een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van latere stemmingsstoornissen, meestal van het bipolaire soort. Helaas zijn er weinig studies die een duidelijke inschatting maken van dit risico. Wij hebben dit in **hoofdstuk 4** geprobeerd te doen. Eerdere studies gebruiken meestal een retrospectief design, zijn lange tijd geleden uitgevoerd en gebruiken andere diagnostische criteria dan wij nu doen op basis van de DSM-IV/V. Wij vervolgden vier jaar lang een 67 vrouwen die bij ons opgenomen waren (vanaf 2005) met een first-onset postpartum psychose om het beloop en terugval te kunnen beschrijven. Alle patiënten werden behandeld volgens het in hoofdstuk 2 beschreven behandelalgoritme, bestaande uit de sequentiële toediening van benzodiazepinen, antipsychotica en lithium. Het follow-up percentage na vier jaar is 96%.

De meerderheid van de patiënten (61.2%) was in persisterende remissie, zij hebben dus geen terugval gehad gedurende de vier jaar na de postpartum psychose. Iets meer dan een derde (38.8%) van de vrouwen kreeg wel een terugval; twaalf vrouwen hadden een depressie, acht een manische episode en zes vrouwen kregen een niet affectieve psychose. Bijna alle recidieven deden zich voor in de eerste 18 maanden na remissie. De meerderheid van de terugvallen was gerelateerd aan het afbouwen van medicatie. Wij konden geen invloed van demografische gegevens, psychiatrische voorgeschiedenis of fenomenologie op het risico op terugval vinden.

De etiologie van de meeste psychiatrische ziekten is nog onbekend. In de 20ste eeuw verschenen de eerste studies over de relatie tussen psychiatrische ziekten en immunologie. Deze relatie wordt verondersteld vanwege het gezamenlijk voorkomen van psychiatrische stoornissen, auto-immuunziekten en chronische inflammatoire aandoeningen, de gelijkens tussen pathofysiologische mechanismen van psychiatrische ziekten en auto-immuniteit, de gevonden immuundysfunctie bij patiënten met psychiatrische ziekten, de ontdekte immuun-modulerende effecten van antipsychotica en anti-depressiva en de beïnvloeding van de stemming bij behandeling met inflammatoire therapieën.

Het immuunsysteem bestaat een aspecifiek (aangeboren) en een adaptief (verworven) deel. Het aspecifieke immuun systeem genereert een snelle, weinig specifieke reactie met en bestaat uit barrières (slijm, speeksel, tranen en huid), defensie cellen (neutrofiële granulocyten, monocytten, macrofagen, natural killer cellen en mest cellen) en oplosbare factoren (cytokines en chemokines).

Het adaptieve immuunsysteem is antigeen specifiek, bevat een geheugen en wordt een aantal dagen na het aangeboren immuunsysteem geactiveerd. De hoofdrolspelers zijn T-cellen en B-cellen.

In **hoofdstuk 5** hebben we de immuunactivatie bij patiënten met postpartum psychose onderzocht. In eerder werk van onze onderzoeksgroep zijn er verandering gevonden bij patiënten met een bipolaire stoornis, depressie en schizofrenie.

Omdat men veronderstelt dat een postpartum psychose een eerste manifestatie is van een gevoeligheid voor bipolaire stoornissen, waren wij benieuwd of dit ook tot immunologische overeenkomsten leidt.

Wij hebben gekeken naar monocytten, T-cellen en serum cytokines/chemokines. Wij onderzochten 64 vrouwen met een first-onset postpartum psychose, 56 gezonde vrouwen postpartum en 59 gezonde vrouwen die niet zwanger of recent bevallen waren. Bij vrouwen met een postpartum psychose is het immuunsysteem meer geactiveerd op het gebied van de monocyte genexpressie dan bij gezonde vrouwen in de postpartum periode. Verrassend genoeg werd echter waargenomen dat verschillende T-cel soorten verlaagd waren bij vrouwen met een postpartum psychose.

In dit proefschrift zullen wij ons ook op serotonine (5-HT) pathway richten. Serotonine is een invloedrijke factor bij de behandeling van psychiatrische ziekten, vooral depressie. Belangrijke antidepressiva zijn selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine en noradrenaline heropname remmers (SNRI's), monoamineoxidase remmers (MOAIs) en de tricyclische antidepressiva (TCA's). Al deze medicijnen beïnvloeden de beschikbaarheid van serotonine middels verschillende mechanismen. Bij verscheidene psychiatrische ziekten, zoals de bipolaire stoornis, schizofrenie en depressie, zijn verstoringen in het serotonerge mechanisme aangetroffen wisselend van een verhoogd tot een verlaagd kynurenine en de andere metaboliëten van de pathway.

Gedurende een normale zwangerschap treden er verandering op in het immuunsysteem, o.a. in T-cellen, cytokinen en in het tryptofaan metabolisme. Dit metabolisme onderzochten wij in **hoofdstuk 6**. De afbraak van tryptofaan is verhoogd als een fysiologisch verschijnsel van de postpartum periode en kan leiden tot kwetsbaarheid voor affectieve psychose en ernstige depressie. In deze studie onderzochten wij veranderingen in de afbraak van tryptofaan in 58 vrouwen met ernstige postpartum stemmingsstoornissen (postpartum psychose en postpartum depressie) in vergelijking met 53 gezonde vrouwen postpartum. Wij ontdekten dat de hoge kynurenine spiegels en verhoogde afbraak van tryptofaan als een fenomeen van de fysiologische postpartum periode niet aanwezig was bij patiënten met ernstige postpartum stemmingsstoornissen. Geen verschillen werden waargenomen in de niveaus van de 'neurotoxische' 3-OH-kynurenine en de 'neuroprotectieve' kynurenine zuur tussen vrouwen met een postpartum psychose en gezonde postpartum vrouwen.

In **hoofdstuk 7** bediscussiëren we onze bevindingen. We beschrijven dat de prognose voor first-onset postpartum psychose optimistischer is dan eerder gedacht werd. Er is een groep vrouwen met een kwetsbaarheid voor ernstige stemmingsstoornissen, beperkt tot de postpartum periode. Postpartum psychose moet worden geclassificeerd als een aparte ziekte-entiteit, niet als een primaire psychotische stoornis of direct als bipolaire stoornis in de DSM-VI.

Op immunologisch gebied vonden wij verschillen tussen vrouwen met een postpartum psychose en gezonde postpartum vrouwen. Mogelijk speelt een T-cel defect in de postpartum periode een rol bij het ontstaan van postpartum psychose. Dit zal dan gecompenseerd worden door een verhoogde activiteit van de macrofagen en monocyten. Dit heeft weer invloed op IDO welke een belangrijke speler in de tryptofaan pathway is.

Ook deze studie heeft haar beperkingen, bestaande uit (relatief) kleine patiënten aantallen, het naturalistisch studie design, de mogelijkheid tot vergelijken met een referentie populatie. Daarnaast hebben wij de vrouwen niet kunnen bezoeken op het moment van een terugval, en hebben wij niet het IDO in de monocyt zelf bepaald. In de toekomst zou het interessant zijn om nog veel meer dingen te onderzoeken in vrouwen met een postpartum psychose zoals de persoonlijkheidstrekken, het aantal vrouwen dat niet wordt opgenomen (of zelfs geen zorg krijgt) en diverse immunologische parameters zoals antilichamen, HLA-bepaling, cortisol in haar en de prevalentie van auto-immuun ziekte bij patiënten (en hun familieleden).