

First-onset Postpartum Psychosis



Veerle Bergink

Nederlandse samenvatting

Casus: een patiënte met postpartum psychose

Een 30 jarige vrouw, met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis, bevalt bij een zwangerschapsduur van 39 weken poliklinisch van haar eerste kind: een gezonde dochter. De zwangerschap en de bevalling zijn ongecompliceerd verlopen. Tijdens de kraamtijd is de vrouw bezorgd of haar dochter wel voldoende borstvoeding krijgt. Als de kraamverzorgende weg is, voert zij de frequentie van het aantal voedingen op. Zij raakt gepreoccupeerd met de regel: "rust, reinheid en regelmaat" en drinkt daarom veel water. Daarnaast is zij tot diep in de nacht druk met het huishouden en vergeet zij soms te slapen. Er is sprake van toenemende agitatie, onder andere naar haar partner als hij haar maant rustiger aan te doen. Verder is zij toenemend achterdochtig ten aanzien van haar schoonzus die in huis is gekomen om patiënte na de kraamtijd extra te ondersteunen. Patiënte raakt in wisselende mate verward, heeft het idee dat haar dochter met hagedissenogen naar haar kijkt, herkent soms haar partner of andere familieleden niet, heeft het idee dat er een rollenspel wordt gespeeld en geeft speciale betekenissen aan kleuren die zij om zich heen ziet. Als de situatie uitmondt in een handgemeen, wordt de crisisdienst ingeschakeld en volgt opname.

Het lezen van dit verhaal zal mogelijk een aantal vragen oproepen:

- Hoe kan het zijn dat iemand met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis zo ziek wordt vlak na de bevalling?
- Wat is de oorzaak van deze ernstige psychiatrische ziekte?
- Wat voor behandeling heeft deze vrouw nodig?
- Wordt deze vrouw weer helemaal beter?
- Wat gebeurt er na een eventuele volgende zwangerschap?

Deze vragen zijn voor ons in 2005 de reden geweest om te starten met de OPPEER studie, Onderzoeksprogramma Postpartum Psychose Erasmus MC Rotterdam. De eerste resultaten van dit onderzoek hebben geleid tot dit proefschrift. In dit proefschrift wordt postpartum psychose vanuit verschillende invalshoeken benaderd. In het **eerste deel** beschrijven we postpartum psychose vanuit een klinisch perspectief. Na een beschrijving van de symptomatologie en de geschiedenis worden risicofactoren en de behandeling onderzocht. Dit klinisch onderzoek richtte zich ook op het voorkómen van een volgende ziekteperiode. In het **tweede deel** worden mogelijke pathofysiologische oorzaken besproken. Na een overzicht van het onderzoek tot nu toe komen we tot een nieuwe hypothese: spelen de veranderingen in het immuunsysteem na de bevalling een oorzakelijke rol bij het ontstaan van postpartum psychose? We hebben verschillende immuunparameters onderzocht.

Deel I: Klinisch perspectief

In **hoofdstuk 2** geven we een klinisch overzicht.

In de periode na de bevalling, de postpartum periode, zijn vrouwen kwetsbaar voor het ontwikkelen van een psychiatrische aandoening of het verergeren van een al bestaande psychiatrische stoornis. Ook is bekend dat opname in de psychiatrie bij vrouwen vaker in de postpartum periode voorkomt dan op enig ander moment in hun leven.

Postpartum psychose (kraambedpsychose) komt na 1 à 2 per 1000 bevallingen voor. Vaak zijn de eerste symptomen van een postpartum psychose al in de eerste week postpartum zichtbaar. Na enkele symptoomvrije dagen ontstaan er bijvoorbeeld slaapstoornissen, prikkelbaarheid, ontremming en achterdocht. Vervolgens worden na ongeveer een week psychotische verschijnselen waargenomen zoals verwardheid, hallucinaties, wanen, gestoorde realiteitsbeleving, maar ook een wisselend bewustzijn en symptomen van manie of depressie. De kans op agressie naar het kind en suïcide is toegenomen.

Opvallend aan het gepubliceerde onderzoek naar postpartum psychose is dat er veelal gebruik wordt gemaakt van slecht gedefinieerde termen en inconsistente classificaties. Dit komt omdat postpartum psychose niet als een op zichzelf staande aandoening wordt beschouwd binnen het huidige classificatie systeem, de DSM-IV. In de afgelopen eeuwen was dit anders, er zijn talrijke historische gevalsbeschrijvingen van postpartum psychose. In de 19e eeuw was iedere psychiater er van overtuigd dat postpartum psychose een apart ziektebeeld is.

Vrouwen met een bipolaire stoornis (manische depressiviteit) hebben een hoog risico op het krijgen van een postpartum psychose. De meeste patiënten die een postpartum psychose doormaken hebben echter een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. Bij deze groep is de postpartum psychose soms de eerste manifestatie van een onderliggende bipolaire stoornis. In de literatuur wordt beschreven dat dit bij 40-80% van die vrouwen het geval is.

Vanwege de ernst van beeld is opname in het geval van postpartum psychose vrijwel altijd nodig. In Nederland zijn in het Erasmus MC te Rotterdam, het RPC Woerden en RGC Apeldoorn gespecialiseerde psychiatrische afdelingen waar moeders met psychiatrische problemen samen met hun kind tot de leeftijd van 6 maanden opgenomen kunnen worden. Zo snel mogelijk na opname dient algemeen lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek gedaan te worden. Uitgesloten moet worden dat er geen sprake is van een psychose door een onderliggende somatische oorzaak, zoals schildklierlijden, elektrolyt- lever- en nierfunctiestoornissen, medicatie- of middelengebruik, immunologische afwijkingen, infecties of neurologische ziekten. Medicatie, structuur, optimalisering van de moeder-kind interactie en aandacht voor de partner en de familie van de patiënte, zijn belangrijke peilers van de behandeling. Verder adviseren we de schildklierfunctie en autoantistoffen tegen de schildklier tijdens de postpartum psychose en 6 maanden na de bevalling te controleren. Er bestaan geen specifieke richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van postpartum psychose. Vanwege de relatie tussen postpartum psychose en bipolaire stoornis, kan de richtlijn voor de behandeling van acute manie aangehouden worden in de acute fase van een postpartum psychose. In het Erasmus MC Rotterdam starten wij eerst met slaapmedicatie (benzodiazepinen), vervolgens antipsychotica en na 2 weken voegen we lithium toe, als er onvoldoende respons is.

In de literatuur is niets bekend over de behandeling van postpartum depressie met psychotische kenmerken. Een depressie met psychotische kenmerken buiten de kraamtijd wordt volgens de richtlijnen behandeld met antidepressiva. Wij hebben echter de ervaring dat gebruik van antidepressiva in de postpartum periode bij sommige postpartum vrouwen kan leiden tot een verslechtering van het klinische beeld. Wij raden daarom gebruik van antidepressiva af bij patiënten met een postpartum depressie met psychotische kenmerken. We adviseren deze groep patiënten ook te behandelen met antipsychotica en/of lithium.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we onze zoektocht naar risicofactoren voor het krijgen van een postpartum psychose. In het Erasmus MC hebben we het enige prospectieve cohort van patiënten met een eerste postpartum psychose in de wereld. We hebben 51 vrouwen onderzocht met een postpartum psychose, zonder manische of psychotische symptomen voorafgaand aan de postpartum periode. We hebben gekeken naar fenomenologische karakteristieken en medicatie respons. Verder hebben we obstetrische-, neonatale- en aan borstvoeding gerelateerde risicofactoren in deze groep vergeleken met een groot bevolkingscohort, namelijk het "generation R cohort".

Primipariteit (het krijgen van een eerste kind) bleek een belangrijke risicofactor voor het krijgen van postpartum psychose. We konden geen obstetrische-, neonatale- of aan borstvoeding gerelateerde risicofactoren vinden. We hebben verder gevonden dat klachten later beginnen bij vrouwen met een eerste postpartum psychose in vergelijking tot vrouwen met een bipolaire stoornis. Fenomenologisch valt op dat vrouwen met een postpartum psychose zonder voorgeschiedenis van manie of psychose vaak psychotische symptomen hebben die niet overeenkomen met de stemming (stemmingsincongruent). Alle vrouwen behalve één reageerden goed op onze medicamenteuze behandeling (benzodiazepineantipsychotica- lithium). Vrouwen met depressieve symptomen hadden gemiddeld een langere ziekteduur vergeleken met vrouwen met manische kenmerken.

Hoofdstuk 4 behandelt het risico op terugval na een volgende zwangerschap. Vrouwen die eenmaal een postpartum psychose hebben gehad, lopen een groot risico op een nieuwe psychose na een volgende geboorte, net als vrouwen met bipolaire stoornis. Voor beide groepen is het risico op een nieuwe postpartum psychose tussen de 25 en 50%. Het was tot nu toe onduidelijk wanneer men precies moest beginnen met medicatie om een psychose na de bevalling te voorkomen.

In dit onderzoek werden 70 vrouwen met een hoog risico op postpartum psychose behandeld in een speciaal programma om te voorkomen dat ze een postpartum psychose mee zouden maken. 29 vrouwen die een psychose hadden doorgemaakt na een bevalling (maar nooit een manie of psychose buiten de kraamtijd) bleven stabiel tijdens hun huidige zwangerschap, zonder medicatie. Vrouwen die meteen na de bevalling starten met lithium of antipsychotica kregen geen van allen een psychose na de bevalling. Vrouwen die geen preventieve medicatie gebruikten werden in 44% van de gevallen ziek.

In tegenstelling tot de vorige groep waren 41 vrouwen met een bipolaire stoornis helaas wel vaak instabiel tijdens de zwangerschap, met name de vrouwen die geen medicatie gebruikten. Na de bevalling kregen juist de bipolaire vrouwen die instabiel waren tijdens de zwangerschap vaker een postpartum psychose.

Deze bevindingen hebben geleid tot de volgende klinische adviezen: Vrouwen met een bipolaire stoornis kunnen het beste continue medicatie gebruiken, tijdens zwangerschap en in de postpartum periode om het risico op terugval zo laag mogelijk te houden. Het gebruik van deze medicatie dient echter te worden afgewogen tegen de risico's voor het ongeboren kind. Vrouwen met een postpartum psychose in de voorgeschiedenis (en geen psychose of manie op andere tijden) kunnen medicatie het beste onmiddellijk na de bevalling starten om terugval te voorkomen. Belangrijk is dat vrouwen met een postpartum psychose in de voorgeschiedenis geen medicatie tijdens de zwangerschap nodig hebben, het ongeboren kind wordt dus niet aan medicatie blootgesteld.

Klinische aanbevelingen

- Het is zinvol om in de diagnostiek onderscheid te maken tussen een eerste psychose of manie postpartum en een postpartum psychose in het kader van bipolaire stoornis.
- We stellen voor om patiënten met postpartum psychose te behandelen met achtereenvolgend benzodiazepines, antipsychotica en lithium.
- We adviseren bij patiënten met een psychotische depressie postpartum de richtlijnen te volgen voor de behandeling van bipolaire depressie. Pas op met gebruik van antidepressiva in deze groep, er kan een verslechtering van het beeld optreden.
- Controle van de schildklierfunctie is van groot belang. We stellen voor om TSH, f T4 en TPO abs tijdens opname en 6 maanden postpartum te bepalen.
- Een postpartum psychose preventieplan is noodzakelijk voor vrouwen met een hoog risico op postpartum psychose.
- Vrouwen met postpartum psychose of manie in de voorgeschiedenis maar geen episodes buiten de kraamtijd kunnen wachten met medicatie tot direct na de bevalling; zo word het ongeboren kind niet aan medicatie blootgesteld.

Deel II, pathofysiologisch perspectief

Hoofdstuk 5

Hoewel vele onderzoekers een neurobiologische oorzaak veronderstellen voor het acute ontstaan van psychose postpartum, is er slechts weinig onderzoek verricht met teleurstellende resultaten. Dit komt omdat postpartum psychose relatief zeldzaam is en vrouwen zó ziek zijn dat ze moeilijk te includeren zijn in onderzoek. De neurobiologie van postpartum depressie is veel vaker onderzocht. Dit is echter een heterogeen ziektebeeld. De klachten beginnen vaak al tijdens de zwangerschap en psychosociale factoren spelen een grote rol. Onderzoek op dit gebied heeft dan ook niet geleid tot de ontdekking van een uitlokkende factor die postpartum leidt tot psychiatrische ziekte.

Postpartum psychose is een fenotypisch goed gedefinieerd ziektebeeld. Een van de meest consistente bevindingen in het neurobiologisch onderzoek is de genetische kwetsbaarheid voor postpartum psychose bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Verder is het onderzoek met name gericht op de hormonale veranderingen postpartum als mogelijke oorzaak. De geslachtshormonen (oestrogeen, progesteron en HCG) en de stress hormonen (ACTH en cortisol) dalen sterk na de bevalling, de "borstvoedingshormonen" (oxytocine en prolactine) stijgen juist. Helaas heeft geen enkel onderzoek een relatie kunnen aantonen tussen deze hormonale veranderingen en het ontstaan van postpartum psychose.

Dit is voor ons de reden geweest om een alternatieve hypothese te onderzoeken zoals

beschreven in **hoofdstuk 6**. Als een ziekte in de geneeskunde vaker voorkomt of vaker ontstaat specifiek in de periode rondom de bevalling, dan is er een associatie met verstoorde auto-immuniteit. Schildklierziekten, reumatische ziekten, multiple sclerose zijn enkele voorbeelden van ziekten waarvan symptomen vaak zichtbaar worden of verergeren in de kraamtijd. Zou het kunnen zijn dat postpartum psychose ook te maken heeft met een verstoorde (auto) immuniteit?

Tijdens de zwangerschap ontstaat een selectieve rem op het immuunsysteem omdat vrouwen anders hun kind afstoten. Na de bevalling slaat die afweer aanvankelijk door en ontstaat een soort overreactie. Bij sommige vrouwen, die daar gevoelig voor zijn, leidt dat tot het ontstaan van een auto-immuunziekte. Het lichaam maakt dan antistoffen aan tegen eigen cellen.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de schildklierfunctie van vrouwen met postpartum psychose en ontdekten we dat zij kort na de bevalling ruim drie keer vaker dan gezonde kraamvrouwen antistoffen in het bloed hebben tegen hun schildklier (19 % thyroperoxidase antistoffen vergeleken met 5 % bij een postpartum controle groep). Ruim twee derde van de kraamvrouwen met een verhoogde concentratie antistoffen ontwikkelde later een schildklierafwijking. Mogelijk speelt het gebruik van lithium, wat schadelijk voor de schildklier is, hierbij ook een rol. Het tegelijk voorkomen van postpartum psychose en auto immuun schildklier ziekte is een aanwijzing voor een mogelijke gemeenschappelijke afwijking in de immuun cellen.

Een tweede, belangrijk argument voor het onderzoeken van een immunhypothese voor postpartum psychose is de uitkomst van recent onderzoek naar de bipolaire stoornis (manische depressiviteit). Zoals eerder genoemd is er een sterke correlatie tussen postpartum psychose en bipolaire stoornis: Vrouwen met een bipolaire stoornis hebben een heel hoog risico op een postpartum psychose na zwangerschap en vice versa blijkt postpartum psychose vaak het begin te zijn van een bipolaire stoornis.

Er zijn diverse studies die afwijkingen in het immuunsysteem beschrijven bij bipolaire patiënten. Ontstekingsmoleculen (cytokinen) komen vaker voor in het bloed dan bij controle patiënten en hetzelfde geldt voor verschillende soorten autoantistoffen. Verder zijn er afwijkingen gevonden in de aantallen T cellen. Immuun gerelateerde genen en de expressie van deze genen in witte bloed cellen blijken bij sommige patiënten af te wijken van gezonde controles.

In **hoofdstuk 8** zochten we naar immuunafwijkingen in het bloed van patiënten met postpartum psychose. We vergeleken onze patiënten met gezonde controles postpartum en niet postpartum. We hebben naar ontstekingsmediatoren in het bloed, aantallen T cellen en expressie van ontstekingsgerelateerde genen gekeken.

We hebben in dit onderzoek, net als bij eerdere onderzoeken immuun activatie gevonden in de normale postpartum periode. Bij vrouwen met een postpartum psychose was er sprake van een dysregulatie van het immuunsysteem postpartum. We vonden in de monocyten van vrouwen met postpartum psychose meer expressie van immuungerelateerde genen dan aanwezig is in de normale postpartum periode. Het aantal T cellen was lager.

Ons **toekomstig onderzoek** zal ook gericht zijn op de behandeling van postpartum psychose, de prognose en de preventie. We zullen het effect van onze behandeling van postpartum psychose evalueren 9 maanden na de bevalling. Na 4 jaar postpartum hopen we iets over de prognose te kunnen zeggen en voorspellers van terugval/ziekte te kunnen identificeren. Tenslotte zijn we van plan om in meerdere ziekenhuizen de uitkomsten van postpartum psychose preventie plannen te evalueren. We zijn benieuwd of antipsychotica net zo goed werken als lithium voor preventie van postpartum psychose. Verder verzamelen we gegevens over lithium en antipsychotica gebruik bij bipolaire zwangeren wat ons in staat stelt het effect van de medicatie op moeder en kind te onderzoeken.

We hopen in toekomstig onderzoek beter te kunnen voorspellen welke vrouwen een eenmalige postpartum psychose doormaken en welke vrouwen meerdere manische, psychotische of depressieve episodes gaan doormaken. Bij deze laatste groep is de postpartum psychose, achteraf gezien het begin geweest van een bipolaire stoornis. We zullen daarom niet alleen naar klinische karakteristieken zoeken die beloop voorspellen maar ook naar verschillende merkers in het bloed. We zullen ook genetisch onderzoek doen omdat we denken dat immunologische of hormonale mechanisme alleen tot ziekte leidt bij vrouwen die daar genetisch gevoelig voor zijn. Genetisch onderzoek is alleen zinvol bij grote groepen patiënten (of bij families). Dit genetisch onderzoek zullen we dan ook in samenwerking doen anderen. Uiteindelijk hopen we dat dit type onderzoek leidt tot een manier om de start van bipolaire stoornis in de kraamtijd te voorkomen, dan wel het ziektebeloop gunstig te beïnvloeden.