

De invloed van traumatische levenservaringen op het ontstaan van psychotische symptomen in patiënten met een bipolaire 1 stoornis

I.C.T. Hulswit, BSc (3269817)

Masterthesis Klinische en Gezondheidspsychologie 2011-2012

Instelling: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Onder begeleiding van Prof. Dr. L. Van Doornen & S. Verkooijen, MSc

Universiteit Utrecht

Faculteit Sociale Wetenschappen

Master Klinische en Gezondheidspsychologie



Universiteit Utrecht



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

BIPOLAR GENETICS



Inhoudsopgave

1. Summary	3
2. Inleiding	4
3. Methoden	8
<i>3.1 Participanten</i>	<i>8</i>
<i>3.2 Procedure</i>	<i>9</i>
<i>3.3 Meetinstrumenten</i>	<i>10</i>
<i>3.4 Statistiek</i>	<i>11</i>
4. Resultaten	13
5. Discussie	15
6. Nawoord	17
7. Referenties	18



1. Summary

Introduction Research done over the past decades has confirmed there to be a relationship between traumatic life events and the development of psychosis in psychiatric patients with schizophrenia. Based on research that has proved there to be symptomatological, epidemiological and genetic overlap between schizophrenia and bipolar 1 disorder (bp1) this research has investigated whether a relationship between traumatic life events and the development of psychosis could also be found for psychiatric patients with bp1. Furthermore, the possibility of a relationship between childhood trauma and the development of psychosis in patients with bipolar 1 disorder was investigated.

Methods Information of 100 probands with psychotic symptoms, 29 probands without psychotic symptoms, and 41 healthy controls was used. All participants were given 2 questionnaires (*LSC-r* (Wolfe, Kimmerling, Brown, Chrestman & Levin, 1996) and the Dutch version of *the CTQ* (Bernstein, Fink, Handelsman & Foote, 1994)). To determine whether the probands had experienced psychotic symptoms they were given *The CASH* (Andreasen, Flaum & Arndt, 1992). Non-parametric tests, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney, were used to analyse the hypotheses.

Results A significant difference was found between bp1 patients with psychotic symptoms and healthy controls and between bp1 patients without psychotic symptoms and healthy controls. No difference was found between bp1 with psychotic symptoms and bp1 without psychotic symptoms. Also, no significant difference was found between the number of childhood traumas experienced by healthy controls, bp1 patients with psychotic symptoms, and bp1 patients without psychotic symptoms.

Interpretation The results suggest that there may be no relationship between the number of stressful life events or the number of childhood traumas experienced and the development of the positive symptoms of psychosis.



2. Inleiding

In de afgelopen vijftig jaar is veel onderzoek gedaan naar de bipolaire stoornis. Deze stoornis wordt in de DSM-IV-tr ingedeeld in de categorie stemmingsstoornissen en komt bij ruim 1% van de Nederlandse populatie voor (Graaf, de., Have, ten. & Dorsselaer, van., 2010). Het betreft een stoornis met een chronisch karakter, waarbij de hoofdsymptomen bestaan uit manische en depressieve episoden die elkaar veelal afwisselen. Van Bipolaire 1 stoornis mag worden gesproken wanneer een patiënt tenminste 1 manische episode heeft doorgemaakt en deze de patiënt in het functioneren heeft beperkt (DSM-IV-TR, 2000). Meestal hebben patiënten echter meerdere manische en depressieve episodes meegemaakt. Naast de hoofdkenmerken is vaak sprake van co-morbide psychotische symptomen. Goodwin en Jamison (1990) vonden op basis van een review van 26 onderzoeken dat 58% van de patiënten met een bipolaire stoornis tenminste één psychotisch symptoom had doorgemaakt.

De psychotische symptomen die patiënten met bipolaire stoornis rapporteren, lijken over het algemeen sterk op de positieve symptomen (wanen en hallucinaties) die kenmerkend zijn voor de psychiatrische stoornis schizofrenie. In de afgelopen jaren is uitgebreid onderzoek gedaan naar de gelijkenissen tussen bipolaire stoornis en schizofrenie. Op symptomatisch niveau is gebleken dat de positieve psychotische symptomen van schizofrenie bij beide stoornissen voorkomen (Bramon & Sham, 2001).

Deze constatering wordt verder ondersteund door onderzoek naar de epidemiologische overeenkomsten van bipolaire stoornis en schizofrenie. Zo zijn beide stoornissen chronische aandoeningen met een prevalentie van 1% ongeacht cultuurverschillen en openbaren beide stoornissen zich rond het 15^{de} -25^{ste} levensjaar. Daarnaast komen de stoornissen zelden voor het eerst tot uiting na het 50^{ste} levensjaar. Ook kennen beide stoornissen een verhoogd risico op suïcide en worden mannen en vrouwen in gelijke mate getroffen (Berrettini, 2003; Graaf, de., Have, ten. & Dorsselaer, van., 2010; Maier, Zobel en Wagner, 2006; Nurnberger & Berrettini, 1998).

Naast onderzoek naar de symptomatische en epidemiologische overeenkomsten wordt steeds meer onderzoek gedaan naar genetische overeenkomsten tussen bipolaire stoornis en schizofrenie. Zo vonden Lichtenstein, Yip, Björk, Pawitan e.a. (2009) in hun



onderzoek bij Zweedse families dat eerstegraads familieleden van mensen met schizofrenie een verhoogd risico vertoonden op het ontwikkelen van bipolaire stoornis. Tegelijkertijd vonden zij dat het risico op het ontwikkelen van een bipolaire stoornis voor mensen met een familielid met schizofrenie significant hoger was. Ook constateerden zij dat geadopteerde kinderen bij wie één van de biologische ouders één van beide stoornissen vertoonde een significant verhoogd risico had op het ontwikkelen van de andere stoornis. Daarnaast vonden Valles, Os, van., Guillamat, Gutiérrez e.a. (2000) dat schizofrenie vaker voorkwam bij familieleden van patiënten met een bipolaire stoornis. Hoewel deze resultaten suggereren dat er sprake kan zijn van één of meer overeenkomende genetische factoren bij schizofrenie en bipolaire stoornis mag de mogelijke invloed van omgevingsfactoren niet worden uitgesloten.

De genetische overeenkomsten die op basis van de hierboven beschreven familiestudies worden verwacht, werden bevestigd door de tweelingstudie van Cardno, Rijdsdijk, Sham, Murray e.a.(2002). Zij onderzochten of er sprake was van gedeelde genetische risico's op de ontwikkeling van schizoaffectiviteit, schizofrenie en manie bij monozygotische en dizygotische tweelingen. Zij vonden dat bij een monozygotische tweeling van wie de één aan schizofrenie leed, de ander een verhoogde kans had op het ontwikkelen van een manie. Omgekeerd vonden zij dat bij monozygotische tweelingen bij wie de één aan manie leed, de ander een verhoogde kans vertoonde op het ontwikkelen van schizofrenie. De correlaties binnen de paren waren twee keer zo groot voor de monozygotische tweelingen (r tussen 0.51 en 0.85) als voor de dizygotische tweelingen (r tussen 0.12 en 0.46). Op basis van deze resultaten suggereren zij het bestaan van een gedeelde genetische risicofactor voor schizoaffectiviteit, schizofrenie en manie. Daarnaast vonden Bramon & Sham (2001) in een uitgebreid reviewartikel op basis van familie- en tweelingstudies dat *“a partial overlap exists in the familial liability to schizophrenia and bipolar disorder”*.

Op basis van deze onderzoeken werd de vraag geformuleerd of er mogelijk specifieke genen bestaan die voor beide stoornissen coderen. Deze vraag vormde het onderwerp van twee belangrijke studies door Craddock, O'Donovan en Owen (2005) en Craddock, O'Donovan & Owen (2006). Zij vonden dat meerdere genen mogelijk voor zowel schizofrenie als bipolaire stoornis coderen. De twee belangrijkste specifieke genen die zij vonden, waren



de G72(DAOA)/G30 en de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Ook onderzoek van Chumakov, Blumenfeld, Guerassimenko, Cavarec e.a.(2002) en Hattori, Liu, Badner, Bonner e.a. (2003) ondersteunde de rol van het gen G72(DAOA)/G30. Uit onderzoek van Rosa, Cuesta, Martinezf-Larrea, Zarzuela e.a.(2004) en Neves-Pereira, Mundo, Muglia, King e.a.(2002) bleek ook dat het gen BDNF mogelijke een belangrijke rol speelt bij zowel schizofrenie als bij bipolaire stoornis. Daarnaast vond Berrettini(2000) vier verschillende genetische gebieden die overlappen bij schizofrenie en bipolaire stoornis. Hij stelde dat dit een sterke aanwijzing lijkt dat er gedeelde genetische risico's bestaan voor het ontwikkelen van schizofrenie en bipolaire stoornis.

Niet alleen aan de rol van de genen is in de afgelopen jaren veel aandacht besteed. Ook de rol van omgevingsfactoren op de ontwikkeling van een psychose is uitgebreid onderzocht. Zo bleek uit verschillende studies dat er een relatie bestaat tussen traumatische levenservaringen en het ontstaan van psychoses. Bebbington, Bhugra, Brugha, Singleton e.a.(2004) stelden vast dat patiënten met psychoses vaker traumatische gebeurtenissen hadden ervaren dan mensen zonder een psychose. Daarnaast vonden Elhai, Frueh, Gold, Gold e.a.(2000) dat mensen die een traumatische gebeurtenis hadden meegemaakt in hun leven hoger scoorden op de "schizofrenie" schaal van de MMPI. Read, Os, van, Morrison & Ross (2005) beschreven in hun reviewartikel het onderzoek van Read, Mosher en Bentall (2004) waaruit bleek dat mensen die in het verleden misbruikt waren hoger scoorden op de "schizofrenie" en "paranoia" schaal van de MMPI dan mensen die niet misbruikt waren. Ook scoorden zij hoger op de "psychose" schaal van de Symptom Checklist 90-revised. Uit onderzoek van Spence, Mulholland, Lynch, McHugh e.a.(2006) en van Bebbington e.a. (2004) bleek dat mensen die psychotische kenmerken vertoonden vaker een traumatische jeugdervaring hadden meegemaakt. Janssen, Krabbendam, Bak, Hanssen e.a.(2004) vonden bovendien dat mensen die een traumatische ervaring in de jeugd rapporteerden een verhoogd risico hadden om positieve psychotische symptomen te ontwikkelen. Ross, Anderson & Clark (1994) stelden vast dat patiënten die in de kindertijd mishandeld of misbruikt waren significant meer positieve psychotische symptomen vertoonden. Er lijkt dus een relatie te bestaan tussen traumatische levenservaringen en het ontstaan van psychoses.



In het huidige onderzoek zal gebruik worden gemaakt van de in dit artikel beschreven aanwijzingen voor de relatie tussen trauma en psychose en de overlap tussen schizofrenie en bipolaire stoornis. Het doel is te bepalen of ook een verband kan worden gevonden tussen ervaren trauma's en het ontwikkelen van psychotische symptomen in bipolaire 1 stoornis. Een vraag die dit onderzoek zal trachten te beantwoorden is: *Hebben bipolaire 1 patiënten met psychotische kenmerken vaker stressvolle levensgebeurtenissen ervaren dan bipolaire 1 patiënten zonder psychotische kenmerken of gezonde controles?* Eveneens zal dit onderzoek trachten antwoord te geven op de vraag: *Rapporteren bipolaire 1 patiënten met psychotische kenmerken ook specifiek meer traumatische jeugdervaringen dan patiënten zonder psychotische kenmerken of gezonde controles?*



3. Methoden

3.1 Participanten

Het onderzoek is uitgevoerd als deelstudie van een groter onderzoek naar de genetica van de bipolaire stoornis uitgevoerd door het Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Volwassen Psychiatrie. De hoofdstudie is een 5-jarig onderzoek naar de genetische factoren van bipolaire 1 stoornis met als doelstelling binnen deze periode 2500 patiënten, 2500 familieleden en 400 controles te onderzoeken. Het huidige onderzoek werd uitgevoerd onder een klinische patiëntenpopulatie met bipolaire 1 stoornis en een controlegroep die deelnamen aan deze hoofdstudie. Alle patiënten en controles voldeden aan de voorwaarden van de hoofdstudie, namelijk dat zij in het bezit waren van de Nederlandse nationaliteit en dat tenminste 3 grootouders de Nederlandse nationaliteit hadden en dat zij tenminste 18 jaar oud waren ten tijde van deelname. Alle participanten die in de deelstudie zijn meegenomen hebben deelgenomen aan de hoofdstudie in de periode van juni tot en met december 2011.

In het huidige onderzoek zijn de gegevens van in totaal 170 participanten meegenomen (zie *Tabel 1*) met een gemiddeld opleidingsniveau van VWO.

Tabel 1: Participantgegevens

	Man	Vrouw	Totaal	Leeftijd					Opleidingsniveau	
	(n)	(n)	(n)	M	sd.	Range	Min	Max	M	sd.
Groep 1: BP1 Wel psychotisch	43	57	100	45,77	12,46	61	28	79	5,42	1,53
Groep 2: BP1 Niet psychotisch	9	20	29	47,79	11,75	46	22	68	5,55	1,62
Groep 3: Controles	17	24	41	39,12	16,59	54	19	73	5,05	1,87
Totaal	69	101	170	44,51	13,74	61	18	79	5,35*	1,63

* 5= VWO-niveau

Alle participanten zijn geworven via behandelaren, zorginstellingen, op bijeenkomsten van de VMDB (Vereniging voor Manisch-Depressieven en Betrokkenen) en via apotheken (patiënten die Lithium kregen voorgeschreven). De patiënten zijn door het

onderzoeksteam Bipolar Genetics van het Universitair Medisch Centrum Utrecht telefonisch benaderd om deel te nemen aan het onderzoek.

3.2 Procedure

Het onderzoek van de hoofdstudie bestond uit twee onderdelen: een internetvragenlijst en een psychiatrisch interview. De internetvragenlijst betrof een zelfinvullijst bestaande uit de volgende onderdelen: medische vragenlijsten (Fagerstrom, Cannabis Use Inventory, Migraine lijsten); Sociaal economische status vragenlijst; LSC-R (Life Stressor Checklist-Revised); CTQ (Childhood Trauma Questionnaire, JTV jeugd trauma vragenlijst; APL (Alledaagse Problemen Lijst); SCL-90 (Symptoms Checklist-90); SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire); CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences); NEO-FFI (Neuroticism-Extraversion-Openness Five Factor Inventory); STAI (State-Trait Anxiety Inventory); PDI (Peters Delusions Inventory); Medische consumptie + parental age en de BMQ (Beliefs About Medicines Questionnaire). Het invullen van deze lijsten duurde ongeveer 1,5 uur en vond plaats in de thuissituatie. Daarnaast werd de patiënt uitgenodigd om naar het UMC Utrecht te komen. Tijdens dit bezoek, dat ongeveer 3 uur in beslag nam, werden het psychiatrisch interview, enkele neuropsychologische taken en 6 buizen bloed afgenomen. De vragenlijsten die als onderdeel van het psychiatrisch interview werden afgenomen waren de BPQ-NL deel B; ASMR-NL; IDS-Self Rating; de SCID 1; de CASH; de CIDI; de QBP en de PED. De neuropsychologische taken die werden afgenomen waren subtaken van de WAIS III: Blokken, Symbool Substitutie, Rekenen en Informatie. Ter bepaling van het premorbide IQ werd ook de NLV afgenomen.

Het psychiatrisch interview en de neuropsychologische vragenlijsten werden afgenomen in een kamer met een tafel waarbij de patiënt tegenover de testleider plaatsnam. Na afname van het bloed en een korte introductie werden de screeningslijsten BPQ-NL deel B, ASMR-NL en IDS-Self Rating afgenomen ter controle van de huidige stemming van de patiënt, daar deze op het moment van afname idealiter euthym was. Na ongeveer 1,5 uur werd een korte pauze ingelast van ongeveer 30 minuten waarna het laatste gedeelte werd afgenomen.



Ter vergoeding ontvingen patiënten cadeaubonnen ter waarde van 45 euro en reiskostenvergoeding.

3.3 Meetinstrumenten

Bij de huidige deelstudie is gebruik gemaakt van de volgende meetinstrumenten: de Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH), de Jeugd Trauma Vragenlijst (JTV) en de Life Stressor Checklist-revised (LSC-r).

De CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History)

Voor dit onderzoek werden Sectie 6 en 7 van de CASH gebruikt. Sectie 6 vraagt naar de verschillende soorten wanen en sectie 7 vraagt naar de verschillende soorten hallucinaties die een patiënt in zijn of haar leven heeft doorgemaakt. Met behulp van dit instrument werd bepaald of een patiënt wel of niet ooit één of meer psychotische kenmerken heeft vertoond in zijn of haar leven. (Andreasen, Flaum & Arndt, 1992). Patiënten die geen psychotische kenmerken rapporteerden werden in de “niet psychotische” groep geplaatst. Patiënten die één of meer psychotische kenmerken rapporteerden werden in de groep “wel psychotisch” geplaatst.

De JTV (Jeugd Trauma Vragenlijst)

De Jeugd Trauma Vragenlijst is de Nederlandstalige bewerking van de Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein, Fink, Handelsman & Foote, 1994) en werd in dit onderzoek gebruikt om vast te stellen of een patiënt een jeugdtrauma heeft meegemaakt. De lijst bestaat uit 28 items die vragen naar gebeurtenissen uit de kindertijd. Elke vraag wordt beantwoord middels een 5-punts Likertschaal (1 nooit waar, 2 zelden waar, 3 soms, 4 vaak waar, 5 altijd waar). Het betreft 25 klinische items en 3 validiteititems. In het huidige onderzoek zijn de 3 validiteititems weggelaten. Uit onderzoek van Bernstein, Stein, Newcomb, Walker e.a. (2003) blijkt dat de lijst ook zonder deze 3 items een betrouwbare en valide maat blijft om jeugdtrauma's te meten in een klinische populatie.

De 25 items zijn onderverdeeld in 5 categorieën (Emotioneel misbruik, Fysiek misbruik, Seksueel misbruik, Fysieke verwaarlozing, Emotionele verwaarlozing). Voor elke subschaal bestaat een cut off score. Voor emotioneel misbruik lag de cut off score op 12,



voor fysiek misbruik op 9, voor seksueel misbruik op 7, voor fysieke verwaarlozing lag de cut off score op 9 en voor emotionele verwaarlozing lag de cut off op 14.

De LSC-r (Life Stressor Checklist- revised)

De LSC-r is een meetinstrument dat middels zelfrapportage een beeld geeft van de traumatische of stressvolle levensgebeurtenissen die de patiënt heeft meegemaakt en de impact van deze gebeurtenissen op de patiënt (Wolfe, Kimmerling, Brown, Chrestman e.a., 1996). De vragenlijst bestond uit 30 hoofdvragen, over verschillende gebeurtenissen die de participant mogelijk heeft meegemaakt (vb. natuurrampen, seksueel misbruik of moord). De vragenlijst is zo ingedeeld dat men steeds de vraag kreeg of men ooit zoiets heeft meegemaakt. Hierop kon men met ja of nee antwoorden. Vervolgens werd, wanneer men ja antwoordde, gevraagd naar de leeftijd tijdens en aan het einde van de gebeurtenis, of zij het gevoel hadden gevaar te lopen en of zij gevoelens van hulpeloosheid hadden ervaren. Tot slot werd de participant gevraagd op een 5-punts Likertschaal (1=niet t/m 5=heel erg) aan te geven in hoeverre het trauma hen in het afgelopen jaar heeft beïnvloed.

4.4 Statistische analyses

Bij de verwerking en analyse van de resultaten is gebruik gemaakt van IBM SPSS Statistics 19.0 (Statistical Package for Social Sciences).

Ter beantwoording van de eerste hypothese zijn een Kruskal-Wallis en 3 paarsgewijze Mann-Whitney tests uitgevoerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van de kopvragen van de LSC-r met uitzondering van de vraag over abortus daar deze alleen door vrouwen kon worden beantwoord. De gegevens van de 25 kopvragen per participant bij elkaar opgeteld om tot een totaalscore op interval niveau te komen waarbij een minimum score van 25 en een maximum score van 125 kon worden behaald. Deze *totaalscore op de LSC-R* was de afhankelijke variabele en de variabele *Groep* (wel psychotisch, niet psychotisch, controle) was de onafhankelijke variabele. De variabele *Groep* is gemeten met behulp van de CASH. Patiënten werden tot de groep *wel psychotisch* gerekend wanneer zij tenminste 1 psychotisch symptoom in het verleden rapporteerden. Voordat de statistische analyse werd uitgevoerd werd eerst getest of er sprake was van een normale verdeling.



Voor de tweede hypothese is wederom gebruik gemaakt van een Kruskal-Wallis en 3 paarsgewijze Mann-Whitney tests waarbij de variabele *Groep* als onafhankelijke variabele is gebruikt. De afhankelijke variabele was hier de *totaal score op de JTV*. Om deze te berekenen zijn eerst de scores op de 5 subschalen (Fysieke verwaarlozing, Emotionele verwaarlozing, Fysiek misbruik, Emotioneel misbruik & Seksueel misbruik) berekend. Vervolgens is de totaalscore berekend door per patiënt de subschalen waarop de patiënt boven cut off (Bernstein, Fink, Handelsman & Foote, 1994) scoort bij elkaar op te tellen. De minimum totaalscore die op de JTV kon worden behaald was 0 en de maximum score was 5. Net als bij de toetsing van de eerste hypothese werd voorafgaand aan het uitvoeren van de analyse getoetst of de gegevens normaal verdeeld waren.



4. Resultaten

Tabel 2: Verdeling van de scores op de LSC-R en JTV, N=170

	M	sd.	Min.	Max.
Range				
Aantal psychotische symptomen (N=100)	3	2,28	0	12
12				

Tabel 3: Verdeling van de scores op de LSC-R en JTV, N=170

		M	sd.	Min.	Max.	Range
Score LSC-r	BP1 + wel psychotisch (n=100)	5,84	3,08	0	13	13
	BP1 + niet psychotisch (N=29)	5,34	2,99	0	14	14
	Controle (N=41)	3,19	2,53	0	9	9
	Totaal (N=170)	5,12	3,13	0	14	14
Score JTV	BP1 + wel psychotisch (N=100)	0,78	1,09	0	5	5
	BP1 + niet psychotisch (N=29)	0,79	1,15	0	4	4
	Controle (N=41)	0,68	1,04	0	4	4
	Totaal (N=170)	0,76	1,08	0	5	5

Om de eerste hypothese: “Bipolaire 1 patiënten met psychotische kenmerken hebben meer stressvolle levenservaringen meegemaakt dan bipolaire 1 patiënten zonder psychotische kenmerken en dan controles” te kunnen toetsen werd allereerst gecontroleerd of er sprake was van een normaalverdeling binnen de groepen. Uit de Kolmogorov-Smirnov test of normality bleek dat de groepen Wel psychotisch $D(100)= 0,002$, $p < 0,05$, Niet psychotisch $D(29)= 0,003$, $P < 0,05$ en Controle $D(41)= 0,000$, $P < 0,05$ niet normaal verdeeld waren op de variabele *totaal aantal stressvolle levenservaringen* en dat op basis van deze gegevens geen parametrische test mocht worden uitgevoerd. Vervolgens werd de Kruskal-Wallis test uitgevoerd. Hieruit bleek dat er tussen de drie groepen een significant verschil bestond in het aantal traumatische levenservaringen ($H(2)= 21,92$, $0,000 < 0,05$). Om vast te stellen tussen welke specifieke groepen significante verschillen bestonden werden 3 Paarsgewijze

Mann-Whitney tests uitgevoerd. Om voor Type 1 fouten te corrigeren werd gebruik gemaakt van de Bonferroni correctie ($P < ,0167$). Uit de analyses bleek dat *Wel psychotische patiënten* significant meer stressvolle levenservaringen hadden meegemaakt dan *Controles* ($U = 1038,5$, $r = -0,39$) en dat *Niet psychotische patiënten* ook significant meer stressvolle levenservaringen hadden meegemaakt dan *Controles* ($U = 340$, $r = -0,37$). Er bleek geen significant verschil te bestaan tussen de groepen *Wel psychotisch* en *Niet psychotisch* ($U = 1329$, $r = -0,06$).

Vervolgens werd getest of bipolaire 1 patiënten met psychotische kenmerken meer jeugdtrauma's hadden meegemaakt dan bipolaire 1 patiënten zonder psychotische kenmerken en dan controles. Ook bij deze hypothese werd gecontroleerd of de verdeling binnen de groepen normaal was. Uit de Kolmogorov-Smirnov test of normality bleek dat de groepen *Wel psychotisch* $D(100) = 0,000$, $p < 0,05$, *Niet psychotisch* $D(29) = 0,000$, $P < 0,05$ en *Controle* $D(41) = 0,000$, $P < 0,05$ niet normaal verdeeld waren op de variabele "totaal aantal ervaren jeugdtrauma's" en dat op basis van deze gegevens geen parametrische test mocht worden uitgevoerd. Vervolgens werd de Kruskal-Wallis test uitgevoerd ($H(2) = 0.319$, $0,853 > 0,05$). Op basis van deze uitkomsten kon worden geconcludeerd dat er geen significante verschillen tussen de drie groepen bestonden met betrekking tot het aantal ervaren jeugdtrauma's.

Op basis van deze gegevens kon worden geconcludeerd dat het ervaren aantal stressvolle levenservaringen een significant verschil opleverde tussen bipolaire 1 patiënten enerzijds en controles anderzijds. Er trad geen significant verschil op bij de vergelijking tussen bipolaire 1 patiënten met psychotische symptomen enerzijds en bipolaire 1 patiënten zonder psychotische symptomen anderzijds. Daarnaast werden tussen de drie groepen geen significante verschillen gevonden ten aanzien van het aantal gerapporteerde jeugdtrauma's.

5. Discussie

Op basis van het huidige onderzoek mag worden geconcludeerd dat er geen bevestiging is gevonden voor het verwachte verschil in aantal traumatische ervaringen tussen bipolaire 1 patiënten met en bipolaire 1 patiënten zonder psychotische klachten. Wel werd een significant verschil gevonden in het aantal ervaren trauma's tussen gezonde controles en patiënten met een bipolaire 1 stoornis. Er werden geen significante verschillen gevonden in het aantal jeugdtrauma's tussen de drie groepen.

Mogelijk zijn de geringe verschillen tussen de beide patiëntengroepen te verklaren uit het feit dat de indeling "wel psychotisch" "niet psychotisch" niet onderscheidend genoeg blijkt te zijn (zie tabel 2). Wanneer in de groep "wel psychotisch" alleen mensen zitten met bijvoorbeeld minstens vijf psychoses worden mogelijk wel duidelijke verschillen gevonden.

Een tweede verklaring zou kunnen zijn dat in dit onderzoek in verhouding tot onderzoeken die wel duidelijke verschillen vonden slechts een kleine steekproef is gebruikt. Zo deden Spaauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen e.a.(2006) bijvoorbeeld onderzoek onder 2524 participanten.

Een andere reden voor het niet constateren van verschillen is dat in het huidige onderzoek niet is gekeken naar de ernst van de psychoses. Uit onderzoek van Spaauwen e.a.(2006) bleek dat zelfgerapporteerde trauma's geassocieerd waren met ernstiger psychotische klachten. Mogelijk worden wel duidelijke verschillen gevonden wanneer in vervolgonderzoek ook de ernst van de psychotische klachten wordt meegenomen.

Een mogelijke verklaring voor het feit dat wel een duidelijk verschil wordt gevonden in het aantal traumatische levenservaringen tussen de controles en beide patiëntengroepen is, dat patiënten met psychiatrische stoornissen over het algemeen meer trauma's rapporteren dan gezonde controles (Faravelli, Catena, Scarpato & Ricca, 2007). Het lijkt er dan ook op dat de kans op een bipolaire stoornis groter is na een trauma, maar dat een trauma niet bepaalt of er ook psychotische verschijnselen optreden.

Het feit dat participanten gemiddeld minder dan één jeugdtrauma rapporteerden (zie tabel 3) verklaart misschien de geringe verschillen in het aantal jeugdtrauma's tussen de drie groepen.

Ook is in dit onderzoek in verhouding tot onderzoeken die wel significante resultaten vonden een zeer kleine steekproef gebruikt. Zo deden Janssen e.a.(2004) onderzoek onder 4045 participanten en maakten Bebbington e.a.(2004) gebruik van 8580 participanten. Het huidige onderzoek heeft de negatieve psychotische symptomen buiten beschouwing gelaten en alleen gekeken naar de ontwikkeling van positieve symptomen, aangezien de negatieve symptomen van psychose bij bipolaire stoornis weinig lijken voor te komen(DSM-IV-tr, 2000). In de onderzoeken van Bebbington e.a.(2004) en Spence e.a.(2006), onder patiënten met respectievelijk psychoses en schizofrenie, is geen onderscheid gemaakt tussen positieve en negatieve psychotische symptomen. Dit verklaart misschien dat daar wel significante verschillen zijn gevonden en in het huidige onderzoek niet.

Uit onderzoek van IJzendoorn, van, Prinzie, Euser, Groeneveld e.a.(2007) bleek dat kindermishandeling ruim zeven maal zo vaak voorkwam als het landelijk gemiddelde bij kinderen met zeer laag opgeleide ouders. Daarnaast vonden zij dat kindermishandeling drieënhalf maal zo vaak voorkwam bij mensen met een allochtone achtergrond als bij mensen met een autochtone achtergrond. Aangezien de deelnemers aan dit onderzoek tenminste drie grootouders met de Nederlandse nationaliteit hadden en hun opleidingsniveau gemiddeld vrij hoog (VWO) was, zou dit een andere verklaring kunnen bieden voor de gevonden, geringe verschillen.

Concluderend kan worden gesteld, dat er geen relatie lijkt te bestaan tussen het aantal gerapporteerde stressvolle levenservaringen en het ontwikkelen van positieve psychotische klachten. Ook is er geen verband gebleken tussen het aantal gerapporteerde jeugdtrauma's en het ontwikkelen van positieve psychotische klachten. De resultaten van het onderzoek zijn echter waarschijnlijk mede beïnvloed door factoren van methodologische aard. Meer onderzoek is nodig om te achterhalen of stressvolle levenservaringen wel negatieve psychotische klachten veroorzaken.

6. Dankwoord

Dit is een empirische studie naar de invloed van traumatische levenservaringen op het ontstaan psychotische symptomen bij patiënten met bipolaire 1 stoornis. Het huidige onderzoek en onderwerp zijn fascinerend, aangezien deze specifieke relatie nog niet eerder is onderzocht.

Aangezien dit onderzoek is uitgevoerd als onderdeel van een grotere en uitgebreidere studie naar de genen van de bipolaire 1 stoornis is nauw samengewerkt met onderzoekers van de hoofdstudie. Graag wil ik Annabel Vreeker en Lucija Abramovic van het onderzoek Bipolar Genetics aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht bedanken voor de prettige samenwerking. Grote dank gaat uit naar mijn begeleidster van het onderzoek Bipolar Genetics aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht Sanne Verkooijen. Tot slot gaat mijn dank uit naar mijn begeleider van de Universiteit Utrecht, dhr. Prof. Dr. Lorenz van Doornen.



7. Referenties

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., Text Revision). Amersfoort: Drukkerij Wilco.
- Andreasen, N.C., Flaum, M. & Arndt, S. (1992). The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *General Psychiatry*. Vol. 49, 615–623.
- Bramon, E. & Sham, P. (2001). The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Current Psychiatry Reports*. 3, 332– 337.
- Bebbington, P.E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G. & Meltzer, H. (2004). from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity Psychosis, victimisation and childhood disadvantage : Evidence. *British Journal of Psychiatry*. Vol. 185, 220-226.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., & Foote, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*. Vol. 151, 1132-1136.
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D. & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*. Vol. 27, 169–190
- Berrettini, W. H.(2000). Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biological Psychiatry*. Vol. 48, 532-538.
- Berrettini, W. (2003). Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*. 123C, 1, 1552-4876.
- Cardno, A.G., Rijdsdijk, F.V., Sham, P.C., Murray, R.M. & McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 159, 539–545.
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L.,Palicio, M., Abderrahim, H., Bougueleret, L., Barry, C., Tanaka, H., La Rosa, P., Puech, A., Tahri, N., Cohen Akenine, A.,Delabrosse, S., Lissarrague, S., Picard, F.P., Maurice, K., Essioux, L., Millasseau, P., Grel, P., Debailleul, V., Simon, A.M., Caterina, D., Dufaure, I.,



- Malekzadeh, K., Belova, M., Luan, J.J., Bouillot, M., Sambucy, J.L., Primas, G., Saumier, M., Boubkiri, N., Martin-Saumier, S., Nasroune, M., Peixoto, H., Delaye, A., Pinchot, V., Bastucci, M., Guillou, S., Chevillon, M., Sainz-Fuertes, R., Meguenni, S., Aurich-Costa, J., Cherif, D., Gimalac, A., Van Duijn, C., Gauvreau, D., Ouellette, G., Fortier, I., Raelson, J., Sherbatich, T., Riazanskaia, N., Rogaev, E., Raeymaekers, P., Aerssens, J., Konings, F., Luyten, W., Macciardi, F., Sham, P.C., Straub, R.E., Weinberger, D.R., Cohen, N., Cohen, D., Ouelette, G. & Realson, J. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 99, 21, 13675–13680.
- Craddock, N., O'Donovan, M.C. & Owen, M.J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*. Vol. 42, 193-204.
- Craddock, N., O'Donovan, M.C. & Owen, M.J. (2006). Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*. Vol. 32, 1, 916.
- Elhai, J., Frueh, C., Gold, P., Gold, S. & Hamner, M. (2000). Clinical presentations of posttraumatic stress disorder across trauma populations. *Journal of Nervous and Mental Disease*. Vol. 188, 708-713.
- Faravelli, C., Catena, M., Scarpato, A. & Ricca, V.(2007). Epidemiology of Life Events: Life Events and Psychiatric Disorders in the Sesto Fiorentino Study. *Psychotherapy & Psychosomatics*. 76, 361–368.
- Graaf, R. de, Have, M. ten, & Dorselaer, S. van. (2010). *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking*. Utrecht: Trimbos Instituut.
- Goodwin, F.K. & Jamison, K.R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York, New York: Oxford University Press.

- Hattori, E., Liu, C., Badner, J.A., Bonner, T.I., Christian, S.L., Maheshwari, M., Detera-Wadleigh, S.D., Gibbs, R.A. & Gershon, E.S. (2003). Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *American Journal of Human Genetics*. Vol. 72, 1131– 1140.
- IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows, Rel. augustus 2010. Chicago: SPSS Inc.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., De Graaf, R. & Os, van, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Vol. 109, 38-45.
- Lichtenstein, P., Yip, B.H, Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., & Hultman, C.M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The lancet*. Vol. 373.
- Maier, W., Zobel, A. & Wagner, M. (2006). Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Current Opinion Psychiatry*. Vol. 19, 165–170.
- Murray, R.M., Sham, P., Os, J. van, Zanelli, J., Cannon, M. & McDonald, C. (2004). *A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder*. *Schizophrenia Research*. Vol. 71, 2-3, 405-416.
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F. & Kennedy, J.L. (2002). The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics*. Vol. 71, 651– 655.
- Nurnberger, J.L. & Berrettini, W.H. (1998). *Psychiatric Genetics*. London: Chapman and Hall
- Read, J., Mosher, L. & Bentall, R.(2004). *Models of madness: psychological, social and biological approaches to schizophrenia*. Hove, UK: Brunner-Routledge, 223–252 in
- Read, J., Os, J. van, Morrison, A.P. & Ross, C.A.(2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 112, 330–350.
- Rosa, A., Cuesta, J., Martinezf-Larrea, A., Zarzuela, A., Serrano, F. & Fananas, I. (2004). Study of the association between BDNF VAL66MET polymorphism with psychosis and neurocognitive prefrontal functions. *Schizophrenia Research*. 67S, 60.



- Ross, C., Anderson, G. & Clark, P. (1994). Childhood abuse and positive symptoms of schizophrenia. *Hospital & Community Psychiatry Journal*. Vol. 45, 489-491.
- Spaauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H. & Os, J. van.(2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry*. 188, 527-533.
- Spence, W., Mulholland, C., Lynch, G., McHugh, S., Dempster, M. & Shannon, C. (2006). Rates of childhood trauma in a sample of patients with schizophrenia as compared with a sample of patients with non-psychotic psychiatric diagnosis. *Journal of Trauma & Dissociation*. Vol. 7, 3, 7-22.
- Valles, V., Os, J., van, Guillamat, R., Gutiérrez, B., Campillo, M., Gento, P. & Fañanas, L. (2000). Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophrenia Research*. Vol. 42, 2, 83-90.
- Vocht, A. de (2011). *Basishandboek SPSS 19, IBM SPSS Statistics 19*. Utrecht: Bijleveld Press.
- Wolfe, J., Kimmerling, R., Brown, P.J., Chrestman, K.R. & Levin, K. (1996). The Life Stressor Checklist-Revised. *Instrumentation in Stress Trauma and Adaptation*.
- IJzendoorn, M.H. van, Prinzie, P., Euser, E. M., Groeneveld, M.G., Brilleslijper-Kater, S.N., Noort-van der Linden, A.M.T. van, Bakermans-Kranenburg, M.J., Juffer, F., Mesman, J., Klein Velderman, M. & San Martin Beuk, M.(2007). *Kindermishandeling in Nederland Anno 2005: De Nationale Prevalentiestudie Mishandeling van Kinderen en Jeugdigen (NPM-2005)*. Leiden: Cashmir Publishers.



