

# Bipolaire stoornis: ultra-rapid cycling en ultradian cycling

B. BOURDEAU, G. PIETERS

**SAMENVATTING** Naar aanleiding van een gevalsbeschrijving wordt de literatuur over de ultra-rapid cycling en de ultradian cycling bipolaire stoornis samengevat en kritisch beoordeeld. Deze subtyperingen van de rapid cycling bipolaire stoornis worden zowel vanuit diagnostisch als vanuit therapeutisch oogpunt onvoldoende door wetenschappelijke onderzoeksgegevens ondersteund. Voorlopig kunnen ultra-rapid cycling en ultradian cycling uitsluitend beschouwd worden als beschrijvende termen en niet als valide nosologische entiteiten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 9, 633-637]

**TREFWOORDEN** bipolaire stoornis, ultradian cycling, ultra-rapid cycling

In de literatuur over bipolaire stoornissen bestaan beschrijvingen van kortdurende stemmingsepisodes die alterneren in het verloop van uren (ultradian cycling) of dagen (ultra-rapid cycling). Deze bijdrage geeft hiervan een beknopt overzicht en tracht antwoorden te formuleren op drie vragen: (1) Zijn de concepten ultra-rapid en ultradian cycling diagnostisch zinvol?; (2) Hoe worden ze precies gedefinieerd?; (3) Zijn ze therapeutisch zinvol? Hoewel er grote symptomatische overlap is met de borderline persoonlijkheidsstoornis, wordt hierop in deze korte bijdrage niet ingegaan (zie hiervoor Knoppert-Van der Klein e.a. 1997; Henry e.a. 2001). Alvorens de literatuur samen te vatten en kritisch te beoordelen, volgt eerst een gevalsbeschrijving.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 27-jarige vrouw werd doorverwezen naar het UC St.-Jozef te Kortenberg (België) omwille van een moeilijk te behandelen stemmingsproblematiek. Haar vader was bij herhaling opgenomen geweest voor een bipolaire-I-stoor-

nis met alcoholmisbruik. Zij groeide thuis op in een onveilige sfeer met verbale en fysieke agressie. Op haar twintigste jaar werd zij voor het eerst opgenomen in verband met een depressief toestandbeeld. Daarna volgden 6 relatief stabiele jaren zonder hospitalisaties. In het jaar voor de huidige opname deden zich 3 depressieve, 2 gemengde en één manische episode voor, alle met een episodeduur van enkele weken. Ze werd hiervoor in 3 verschillende centra klinisch behandeld. De diagnose bipolaire-I-stoornis werd gesteld en patiënte kreeg antidepressiva, anti-psychotica en valproïnezuur.

Bij opname in het ziekenhuis vertoonde patiënte gedurende enkele weken een depressief toestandbeeld dat vervolgens evolueerde naar een patroon van zeer uitgesproken stemmingschommelingen van korte duur. Periodes waarin ze neerslachtig en apathisch was, wisselden af met periodes waarin ze hyperactief en euforisch was. De stemmingsepisodes duurden één tot hooguit enkele dagen. Het patroon hield vervolgens gedurende verscheidene weken aan, ondanks een therapeutische dosis valproïnezuur

(bloedspiegel van 65 µg/ml). Daarnaast kreeg zij paroxetine (20 mg per dag), waarmee 1 week na het ontstaan van de uitgesproken stemmingschommelingen was begonnen ter vervanging van venlafaxine (150 mg per dag).

#### LITERATUURONDERZOEK

**Methodes** De Medline-database werd geraadpleegd met als zoektermen 'bipolar disorder' en 'ultra-rapid cycling OR ultradian rapid cycling'. Dit leverde achttien referenties op. Vier ervan handelden over adolescenten en werden niet geïncludeerd. Na lezing bleken slechts zes publicaties voor het onderzoek relevant: één prospectief longitudinaal onderzoek (Kramlinger & Post 1996), één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (Pazzaglia e.a. 1993), één genetisch onderzoek (Papolos e.a. 1998) en drie gevalbeschrijvingen (Benjamin & Zohar 1992; Zwil e.a. 1993; Lepkifker e.a. 1995). De gevalbeschrijvingen worden omwille van hun geringere relevantie niet besproken. Via de referentielijsten werden nog twee artikelen gevonden die belangrijk leken en niet voorkwamen in het Medline-zoekresultaat (Alarcon 1985; Wolpert e.a. 1990).

**Resultaten** Oorspronkelijk (Alarcon 1985) werd de term ultra-rapid cycling gebruikt om bipolaire (en unipolaire) patiënten aan te duiden die een regelmatige 48-uurscyclus vertonen (alternerend 24 uur depressief en 24 uur (hypo)manisch of euthymisch). In haar overzichtsartikel over rapid cycling affectieve stoornissen vergeleek Alarcon (1985) 8 gevalbeschrijvingen van 48-uurs-cyclers met 29 klassieke rapid cyclers. Opvallend was dat 7 van de 8 48-uurs-cyclers mannen waren (terwijl systematisch een grote meerderheid van vrouwen wordt gerapporteerd onder klassieke rapid cyclers), van oudere leeftijd (gemiddeld 66 jaar versus gemiddeld 43 jaar in de klassieke rapid cycling groep) en dat het snelle cyclingpatroon vaker reeds aanwezig was bij de aanvang van de affectieve stoornis (bij 62,5% van de 48-uurs-cyclers versus 42,8% bij de klassie-

ke rapid cyclers). Onder de geïncludeerde 48-uurs-cyclers bevonden zich overigens ten minste 2 patiënten met een unipolaire depressie.

Algemeen wordt de publicatie van Kramlinger & Post (1996) beschouwd als hét referentieartikel voor zowel ultra-rapid cycling als ultradian cycling bipolaire stoornis. Het betreft een gesystematiseerde observatie van 5 rapid cycling bipolaire patiënten. Drie van de 5 patiënten vertoonden gemiddelde tot hoge percentages van wat de auteurs ultra-rapid cycling noemen (episodes van enkele dagen tot enkele weken) en bleken bovendien zeer frequent klinisch significante stemmingsveranderingen te vertonen met een duur van minder dan 24 uur. De auteurs noemen dit fenomeen ultradian cycling. In tegenstelling tot 48-uurs-cycling hebben deze stemmings-episodes geen vaste duur en evenmin een vast tijdstip waarop de stemming omslaat. Verder merkten zij op dat ultra-rapid en ultradian cycling vaak samen voorkomen en niet als strikt gescheiden entiteiten kunnen worden gezien en dat het waarschijnlijk is dat er binnen de rapid cycling groep een continuüm bestaat van cyclingfrequenties.

Het belang van deze publicatie is dat ze de term ultra-rapid cycling, die voordien slordig gebruikt werd, vastere vorm gaf en dat ze de nieuwe term ultradian cycling introduceerde. Ze verlegde tevens de grens van het minimale tijds-criterium om een stemmingsepisode te diagnosticeren, die tot dan 24 uur was. In het definiëren van hun begrippen zijn Kramlinger & Post (1996) echter erg vaag. Ze beschrijven klassieke rapid cycling als rapid cycling waarbij de episodes enkele weken tot enkele maanden duren, ultra-rapid cycling wanneer deze enkele dagen tot enkele weken duren en ultradian cycling wanneer deze minder dan 24 uur duren.

In een retrospectief naturalistisch onderzoek (Wolpert e.a. 1990) naar de opnamegegevens van 84 bipolaire patiënten werd voor de jaren 1960, 1975 en 1985 bij respectievelijk 0%, 21% en 14% van de patiënten een patroon van zeer snel alternerende manie en depressie op wekelijkse of

zelfs dagelijkse basis gevonden. De stijging in cyclusfrequentie verbonden zij aan het toegenomen gebruik van antidepressiva. Dit onderzoek lijdt aan de beperkingen van retrospectieve diagnostiek, maar rapporteerde als enige over het voorkomen van ultra-rapid cycling, zij het binnen een groep patiënten die opgenomen waren in een universitair centrum.

Pazzaglia e.a. (1993) publiceerden een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met nimodipine (calciumantagonist) bij drie ultradian cyclers en drie ultra-rapid cyclers. In de eerste groep reageerde één patiënt gunstig (belangrijke afname van cyclusfrequentie en amplitude) en de twee andere patiënten partieel. Bij een van deze twee partiële responders werd uiteindelijk een gunstig resultaat bereikt na toevoegen van carbamazepine aan de nimodipine. In de ultra-rapid cycling groep bleek nimodipine slechts bij een van de drie patiënten effectief. De twee klassieke rapid cyclers in het onderzoek bleken geen baat te hebben bij nimodipine.

Papoulos e.a. (1998) onderzochten het genotype van 25 rapid cycling bipolaire patiënten, waaronder 6 ultradian cyclers. Zij vonden een sterke correlatie tussen ultradian cycling en het lage-activiteitsallel van het enzym catechol-O-methyl-transferase (COMT-L), dat de afbraak van norepinefrine en dopamine in de synaptische spleet verzorgt. Zij vermoedden dat verhoogde synaptische catecholaminen voorbeschikken tot ultradian cycling. Dit is consistent met publicaties over cyclusversnelling na toediening van tricyclische antidepressiva en monoamineoxidaseremmers, die ook synaptische catecholaminen verhogen. Hoewel statistische correlaties geen causale verbanden bewijzen, is de hypothese goed onderbouwd en lijkt het de moeite waard om genotypering verder te onderzoeken in grote groepen ultradian cyclers.

## BESPREKING

De literatuur die handelt over ultra-rapid en ultradian cycling bipolaire stoornis blijkt erg

beperkt te zijn. Toch kunnen enkele richtinggevende antwoorden worden geformuleerd op de bovenstaande drie onderzoeksvragen.

Zijn de concepten ultra-rapid en ultradian cycling diagnostisch zinvol? Het bestaan van elkaar snel afwisselende, zeer kortdurende stemmingsepisodes als uiting van een bipolaire stoornis blijkt vrij algemeen aanvaard te worden (Kramlinger & Post 1996). In de geraadpleegde literatuur zijn 22 gevallen van ultra-rapid cycling en 14 gevallen van ultradian cycling bipolaire stoornis beschreven. De termen ultra-rapid en ultradian cycling hebben intussen reeds de weg naar verscheidene overzichtsartikelen gevonden (Shelton & Calabrese 2000; Akiskal e.a. 2000).

Alleen het artikel van Wolpert e.a. (1990) verschafft enige cijfers over het voorkomen van deze klinische entiteiten. Ze zijn echter niet representatief voor de algemene populatie. Volgens sommige onderzoekers wordt het voorkomen van deze vormen van de bipolaire stoornis schromelijk onderschat en moeten heel wat zogenaamde borderline persoonlijkheidsstoornissen geherdiagnosticeerd worden als ultra-rapid cycling bipolaire stoornissen (Akiskal e.a. 2000).

Subtypering lijkt vanuit diagnostisch oogpunt zinvol wanneer het erom gaat patiëntengroepen te onderscheiden met duidelijk verschillende klinische, etiologische, pathogenetische, epidemiologische of prognostische karakteristieken. De ultra-rapid en ultradian subtyperingen van de rapid cycling bipolaire stoornis worden echter wat betreft deze aspecten vooralsnog onvoldoende door onderzoeksgegevens ondersteund. Naast de beschrijvingen van Kramlinger & Post (1996) is er alleen het onderzoek van Papoulos e.a. (1998) dat een verband legt tussen het COMT-L-allel en ultradian cycling.

Uit de gegevens van Alarcon (1985) zou men kunnen afleiden dat de bipolaire 48-uurs-cyclers een aparte subgroep vormen, maar deze hypothese wordt verzwakt doordat ook unipolaire 48-uurs-cyclers geïncludeerd werden in haar onderzoek.

Hoe wordt ultra-rapid cycling en ultradian cycling gedefinieerd? De 'definities' van Kramlinger & Post (1996), die hiervoor al werden beschreven, zijn te vaag voor onderzoek. Hiervoor is een frequentie criterium (aantal episodes/bepaalde tijdsspanne) vereist waardoor rapid cycling, ultra-rapid en ultradian cycling strikt van elkaar kunnen worden gescheiden. Er is ook geen consensus over de criteria voor een kortdurende stemmingsepisode, de minimale duur van symptomen en de vereiste duur van het tussenliggende symptoomvrije interval.

Zijn de concepten ultra-rapid en ultradian cycling therapeutisch zinvol? Vanuit therapeutisch oogpunt lijkt subtypering zinvol wanneer het erom gaat patiëntengroepen te onderscheiden met een verschillende behandelingsrespons. Een aantal onderzoekers is de klinische indruk toegedaan dat 'patiënten met erg korte episodes van hoge frequentie de meest behandelingsresistente zijn binnen het rapid cycling spectrum' (Bowden 1998). Het enige methodologisch goed uitgevoerde onderzoek (zij het in een zeer beperkte groep) dat wijst in de richting van een differentiële behandeling is dat van Pazzaglia e.a. (1993), dat suggereert dat nimodipine werkzaam zou zijn bij de ultra-rapid en vooral de ultradian cyclers dan bij de klassieke rapid cyclers.

## CONCLUSIE

De ultra-rapid en ultradian subtyperingen van de rapid cycling bipolaire stoornis worden zowel vanuit diagnostisch als vanuit therapeutisch oogpunt vooralsnog onvoldoende door wetenschappelijke onderzoeksgegevens ondersteund. De termen ultra-rapid en ultradian cycling kunnen worden gebruikt als beschrijvende termen om het beloopspatroom van enkele rapid cyclers mee aan te duiden, maar men mag ze niet opvatten als valide nosologische entiteiten die een aparte psychiatrische stoornis vertegenwoordigen.

Verder onderzoek moet uitwijzen of ultra-

rapid en ultradian (en 48-uurs-) cycling meer zijn dan beschrijvende termen – namelijk valide nosologische entiteiten – en of ze in aanmerking komen om naast rapid cycling als specificatie te worden opgenomen in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Dit zal nauwkeurige definities vereisen van de concepten ultra-rapid en ultradian cycling en stringente criteria om kortdurende stemmingsepisodes te diagnosticeren.

Omdat de in de casus besproken patiënte zowel tijdens de depressieve als de manische fasen duidelijk emotioneel overspoeld werd, werd ervoor gekozen om olanzapine (15 mg per dag) in te stellen omwille van zijn stemmingsstabiliserende kwaliteiten. Dit blijkt achteraf geen wetenschappelijk onderbouwde keuze te zijn. In de eerste plaats had het antidepressivum stopgezet moeten worden. Toch deed zich na een tweetal weken een relatieve stabilisatie voor (afname van amplitude en frequentie van de stemmingschommelingen). Jammer genoeg nam patiënte korte tijd later ontslag, zodat gegevens over het verdere beloop ontbreken. De gegevens uit het literatuuronderzoek kunnen dus niet worden getoetst aan de casus. Naar aanleiding van de ervaring met olanzapine lijkt het zinvol om na te gaan of er een plaats is weggelegd voor de atypische antipsychotica in de behandeling van ultra-rapid en ultradian cycling bipolaire stoornis.

## LITERATUUR

- Akiskal, H.S., Bourgeois, M.L., Angst, J., e.a. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 59 (Suppl. 1), S5-S30.
- Alarcon, R.D. (1985). Rapid cycling affective disorders: a clinical review. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 522-540.
- Benjamin, J., & Zohar, J. (1992). Sleep deprivation in rapid-cycling bipolar affective disorder: case report. *European Neuropsychopharmacology*, 2, 463-465.
- Bowden, C.L. (1998). Rapid-cycling bipolar disorder: how to define it, how to treat it. *Journal of Bipolar Disorder*, 2, 14-18.
- Henry, C., Mitropoulou, V., New, A.S., e.a. (2001). Affective instability

- and impulsivity in borderline personality and bipolar-II-disorders: similarities and differences. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 307-312.
- Knoppert-Van der Klein, E.A., Hoogduin, C.A., Nolen, W.A., e.a. (1997). Borderline of misschien toch bipolair? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 409-412.
- Kramlinger, K.G., & Post, R.M. (1996). Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *British Journal of Psychiatry*, 168, 314-323.
- Lepkifker, E., Iancu, I., Dannon, P., e.a. (1995). Valproic acid in ultra-rapid cycling: a case report. *Clinical Neuropharmacology*, 18, 72-75.
- Papolos, D.F., Veit, S., Faedda, G.L., e.a. (1998). Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Molecular Psychiatry*, 3, 346-349.
- Pazzaglia, P.J., Post, R.M., Ketter, T.A., e.a. (1993). Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Research*, 49, 257-272.
- Shelton, M.D., & Calabrese, J.R. (2000). Current concepts in rapid cycling bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2, 310-315.
- Wolpert, E.A., Goldberg, J.F., & Harrow, M. (1990). Rapid cycling in unipolar and bipolar affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 147, 725-728.
- Zwil, A.S., McAllister, T.W., Cohen, I., e.a. (1993). Ultra-rapid cycling bipolar affective disorder following a closed-head injury. *Brain Injury*, 7, 147-152.

## AUTEURS

B. BOURDEAU is psychiater in opleiding.

G. PIETERS is diensthoofd gedragstherapie in het UC St.-Jozef te Kortenberg.

Correspondentieadres: dr. G. Pieters, UC St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, B3070 Kortenberg, België.

E-mail: guido.pieters@med.kuleuven.ac.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-4-2002.

## SUMMARY

**Bipolar disorder: ultra-rapid and ultradian cycling. A case study – B. Bourdeau, G. Pieters –**

*Following a clinical case the authors summarize and critically appraise the literature on ultra-rapid and ultradian cycling bipolar disorder. These subtypings of the rapid cycling bipolar disorder are insufficiently supported by evidence, neither from a diagnostic nor from a therapeutic point of view. For the time being, ultra-rapid cycling and ultradian cycling can only be considered as descriptive terms and not as valid nosological entities.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 9, 633-637]

**KEYWORDS** bipolar disorder, ultradian cycling, ultra-rapid cycling