

# Stagering en profilering bij bipolaire stoornissen

R.W. KUPKA, M.H.J. HILLEGERS

**ACHTERGROND** Bipolaire stoornissen vertonen een grote verscheidenheid in verschijningsvorm en longitudinaal beloop. Dit heeft grote invloed op diagnostiek en behandeling en op de interpretatie van wetenschappelijk onderzoek.

**DOEL** Komen tot een voorstel voor het stageren en profileren van bipolaire stoornissen.

**METHODE** In de literatuur werd gezocht naar evidentie voor het definiëren van stadia van ziekteprogressie en beloopbepalende risicofactoren.

**RESULTATEN** Stadia van bipolaire stoornissen variëren van een symptoomloze fase met verhoogd risico tot een therapieresistente chronisch-recidiverende stoornis. Familiaire belasting met recidiverende stemmingsstoornissen, affectieve symptomen op de kindereleeftijd en een depressie in de adolescentie zijn krachtige voorspellers voor een latere bipolaire stoornis. In de door ons voorgestelde profilering worden, naast de klinische symptomen volgens de geldende classificatie, ook klinisch relevante voorspellers voor een ongunstig beloop opgenomen, zoals beginleeftijd, cognitieve profielen, comorbiditeit, omgevingsfactoren, psychose, suïciderisico, ziekte-inzicht en therapierespons. Er zijn beperkte aanwijzingen voor genetische en andere biologische markers.

**CONCLUSIE** Het toepassen van stagering en profilering kan bijdragen aan tijdige diagnostiek, preventieve strategieën en op de persoon toegesneden behandeling. Ook geeft het richting aan wetenschappelijk onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 949-956]

**TREFWOORDEN** bipolaire stoornis, profilering, stagering

De bipolaire stoornis is een chronisch recidiverende aandoening gekenmerkt door het voorkomen van manische, hypomanische en depressieve episoden. Het verloop op lange termijn is veel minder gunstig dan wel werd aangenomen en in het 'interval' tussen de episoden komen subsyndromale symptomen, cognitieve stoornissen en beperkingen in het psychosociaal functioneren veel voor, vooral bij een langere ziekteduur (Goodwin & Jamison 2007). Dit suggereert een progressief ziekteproces dat bovendien een in toenemende mate neigt tot therapieresistentie (Post 2007). Stagering van het ziektebeloop en profilering op basis van risicodeterminanten kunnen vroege diagnostiek en interventie bevorderen en ook in latere sta-

dia richting geven aan de behandeling (Vieta e.a. 2011).

## VOORSTEL VOOR STAGERING VAN BIPOLAIRE STOORNISSEN

Voortbouwend op het werk van McGorry stelden Berk e.a. (2007) een model voor stagering van bipolaire stoornissen voor. Kapczinski e.a. (2009) hebben dit model aangepast en de nadruk gelegd op de kwaliteit van het interepisodisch interval en potentiële biomarkers. Wij hebben het model van Berk e.a. met enkele aanpassingen overgenomen (tabel 1). We bespreken de verschillende stadia uit dit model.

TABEL 1 Model voor staging van bipolaire stoornissen; progressie naar een volgend stadium kan snel, langzaam of niet optreden en vanaf stadium 1b wordt in een toenemend aantal gevallen behandeling verondersteld (naar Berk e.a. 2007)

| Stadium | Beeld   |
|---------|---|
| 0       | Aanwezige risicofactoren zonder psychiatrische symptomen  |
| 1       | Prodromale fase   |
| 1a      | Risicofactoren en lichte of aspecifieke verschijnselen zonder depressieve episode                   |
| 1b      | Risicofactoren en lichte of aspecifieke verschijnselen met een eerste depressieve episode           |
| 1c      | Risicofactoren en lichte of aspecifieke verschijnselen met recidiverende depressieve episoden       |
| 2       | Eerste hypomane of manische episode (diagnose bipolaire stoornis)                                   |
| 3       | Recidiverende bipolaire stoornis  |
| 3a      | Terugkeer van subsyndromale symptomen na eerste hypomane of manische episode                        |
| 3b      | Recidiverende episoden met symptomatisch en functioneel herstel tussen de episoden                  |
| 3c      | Recidiverende episoden met subsyndromale restverschijnselen en/of functieverlies tussen de episoden |
| 4       | Chronische episode(n) of rapid cycling  |

### Stadium 0: risicofactoren zonder symptomen

Dit stadium betreft met name personen met een familiale belasting voor (bipolaire) stemmingsstoornissen en eventuele bijkomende risicofactoren (die we in het navolgende beschrijven). In dit stadium is voorlichting over beïnvloedbare risicofactoren (bijv. alcohol- en drugsgebruik) en vroege signalen van een stemmingsstoornis aangewezen.

### Stadium 1: prodromale fase

Stemmingswisselingen, affectabiliteit, slaapproblemen, verhoogde prikkelbaarheid, agressiviteit en hyperactiviteit gaan vaak vooraf aan de eerste manie (Skjelstad e.a. 2010). De specificiteit van deze prodromale symptomen is echter matig. Kinderen van een bipolaire ouder die zelf een unipolaire of bipolaire stoornis kregen, hadden vanaf zeer jonge leeftijd vaker klachten zoals somberheid, angst en slaapproblemen en zij huilden vaker (Reichart 2005). Indien men nauwkeurig en prospectief observeert, werpen bipolaire stoornissen vrijwel altijd hun schaduw vooruit in de vorm van depressieve symptomen (stadium 1a). Bij velen gaan één of meer depressieve episoden vooraf aan een eerste (hypo)manie (stadium 1b en 1c). Zeker recidiverende depressies vormen in de context van andere risicofactoren en prodromale verschijnselen een indicatie voor bipolariteit.

Berk e.a. (2007) rekenen een eerste depressie al tot stadium 2, namelijk de eerste syndromale manifestatie van de bipolaire stoornis. Dit is echter alleen achteraf als zodanig te benoemen. Aangezien staging vooral voorspellend moet zijn, beschouwen wij een eerste depressie als een potentieel voorstadium. Indien deze later wordt gevolgd door een (hypo)manie, ligt de beginleeftijd van de bipolaire stoornis achteraf gezien wel bij de eerste depressie.

### Stadium 2: eerste manische episode

Zodra er een eerste manische episode optreedt, kunnen we formeel spreken van een bipolaire I-stoornis, zelfs bij afwezigheid van eerdere depressies. Als er wel eerdere depressies waren, leidt een eerste hypomane episode tot de diagnose bipolaire II-stoornis. Stadium 2 markeert dus niet per se de eerste stemmingsepisode. Strikt genomen komt een patiënt die al eerder één of meer depressies doormaakte meteen in stadium 3: recidivering. Een eerste manische episode zal vaak tot medicamenteuze behandeling leiden en tot psycho-educatieve en psychosociale interventies om een mogelijk recidief vroeg te signaleren. Of er vervolgens ook een indicatie bestaat voor profylactische behandeling hangt af van de ernst van deze manie, het aantal eerdere episoden en de familiale belasting (Nolen e.a. 2008).

### Stadium 3: recidiverende bipolaire stoornis

Longitudinale studies geven sterke aanwijzingen dat bipolaire stoornissen bij de meeste patiënten een recidiverend beloop hebben (Goodwin & Jamison 2007). De meeste behandelstudies en naturalistische beloopstudies zijn gedaan bij patiënten in stadium 3 en 4; deze wijzen uit dat patiënten gemiddeld ongeveer de helft van de tijd symptomatisch zijn (Kupka e.a. 2007). Bij remissie na een acute episode onderscheiden we een syndromale en een symptomatische remissie. Als de patiënt ten minste 2 maanden symptoomvrij is, spreekt men van herstel (Tohen e.a. 2009).

Subsyndromale restsymptomen komen veel voor en zijn voorspellers van een recidiefisepisode. Beperkingen in sociaal en beroepsmatig functioneren en cognitieve functiestoornissen komen ook bij veel patiënten in de euthyme fasen voor. Geschat wordt dat slechts een derde van patiënten met een bipolaire stoornis herstel tot het premorbide niveau bereikt (Huxley & Baldessarini 2007). Al in stadium 3a (terugkeren van subsyndromale symptomen) zal men moeten overwegen de indicatie voor medicamenteuze profylaxe te stellen. In stadium 3b (recidiverende episoden gescheiden door een interval met symptomatisch en functioneel herstel) is deze zeker geïndiceerd. In stadium 3c (episoden met tussendoor significante restsymptomen en/of functionele beperkingen) dient men de medicamenteuze profylaxe aan te vullen met rehabiliterende interventies.

### Stadium 4: chronische episode, rapid cycling of therapieresistentie

Deze fase wordt gekenmerkt door aanhoudende symptomen en aanzienlijke functionele beperkingen. Er is dus geen interepisodisch interval meer. Post e.a. (2003) vonden in een naturalistisch cohort dat 26,4% van de (behandelde) patiënten een chronisch beloop hadden. Rapid cycling komt bij ongeveer 16% van de (behandelde) patiënten voor, en kan chronisch of voorbijgaand zijn (Kupka e.a. 2003). Therapieresistentie veronder-

stelt dat er bij herhaling adequate farmacotherapie is gegeven, waarbij de keuze van de medicatie juist was en de dosering en de duur van de behandeling voldoende waren. Effectiviteit is mede afhankelijk van therapietrouw, bijkomende stressfactoren en comorbiditeit.

Hoewel stagering een progressief beloop suggereert, is het mogelijk dat het beloop spontaan of door behandeling een positieve wending neemt: van stadium 4 naar stadium 3c, en van 3c naar 3b.

### VOORSTEL VOOR PROFILERING VAN BIPOLAIRE STOORNISSEN

Bipolaire stoornissen zijn niet alleen heteroog wat betreft de aard en ernst van de klachten en het longitudinale belooppatroon, maar manifesteren zich in een uiteenlopende persoonlijke, familiale, sociale, psychiatrische en somatische context en met een sterk wisselende therapierespons. Dit maakt het klinische beeld veel gedifferentieerder dan te beschrijven is in DSM-IV-terminen. Een bredere fenotypering staat beschreven in tabel 2. We gaan kort in op deze determinanten.

#### Familiaire belasting

Uit familieonderzoek, tweelingstudies en adoptiestudies blijkt dat bipolaire stoornissen voor een belangrijk deel genetisch bepaald zijn (Farmer e.a. 2007). Kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis hebben 10-15% kans om een bipolaire stoornis te krijgen. Indien beide ouders een bipolaire stoornis hebben, neemt deze kans verder toe. Bovendien hebben deze kinderen meer depressies, angst- en gedragsstoornissen (Delbello & Geller 2001). Een depressie bij een adolescent is een duidelijke risicofactor voor een latere bipolaire stoornis (Hillegers e.a. 2005; Mesman e.a. 2012).

#### Biologische markers

Uit onderzoek naar moleculaire genetica, neurotransmitters, intracellulaire signaal cascades, neuro-endocriene en immunologische para-

| TABEL 2 Model voor profilering van bipolaire stoornissen, waarbij per categorie meerdere factoren aanwezig kunnen zijn |  |
|--|--|
| Determinant  | Nadere specificatie  |
| Familiaire belasting<br>(1 <sup>e</sup> of 2 <sup>e</sup> graad)   | Recidiverende depressie  |
|  | Bipolaire stoornis   |
|  | Eén ouder met stemmingsstoornis<br>Beide ouders met stemmingsstoornis          |
| Biologische markers  | Genetische markers   |
|  | Neuroanatomische veranderingen   |
|  | Neurobiologische markers (bijv. neurotrofe, immunologische, endocrinologische) |
| Beginleeftijd van de<br>bipolaire stoornis   | Kinderleeftijd ( <i>very early onset</i> , < 12 jaar)                          |
|  | Vroeg begin ( <i>early onset</i> , 12-50 jaar)                                 |
|  | Laat begin ( <i>late onset</i> , > 50 jaar)                                    |
| Longitudinaal beloop   | Totale duur van de bipolaire stoornis  |
|  | Totaal aantal doorgemaakte manische, hypomane en depressieve episoden          |
|  | Conversie van unipolair naar bipolair na lang interval                         |
|  | Eerste episode manisch of bifasisch: bipolair vanaf begin                      |
| Type bipolaire stoornis<br>DSM-IV-TR-codering  | Huidige bipolaire stoornis op as 1 (BP-I; BP-II; BP NAO; cyclothymie)          |
|  | recentste episode  |
|  | Ernst, psychose, remissie  |
|  | Katatone, melancholische, atypische kenmerken                                  |
|  | Met begin post partum  |
|  | Specificatie longitudinale beloop (met/zonder herstel)                         |
|  | Met seizoenspatroon  |
|  | Met rapid cycling  |
|  | Door middel geïnduceerde episode   |
|  | Schizoaffectieve stoornis (bipolaire type)                                     |
| Psychose (lifetime)  | Stemmingscongruente psychotische verschijnselen                                |
|  | Stemmingsincongruente psychotische verschijnselen                              |
| Suïciderisico  | Familiaire belasting met suïcide<br>Eerdere suïcidepogingen                    |
| Ziekte-inzicht   | Afwezig ziekte-inzicht en/of slechte therapietrouw                             |
| Therapierespons  | Nog geen farmacotherapie gehad   |
|  | Gunstige respons op een stemmingsstabilisator                                  |
|  | Destabilisatie door antidepressiva   |
|  | Non-respons op meerdere stemmingsstabilisatoren                                |
| Cognitieve profielen   | Vroege (premorbide) cognitieve stoornissen                                     |
|  | Late (huidige) cognitieve stoornissen  |
| Comorbiditeit  | Andere psychiatrische stoornis: angststoornis; eetstoornis; ADHD               |
|  | Middelenmisbruik (alcohol, drugs, geneesmiddelen)                              |
|  | Persoonlijkhedstoornis   |
|  | Voor stemmingsstoornis relevante somatische ziekte (bijv. schildklierziekte)   |
| Omgevingsfactoren  | Vroege (premorbide) ongunstige omgevingsfactoren (bijv. misbruik)              |
|  | Late (huidige) ongunstige omgevingsfactoren (bijv. gebrekkige sociale steun)   |

meters en *neuroimaging* komen uiteenlopende potentiële biologische markers voor bipolaire stoornissen naar voren, die echter nog weinig specifiek zijn en daardoor vooralsnog geen klinische toepassing hebben (Kapczinski e.a. 2009). Er zijn aanwijzingen dat progressie van de stoornis samenhangt met verstoring van neuroplastische en -protectieve mechanismen; farmacotherapie, vooral lithium en valproïnezuur, zou hierop een gunstig effect hebben (Berk e.a. 2011).

### Beginleeftijd

Een bipolaire stoornis begint veelal in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd, maar kan ook nadien tot uiting komen (Goodwin & Jamison 2007). Meestal wordt er onderscheid gemaakt tussen vroeg en laat begin van de ziekte (*early-onset* en *late-onset*), waarbij de grens tussen beide arbitrair vaak bij 50 jaar wordt getrokken (Depp & Jeste 2004). Anderen vonden op basis van statistische modellen drie groepen: met een vroeg begin (gemiddelde leeftijd 17,4 jaar), met een gemiddelde beginleeftijd (25,1 jaar) en met een laat begin (40,4 jaar) (Leboyer e.a. 2005).

Het diagnosticeren van een bipolaire stoornis op de kinderleeftijd, dat wil zeggen vóór de puberteit (*very early onset*), is de laatste jaren onderwerp van veel discussie doordat de prevalentie hiervan in de Verenigde Staten vele malen hoger ligt dan in Europa en andere werelddelen. Dit is mogelijk het gevolg van het hanteren van een ruimere definitie ('breed fenotype') van de bipolaire stoornis op de kinderleeftijd.

### Longitudinaal beloop en typering van de bipolaire stoornis

Het beloop ligt het dichtste bij de huidige DSM-IV-classificatie, en hier overlapt profilering met stagering. Een groter aantal doorgemaakte episoden en in mindere mate de totale ziekteduur hebben prognostische betekenis en het is daarom zinvol om deze te expliciteren (Goodwin & Jamison 2007).

### Psychotische verschijnselen

Wat betreft de prognostische betekenis van psychotische verschijnselen tijdens manische of depressieve episoden zijn de bevindingen inconsistent, waarbij de meeste studies aangeven dat alleen de aanwezigheid van stemmingsincongruente psychotische verschijnselen een ongunstige uitkomst voorspellen (Keck e.a. 2003).

### Suïciderisico

Naar schatting 5% van de patiënten met een bipolaire stoornis pleegt uiteindelijk suïcide (Goodwin & Jamison 2007). Ongeveer een derde doet ten minste eenmaal een suïcidepoging, wat een voorspellende factor is voor latere suïcide (Novick e.a. 2010). Er lijkt bovendien een familiair risico voor suïcide te bestaan (McGuffin e.a. 2010).

### Ziekte-inzicht en therapietrouw

Gebrekkig ziekte-inzicht en matige therapietrouw zijn belangrijke oorzaken van non-respons of recidivering. Het staken van medicatie, bijvoorbeeld door afnemende motivatie of hinderlijke bijwerkingen, speelt vooral in de profylaxe op lange termijn een rol (Busby & Sajatovic 2010). Specifiek hierop gerichte psycho-educatieve en psychotherapeutische interventies zijn dan geïndiceerd.

### Therapierespons

Non-respons op antidepressiva en het induceren van agitatie of manische symptomen bij unipolaire depressies worden door sommigen beschouwd als een teken van latente bipolariteit (Rybakowski 2011). Een gunstige respons op lithium is wel voorgesteld als een endofenotype (Alda e.a. 2005). Omgekeerd lijkt een gunstige respons op lithium gerelateerd aan een aantal familiale, klinische en psychosociale kenmerken, die bij de indicatiestelling nuttig kunnen zijn (Regeer & Kupka 2011).

## Cognitieve profielen

Vanuit onderzoek bij eerstegraads niet-aangedane familieleden van patiënten met een bipolaire stoornis blijkt dat er in vergelijking met controles sprake is van een lichte beperking in het verbale leervermogen en geheugen en tevens in de executieve functies (planning) (Kulkarni e.a. 2010). Meer uitgesproken cognitieve functiestoornissen komen later in verloop ook voor bij patiënten in de euthyme fase. Het gaat vooral om stoornissen van aandacht, geheugen en executieve functies (Arts e.a. 2008). Er is een verband gevonden met het aantal doorgemaakte manische episoden. Cognitieve stoornissen kunnen interfereren met het beroepsmatig functioneren.

## Comorbiditeit

De veelvoorkomende comorbide angststoornissen, alcohol- en drugsmisbruik en persoonlijkheidsstoornissen hebben een ongunstig effect op het beloop van de bipolaire stoornis en het functionele herstel. Vooral bij kinderen is de differentiatie ten opzichte van dan wel de comorbiditeit met ADHD van belang. Bij ouderen is een eerste manie vaker gerelateerd aan organisch-cerebrale aandoeningen.

## Omgevingsfactoren

Seksueel misbruik en andere vormen van mishandeling op de kinderleeftijd hangen samen met een eerdere beginleeftijd en een ernstiger beloop van de bipolaire stoornis (Leverich e.a. 2002). Late (huidige) ongunstige omgevingsfactoren die samenhangen met een ongunstig beloop zijn gebrekkige sociale ondersteuning en weinig sociale activiteiten (Stefos e.a. 1996) en disharmonische gezinsrelaties (Miklowitz e.a. 1988). Er zijn sterke aanwijzingen dat negatieve *life events* samenhangen met het optreden van depressieve episoden (Johnson 2005).

## CONCLUSIE

De voorstellen voor staging van psychiatrische aandoeningen lopen veelal via dezelfde lijnen. De progressie van slechts een verhoogd risico naar een therapieresistente chronische stoornis kan zich gedeeltelijk of volledig en langzaam of snel voltrekken en is wellicht deels reversibel. De meeste patiënten die worden behandeld voor een bipolaire stoornis vallen in stadium 3 en 4. Het detecteren van vroege signalen in stadium 1 en daarop preventief interveniëren, en het tijdig diagnosticeren en behandelen in stadium 2 kunnen wellicht verdere progressie naar toenemende symptomen en afnemend functioneren beperken of voorkomen.

De in dit artikel voorgestelde profilering is een poging om primaire en bijkomende risicofactoren voor een ongunstig beloop in kaart te brengen. Zo kan in een vroege fase de combinatie van familiale belasting met bipolaire stoornissen en een ongunstige respons op antidepressiva in stadium 1b alert maken op hoog risico voor een bipolaire stoornis. In een latere fase zal een ongunstige combinatie van factoren tot een intensievere behandeling leiden, zowel wat betreft de aard van de farmacotherapeutische en psychosociale interventies, als wat betreft de frequentie van de behandelcontacten. Dit kan nuttig zijn bij het inschatten van de zorgzwaarte. Bij veel factoren die het beloop ongunstig beïnvloeden (zoals gebrekkig ziekte-inzicht, gebrekkige therapietrouw, comorbiditeit) kunnen specifiek daarop gerichte interventies worden ingezet.

Idealiter leiden staging en profilering tot vroegdiagnostiek en preventieve strategieën en een meer op de persoonlijke situatie van de patiënt toegesneden behandeling. Ze vormen zo een belangrijke aanvulling op de meer algemeen geformuleerde richtlijnen. Daarnaast kan een dergelijke meerdimensionale fenotypering richtinggevend zijn bij onderzoek naar etiopathogenetische achtergronden van bipolaire stoornissen.

## LITERATUUR

- Alda M, Grof P, Rouleau GA, Turecki G, Young LT. Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1038-45.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771-85.
- Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, e.a. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 671-8.
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, e.a. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 804-17.
- Busby KK, Sajatovic M. Patient, treatment, and systems-level factors in bipolar disorder nonadherence: A summary of the literature. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: 308-15.
- DeBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3: 325-34.
- Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorders in older adults: a critical review. *Bipolar Disord* 2004; 6: 343-67.
- Farmer A, Elkin A, McGuffin P. The genetics of bipolar affective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 208-12.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. (2de druk). Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005; 7: 344-50.
- Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 183-96.
- Johnson SL. Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 1008-27.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1366-71.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Rochussen-Havens J, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, e.a. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive Psychiatry* 2003; 4: 263-9.
- Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12: 647-56.
- Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1483-94.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, e.a. Three times more depression than mania in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 531-5.
- Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 111-8.
- Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff KD, Nolen WA, e.a. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 288-97.
- McGuffin P, Perroud N, Uher R, Butler A, Aitchison KJ, Craig I, Lewis C, Farmer A. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur Psychiatry* 2010; 25: 275-7.
- Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MH. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry* (ter perse).
- Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 225-31.
- Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Reichart CG, e.a. Richtlijn Bipolaire Stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht: De Tijdstroom, 2008.
- Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2010; 12: 1-9.
- Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 858-73.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, e.a. Morbidity in 258 Bipolar Outpatients Followed for 1 Year With Daily Prospective Ratings on the NIMH Life Chart Method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 680-90.
- Regeer EJ, Kupka RW. De lithiumresponder: fenotypisch en genotypisch herkenbaar? *Psyfar* 2011; 6: 59-62.
- Reichart C. Being a child of a bipolar parent (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2005.
- Rybakowski JK. Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: Clinical and psychopharmacological perspective. *J Affect Disord* 2011; 136: e13-9.

- Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disorders* 2010; 126: 1-13.
- Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardoën D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 420-6.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11: 453-73.
- Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011; 19: 279-85.

## AUTEURS

RALPH KUPKA is hoogleraar Bipolaire Stoornissen, VU Medisch Centrum, en psychiater, GGZ inGeest en Altrecht GGZ.

MANON HILLEGERS is kinder- en jeugdpsychiater en onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentieadres: dr. Ralph Kupka, VU medisch centrum, afd. Psychiatrie. A.J. Ernststraat 1187, 1081 HL Amsterdam.

E-mail: r.kupka@ggzingeest.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-1-2012.

## SUMMARY

Staging and profiling in bipolar disorders – R.W. Kupka, M.H.J. Hillegers –

**BACKGROUND** Bipolar disorders are expressed in a wide variety of forms and last for different lengths of time. This has a major influence on diagnosis and treatment and on the interpretation of research findings.

**AIM** To propose and describe a method for staging and profiling of bipolar disorders.

**METHOD** We searched the literature for evidence of attempts to define stages of illness progression and risk factors that determine the course of illness.

**RESULTS** The staging of bipolar disorders evolves from a symptom-free phase with high-risk conditions to a treatment-resistant chronic mood disorder. A family history of recurrent mood disorder, affective symptoms in childhood and depression in adolescence strongly predict future bipolar disorder. The profiling system that we propose incorporates not only clinical phenomenology in accordance with current classification but also clinically relevant predictors for an unfavorable course of illness. These predictors include age at onset, cognitive profiles, comorbidity, traumatic life events, psychosis, suicidality, insight into illness, and response to treatment. There is some emerging evidence for genetic or other biological markers.

**CONCLUSION** Staging and profiling may contribute to early diagnosis, preventive strategies, and personalised treatment and may provide guidance for further research.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 949-956]

**KEY WORDS** bipolar disorder, profiling, staging