

**SEVERE MOOD DISORDERS
DURING PREGNANCY AND
THE POSTPARTUM PERIOD**



Janneke Gilden

Nederlandse samenvatting

DEEL I. FIRST-ONSET POSTPARTUM PSYCHOSE

Vrouwen met een voorgeschiedenis van first-onset postpartum psychose hebben een hoog risico op het krijgen van recidieven. Echter in de literatuur worden grote verschillen in het risico op een recidief beschreven. Een evidence-based overzicht van het optreden van terugval na first-onset postpartum psychose is belangrijk, met name om de voor- en nadelen van onderhoudsmedicatie te kunnen afwegen. Een overschatting van het risico op terugval kan leiden tot ongegronde zorgen bij zorgverleners, patiënten en hun families, resulterend in overmatig medicatiegebruik, onnodige preventie strategieën of verandering in gezinsplanning. Omgekeerd kan een onderschatting van het risico op terugval leiden tot onvoldoende aandacht van zorgverleners en onvoldoende onderhoudsbehandeling, wat mogelijk kan resulteren in een verminderde kwaliteit van leven en een verhoogd risico op ziekenhuisopname of zelfmoord.

Het doel van de systematische review en meta-analyse beschreven in **hoofdstuk 2** was daarom om het risico op recidief te kwantificeren bij vrouwen met een voorgeschiedenis van first-onset postpartum psychose. We voerden een systematisch literatuuronderzoek uit in alle openbare medische elektronische databases en includeerden 6 artikelen in de kwantitatieve analyse, waarin het risico op een recidief (gedefinieerd als elke volgende psychiatrische episode na een first-onset postpartum psychose) beschreven wordt bij 645 patiënten. We zagen dat een substantieel deel van de vrouwen met een first-onset postpartum psychose (43.5%) geen recidief kreeg buiten de postpartum periode gedurende een gemiddelde follow-up periode van 16 jaar. De overige vrouwen hadden tijdens longitudinale follow-up ten minste een terugval buiten de peripartum periode. Voor deze vrouwen was de bevalling de start van een psychiatrische stoornis met een meer invaliderend ziekteverloop en een grotere kwetsbaarheid voor terugval. Deze bevinding heeft substantiële klinische relevantie aangezien 'geïsoleerde postpartum psychose' (episoden van manie, psychose of ernstige psychotische depressie beperkt tot de postpartum periode) daardoor als een aparte categorie kan worden beschouwd met een gunstiger prognose zonder noodzaak tot levenslange preventie of behandeling.

De meeste studies die in de eerder beschreven meta-analyse zijn geïnccludeerd, zijn uitgevoerd in de jaren zeventig en tachtig. Hierdoor is de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt. Het is belangrijk om het risico op recidieven en de longitudinale follow-up te bestuderen in meer actuele behandelsettings. Daarom hebben we het risico op terugval in ons eigen OPPER cohort onderzocht in **hoofdstuk 3**. We analyseerden de lange termijn uitkomsten van 106 patiënten met een voorgeschiedenis van postpartum psychose. Bij het merendeel van de vrouwen (67.9%) bleef het risico op terugval beperkt tot de periode direct na de bevalling. Het verschil tussen het percentage vrouwen met een geïsoleerde postpartum psychose in deze studie in vergelijking met het percentage vrouwen in onze meta-analyse (43.5%) kan te wijten zijn aan de verschillen in de follow-up periode. Die was in ons OPPER cohort vier jaar, maar varieerde in de meta-analyse van 11 tot 26 jaar. Het is denkbaar dat het percentage recidieven toeneemt naarmate de follow-up langer duurt. Het relatief lagere recidiefpercentage kan ook worden toegeschreven aan goede zorg tijdens de follow-up, waaronder voortzetting van

medicatiegebruik en gespecialiseerde gezondheidszorg voor deze vrouwen in de huidige behandelsetting.

Verder wilden we in deze longitudinale prospectieve studie potentiële klinische markers van een psychiatrische stoornis met stemmings- of psychotische episodes buiten de postpartum periode identificeren. Hoewel we vonden dat de overgrote meerderheid van de episodes buiten de kraamtijd tijdens follow-up plaatsvond binnen het bipolaire spectrum, konden we helaas geen klinische voorspellers vinden van 'geïsoleerde postpartum psychose' versus een kwetsbaarheid voor postpartum psychose als uiting van een daaropvolgende affectieve stoornis met episodes buiten de kraamtijd.

In **hoofdstuk 4** presenteren we het effect van first-onset postpartum psychose op de hechting tussen moeder en kind. De ontwikkeling van een veilige moeder-kind hechting is belangrijk, aangezien een verstoorde hechting van invloed kan zijn op de emotionele, cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling van het kind op de lange termijn. Terwijl in de meeste situaties een adequate hechting zich geleidelijk ontwikkelt na de geboorte, kan de hechting verstoord raken wanneer de moeder lijdt aan een psychiatrische stoornis. Talrijke studies hebben het verband tussen postpartum depressie en onveilige hechting beschreven, maar er is nauwelijks onderzoek gedaan naar moeder-kind hechting bij vrouwen met een postpartum psychose. Omdat de onderliggende aard en het klinische beeld van postpartum depressie en postpartum psychose aanzienlijk verschilt, is het onzeker of de moeder-kind hechting in deze groepen vergelijkbaar is. Bovendien is in eerdere studies niet onderzocht hoe de relatie tussen postpartum depressie/postpartum psychose en onveilige hechting wordt beïnvloed door de behandeling van depressieve en manische symptomen. Het verkrijgen van deze gegevens kan inzicht verschaffen in de drijvende factoren achter een onveilige hechting en het belang van bepaalde behandelstrategieën onderstrepen. In deze klinische prospectieve cohort studie op een moeder baby unit in het Erasmus Universitair Medisch Centrum (2005-2013), onderzochten we de verschillen in moeder-kind hechting tussen vrouwen met een postpartum psychose en vrouwen met een ernstige postpartum depressie. We includeerden 155 vrouwen met een ernstige postpartum stemmingsstoornis, van wie 91 gediagnosticeerd werden met een postpartum psychose en 64 met een postpartum depressie. We ontdekten dat een verstoorde moeder-kind hechting een groot probleem is bij vrouwen met een ernstige postpartum depressie (57.1%), terwijl minder dan 1 op de 5 vrouwen met een postpartum psychose een verminderde hechting rapporteerde (17.6%). Een afname van depressieve en manische symptomen was significant geassocieerd met een verbetering van de moeder-kind hechting tijdens de opname op de moeder baby unit. Behandeling van de depressieve en/of manische symptomen zal daarom bij bijna alle vrouwen de moeder-kind hechting verbeteren. Voor een kleine groep (5.7%) was de behandeling van depressieve en/of manische symptomen niet voldoende en zou speciale zorg en behandeling gericht op hechting nodig kunnen zijn. Daarom moeten zorgverleners de moeder-kind hechting zowel tijdens de acute psychiatrische episode als na remissie beoordelen bij moeders met een postpartum psychose of postpartum depressie.

DEEL II. BIPOLAIRE I STOORNIS TIJDENS DE PERIPARTUM PERIODE

Er is overduidelijk en consistent bewijs voor een verhoogd risico op een bipolaire episode na de bevalling. Er is echter weinig literatuur over het risico op een bipolaire episode tijdens de zwangerschap en de grote variatie in de gerapporteerde percentages belemmerde eerdere

pogingen om een meta-analyse te doen. Bovendien hebben slechts weinig studies dit risico onderzocht na een miskraam of een geïnduceerde abortus. Dit is opmerkelijk omdat zowel een miskraam als een geïnduceerde abortus veel voorkomende zwangerschapsuitkomsten zijn.

Het doel van **hoofdstuk 5** was om een overzicht te geven van het risico op een stemmingsepisode tijdens de zwangerschap en na de bevalling van een levendgeborene, een miskraam en een geïnduceerde abortus bij vrouwen met een bipolaire I stoornis. Deelnemers waren 436 vrouwen met een bipolaire I stoornis uit de Nederlandse Bipolar Genetics studie. Deze vrouwen hadden in totaal 919 zwangerschappen, waarvan er 762 resulteerden in een levendgeborene, 118 eindigden in een miskraam en 39 eindigden in een abortus. Vrouwen rapporteerden over het optreden van manische of depressieve episodes tijdens de perinatale periode. Informatie over medicatiegebruik werd verkregen door middel van vragenlijsten. Het risico op een episode was 5.2% tijdens de zwangerschap en 30.1% in de postpartum periode met een piek in de vroege postpartum periode. Het episode-risico was het hoogst na een levendgeborene (34.4%) en lager na een miskraam (15.2%) en een geïnduceerde abortus (27.8%). Vrouwen met een episode tijdens de eerste zwangerschap of postpartum periode kregen minder vaak een tweede kind in vergelijking met vrouwen die geen episode hadden tijdens deze periode (OR=0.34; 95% CI: 0.22-0.51; $p < 0.001$); als ze wel een tweede kind kregen, was hun risico op een episode significant verhoogd bij een volgende zwangerschap (OR=6.17; 95% CI: 3.64-10.45; $p < 0.001$). Daarnaast hebben we het preventieve effect van lithiumgebruik tijdens de zwangerschap op het risico op bipolaire episodes onderzocht. Informatie over het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap kon worden verkregen voor 462 zwangerschappen bij 272 vrouwen waarvan de diagnose bipolaire I stoornis voor de conceptie gesteld was. In totaal werd 18.8% (87/462) van de zwangerschappen medicamenteus ondersteund door lithiumprofylaxe. Het episode risico was significant lager bij door lithium ondersteunde zwangerschappen (26.4%; 23/87) in vergelijking met niet-ondersteunde zwangerschappen (46.7%; 175/375) (OR=0.41; 95% CI: 0.25-0.69; $p = 0.001$). Deze associatie bleef bestaan na correctie voor confounders: leeftijd waarop de ziekte begon, het totaal aantal episodes, een positieve bipolaire familiegeschiedenis en meerdere zwangerschappen bij unieke vrouwen (OR=0.47; 95% CI: 0.26-0.83; $p = 0.009$).

Hoewel lithium in de peripartum periode het best onderzochte en meest effectieve middel is onder alle stemmingsstabilisatoren en ook wij een beschermend effect van lithiumgebruik tijdens de zwangerschap op het risico op terughal hebben gevonden bij vrouwen met een bipolaire I stoornis, moet dit altijd worden afgewogen tegen het risico van foetale blootstelling aan lithium. Recente onderzoeken rapporteren over de teratogeniciteit van lithium, met name tijdens het eerste trimester. Blootstelling aan lithium tijdens de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico op ernstige misvormingen, inclusief hartafwijkingen. Lithiumgebruik tijdens de zwangerschap is ook in verband gebracht met een hoger risico op een miskraam.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we deze laatste associatie bij $n=241$ vrouwen met de diagnose bipolaire I stoornis uit de Nederlandse Bipolaire Genetics studie. Deze vrouwen hadden 443 zwangerschappen, waarvan 56 in een miskraam eindigden (12.6%; 56/443). De overige zwangerschappen eindigden in een levendgeborene (87.4%; 87/443). Miskramen traden op

bij 20.8% van de aan lithium blootgestelde zwangerschappen (16/77), in vergelijking met 10.9% van de niet-blootgestelde zwangerschappen (40/366) (OR=2.14; 95% CI: 1.13-4.06; p=0.018). Na correctie voor confounders (de leeftijd bij de conceptie en de clustering van zwangerschappen per vrouw), was de odds ratio van een miskraam na lithiumgebruik tijdens de zwangerschap 2.94 (95% CI: 1.39–6.22; p<0.005). Onze bevindingen suggereren dat lithium, naast - of via - het teratogene effect, het risico op een miskraam kan verhogen. De mogelijke risico's die samenhangen met het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap, moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op een recidief bij de moeder. Idealiter hebben vrouwen met een bipolaire I stoornis in de vruchtbare leeftijd toegang tot gespecialiseerde instellingen voor geestelijke gezondheidszorg gericht op vrouwen, om zowel de risico's als de voordelen van medicatie af te wegen met een zorgverlener die gespecialiseerd is in reproductieve psychiatrie.

DEEL III. NEUROBIOLOGIE VAN ERNSTIGE POSTPARTUM STEMMINGSSTOORNISSEN

De perinatale periode is een van de weinige perioden in het leven waarin de kwetsbaarheid voor psychiatrische symptomen kan worden geassocieerd met een duidelijke biologische trigger, zoals immunologische en hormonale veranderingen. Het blijft echter onduidelijk waarom de kwetsbaarheid precies in deze periode zo groot is. De meeste onderzoeken naar immuundysregulatie bij perinatale stemmings- en angststoornissen hebben zich gericht op perifere cytokines, maar literatuur over niet-perinatale stemmingsstoornissen impliceert ook T-cel defecten. Eerder onderzoek bij vrouwen met een postpartum psychose toonde een defect in de fysiologische T-cel activering tijdens de postpartum periode aan. Wij hebben geprobeerd het beschikbare bewijs over het functioneren van T-cellen uit te breiden naar vrouwen met een postpartum depressie, zoals beschreven in **hoofdstuk 7**. We includeerden daartoe n=21 vrouwen met een postpartum depressie gematched met n=39 gezonde postpartum controles, en n=114 gezonde niet-postpartum vrouwen om te controleren op confounders gerelateerd aan de normale postpartum periode. Bloed werd verzameld in natrium-heparine EDTA-buizen en werd geanalyseerd met behulp van flowcytometrie. We vonden dat de gemiddelde tellingen van T-cellen (alle CD3+ T-cellen), T-helper cellen (CD3+CD4+ T-cellen) en T-cytotoxische cellen (CD3+CD8+ T-cellen) significant verhoogd waren bij gezonde postpartum vrouwen vergeleken met gezonde niet-postpartum controles (respectievelijk p<0.001, p=0.007 en p=0.002), maar niet bij vrouwen met een postpartum depressie. De stijgingen bij gezonde postpartum vrouwen werden veroorzaakt door stijgingen in TH1- cellen en T-regulerende cellen, stijgingen die niet bestonden of afzwakten bij vrouwen met een postpartum depressie. Het gemiddelde aantal CD4+ T-helper geheugencellen was ook verhoogd bij gezonde postpartum vrouwen (p=0.009), maar licht gedaald bij vrouwen met een postpartum depressie (p=0.066) in vergelijking met gezonde niet-postpartum controles. Onze studie bevestigt dat de postpartum periode bij gezonde vrouwen een periode is van verhoogde T-cel activiteit. Vrouwen met een postpartum depressie vertoonden geen fysiologisch verhoogde T-cel activiteit met mogelijke implicaties voor foetale tolerantie en kwetsbaarheid voor infecties en auto-immuniteit. Toekomstig onderzoek is nodig om de onderliggende pathogene ziektemechanismen en mogelijke klinische gevolgen verder te verhelderen.

In **hoofdstuk 8** presenteren we de belangrijkste conclusies van dit proefschrift en vatten we de huidige kennis samen over de relatie tussen first-onset postpartum psychose en een bipolaire stoornis. We concluderen dat first-onset postpartum psychose geassocieerd kan worden als een aparte diagnostische categorie binnen het bipolaire spectrum. We bespreken implicaties van de huidige bevindingen en geven aanbevelingen voor toekomstig onderzoek naar first-onset postpartum psychose als een afzonderlijke entiteit ten opzichte van episodes in het kader van een bipolaire stoornis. Dit zou een aanzienlijke impact kunnen hebben op de classificatie van deze ziekte en mogelijk leiden tot een beter passende preventie en behandeling.