

De relatie tussen de manisch-depressieve stoornis en multiple sclerose

Een literatuuroverzicht

W.P.A. VAN ROOIJ, E.M. VAN GENT

ACHTERGROND De manisch-depressieve (bipolaire) stoornis (MDS) zou vaker voorkomen bij patiënten met multiple sclerose (MS) dan bij de algemene bevolking.

DOEL Nagaan (1) of er een epidemiologische samenhang is tussen MDS en MS; (2) welke verklaringsmodellen voor deze samenhang zijn beschreven; en (3) wat de implicaties hiervan zijn voor de behandeling.

METHODE Systematisch literatuuronderzoek werd verricht naar literatuur tot 2002 met behulp van Medline en Embase, met als trefwoorden multiple sclerosis, manic-depressive illness, mania en bipolar disorder. Er werden relevante artikelen gevonden uit de periode 1887 tot en met 2000.

RESULTATEN Eenendertig onderzoeken werden gevonden (92 MS-patiënten met MDS). Meestal ging het om gevalbeschrijvingen. Een prevalentie van 2-30% van MDS bij MS werd beschreven. Neuropathologische, psychoneuro-immunologische, psychoneuro-endocriene, genetische, circadiane, psychologische hypothesen en MS-medicatiehypothesen zijn geformuleerd om de samenhang te verklaren.

CONCLUSIES Een epidemiologisch verband tussen MS en MDS lijkt evident. De aard van de samenhang is nog niet duidelijk. Dat de pathofysiologie van beide ziektebeelden nog niet is opgehelderd, speelt hierbij een belangrijke rol, maar ook MDS-definitieproblemen, de selectie van de onderzoekspopulaties en de beperkte prevalentie van de gecombineerde diagnose. Stemmingsstoornisepisodes bij MS reageren even goed op gangbare medicamenteuze behandelingen als bij 'primaire' MDS.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 2, 75-86]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, manisch-depressieve stoornis, multiple sclerose, overzichtsartikel

Multiple sclerose (MS) wordt al langer in verband gebracht met een groot aantal neuropsychiatrische symptomen, zoals stemmingsstoornissen, cognitieve achteruitgang en persoonlijkheidsveranderingen (Charcot 1887; Cottrell & Wilson 1926; Surridge 1969). MS is een progressieve ziekte, gekenmerkt door remissies en exacerbaties en

door multifocale laesies in de witte stof van het centraal zenuwstelsel (CZS) (Garfield 1985). MS wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, waarbij talrijke pro-inflammatoire cytokines zijn betrokken (Smith & Darlington 1999) en waarbij erfelijke factoren een rol spelen. MS is de meest frequent voorkomende aandoening van

het CZS bij jongvolwassenen (0,8 tot 1% van de bevolking).

Stemmingsstoornissen spelen bij ongeveer 40% van de MS-patiënten een rol (Ron & Logsdail 1989). De manisch-depressieve (ofwel bipolaire) stoornis (MDS) zou relatief vaker voorkomen bij patiënten met MS (Minden & Schiffer 1990). Deze dient onderscheiden te worden van de eveneens bij MS beschreven euforie, de niet-affectieve psychose en het pathologisch lachen en huilen. Hieraan lijken andere mechanismen ten grondslag te liggen (Feinstein 1999). De prevalentie van de bipolaire-I- en bipolaire-II-stoornis is respectievelijk 0,8 en 0,5% (Bebbington & Ramana 1995) en erfelijke factoren spelen een rol.

Op grond van de beschrijving van het ziektebeeld MS, springt de fenomenologische overeenkomst met MDS direct in het oog: exacerbaties, remissies en over het algemeen een chronisch beloop (Garfield 1985). Op cellulair niveau is bij MS sprake van episodische fluctuaties in immuniteit, wat Horrobin & Lieb (1981) ertoe bracht MS 'de manische depressie' van het immuunsysteem te noemen.

De vraagstellingen van het in dit artikel beschreven onderzoek zijn de volgende. Is er een epidemiologische samenhang tussen MS en MDS? Zijn er verklaringen modellen voor deze samenhang beschreven in de literatuur? Wat zijn hiervan de implicaties voor de behandeling van patiënten met zowel MS als MDS?

METHODE

Op grond van de geformuleerde vragen werd systematisch de literatuur tot 2002 onderzocht met behulp van de databases Medline en EMBASE. Als trefwoorden werden *multiple sclerosis*, *manic-depressive illness*, *mania* en *bipolar disorder* gebruikt. Via kruisreferenties werd gerelateerde literatuur gevonden. Relevante artikelen waren afkomstig uit de periode tussen 1887 en 2000.

De resultaten van het literatuuronderzoek zijn hieronder weergegeven. Achtereenvolgens worden epidemiologische gegevens en verklaren-

de hypothesen besproken, waarna in de discussie de kwaliteit van de gevonden onderzoeken en de klinische toepasbaarheid aan de orde komen.

RESULTATEN

Epidemiologie In de literatuur zijn 5 onderzoeken beschreven waarin de prevalentie van MDS bij MS-patiënten is onderzocht (Joffe e.a. 1987a; Pine e.a. 1995; Ron & Logsdail 1989; Schiffer e.a. 1988; Schiffer e.a. 1986). Uit tabel 1 blijkt dat deze prevalentie varieert van 2 tot 30%, afhankelijk van de onderzochte populatie. Daarnaast werden 25 artikelen met (36) gevalsbeschrijvingen gevonden. Onder patiënten met MS en MDS (n=92) zijn meer vrouwen (61 vrouwen, 23 mannen, 8 onbekend), wat leidt tot een man-vrouwverhouding van minimaal 1:2.

Bij 8% van de 65 patiënten, bij wie de volgorde beschreven werd, debuteerde MDS (in de vorm van (hypo)manische symptomatologie; niet uitsluitend tijdens MS-medicatie of elektroconvulsiotherapie (ECT)) gelijktijdig met MS. Bij 48% was eerst sprake van MS en bij 44% gingen de MDS-manifestaties aan neurologische uitval vooraf. Onderzoeken waarbij (hypo)manie louter optrad tijdens medicatiegebruik of ECT (n=12) zijn hierbij buiten beschouwing gelaten (Kemp e.a. 1977; Mehta 1976; Minden e.a. 1988; Ron & Logsdail 1989).

Slechts in 8 artikelen (n=42) werd vermeld waarop de psychiatrische diagnose was gebaseerd (Research Diagnostic Criteria en DSM-systeem). Bij 3 MS-patiënten was sprake van een *rapid cycling* bipolaire stoornis (Kellner e.a. 1984; Perini 1987). Casanova e.a. (1996) beschrijven een mogelijke MS-patiënt, bij wie een *late onset* MDS optrad zonder bijkomende neurologische manifestaties gedurende het ziektebeloop. Mendez (1999) beschrijft een patiënt met katatonie, bij wie later de diagnoses MS en MDS werden gesteld.

In de literatuur worden gelijktijdige fluctuaties beschreven van MDS-episoden (vooral manie) en neurologische symptomen bij patiënten met MS (zie tabel 1).

Van de MS/MDS-patiënten van wie de familiale belasting bekend was, had bijna de helft verwanten met een affectieve stoornis. Familiaire belasting voor MS wordt zelden gerapporteerd (zie ook de kolom 'bijzonderheden' in tabel 1).

VERKLARENDE HYPOTHESEN

Neuropathologische hypothese Stemmingsepisoden en dan vooral acute en ernstige depressieve en manische episoden zijn volgens deze hypothese een direct gevolg van gedemyeliniseerde MS-laesies in de hersenen (Giberti e.a. 1996). Een eenduidig verband tussen lokalisatie van de MS-laesies en psychiatrische manifestaties is tot op heden echter niet aangetoond (Feinstein 1999; Giberti e.a. 1996). Er wordt wel betrokkenheid van periventriculaire, temporale en frontale lokalisaties verondersteld bij het ontstaan van psychiatrische symptomen (zie tabel 1).

Verstoring van strategische frontosubcorticale neuroanatomische circuits die de structuren verbinden die bij de stemmingsregulatie betrokken zijn, lijkt belangrijker dan de directe effecten van de laesies zelf (Drevets 2000; Soares & Mann 1997; Videbech 1997).

Psycho-neuro-immunologische hypothese Er is sprake van uitgebreide interacties tussen zenuwstelsel en immuunsysteem. Veranderingen in het immuunsysteem bij een stemmingsepisode ontregelen mogelijk ook het cerebrale immuunsysteem en laten een auto-immunreactie in het CZS ontstaan bij erfelijke kwetsbaarheid. Andersom hebben verschillende peptiden en cytokines, geproduceerd door het immuunsysteem, een rol als neurotransmitter in het CZS, met onder meer effecten op de stemming als gevolg (Kupka e.a. 2000). Bij MDS-patiënten was sprake van een significante activering van het celgemedieerde immuunsysteem in vergelijking met gezonde proefpersonen (onder meer via een toegenomen productie van pro-inflammatoire cytokines). Hiervan was zowel sprake bij symptomatische (depressieve, hypomane of manische) als bij

euthyme patiënten. Bovendien werd in acute episoden van MDS ook een acutefasereactie vastgesteld (met toename van haptoglobine, α -1-antitrypsine en C-reactive protein). Vaak, maar niet altijd (Maes e.a. 1995), leidt behandeling en/of remissie van MDS-episoden tot normalisatie van deze immunologische fenomenen.

Deze gegevens kunnen wijzen op een samenhang met MS, waarbij het celgemedieerde immuunsysteem (onder meer via de pro-inflammatoire cytokines IL-4, IL-10, TNF- α en IFN- γ een modulerende rol speelt bij het ontstaan van een cascade aan auto-immunreacties, uiteindelijk gericht tegen myelineschedes (Smith & Darlington 1999).

Psycho-neuro-endocrinologische hypothese Fassbender e.a. (1998) rapporteerden dat de meeste MS-patiënten, vergeleken met controlepersonen, hoger scoren op angst- en depressieschalen en dat ze een gestoorde ACTH (adrenocorticotrop hormoon)- en cortisolsuppressie vertonen bij CRH (corticotrofine-releasing hormoon)-stimulatie na dexamethasonsuppressie (zoals ook bij 'primaire' depressieve stoornissen wordt gezien). Dit wijst op een functiestoornis van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) bij MS.

Affectieve en neuro-endocriene stoornissen bleken gerelateerd aan de inflammatoire ziekteactiviteit in het CZS en niet aan de neurologische uitval. Op grond hiervan wordt geconcludeerd dat deze stoornissen waarschijnlijk in causaal verband staan met de beschadigingen welke in het cerebrum zijn veroorzaakt door MS. De HPA-as wordt op alle niveaus beïnvloed door pro-inflammatoire cytokines, met name TNF- α , IL-1 β en IL-6, die recent in cerebrale plaques, cerebrospinale vloeistof en serum van MS-patiënten zijn ontdekt.

Genetische hypothese Schiffer e.a. (1988) vermeldden dat 2 van de 3 door hen onderzochte bipolaire MS-patiënten familiair belast waren voor stemmingsstoornissen, tegenover 1 van de 16 unipolaire MS-patiënten en 2 van de 13 MS-

TABEL 1 Patiëntgebonden onderzoeken naar de relatie tussen multiple sclerose en manisch-depressieve stoornis					
Onderzoek (soort)	Aantal MS-patiënten geslacht	MDS-gerelateerde psychopathologie (classificatiesysteem)	Volgorde manifestatie MS en MDS	Relatie MDS met MS-medicatie	Bijzonderheden
Casanova e.a. 1996 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Depressieve en manische episoden	MDS<MS (31 jaar)	Nee	MDS postmenopauzaal. MS-diagnose bij autopsie. Verwanten met affectieve stoornis
Cremieux e.a. 1959 (casuïstiek)	n=1 (man)	Manie, waarna MDS	MDS<MS (5 maanden)	Nee	Periventriculaire, temporale, thalamie laesies bij autopsie
Engler & Vetter 1991 (casuïstiek)	n=2 (geslacht onbekend)	Recidiverende manische psychosen; psychotische depressies, waarna manische psychose	MDS<MS (n=2; 5-7 jaar)	Nee	
Garfield 1985 (casuïstiek)	n=2 (1 man, 1 vrouw)	Depressieve episode, waarna acute manie; meerdere manieën en depressies, waarna manische psychose	MDS<MS (n=2; 5 jaar)	Nee	Verwant met affectieve stoornis (n=1). Geen verwanten met MS (n=2)
Garland & Zis 1991 (casuïstiek)	n=1 (man)	Acute manie, gevolgd door depressieve episode	MDS>MS (7 jaar)	Nee	MRI: bifrontale, rechter temporaalkwablaesies, vergroting ventrikels. Verwanten met affectieve stoornis
Heckers e.a. 1998 (casuïstiek)	n=1 (man)	Manie tijdens ACTH, erna recidiverende manische en depressieve episoden (zonder MS-medicatie)	MDS>MS (7 jaar)	Ja, ACTH-behandeling induceerde manie	Gabapentine onderhouds-behandeling
Heila e.a. 1995 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Manische psychose (DSM-III-R)	MDS<MS (6 maanden)	Nee	MRI: periventriculaire afwijkingen; SPECT: hypoperfusie links frontaal. Geen verwanten met affectieve stoornis
Hutchinson e.a. 1993 (casuïstiek)	n=7 (vrouw: man = 6:1)	Recidiverende manieën (n=4); bipolaire episoden (n=3) (DSM-III)	MDS<MS (n=7; >2 jaar); geen parallele fluctuaties	Nee	MRI: periventriculaire sub-corticale laesies (n=4); temporaalkwab (n=1); thalamus (n=1). Verwant met affectieve stoornis (n=1)
Joffe e.a. 1987a (prospectief, cohort)	n=100 MS-polikliniekpatiënten MDS bij n=13 (vrouw:man = 7:6)	13% MDS (RDC)	MDS<MS (n=2; >2 jaar). MDS>MS (n=8; >2 jaar). MDS=MS (n=3)	Exclusie episoden bij MS-medicatie	
Kahn e.a. 1988 (casuïstiek)	n=2 (vrouwen)	Psychotische depressie; manie	MDS=MS (n=1). MDS<MS (10 jaar; n=1)	Nee	Lithium gaf delier; valproïnezuur effectief

Onderzoek (soort)	Aantal MS-patiënten geslacht	MDS-gerelateerde psychopathologie (classificatiesysteem)	Volgorde manifestatie MS en MDS	Relatie MDS met MS-medicatie	Bijzonderheden
Kellner e.a. 1984 (casuïstiek)	n=2 (vrouwen)	Rapid-cycling bipolaire stoornis (regulier optredende manieën en depressies)	MDS>MS (n=1) MDS<MS (n=1)	Nee	Geen verwanten met MS of MDS (n=1); wel belast voor MDS, niet voor MS (n=1)
Kemp e.a. 1977 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Depressie; cyclothymie; manie	MDS>MS (10 jaar)	ACTH voor manie	Lithiumcarbonaat effectief
Kwentus e.a. 1986 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Twee secundaire manieën, tweede zonder neurologische symptomen (wel cerebrale MS-ziekteactiviteit)	MDS=MS	Nee	CT: bipariëtale laesies. ECT succesvol. Geen verwanten met affectieve stoornis of MS
Mapelli & Ramelli 1981 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Recidiverende manieën	MDS>MS (3 jaar)	Tweede manie gecoupeerd met ACTH en neuroleptica	Tweede manie samen met MS-manifestatie
Mehta 1976 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Frequent depressieve episoden; (hypo)manie na elektroconvulsie-therapie	MDS>MS (22 jaar)	Onduidelijk: steroïden en antidepressiva vóór ECT	Lithium uiteindelijk effectief
Mendez 1999 (casuïstiek)	n=1 (man)	Psychotische depressie en katatonie; manie (2 jaar later)	MDS>MS (6 jaar)	i.v. methylprednisolon, geen invloed op stemming	Geen verwanten met affectieve stoornis; na spontane epileptische aanval verbetering stemming en katatonie
Minden e.a. 1988 (retrospectief, gerandomiseerd cohortonderzoek)	n=50 (poliklinische en klinische MS-patiënten) MDS bij n=9 (vrouw:man = 6:3)	Hypomanie en manie	MDS>MS (tijdens behandeling voor MS-episode)	MDS-episoden tijdens behandeling met prednison of ACTH	Verwanten met affectieve stoornis (n=6); alcoholisme (n=5)
Modrego & Ferrandez 2000 (casuïstiek)	n=2 (vrouwen)	Recidiverende manische psychosen	MDS<MS; parallele fluctuaties na ontstaan	MDS gecoupeerd met corticosteroïden en antipsychoticum	MRI-afwijkingen: rechts frontaal; gelijksoortige HLA-allelen
Moron & Bonnafous 1976 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Hypomane en drie manische episoden	MDS>MS (enkele dagen); parallele fluctuaties na ontstaan	Vierde manische episode na corticosteroïden	Vader alcoholist, moeder angstklachten
Natale e.a. 1986 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Recidiverende manieën	MDS<MS (10 jaar); Nee parallele fluctuaties	Nee	
Perini 1987 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Rapid-cycling MDS (DSM-III)	MDS<MS (1 jaar)	Nee	CT: ventrikelverwijding, laesie temporoparietaal links. Geen verwanten met affectieve stoornis

Onderzoek (soort)	Aantal MS-patiënten geslacht	MDS-gerelateerde psychopathologie (classificatiesysteem)	Volgorde manifestatie MS en MDS	Relatie MDS met MS-medicatie	Bijzonderheden
Peselow e.a. 1981 (casuïstiek)	n=1 (man)	Recidiverende acute manieën	MDS<MS (9 jaar)	Nee	
Pine e.a. 1995 (retrospectief, cohort)	n=10 MS-patiënten. Bij 2720 psychiatrische opnamen MDS bij n=3 (vrouw: man =2:1)	30% MDS (DSM-III en DSM-III-R). Manische episoden bij n=9 (vrouw:man = 7:2)	MDS<MS (n=3). In totale maniegroep bij 6/9 eerst (hypo)manie dan MS	Nee	Selectiebias: MS/MDS-patiënten vaker opgenomen
Ron & Logsdail 1989 (transversaal, gecontroleerd cohortonderzoek)	n=116 (neurologische polikliniekpatiënten) MDS bij n=6	5% MDS (DSM-III-R)	MDS>MS (n=5) MDS<MS (n=1)	Steroidgerelateerde hypomanie (n=1)	
Salmaggi e.a. 1995 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Depressieve episode, hypomanie, manie (DSM-III-R)	MDS=MS parallele fluctuaties	Nee	MRI: periventriculaire, temporale, rechts frontobasale afwijkingen
Schiffer e.a. 1988 (prospectief, gecontroleerd cohortonderzoek)	n=350 (MS-kliniek) 56 patiënten met mogelijk stemmingsstoornis; 15 patiënten MDS (vrouw: man = 12:3)	Minimaal 3% MDS	Onbekend	Onbekend	MDS bij MS: meer verwanten met MS of MDS dan unipolair met MS; gelijksoortige HLA-allelen
Schiffer e.a. 1986 (transversaal cohortonderzoek)	n=207 (schatting) MDS bij n=10 (vrouw: man = 9:1)	5% MDS (RDC)	MDS>MS (minimaal 1 jaar; n=10)	Exclusie van corticosteroïd-geïnduceerde manieën	Helpt verwanten met affectieve stoornissen. Geen verwanten met MS
Solomon 1978 (casuïstiek)	n=1 (man)	Manie	MDS<MS (9 maanden)	Nee	MS leek op toxisch effect lithium. Geen verwanten met affectieve stoornis, wel met MS
Stip & Daoust 1995 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Recidiverende depressies, acute manie	MDS<MS (8 jaar)	Nee	MS-diagnose bij eerste manie
Weizsäcker & Tegeler 1984 (casuïstiek)	n=1 (man)	Manische-psychose (na meerdere depressies)	MDS>MS (7 jaar)	Nee	CT: periventriculaire laesies rechts; lithium effect (i.t.t. corticosteroiden en neuroleptica) Geen verwanten met affectieve stoornis, wel met MS
Young e.a. 1997 (casuïstiek)	n=1 (vrouw)	Tien jaar cyclothymie, dan manische psychose	MDS>MS (12 jaar)	Nee	MRI: subcorticale en periventriculaire laesies; delirant onder lithium, waarna valproïnezuur

MS = multiple sclerose

MDS = manisch-depressieve stoornis

ACTH = adrenocorticotroop hormoon

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

RDC = Research Diagnostic Criteria

MRI = magnetische kernspinresonantie

MDS<MS = manifestatie MDS voorafgaand aan debuut MS

MDS>MS = manifestatie MDS na debuut MS

MDS=MS = gelijktijdige manifestatie MS en MDS

patiënten zonder stemmingsstoornis. Zij opperden een associatie tussen HLA-type en het ontwikkelen van MDS bij MS. Verschillende auteurs veronderstelden dat mogelijk sprake is van gemeenschappelijke genetische kwetsbaarheid voor MS en MDS, op grond van beschrijvingen van familiale clusters (Minden & Schiffer 1990; Modrego & Ferrandez 2000).

Joffe e.a. (1987b) onderzochten de prevalentie van stemmingsstoornissen bij familieleden van MS-patiënten met stemmingsstoornissen. Zij vonden geen toegenomen prevalentie en achtten de neuropathologische hypothese waarschijnlijker dan de genetische.

Genetisch polymorfisme van specifieke cytokines en hun relatie met verschillende ziektebeelden is uitgebreid onderzocht. Polymorfisme in TNF-genen is geassocieerd bevonden met MS. Mogelijk dat ook psychiatrische ziektebeelden (zoals MDS) kunnen ontstaan op grond van een dergelijk polymorfisme, waarbij omgevingsfactoren leiden tot het manifest worden van deze aanleg (Kronfol & Remick 2000).

Circadiane hypothese Sandyk (1991) en Sandyk & Awerbuch (1993) beschreven dat de epifyse en de hiermee samenhangende circadiane melatonine-secretie een rol speelt bij het optreden van MDS bij MS-patiënten. Verstoring van het circadiane ritmespeelt een rol bij MDS (Kasper & Wehr 1992).

In het immuunsysteem zijn eveneens biologische ritmes beschreven, gekoppeld aan melatoninefuncties. Exacerbaties van MS vertonen, in overeenstemming met dit gegeven, een seizoensgebonden ritme. Sandyk (1991) stelde dat gevoeligheid voor de ontregeling van circadiane ritmes verantwoordelijk is voor het typische beloop van MS met exacerbaties en remissies en het optreden van stemmingsepisoden in het kader van MDS.

Psychologische hypothese Depressieve klachten bij MS zijn lang beschouwd als *predominantly psychogenic and reactive in nature* (SurrIDGE 1969). Later onderzoek nuanceerde deze hypothese, die vooral lijkt te gelden voor chronische depressieve

klachten, die optreden bij MS-patiënten met progressieve functiebeperking en gebrek aan sociale steun (Garland & Zis 1991).

Wel is vaak sprake van *life events* in het jaar voorafgaand aan het debuut van MDS. Hetzelfde werd voor MS gevonden (Grant e.a. 1989). Mohr e.a. (2000) vonden in prospectief onderzoek een relatie tussen stressvolle *life events* en daaropvolgende ziekteactiviteit bij MS (met ontwikkeling van nieuwe hersenlaesies). Als mogelijke verklaring gaven zij dat stress gepaard gaat met immuunsuppressie, die gevolgd wordt door activering van het immuunsysteem.

MS-medicatiehypothese Bij acute exacerbaties van MS worden nog steeds corticosteroiden toegepast (kortdurend, hooggedoseerd methylprednisolon) om de duur van de exacerbatie te bekorten (Smith & Darlington 1999). Corticosteroiden kunnen stemmingsstoornissen, neuropsychologische functiestoornissen, delieren en psychosen veroorzaken, ook bij patiënten met een blanco neuropsychiatrische voorgeschiedenis (Minden e.a. 1988; Minden & Schiffer 1990). Minden & Schiffer (1990) vonden dat de kans op (hypo)manie bij behandeling van MS-patiënten met corticosteroiden groter is, wanneer depressieve episoden in de voorgeschiedenis en/of familiale belasting voor depressie of alcoholisme voorkomen. Maniforme symptomen treden niet op bij elke behandeling, verbleken vaak na staken van de medicatie en lijken niet gerelateerd aan leeftijd (Minden e.a. 1988). Voor patiënten met een hoog risico van stemmingsklachten kan lithium bij corticosteroidbehandeling profylactisch werken (Falk e.a. 1979). Indien (hypo)manie optreedt bij corticosteroidgebruik kan lithiumadditie, in combinatie met dosisreductie van corticosteroiden, verdere manische ontremming meestal voorkomen (Feinstein 1999).

Corticosteroiden (in combinatie met psychofarmaca) zijn geïndiceerd bij behandeling van stemmingsepisoden die een MS-exacerbatie lijken te vertegenwoordigen (Garland & Zis 1991; Modrego & Ferrandez 2000).

Van de betrekkelijk recente interferonbehandeling zijn veel neuropsychiatrische bijwerkingen beschreven: cognitieve functiestoornissen, prikkelbaarheid, angst, interesseverlies, paranoia, delier en mogelijke toename van fobieën en obsessieve-compulsieve gedragingen. Verder kunnen depressie, manische symptomen en in zeldzame gevallen psychose optreden (Kronfol & Remick 2000; Mohr e.a. 1997). Het mechanisme waardoor deze bijwerkingen ontstaan, is nog niet opgehelderd. Mogelijk is sprake van veranderingen in neurotransmitters door de werking van de cytokines.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Evaluatie van literatuur Er blijkt weinig systematisch prospectief onderzoek te zijn verricht naar de relatie tussen MS en MDS (zie tabel 1). Onderzoeken op bevolkingsniveau en gerandomiseerde, dubbelblinde klinische onderzoeken naar de behandeling van stemmingsstoornissen bij MS ontbreken. Gevalsbeschrijvingen en (kwantitatieve en kwantitatieve) overzichtsartikelen zijn er verreweg het meest.

Desondanks lijkt een verband aannemelijk op grond van gerapporteerde MDS-prevalenties bij MS-patiënten die variëren van 2 tot 30% (de MDS-prevalentie in de algemene bevolking is ongeveer 1%). Bij de beschreven MS-patiënten met MDS is de man-vrouwverhouding 1:2,7. Aangezien de geslachtsverdeling bij MDS 1:1 is, moet de verklaring voor dit verschil waarschijnlijk gezocht worden in de geslachtsverdeling bij MS (man-vrouwverhouding 1:2). Erfelijke belasting voor stemmingsstoornissen werd bij de helft van de patiënten vastgesteld, wat mogelijk een ondersteuning vormt voor de genetische hypothese (zij het gebaseerd op slechts een beperkt aantal patiënten). De MS-medicatiehypothese verklaart de toegenomen kans op manische episoden bij MS niet, aangezien slechts bij 13% sprake was van MS-medicatiegebruik rondom de MDS-episoden.

Interpretatie van deze onderzoeken wordt bemoeilijkt door definitieproblemen, gebruik van verschillende instrumenten en selectie van

onderzoekspopulaties (Minden & Schiffer 1990). Indien in individuele gevallen de relatie tussen MDS en MS gelegd kan worden (in het bijzonder door het aantonen van inflammatoire activiteit in het CZS tijdens bipolaire manifestaties), zou deze volgens DSM-IV-criteria (American Psychiatric Association 1994) geassocieerd moeten worden als 'een stemmingsstoornis door een somatische aandoening' (Engler & Vetter 1991; Kwentus e.a. 1986; Young e.a. 1997). Aangezien deze relatie meestal niet vermeld wordt, is in dit artikel sprake van MDS bij MS. Op grond van uiteenlopende (vaak speculatieve) hypothesen over de samenhang, ligt het voor de hand te veronderstellen dat de populatie MDS-patiënten met MS heterogeen is, waarbij enerzijds sprake kan zijn van een onafhankelijke pathogenese en anderzijds van een gemeenschappelijke (of onderling afhankelijke) pathogenese.

Toekomstig onderzoek wordt bemoeilijkt door de beperkte prevalentie van de gecombineerde diagnose en moet zich in eerste instantie richten op het onderscheiden van subgroepen MS-patiënten met MDS, op grond van karakteristieken zoals geslacht, ziektebeloop (parallele fluctuaties), erfelijke belasting (voor affectieve stoornissen en MS) en immunologische parameters. Ook prospectief onderzoek bij hoogrisicogroepen (niet aangedane verwanten van MS- en MDS-patiënten) kan interpretatie van vastgestelde (onder meer structurele) afwijkingen bij patiënten mogelijk verhelderen.

Uit beeldvormend onderzoek blijkt dat niet alleen bij secundaire ('organische') stemmingsstoornissen neuropathologische afwijkingen worden beschreven, maar ook bij primaire stemmingsstoornissen (Dupont e.a. 1995). Zo wordt bij jonge mensen met MDS (zonder MS) een toename beschreven van subcorticale witte stofafwijkingen en periventriculaire afwijkingen (die niet gevonden worden bij unipolaire depressies), naast cerebellaire veranderingen en mogelijk temporaalkwabveranderingen (Soares & Mann 1997). Deze afwijkingen zijn eveneens beschreven bij MS. Over het neuropathologisch substraat ervan

bestaan verschillende hypothesen (Videbech 1997). Deze gegevens suggereren dat het onderscheid tussen primaire en secundaire MDS niet eenduidig is.

Klinische toepasbaarheid De kans dat een MDS-patiënt (zonder opvallende neurologische uitval) MS heeft, is klein (waarschijnlijk minder dan 0,02%). Pine e.a. (1995) rapporteerden bij klinisch opgenomen psychiatrische patiënten een kans van 0,37% op de aanwezigheid van MS (waarbij manische toestandsbeelden prevaleren). Neurologische symptomen vergroten de kans op aanwezigheid van MS, al worden deze regelmatig gemist als sprake is van ernstige psychopathologie. Ook wordt menig MS-patiënt lange tijd beschreven als hysterisch, neurotisch of somatiserend, tot uiteindelijk de definitieve diagnose wordt gesteld.

Symptomen van stemmingsstoornissen (waaronder MDS) bij MS-patiënten verschillen niet van symptomen van stemmingsstoornissen bij patiënten zonder MS en reageren in principe even goed op standaardbehandelingen met psychofarmaca (Minden 2000).

Bij elke patiënt moet worden afgewogen of de bijwerkingen en een eventuele negatieve invloed op het neurologische beeld opwegen tegen de positieve effecten op de psychiatrische klachten. Op grond hiervan kan men bijvoorbeeld kiezen voor alternatieve stemmingsstabilisatoren, wanneer lithium niet verdragen wordt. Van carbamazepine en gabapentine zijn bovendien positieve effecten beschreven op met MS geassocieerde neurologische problemen. Bij antipsychotica gebruik lijkt een grotere gevoeligheid te bestaan voor het ontwikkelen van extrapiramidale verschijnselen (Kwentus e.a. 1986; Pine e.a. 1995), op grond waarvan atypische antipsychotica theoretisch de voorkeur genieten. Toepassing van ECT bij MS-patiënten met MDS is incidenteel beschreven, met positief effect op zowel psychiatrische als neurologische symptomen (Hollender & Steckler 1972; Kwentus e.a. 1986; Mehta 1976).

Op MDS-episoden (vooral manieën) bij corticosteroidbehandeling kan geanticipeerd worden, zodat deze voorkomen of gecoupeerd kunnen worden. Behandeling met lithium blijkt *evidence-based* en effectief, zodat stemmingsepisoden geen contra-indicatie van corticosteroidtherapie hoeven te zijn. Ook psychiatrische bijwerkingen van andere MS-medicatie kan men met psychofarmaca behandelen, wat de therapieontrouw vermindert (Kronfol & Remick 2000).

Klinische onderzoeken naar de invloed van psychofarmaca op het beloop van MS (zonder MDS) zijn niet beschreven, al kan men van lithium op theoretische gronden een positief effect op het beloop van MS verwachten door stabilisatie in het immuunsysteem (Horrobin & Lieb 1981; Sandyk & Awerbruch 1992).

Samenvattend kan gesteld worden dat behandeling van MDS bij MS-patiënten mogelijk is op grond van redelijk overtuigend, niet-experimenteel bewijs. Heterogeniteit en gevoeligheid voor bijwerkingen binnen deze patiëntengroep vraagt om zorgvuldige afweging van de keuze voor een bepaalde interventie, waarbij afstemming van neurologische en psychiatrische behandeling wenselijk is.

NOOT

1. Dit artikel is gebaseerd op een voordracht voor de Lithium-pluswerkgroep te Utrecht op 10 december 1999.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4e versie)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 30, 276-922.
- Casanova, M.F., Kruesi, M., & Mannheim, G. (1996). Multiple sclerosis and bipolar disorder: a case report with autopsy findings. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 206-208.

- Charcot, J.M. (1887). *Lectures on diseases of the nervous system, delivered at La Salpêtrière*. London: New Sydenham Society.
- Cottrell, S.S., & Wilson, S.A.K. (1926). The affective symptomatology of disseminated multiple sclerosis. *Journal of Neurological Psychopathology*, 7, 1-30.
- Cremerieux, A., Alliez J., & Toga, M., e.a. (1959). Sclérose en plaques a debut par troubles mentaux: étude anatomoclinique. *Revue Neurologique*, 101, 45-51.
- Drevets, W.C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Dupont, R.M., Butters, N., Schafer, K., e.a. (1995). Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biological Psychiatry*, 38, 482-486.
- Engler, F., & Vetter, P. (1991). Affective und schizophrene Syndrome bei multipler Sklerose. Literaturübersicht und Kasuistiken. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 142, 367-378.
- Falk, W.E., Mahnke, M.W., & Poskanzer, D.C. (1979). Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *Journal of the American Medical Association*, 241, 1011-1012.
- Fassbender, K., Schmidt, R., Mössner, R., e.a. (1998). Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Archives of Neurology*, 55, 66-72.
- Feinstein, A. (1999). Multiple sclerosis and bipolar affective disorder. In A. Feinstein, *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis* (pp. 51-64). Cambridge: Cambridge University Press.
- Garfield, D.A. (1985). Multiple sclerosis and affective disorder: 2 case reports of mania with psychosis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 44, 25-33.
- Garland, E.J., & Zis, A.P. (1991). Multiple sclerosis and affective disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36, 112-117.
- Giberti, L., Croce, R., & Neri, S. (1996). Multiple sclerosis and psychiatric disturbances: clinical aspects and a review of the literature. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17, 189-191.
- Grant, I., Brown, G.W., Harris, T., e.a. (1989). Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52, 8-13.
- Heckers, S., Anick, D., Boverman, J.F., e.a. (1998). Priapism following olanzapine administration in a patient with multiple sclerosis. *Psychosomatics*, 39, 288-290.
- Heila, H., Turpeinen, P., & Erkinjuntti, T. (1995). Case study: mania associated with multiple sclerosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1591-1595.
- Hollender, M.H., & Steckler, P.P. (1972). Multiple sclerosis and schizophrenia: a case report. *Psychiatric Medicine*, 3, 251-257.
- Horrobin, D.F., & Lieb, J. (1981). A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system. *Medical Hypotheses*, 7, 891-905.
- Hutchinson, M., Stack, J., & Buckley, P. (1993). Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 388-393.
- Joffe, R.T., Lippert, G.P., Gray, T.A., e.a. (1987a). Mood disorder and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 44, 376-378.
- Joffe, R.T., Lippert, G.P., Gray, T.A., e.a. (1987b). Personal and family history of affective illness in patients with multiple sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, 12, 63-65.
- Kahn, D., Stevenson, E., & Douglas, C.J. (1988). Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1010-1011.
- Kasper, S., & Wehr, T.A. (1992). The role of sleep and wakefulness in the genesis of depression and mania. *L'Encephale*, 18, 267-278.
- Kellner, C.H., Davenport, Y., Post, R.M., e.a. (1984). Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*, 141, 112-113.
- Kemp, K., Lion, J.R., & Magram, G. (1977). Lithium in the treatment of a manic patient with multiple sclerosis: a case report. *Diseases of the Nervous System*, 38, 210-211.
- Kronfol, Z., & Remick, D.G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157, 683-694.
- Kupka, R.W., Hillegers, M.H.J., Nolen, W.A., e.a. (2000). Immunological aspects of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 12, 86-90.
- Kwentus, J.A., Hart, R.P., Calabrese V., e.a. (1986). Mania as a symptom of multiple sclerosis. *Psychosomatics*, 27, 729-731.
- Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., e.a. (1995). Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatric Research*, 29, 141-152.
- Mapelli, G., & Ramelli, E. (1981). Manic syndrome associated with multiple sclerosis: secondary mania? *Acta Psychiatrica Belgica*, 81, 337-349.
- Mehta, D.B. (1976). Lithium and affective disorders associated with organic brain impairment (Brief). *American Journal of Psychiatry*, 133, 236.
- Mendez, M.F. (1999). Multiple sclerosis presenting as catatonia. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 29, 435-441.
- Minden, S.L. (2000). Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *Journal of Neurovirology*, 6(Suppl.), S160-S167.
- Minden, S.L., Orav, J., & Schildkraut, J.J. (1988). Hypomanic reactions

- to aCTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology*, 38, 1631-1634.
- Minden, S.L., & Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47, 98-104.
- Modrego P.J., & Ferrandez, J. (2000). Familial multiple sclerosis with repetitive relapses of manic psychosis in two patients (mother and daughter). *Behavioral Neurology*, 12, 175-179.
- Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Bacchetti, P., e.a. (2000). Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology*, 55, 55-61.
- Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Likosky, W., e.a. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 531-533.
- Moron, P., & Bonnafous, L. (1976). Manie et sclérose en plaques. *Annales Médico-psychologiques*, 1, 119-128.
- Natale, E., Castiglione, M.G., Fierro, B., e.a. (1986). Descrizione di un caso di sclerosi multipla con disturbi psicotici all'esordio. *Rivista di Neurologia*, 56, 271-275.
- Perini, G. (1987). Disturbi schizofrenici e affettivi nella sclerosi multipla. Descrizione di due casi clinici. *Minerva Psichiatrica*, 28, 129-131.
- Peselow, E.D., Fieve, R.R., Deutsch, S.I., e.a. (1981). Coexistent manic symptoms and multiple sclerosis. *Psychosomatics*, 22, 824-825.
- Pine, D.S., Douglas, C.J., Charles, E., e.a. (1995). Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 297-306.
- Ron, M.A. (1998). Psychiatric manifestations of demonstrable brain disease. In M.A. Ron & A.S. David (Red.), *Disorders of brain and mind* (pp.177-195). Cambridge: Cambridge University Press.
- Ron, M.A., & Logsdail, S.J. (1989). Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychological Medicine*, 19, 887-895.
- Salmaggi, A., Eoli, M., La Mantia, L., e.a. (1995). Parallel fluctuations of psychiatric and neurological symptoms in a patient with multiple sclerosis and bipolar affective disorder. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 16, 551-553.
- Sandyk, R. (1991). Coexisting bipolar affective disorder and multiple sclerosis: the role of the pineal gland. *International Journal of Neuroscience*, 59, 267-270.
- Sandyk, R., & Awerbruch, G.I. (1993). Nocturnal melatonin secretion in multiple sclerosis patients with affective disorders. *International Journal of Neuroscience*, 68, 227-240.
- Schiffer, R.B., Weitkamp, L.R., Wineman, N.M., e.a. (1988). Multiple sclerosis and affective disorder. Family history, sex and HLA-DR antigens. *Archives of Neurology*, 45, 1345-1348.
- Schiffer, R.B., Wineman, N.M., & Weitkamp, L.R. (1986). Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*, 143, 94-95.
- Smith, P.F., & Darlington, C.L. (1999). Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 5, 110-120.
- Soares, J.C., & Mann J.J. (1997). The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41, 86-106.
- Solomon, J.G. (1978). Multiple sclerosis masquerading as lithium toxicity. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 166, 663-665.
- Stip, E., & Daoust, L. (1995). Valproate in the treatment of mood disorder due to multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 40, 219-220.
- Surridge, D. (1969). An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry*, 155, 749-764.
- Videbech, P. (1997). MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 157-168.
- Weizsäcker, M., & Tegeler, J. (1984). Erfolgreiche Lithiumbehandlung einer manifomen Symptomatik bei multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 55, 214-216.
- Young, C.R., Weiss, E.L., Bowers, M.B., Jr., e.a. (1997). The differential diagnosis of multiple sclerosis and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 123.

AUTEURS

W.P.A. VAN ROOIJ is psychiater in opleiding en werkzaam bij De Grote Rivieren, organisatie voor Geestelijke Gezondheidszorg Zuid-Holland Zuidoost te Dordrecht.

E.M. VAN GENT is neuropsychiater en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Slingeland Ziekenhuis te Doetinchem en tevens voorzitter van de Lithiumpluswerkgroep. Correspondentieadres: dr. E.M. van Gent, Slingeland Ziekenhuis, Postbus 169, 7000 BL Doetinchem. Telefoon: (0314)329622, fax: (0314)329870.

E-mail: emvgent@worldonline.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-8-2002.

SUMMARY

The relationship between manic-depressive illness and multiple sclerosis. A literature review – W.P.A. van Rooij, E.M. van Gent –

BACKGROUND Manic-depressive illness (MDI) or bipolar disorder seems more prevalent in patients suffering from multiple sclerosis (MS), than in the general population.

AIM To examine (1) the epidemiological relationship between MDI and MS; (2) which explanatory models have been described that relate to this connection; and (3) the consequences for treatment.

METHOD A systematic literature review has been conducted, with the help of the databases Medline and EMBASE using as key words multiple sclerosis, manic-depressive illness, mania en bipolar disorder. Relevant articles were found in the period from 1887 till 2002.

RESULTS Thirty-one studies were found (92 MS-patients with MDI). They mainly concerned case reports. MDI was reported in 2-13% of the MS-patients. Neuropathological, psychoneuroimmunological, psychoneuroendocrine, genetic, circadian, psychological and ms medication-related hypotheses are formulated in order to explain this relationship.

CONCLUSIONS An epidemiological relationship between MS and MDI seems evident. The nature of this association is still not clear. The main reason for this is that pathophysiological mechanisms underlying both illnesses are not yet fully understood. Other reasons are difficulty of defining MDI, selection bias, and low prevalence of MS-patients with MDI. Affective episodes in MS-patients respond as well to standard pharmacotherapy, as do such episodes in 'primary' MDI.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 2, 75-86]

KEY WORDS bipolar disorder, literature review, manic-depressive illness, multiple sclerosis