

Restsymptomen voorspellen snellere terugval bij de bipolaire stoornis

De aanwezigheid van restsymptomen na herstel van een depressieve of manische episode vergroot de kans op een nieuwe episode bij patiënten met een bipolaire stoornis. Dit tonen Judd e.a. (2008) aan in een artikel in *Archives of General Psychiatry*.

Zij stellen dat de bipolaire stoornis een chronisch verlopende aandoening is en dat behandeling mede gericht moet zijn op het voorkómen van nieuwe episodes. Eerder vonden zij bij de unipolaire depressie dat terugval sneller optreedt als de voorgaande episode niet restloos geneest (1999). Het belang van restloos herstel na een depressie om de kans op recidive te verkleinen is inmiddels ook opgenomen in de CBO-conceptrichtlijnen voor angststoornissen en depressie (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2008a; b). Of dit ook voor psychotische stoornissen geldt, is aannemelijk, maar nog niet onderzocht.

De onderzoeksvraag in de studie van Judd e.a. (2008) was of restsymptomen na herstel van een depressieve of manische episode waren gerelateerd aan de tijdsduur tot de volgende decompensatie. Zij beschouwden patiënten als hersteld wanneer zij gedurende acht weken niet meer dan minimale (subsyndromale) affectieve symptomen hadden. De gegevens waren afkomstig van een al twintig jaar lopende, longitudinale naturalistische cohortstudie van patiënten met een bipolaire I- of II-stoornis, uitgevoerd door vijf academische centra in de VS. De 223 patiënten die waren hersteld volgens de *Research Diagnostic Criteria* werden ingedeeld in een groep met en een zonder restsymptomen. Negen andere factoren werden meegenomen waaronder geslacht, psychotische symptomen, diagnose bipolaire I- of II-stoornis, middelenmisbruik, comorbiditeit en medicatiegebruik en aantal eerdere opnames (> 4).

In een multivariate analyse bleek alleen het hebben van restsymptomen een significante voorspeller van recidive. De kans op een nieuwe epi-

sode bij herstel met restsymptomen bleek zelfs meer dan 3 keer zo groot (hazardratio 3,36) als bij restloos herstel. Concreet betekende dit dat de mediane duur tussen de episodes voor de groep mét restsymptomen 24 weken was, tegen 123 weken voor de groep zonder deze symptomen.

Deze resultaten bieden een houvast om de prognose van de patiënten in de praktijk beter in te kunnen schatten. De uitkomsten verklaren echter niet waarom deze verschillen in prognose zijn opgetreden en in hoeverre deze beïnvloedbaar zijn. Hoewel dit aannemelijk lijkt, kunnen wij strikt genomen uit deze studie niet concluderen dat we de groep met enkele restsymptomen bijvoorbeeld langer of intensiever moeten behandelen voor een beter resultaat. Onduidelijk blijft ook of het verschil tussen de groepen te verklaren is doordat ze wellicht verschillende (sub)groepen vertegenwoordigen – in de groep met restsymptomen zaten meer patiënten met de diagnose cyclothyme stoornis – of door bijvoorbeeld suboptimale medicatiespiegels bij de restsymptomengroep. Judd e.a. kondigen verder onderzoek aan naar deze voor de praktijk belangrijke vraag.

LITERATUUR

- Judd, L.L., Paulus, M.P., & Zeller, P. (1999). The role of residual sub-threshold depressive symptoms in early episode relapse in unipolar major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 764-765.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., e.a. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 65, 386-394.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2008a). *Conceptrichtlijn Depressie*. Utrecht: CBO.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2008b). *Conceptrichtlijn Angststoornissen*. Utrecht: CBO. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen>

AUTEURS

A. MEINTJES is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij JellinekMentrum Amsterdam.

R. SCHOEVERS is psychiater en A-opleider bij JellinekMentrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: drs. A. Meintjes, Mentrum Polikliniek Roetersstraat, Roetersstraat 210, 1018 WE Amsterdam.

E-mail: ameintjes@dds.nl.

Toenemende leeftijd van de vader en bipolaire stoornis

Een aantal onderzoeken toonde aan dat toenemende leeftijd van de vader ten tijde van de conceptie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontstaan van schizofrenie (Wohl & Gorwood 2007) en autisme (Reichenberg e.a. 2006). De verklaring hiervoor is waarschijnlijk genetisch van aard. Omdat genen ook een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van bipolaire stoornis, gingen Frans e.a. (2008) als eersten met een groot patiënt-controleonderzoek na of toenemende leeftijd van de vader ook een risicofactor voor bipolaire stoornis vormt.

Zij gebruikten de gegevens van 13.428 patiënten met een bipolaire stoornis, geselecteerd uit een groep van 7.328.100 individuen, afkomstig uit een koppeling van het Zweedse bevolkingsregister met een register over ziekenhuisopnames. Deze patiënten waren minstens tweemaal opgenomen met de diagnose bipolaire stoornis. Per patiënt werden 5 controle-individuen gerandomiseerd, gematcht op geslacht en geboortejahr.

Er werd een verband gevonden tussen toenemende leeftijd van de vader en het risico voor bipolaire stoornis bij de nakomelingen. Na correctie voor pariteit, leeftijd van de moeder, socio-economische status en familiale belasting voor psychotische stoornissen, hadden nakomelingen van mannen van 55 jaar en ouder een 1,37 maal zo hoge kans op het ontstaan van een bipolaire stoornis als die van mannen van 20-24 jaar (de referentiegroep). Het effect van de leeftijd van de moeder

was minder uitgesproken. In de subgroep van patiënten met vroegtijdig ontstaan (< 20 jaar) van bipolaire stoornis, was het effect van de leeftijd van de vader veel sterker (oddsratio: 2,63). Na correctie voor de leeftijd van de vader, was het effect van de leeftijd van de moeder niet statistisch significant in deze subgroep.

De kracht van dit onderzoek ligt er vooral in dat het om een zeer grote onderzoeksgroep uit de algemene bevolking gaat, die ongeveer alle intramurale zorg in Zweden omvat. Ook is de psychiatrische zorg gestandaardiseerd over het hele land, waardoor er weinig fout-positieve casussen zijn. De auteurs formuleren bovendien een aannemelijke hypothese over het ontstaan van de-novomutaties in spermagoniale cellen, die zich blijven delen. Deze hypothese vormt een verklaring voor het grotere effect van de leeftijd van de vader dan van de moeder. Tevens verklaart deze de negatieve familiale geschiedenis bij veel patiënten met een bipolaire stoornis. Het grotere effect bij de subgroep met vroegtijdig ontstaan lijkt een extra bevestiging voor een genetische hypothese.

Wel moeten we opmerken dat het een epidemiologisch en geen genetisch onderzoek betreft. Aangezien de risicogenen voor bipolaire stoornis nog niet duidelijk geïdentificeerd zijn, is bevestiging van de genetische verklaring moeilijk. Hoewel de auteurs aannemelijk maken dat toenemende leeftijd van de vader een risicofactor voor bipolaire stoornis vormt, blijft hun verklaring voor de gevonden resultaten dan ook voorlopig hypothetisch.

LITERATUUR

- Frans, E.E., Sandin, S., Reichenberg, A., e.a. (2008). Advancing paternal age and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1034-1040.
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., e.a. (2006). Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1026-1032.
- Wohl, M., Gorwood, P. (2007). Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry*, 22, 22-26.

AUTEURS

M.J.A. VAN DEN BOSSCHE is arts in opleiding tot psychiater en onderzoeker aan het Collaborative Antwerp Psychiatry Research Institute (CAPRI), Campus Drie Eiken, Antwerpen.

B.G.C. SABBE is hoogleraar Medische Psychologie en Psychiatrie aan de Universiteit Antwerpen, en psychiater-psychotherapeut in het Psychiatrisch Centrum St-Norbertushuis te Duffel.

Correspondentieadres: dr. M.J.A. Van Den Bossche, CAPRI, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België.

E-mail: maarten.vandenbossche@ua.ac.be.

Belangrijke rol van zeldzame de-novomutaties bij ontstaan van schizofrenie

De huidige werkhypothese voor de grote invloed van genen op het ontstaan van schizofrenie is het zogenaamde 'common disease-common allele'-model. Hierbij gaat men ervan uit dat de ziekte veroorzaakt wordt door combinaties van frequente variaties in genen, die al lang bestaan en voorkomen in alle populaties. De verschillende variaties zijn op zich niet ziekteverwekkend, maar dragen elk een klein beetje bij tot een globaal effect dat de ziekte veroorzaakt.

Volgens Walsh e.a. (2008) spelen echter ook mutaties een belangrijke rol die zeldzaam zijn, recent ontstaan zijn en specifiek vóórkomen bij slechts enkele patiënten of één familie. Deze mutaties zouden erg penetrant zijn (mensen met deze mutatie hebben een hoge kans om schizofrenie te krijgen) en ze zouden vooral duplicaties of deleties zijn van genen of delen van genen, zogenaamde *copy number variates* (variaties in het aantal genen). Bij autisme werden reeds aanwijzingen gevonden die dit model ondersteunen (Sebat e.a. 2007).

De onderzoekers voerden genomwijde scans uit op het DNA van 150 patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis en 268 controlepersonen uit de algemene bevolking. De frequentie van vaak voorkomende variaties in het genoom verschilde niet tussen patiënten en controleperso-

nen. Nieuwe, tot dan toe nog niet beschreven deleties en duplicaties van genen kwamen echter slechts voor bij 5% van de controlepersonen, terwijl deze bij 15% van de patiënten en bij 20% van patiënten uit de subgroep van vroeg ontstane psychose (voor 18 jaar) voorkwamen. De mutaties traden bij de patiënten bovendien in de overgrote meerderheid op in genen betrokken bij processen die belangrijk zijn voor de hersenontwikkeling.

Dit methodologisch goed uitgevoerde onderzoek suggereert dat hoog penetrante, zeldzame mutaties een belangrijke rol spelen in het ontstaan van schizofrenie. Mutaties die het aantal kopieën van een gen of een deel van een gen wijzigen, kunnen bovendien optreden bij elke celdeling. Het feit dat slechts enkele mutaties, die bovendien gemakkelijk tot stand kunnen komen, voldoende zouden kunnen zijn om tot schizofrenie te leiden, biedt een aantrekkelijke verklaring voor een aantal onopgeloste vragen over de genetische invloed bij schizofrenie. Zo zou dit model de discordantie van het voorkomen van schizofrenie bij meer dan de helft van de eeniige tweelingen kunnen verklaren. Een mutatie die erfelijk wordt doorgegeven, zou het risico al sterk kunnen verhogen, waarbij dan het optreden van een tweede mutatie tijdens een kritische fase van de hersenontwikkeling tot schizofrenie zou kunnen leiden. Dit model biedt ook mogelijke verklaringen voor de toename van het risico op schizofrenie bij de kinderen van oudere vaders: de spermatogene cellen hebben dan meer delingen ondergaan (Singh e.a. 2009).

LITERATUUR

- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., e.a. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316, 445-449.
- Singh, S.M., Castellani, C.A., & O'Reilly, R.L. (2009). Copy number variation showers in schizophrenia: an emerging hypothesis. *Molecular Psychiatry*, 14, 356-358.
- Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., e.a. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320, 539-543.

AUTEUR

M. J. A. VAN DEN BOSSCHE is arts in opleiding tot psychiater en onderzoeker aan het Collaborative Antwerp Psychiatry Research Institute (CAPRI), Campus Drie Eiken, Antwerpen. Correspondentieadres: dr. M. J. A. Van Den Bossche, CAPRI, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België. E-mail: maarten.vandenbossche@ua.ac.be.

VERBETERINGEN

In het Samenvattingenboek van het Voorjaarscongres (2009, Suppl. 1) is in het Overzicht van auteurs bij A. J. K. Hondius, A. Honig en R. H. Zijderhoudt ten onrechte het voetnootje vermeld over bespreking van commerciële producten of experimenteel gebruik van een product.

In het Ingezonden van dr. D. J. Vinkers, Reactie op 'Het verklaren van symptomen: lichaam-object en lichaam-subject' (2009, 270-271), staat vermeld dat de auteur arts in opleiding tot psychiater is; hij is echter reeds psychiater.