

‘Rapid cycling’ bij bipolaire stoornissen: subtype of prototype?

R.W. KUPKA

ACHTERGROND Rapid cycling is een beloopsvorm van de bipolaire stoornis die gekenmerkt wordt door frequent recidiverende episoden en een matige respons op farmacotherapie. Het is onduidelijk of het hier om een subtype van de bipolaire stoornis gaat, dat mogelijk een andere pathofysiologische achtergrond heeft.

DOEL Te beschrijven of, en in welke mate, de rapid-cycling- en de non-rapid-cyclingbeloopsvorm onderscheiden kunnen worden op basis van patiëntkenmerken, klinische kenmerken anders dan episodefrequentie, en respons op behandeling.

METHODE Naast literatuuronderzoek, waaronder een meta-analyse, werd prospectief onderzoek verricht bij 539 patiënten met een bipolaire stoornis. Hierbij werd naast de traditionele dichotome benadering gekozen voor een dimensioneel perspectief.

RESULTATEN Rapid cycling is geassocieerd met diverse demografische, biografische, en psychiatrische factoren die alle geleidelijk toenemen bij een oplopende episodefrequentie, zonder dat er een duidelijke grens getrokken kan worden met non-rapid cycling. Depressieve verschijnselen staan bij alle patiënten met een bipolaire stoornis op de voorgrond; manische verschijnselen nemen toe naarmate de stoornis frequenter recidiveert. Lithium blijft ook bij rapid cycling de eerste keus stemmingsstabilisator; er zijn geen aanwijzingen dat andere middelen bij voorbaat effectiever zijn.

CONCLUSIE Rapid cycling is geen apart subtype van de bipolaire stoornis, maar op te vatten als een van de uitersten op het continuüm van episodefrequenties.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)2, 93-103]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, classificatie, rapid cycling, therapierespons

De bipolaire (manisch-depressieve) stoornis wordt gekenmerkt door het afwisselend optreden van manische, hypomanische, depressieve en gemengde episoden. Deze stemmingsepisoden kunnen enkele dagen tot vele maanden duren, en worden afgewisseld met kortere of langere perioden van normaal functioneren. Beloopspatronen zijn grillig en vertonen een grote inter- en intra-individuele variatie. De aandoening heeft in de meeste gevallen een recidiverend karakter, en dat is een indicatie voor profylactische behandeling met een of

meer van de stemmingsstabilisatoren lithium, carbamazepine, of valproïnezuur. De indicatie voor profylaxe neemt toe als er een duidelijke familiale belasting voor stemmingsstoornissen bestaat, en tevens naarmate de stemmingsepisoden vaker terugkeren en ernstiger zijn. Een deel van de patiënten verbetert slechts gedeeltelijk of geheel niet op profylactische behandeling.

De term rapid cycling werd in 1974 geïntroduceerd door de Amerikanen Dunner & Fieve (1974). Zij constateerden dat patiënten met vier of meer

stemmingsepisoden per jaar (*rapid cyclers*) in vergelijking met patiënten die maximaal drie episoden per jaar hadden (*non-rapid cyclers*) een slechtere respons vertoonden op profylactische behandeling met lithium. Het begrip werd al spoedig door andere onderzoekers overgenomen, en kreeg twintig jaar later een plek in de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994).

Het opnemen van rapid cycling als specificatie van het longitudinale beloop (*course specifier*) in de DSM-IV werd onderbouwd door uitgebreid onderzoek van de werkgroep voor stemmingsstoornissen (Bauer e.a. 1994). Het hogere percentage vrouwen onder rapid cyclers werd daarbij beschouwd als een belangrijk onderscheidend kenmerk. Er bleven echter vele vragen open, die slechts ten dele in ander onderzoek zijn beantwoord (Maj e.a. 1994; Maj e.a. 1999). In hun monumentale standaardwerk over de manisch-depressieve stoornis concludeerden Goodwin & Jamison (1990) dat het onduidelijk is of rapid cycling een apart subtype van de bipolaire stoornis is, met een andere pathofysiologische achtergrond en een andere behandeling, of dat er een continuüm bestaat van episodefrequenties, met rapid cycling aan een van de uiteinden. De extreme vormen van dit einde van het continuüm worden wel *ultra-rapid cycling* en *ultra-dian cycling* genoemd, waarbij in het laatste geval de stemming op één dag van polariteit kan wisselen. Rapid cyclers (RC's) zijn relatief oververtegenwoordigd in onderzoekspopulaties, en bevindingen uit dergelijk onderzoek zijn slechts beperkt generaliseerbaar als deze RC's in belangrijk mate zouden verschillen van non-rapid cyclers (non-RC's).

In dit artikel wordt beschreven of, en in welke mate, de rapid-cycling- en de non-rapid-cycling-vorm van de bipolaire stoornis onderscheiden kunnen worden op basis van patiëntkenmerken, klinische kenmerken anders dan episodefrequentie, en therapierespons. Het artikel is gebaseerd op literatuuronderzoek, op een meta-analyse van vergelijkende onderzoeken (Kupka e.a. 2003), op een meta-analyse van de therapierespons (Tondo e.a. 2003), en op recente bevindingen van het Stanley

Foundation Bipolar Network (Kupka 2003; Post e.a. 2001).

HISTORISCHE ACHTERGRONDEN

Manie en depressie zijn ziektebeelden waarvan de beschrijvingen teruggaan tot de klassieke Oudheid, zij het dat hiervoor in de loop der eeuwen meer of minder brede definities werden gehanteerd. Dat manie en depressie iets met elkaar te maken hadden (dat ze bij één patiënt voor konden komen) was al eerder waargenomen, maar pas in 1854 werd door de Franse psychiaters Falret en Baillarger het al dan niet regelmatig alterneren van deze tegenpolen als apart syndroom beschreven, waarbij de termen circulair en cyclisch in zwang kwamen. Kraepelin maakte in 1899 een (voorlopig) einde aan allerlei subtyperingen door alle stemmingsstoornissen onder de noemer van de manisch-depressieve psychose te plaatsen. Vanaf de jaren vijftig van de twintigste eeuw werden unipolaire depressies en bipolaire stoornissen weer ontrafeld, onder anderen door Leonhard (1957). Het cyclische karakter van de stoornis kwam weer in de belangstelling toen bleek dat sommige behandelingen, in het bijzonder die met antidepressiva, een versnelling van de stemmingswisselingen teweeg konden brengen. In de jaren zeventig, toen lithium zich inmiddels een duidelijke plek had verworven bij de profylactische behandeling, waren de teleurstellende resultaten bij patiënten met een cyclisch beloop aanleiding om deze groep apart te benoemen: rapid cyclers.

RISICOFACTOREN EN ETIOLOGISCHE MODELLEN

Vier factoren worden vaak genoemd in verband met rapid cycling: vrouwelijk geslacht, klinische of subklinische hypothyreoïdie, bipolaire-II-subtype (depressies alternerend met hypomanieën), en behandeling met antidepressiva. Het vóórkomen van deze en andere potentiële risicofactoren zal in de volgende paragraaf besproken worden. Dat rapid cycling vaker bij vrouwen

voorkomt, wijst er mogelijk op dat geslachtshormonen een rol spelen. Rapid cycling komt ook voor bij mannen en postmenopauzale vrouwen, en de stemmingsepisoden lopen slechts bij sommige vrouwen synchroon met de menstruele cyclus. Toch is het niet uitgesloten dat geslachtshormonen direct (via een effect op stemmingsregulerende mechanismen in de hersenen) of indirect (via beïnvloeding van circadiane ritmen) bijdragen aan stemmingsinstabiliteit (Leibenluft 1996). Het vaker voorkomen van hypothyreoïdie bij RC's enerzijds, en een gunstig effect van hooggedoseerd thyroxine bij sommige euthyreotische RC's anderzijds, suggereren een specifiek verband tussen schildklierdisfunctie en episodefrequentie. Hiervoor zijn echter geen verklarende mechanismen gevonden. De inductie van rapid cycling door antidepressiva werd oorspronkelijk beschreven door Wehr & Goodwin (1979) en Kukopulos e.a. (1983). De laatsten opperden de mogelijkheid dat antidepressiva rapid cycling opwekken door het (altijd cyclische) verloop van de stoornis te versnellen, waardoor ook een volgende episode eerder optreedt. Een alternatieve verklaring is dat rapid cycling geassocieerd is met het vaker optreden van depressies, die aanleiding geven tot behandeling met antidepressiva. Deze controverse is vooralsnog onopgelost. Bij een recent langetermijnvervolgonderzoek werd geen duidelijk verband gevonden tussen behandeling met antidepressiva en rapid cycling (Coryell e.a. 2003).

Stemmingsepisoden volgen in het algemeen korter op elkaar naarmate de aandoening langer bestaat, en ook zijn er steeds minder stressfactoren nodig om een nieuwe episode uit te lokken. Deze observaties hebben geleid tot de kindling-hypothese (kindling betekent in het Engels ontbranden, vlam vatten), die deze progressieve verslechtering naar analogie met diermodellen voor epilepsie tracht te verklaren (Post 1992). Regelmatig herhaalde elektrische stimulatie van de hersenen van ratten veroorzaakt na enige tijd een epileptisch insult, en uiteindelijk treden ook spontane insulten op. Dit gaat gepaard met langdurige functionele en structurele veranderingen in de

hersen. Naar analogie van dit model zouden recidiverende stemmingsstoornissen zich kunnen ontwikkelen als een genetisch kwetsbare persoon herhaaldelijk wordt blootgesteld aan psychosociale stress, waarbij op een gegeven moment symptomen ontstaan en uiteindelijk een volledige stemmingsepisode 'opvlamt' (stress-sensibilisatie). Deze episode leidt op zichzelf tot veranderingen in de hersenen (episode-sensibilisatie), zodat er als het ware een geheugenspoor wordt getrokken en de kwetsbaarheid verder toeneemt. Dit zou verklaren waarom na het doormaken van meerdere episoden steeds minder (of zelfs in het geheel geen) psychosociale stress nodig is om een nieuwe episode uit te lokken (Post 1992). Het kindling-model biedt niet alleen een paradigma voor het ontstaan van (rapid) cycling, maar postuleert ook dat de onderliggende pathofysiologie van de stemmingsstoornis progressief verandert, wat zou kunnen verklaren waarom in een latere fase een krachtiger vorm van farmacotherapie nodig is dan in het begin van de aandoening. Het biedt tevens een ratio voor vroegtijdige profylactische behandeling. Het kindling-model is weliswaar een aansprekende analogie, maar het is slechts een indirect en niet-homoloog model voor recidivering en cycliciteit van stemmingsstoornissen, dat slechts ten dele door klinische data wordt bevestigd. Het mag dus niet al te letterlijk naar de praktijk vertaald worden.

ONDERSCHEIDENDE KLINISCHE KENMERKEN: EEN META-ANALYSE

Om zicht te krijgen op onderscheidende kenmerken tussen RC's en non-RC's, werden alle onderzoeken, uit de periode 1974-2002, die deze groepen rechtstreeks met elkaar vergeleken, verwerkt in een meta-analyse, die elders uitvoerig is beschreven (Kupka e.a. 2003). In PubMed werd gezocht met de termen 'rapid cycling' en 'non-rapid cycling'. Daarnaast werden relevante onderzoeken uit de referentielijsten van artikelen en boeken opgespoord. Onderzoeken werden alleen geïncleudeerd als: zij opgezet waren om RC's en non-RC's

met elkaar te vergelijken; duidelijk beschreven was hoe de diagnose bipolaire stoornis was gesteld; de criteria voor rapid cycling duidelijk waren beschreven; als duidelijk was beschreven hoe de patiënten geselecteerd waren; en als er ten minste één potentieel met rapid cycling geassocieerde risicofactor werd onderzocht. Zo werden 20 oorspronkelijke onderzoeken gevonden, waaraan in totaal 3709 patiënten hadden deelgenomen.

Berekend op basis van de 8 onderzoeken waarin de aantallen RC's en non-RC's niet bij voorbaat gelijkgetrokken waren, kwam rapid cycling voor bij 16,3% van de onderzochte patiënten. De meta-analyse had betrekking op de volgende kenmerken: geslacht; leeftijd; leeftijd waarop de stemmingsstoornis was begonnen; totale duur van de ziekte; de polariteit van de eerste episode; bipolaire-type-I-stoornis (manie en depressie) of -type-II-stoornis (hypomanie en depressie); een ernstige suïcidepoging; het vóórkomen van klinische of subklinische hypothyreoïdie; het effect van een profylactische behandeling met lithium; en het in de familie voorkomen van bipolaire stoornissen of unipolaire depressies. Onder RC's waren meer vrouwen (66,0%) dan onder non-RC's (52,9%), en meer patiënten met een bipolaire-type-II-stoornis (respectievelijk 43,0% en 31,0%). Deze verschillen zijn klein, maar statistisch significant. Met betrekking tot de overige kenmerken waren de verschillen tussen RC's en non-RC's niet significant, of liepen de uitkomsten van verschillende onderzoeken te sterk uiteen om een consistente uitkomst te geven. Dit laatste gold vooral voor het verband met hypothyreoïdie.

Het profylactische effect van lithium werd beschreven in 5 onderzoeken met een gemiddelde follow-upperiode die varieerde van 1 tot 18 jaar, waarbij een significante verbetering ($\geq 50\%$), dan wel een complete remissie als respons criterium werd aangehouden. Het effect van lithiumprofylaxe bij RC's was minder ongunstig dan vaak wordt aangenomen: bij 58,9% van de RC's was een significante verbetering zichtbaar, hoewel bij slechts 33,7% er in het geheel geen episoden meer optraden. Voor non-RC's waren deze percentages

respectievelijk 64,8% en 47,1%. In een van deze onderzoeken werden beide responscriteria gebruikt bij een gemiddelde follow-upperiode van 13,3 jaar. Van de RC's verbeterde 66% en had 18% in het geheel geen recidief meer; bij de non-RC's was dit respectievelijk 61% en 32%. Deze auteurs gaven aan dat zij bijzonder terughoudend waren met het gebruik van antidepressiva.

Op basis van 6 onderzoeken werd berekend dat rapid cycling in 45,5% (25-70%) van de gevallen werd voorafgegaan door behandeling met een antidepressivum, hoewel over het oorzakelijk verband hiervan geen uitspraak gedaan kon worden. In enkele onderzoeken werd gemeld dat het stoppen van antidepressiva een gunstig effect had op het cycling-patroon en op de lithiumrespons.

Beperkingen van deze meta-analyse zijn de grote variatie in methodologie van de onderzoeken en het feit dat de variabelen alleen afzonderlijk beoordeeld konden worden, terwijl onderlinge verbanden (bijvoorbeeld vrouwelijk geslacht en hypothyreoïdie) aannemelijk zijn. Desondanks geeft zij aan dat de verschillen tussen RC's en non-RC's kleiner zijn dan op grond van eerdere, niet-systematische reviews werd gesuggereerd (Kilzieh & Akiskal 1999).

DE EFFECTEN VAN FARMACOTHERAPIE

In een andere meta-analyse (Tondo e.a. 2003) werd het effect van farmacologische behandeling bij rapid cycling onderzocht. In 16 onderzoeken werden 905 RC's en 951 non-RC's gedurende langere tijd (gemiddeld 47,5 maanden) behandeld met lithium, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, topiramaat of placebo – als monotherapie of in combinatie met andere middelen. Naargelang de opzet van de onderzoeken werden ook hier 2 uitkomstmaten gebruikt: het optreden van ten minste 1 recidiefepisode van manie of depressie (*recurrence*), dan wel het uitblijven van een klinisch relevante verbetering (*non-improvement*). Een klinisch relevante verbetering werd gedefinieerd als een verbetering van $\geq 50\%$ op de uitkomstmaat van het betreffende onderzoek. Over de gehele linie

waren alle behandelingen minder effectief bij RC's. Recidiefisoden kwamen bij RC's het meest voor bij behandeling met placebo, gevolgd door lamotrigine, valproïnezuur, carbamazepine en lithium. Lithium was dus nog het meest effectief. Verbetering bleef bij RC's het vaakst uit bij behandeling met topiramaat, gevolgd door lamotrigine, carbamazepine, lithium en valproïnezuur. Rechtstreekse vergelijking van lithium en carbamazepine gaf geen significant verschil. De auteurs benadrukten dat het volledig uitblijven van nieuwe episoden over een langere periode van actieve behandeling zowel voor RC's (bij 24,0% over gemiddeld 27 maanden) als voor non-RC's (bij 36,5% over gemiddeld 46 maanden) relatief weinig voorkomt. Daarentegen treedt een klinisch relevante verbetering op bij 49,6% van de RC's (over gemiddeld 32 maanden) en bij 64,8% van de non-RC's (over gemiddeld 74 maanden). Hoewel ook deze meta-analyse wordt beperkt door de grote variatie in onderzoeksmethoden, alsmede door de grote variatie in (co)medicatie, zijn de uitkomsten belangwekkend. De vaak genoemde voorkeursindicatie voor anti-convulsiva boven lithium wordt niet bevestigd.

Ook Calabrese e.a. (2003) vonden in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek van 20 maanden bij 60 RC's geen significant verschil in de effectiviteit van lithium- en valproïnezuurmonotherapie. Al met al is een differentiële respons op farmacotherapie geen onderscheidend kenmerk voor de rapid-cyclingvariant: RC's reageren minder dan non-RC's op alle vormen van (profylactische) medicatie.

CATEGORIEËN VERSUS DIMENSIES: DE BENADERING VAN KENDALL

Kendell (1982) beschreef enkele strategieën om overlappende psychiatrische syndromen van elkaar te onderscheiden. Ten eerste moeten er voor elk syndroom valide en betrouwbare criteria kunnen worden opgesteld, die een homogene groep patiënten, met een gemeenschappelijke biologische predispositie en eenzelfde reactie op behandeling kunnen identificeren. Daarnaast moeten

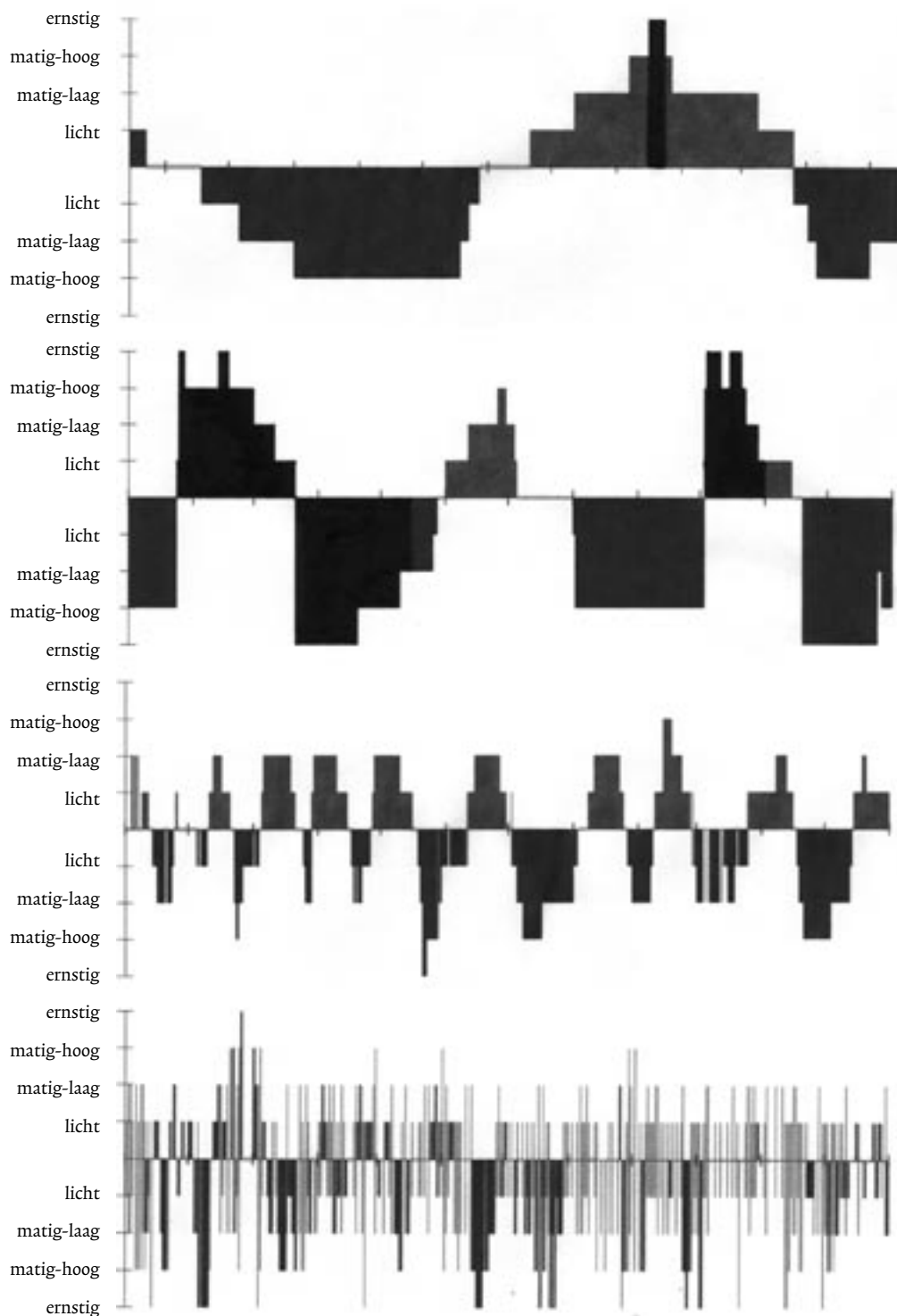
tussen de syndromen duidelijke grenzen kunnen worden getrokken op basis van klinische of biologische kenmerken. Kendell stelde al vast dat de meeste psychiatrische syndromen qua symptomatologie in elkaar over lijken te vloeien, wat overigens niet hoeft te betekenen dat er geen verschillen in de onderliggende pathofysiologie zouden kunnen bestaan. De geleidelijke overgangen tussen syndromen (bijvoorbeeld van puur schizofrene via schizoaffectieve naar puur affectieve symptomen) kunnen worden omgezet in een lineaire variabele. Hij beschrijft twee manieren om een discontinuïteit te ontdekken in een dergelijke variabele: het vinden van een bimodale distributie en het vinden van een non-lineair verband met een andere variabele, zoals de man-vrouwverdeling. Voor het hierna beschreven onderzoek is de prospectief gemeten episodefrequentie als lineaire variabele gekozen om binnen de bipolaire stoornis de categorieën rapid cycling en non-rapid cycling volgens deze methode te onderscheiden.

PROSPECTIEF ONDERZOEK

In het Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN), een samenwerkingsverband van 7 klinische centra in de Verenigde Staten, Nederland en Duitsland, werden tussen 1995 en 2002 meer dan 1000 patiënten met een bipolaire stoornis onderzocht (Leverich e.a. 2001). Een van de doelstellingen was het in detail vastleggen van het naturalistische beloop van de stoornis: het beloop bij adequate behandeling volgens de richtlijnen. Aan dit onderzoek werd ook bijgedragen door 8 Nederlandse poliklinieken.

Alle patiënten werden uitgebreid onderzocht met betrekking tot de aard van hun stemmingsstoornis, comorbide psychiatrische aandoeningen, sociale achtergrond en functioneren, en over het beloop van de stemmingsstoornis voorafgaand aan het onderzoek. Vervolgens werd het prospectieve beloop van dag tot dag grafisch vastgelegd met de *Life Chart Method* (LCM), inclusief gegevens als levensgebeurtenissen en medicamenteuze behandeling (Kupka e.a. 1997; Leverich & Post 1998).

FIGUUR 1 Voorbeelden van rapid-cyclingpatronen bij bipolaire stoornissen, zoals prospectiefvastgelegd met de Life Chart Method gedurende één jaar. Life charts van vier patiënten zijn getoond, met een toenemende cyclusfrequentie van boven naar beneden.



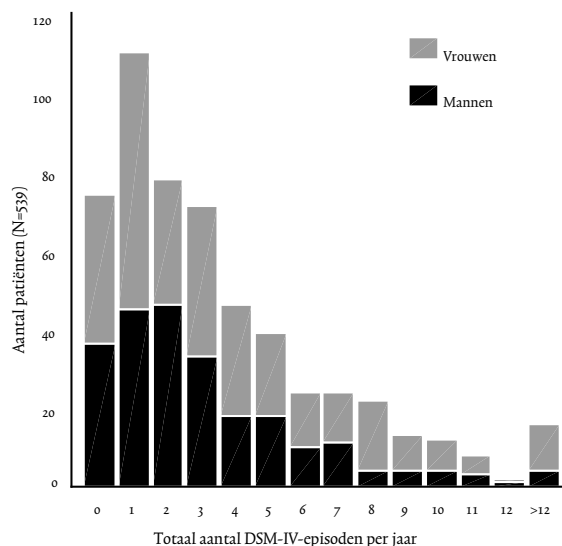
De patiënt vulde hiertoe een zelfrapportage in, die maandelijks werd doorgenomen met de onderzoeker. Deze gegevens werden overgebracht naar een computerprogramma dat stemmingsgrafieken maakt en waarmee allerlei berekeningen kunnen worden uitgevoerd, zoals van het aantal stemmingsepisoden per jaar, het aantal dagen per jaar in een hypomanische, manische, of depressieve stemming, en de gemiddelde ernst van de stemmingsepisoden. Deze parameters vormden de basis voor een onderzoek naar met episodefrequentie geassocieerde factoren dat elders uitvoerig is beschreven (Kupka 2003).

Van 539 patiënten waren aaneengesloten dagelijkse beloopgegevens gedurende ten minste 1 jaar beschikbaar. Voorbeelden van prospectieve life charts van 4 patiënten worden getoond in figuur 1.

Op grond van het aantal hypomanische, manische, gemengde en depressieve episoden in dat jaar (vastgesteld volgens strikte DSM-IV-criteria) werd de groep verdeeld in RC's (4 of meer episoden/jaar; $n=206$) en non-RC's (0-3 episoden/jaar; $n=333$). De distributie van de episodefrequentie was unimodaal verdeeld (figuur 2).

Om de RC's en de non-RC's te vergelijken, werden χ^2 -toetsen gebruikt voor dichotome variabelen en t-toetsen voor continue variabelen, waarbij een correctie werd aangebracht voor meerdere vergelijkingen. Alle variabelen die significant verschilden tussen beide groepen werden geanalyseerd in een multiële regressie om onafhankelijke risicofactoren te detecteren. Vijf variabelen waren onafhankelijk van elkaar geassocieerd met rapid cycling in het prospectieve jaar: eerdere perioden van rapid cycling; een groter aantal stemmingsepisoden voorafgaand aan het onderzoek; een type-I-stoornis; een voorgeschiedenis van drugsgebruik; en een voorgeschiedenis van fysiek of seksueel misbruik op de kindertijd. Deze laatste bevinding zou erop kunnen wijzen dat vroege traumatisering het latere ziekteverloop ongunstig beïnvloedt. Daarnaast was bij de RC's de stemmingstoornis op jongere leeftijd begonnen, hadden zij een langere ziekteduur en een langere periode tus-

FIGUUR 2 Distributie van prospectief vastgestelde episodefrequenties in het eerste jaar van follow-up bij 539 patiënten met een bipolaire stoornis



sen de eerste symptomen en de eerste medicamenteuze behandeling. Meer RC's dan non-RC's hadden een ontstemde manie gehad, waren ooit behandeld met antidepressiva, of hadden een bijkomende angststoornis. De ouders van RC's hadden vaker drugsgebruik in de voorgeschiedenis. Het percentage vrouwelijke RC's was weliswaar hoger dan het percentage vrouwelijke non-RC's (63% versus 52%; $p=0,02$), maar dit verschil was na bovengenoemde correctie niet langer statistisch significant. Ook het iets vaker voorkomen van hypothyreoïdie in de voorgeschiedenis bij RC's dan bij non-RC's (26% versus 18%; $p=0,08$) was niet significant.

Naast deze dichotome vergelijking tussen RC's en non-RC's zijn de gevonden verschillen onderzocht in relatie tot de prospectieve episodefrequentie. Alle variabelen vertoonden een min of meer geleidelijke toename naarmate het aantal episoden per jaar toenam, zonder dat er ergens een duidelijke grens zichtbaar was tussen RC's en non-RC's, blijkend uit de afwezigheid van een non-lineair verband tussen de variabele en de episodefrequentie.

Bij het prospectief gemeten aantal ziektedagen was het opvallend dat alle patiënten die een of

meer episoden hadden, gemiddeld ongeveer even lang depressief waren (een derde deel van het jaar), maar dat het aantal dagen met manische verschijnselen progressief toenam met de episodefrequentie (figuur 3). Ook hier was er geen grens te markeren tussen RC's en non-RC's.

Op grond van dit onderzoek blijkt dat rapid cycling en non-rapid cycling niet duidelijk te onderscheiden categorieën zijn, maar dat er een geleidelijke overgang bestaat van sporadisch naar frequent recidiverende bipolaire stoornissen.

VERVOLGONDERZOEK GEDURENDE EEN PERIODE VAN 2 TOT 5 JAAR

Dezelfde groep patiënten werd gevolgd gedurende een periode van 1 (n=539), 2 (n=315), 3 (n=207), 4 (n=130) of 5 (n=84) jaar om de stabiliteit van het rapid-cyclingpatroon te onderzoeken (Kupka 2003). De episodefrequentie nam bij de meeste patiënten van jaar tot jaar geleidelijk af, en de mate van verbetering was voor RC's en non-RC's relatief gelijk. Ook de stabiliteit van de DSM-IV-classificatie rapid cycling was niet zo groot. Van de oorspronkelijke RC's behield een kwart deze classificatie gedurende alle verdere jaren van de follow-up

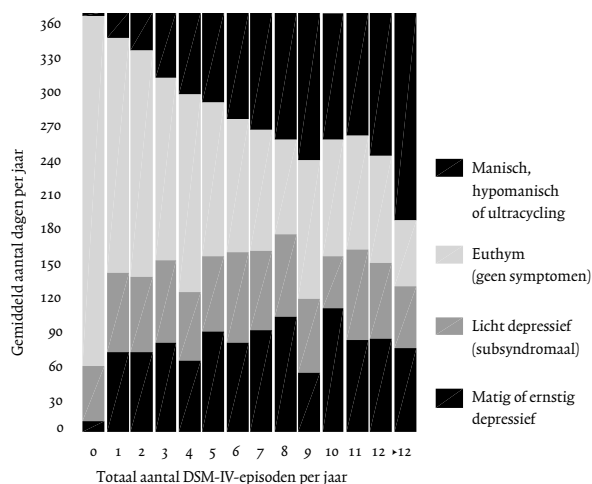
(persisterende RC). Daarentegen behield drie kwart van de oorspronkelijke non-RC's deze classificatie (persisterende non-RC). Zoals te verwachten is, wisselden vooral patiënten met een episodefrequentie in de buurt van 4 (de ondergrens van de DSM-IV-diagnose rapid cycling) vaak van categorie (converteerders). Patiënten die RC of non-RC bleven (persisterders), verschilden niet van converteerders wat betreft de in het eerdere onderzoek gevonden kenmerken.

Rapid cycling zoals gedefinieerd in DSM-IV is dus geen stabiele diagnostische categorie en persisteert vooral bij patiënten met een hoge episodefrequentie. Deze bevinding bevestigt het dimensionale karakter van rapid cycling.

SCHILDKLIER AUTO-IMMUNITEIT BIJ BIPOLAIRE STOORNISSEN

In een eerder onderzoek bij een grote groep Nederlandse psychiatrische patiënten (Oomen e.a. 1997) is vastgesteld dat antistoffen tegen de schildklier relatief vaak voorkwamen bij patiënten met een bipolaire stoornis die ooit een periode van rapid cycling hadden doorgemaakt. In navolging van dit onderzoek zijn 226 patiënten van het SFBN onderzocht op het voorkomen van thyreoperoxidase-antistoffen (TPO-ab), en zijn de bevindingen vergeleken met eerdere bevindingen bij controlegroepen van 252 gezonde vrijwilligers en 3190 ongeselecteerde psychiatrische patiënten (Kupka e.a. 2002). TPO-ab kwamen significant vaker voor in de bipolaire groep (28%) dan in de controlegroepen (3-18%). De aanwezigheid van TPO-ab was geassocieerd met een verminderde schildklierfunctie, maar niet met een rapid-cyclingbeloop. Daarmee werden de resultaten van het eerdere onderzoek niet gerepliceerd. Er was ook geen verband met een huidige of vroegere behandeling met lithium, waarvan bekend is dat het de werking van de schildklier kan remmen. Hypothyreoïdie kwam voor bij 23% van de vrouwen met een bipolaire stoornis, en bij 12% van de mannen; in de meeste gevallen werden deze patiënten ten tijde van het onderzoek al behandeld met aanvullend schild-

FIGUUR 3 Gemiddeld aantal ziekte-dagen in relatie tot de prospectief gemeten episodefrequentie bij 539 patiënten met een bipolaire stoornis in het eerste jaar van follow-up



klierhormoon. RC's hadden niet significant vaker hypothyreoïdie dan non-RC's. De aanwezigheid van TPO-ab in combinatie met lithium, dat een schildklierremmend effect heeft, gaf de grootste kans op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie. Deze bevindingen ondersteunen het belang van een regelmatige controle van de schildklierfunctie bij alle patiënten met een bipolaire stoornis, ook als ze geen lithium gebruiken.

CONCLUSIE EN HYPOTHESE

Slechts een van de dimensies van het bipolaire spectrum is hier onderzocht en besproken: de cyclusfrequentie. Andere in de DSM-IV en ICD-10 onderscheiden categorieën zijn bipolair I versus bipolair II; bipolair versus unipolair; syndromale versus subsyndromale (cyclothyme) vormen; en uiteindelijk stemmingsstoornissen versus normale stemmingsvariëaties. Het ligt voor de hand dat hier van vergelijkbare continua sprake is, waarbij de scheidslijnen betrekkelijk arbitrair zijn.

Het prospectieve onderzoek werd uitgevoerd bij een grote groep patiënten met gebruik van een zeer gedetailleerde maat voor het ziektebeloop. Desondanks zijn er enkele beperkingen. Waarschijnlijk was de patiëntengroep zieker dan de gemiddelde poliklinische populatie, zoals blijkt uit het grote aantal rapid cyclers (38% versus gemiddeld 16%). Hierdoor zijn de bevindingen mogelijk niet geheel generaliseerbaar. Patiënten die korter dan 1 jaar werden gevolgd, werden niet in de analyse meegenomen. Ook is er niet gekeken naar het verband tussen persoonlijkheidsfactoren en episodefrequentie. De belangrijkste beperking betreft het feit dat het hier gaat om behandelde patiënten, en dat het natuurlijke ziektebeloop dus niet is onderzocht. De invloed van de grote variëteit aan behandelingen is ook niet onderzocht.

Bespreking van de behandelingsmogelijkheden van de rapid cycling bipolaire stoornis valt overigens buiten het kader van dit artikel. Wel kan in het algemeen gesteld worden dat ook therapierespons een dimensioneel karakter heeft, zoals

blijkt uit de gepresenteerde verschillen tussen 'klinisch significante verbetering' en 'remissie'. Bij het beoordelen van de effectiviteit van de profylactische behandeling is (volledige) remissie doorgaans een te strenge maat, en kan 'verbetering' een goede reden zijn om de behandeling voort te zetten of om te augmenteren met een andere stemmingsstabilisator. Dit geldt in versterkte mate voor een relatief moeilijk behandelbare groep als de rapid cyclers.

Ondanks de genoemde beperkingen dragen de uitkomsten van dit onderzoek bij aan een verdere conceptualisering van het begrip rapid cycling, en blijkt rapid cycling geen apart subtype van de bipolaire stoornis te zijn. Op het continuum van episodefrequenties is deze DSM-IV-specificatie van het beloop geheel arbitrair gedefinieerd. De verdeling van episodefrequenties over de groep patiënten met een bipolaire stoornis is unimodaal, en niet bimodaal. Bovendien nemen de met rapid cycling geassocieerde risicofactoren geleidelijk toe met de cyclusfrequentie, zonder dat er non-lineaire verbanden zichtbaar worden. Cyclusfrequentie heeft dus een dimensionaal en geen categorisch karakter: 'rapid cyclers' hebben geen andere stoornis, ze hebben méér van hetzelfde.

Het meest kenmerkend voor de bipolaire stoornis zijn het optreden van (hypo)manische episoden en het recidiverende karakter van de aandoening. De bevinding dat manische verschijnselen toenemen met de episodefrequentie, suggereert dat rapid cycling niet een subtype, maar het prototype is van de bipolaire stoornis.

Indien men aanneemt dat in het 'switchproces', namelijk de omslag van depressieve naar manische stemming, vice versa, de kern van de bipolaire stoornis verankerd ligt (Bunney e.a. 1972; Maj e.a. 2002), dan krijgt de rapid-cyclingbeloepsvariant een bijzondere betekenis voor het onderzoek naar effectieve behandelingen. De middelen die op dit moment als stemmingsstabilisator te boek staan, werken niet in gelijke mate op beide stemmingspolen, en met uitzondering van lamotrigine zijn zij effectiever bij de behandeling en preventie van manische episoden. Werkelijke stemmings-

stabilisatie gaat echter verder dan het onderdrukken van manische of depressieve verschijnselen, en zal aangrijpen op de stemmingsomslag zelf. Dit proces is bij uitstek, en bij herhaling, zichtbaar bij rapid cyclers, en op grond van de bevindingen van het hier gepresenteerde onderzoek zou de onderliggende (en vooralsnog niet opgehelderde) pathofysiologie bij hen niet verschillen van die bij de minder frequent recidiverende beloopsvormen. Bevindingen bij rapid cyclers zijn dan ook generaliseerbaar naar de veel grotere groep non-rapid cyclers. Pas als een middel effectief blijkt te zijn bij rapid cycling, dan verdient het het predicaat stemmingsstabilisator. Zo opgevat vormt rapid cycling een ultieme test voor de profylactische behandeling van de bipolaire stoornis.

☞ De volgende onderzoekers werkten mee aan het prospectieve onderzoek: Grard Akkerhuis, Willem Nolen, Max Sonnen (Utrecht); Kirk Denicoff, Gabriele Leverich, Dave Luckenbaugh, Robert Post (Bethesda); Lori Altshuler, Mark Frye (Los Angeles); John Rush, Trisha Suppes (Dallas); Paul Keck Jr, Susan McElroy (Cincinnati); Heinz Grunze (München); Jörg Walden (Freiburg); Hemmo Drexhage (Rotterdam); Albert Blom, Rein Holleboom (Amsterdam); Pieterneel Kölling, Herro Kraan (Enschede); Titus van Os (Franeker); Onno Habekotté, Harm-Jan Pot (Groningen); Baer Arts, Adriaan Honig (Maastricht); Rocco Hoekstra (Rotterdam).

LITERATUUR

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.

Bauer, M.S., Calabrese, J., Dunner, D.L., e.a. (1994). Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 151, 506-515.

Bunney, W.E., Jr., Murphy, D.L., Goodwin, F.K., e.a. (1972). The 'switch process' in manic-depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. *Archives of General Psychiatry*, 27, 295-302.

Calabrese, J.R., Shelton, M., Rapport, D., e.a. (2003, juni). A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium vs. divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. Posterpresentatie op de 5th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh.

Coryell, W., Solomon, D., Turvey, C., e.a. (2003). The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 914-920.

Dunner, D.L., & Fieve, R.R. (1974). Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Archives of General Psychiatry*, 30, 229-233.

Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.

Kendell, R.E. (1982). The choice of diagnostic criteria for biological research. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1334-1339.

Kilzieh, N., & Akiskal, H.S. (1999). Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *The Psychiatric Clinics of North America*, 22, 585-607.

Kukopulos, A., Caliri, B., Tundo, A., e.a. (1983). Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Comprehensive Psychiatry*, 24, 249-258.

Kupka, R.W. (2003). *Rapid cycling. Discriminating factors in rapid and non-rapid cycling bipolar disorder*. Proefschrift. Utrecht: Universiteit Utrecht.

Kupka, R.W., Akkerhuis, G.W., Nolen, W.A., e.a. (1997). De life-chart-methode voor de manisch-depressieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 232-239.

Kupka, R.W., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., e.a. (2003). Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1483-1494.

Kupka, R.W., Nolen, W.A., Post, R.M., e.a. (2002). High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry*, 51, 305-311.

Leibenluft, E. (1996). Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry*, 153, 163-173.

Leonhard, K. (1957). *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie Verlag.

Leverich, G.S., Nolen, W.A., Rush, A.J., e.a. (2001). The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. I. Longitudinal methodology. *Journal of Affective Disorders*, 67, 33-44.

Leverich, G.L., & Post, R.M. (1998). Life charting the course of affective disorders. *CNS Spectrums*, 5, 21-37.

Maj, M., Magliano, L., Pirozzi, R., e.a. (1994). Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1015-1019.

Maj, M., Pirozzi, R., Formicola, A.M., e.a. (1999). Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1421-1424.

Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., e.a. (2002). The prognostic significance of 'switching' in patients with bipolar disorder: a 10-year

prospective follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1711-1717.

Oomen, H.A., Schipperijn, A.J., & Drexhage, H.A. (1996). The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clinical Endocrinology*, 45, 215-223.

Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 999-1010.

Post, R.M., Nolen, W.A., Kupka, R.W., e.a. (2001). The Stanley Foundation Bipolar Network. I. Rationale and methods. *British Journal of Psychiatry*, 178(Suppl. 41), S169-S176.

Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R.J. (2003). Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 4-14.

Wehr, T.A., & Goodwin, F.K. (1979). Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Archives of General Psychiatry*, 36, 555-559.

AUTEUR

R.W. KUPKA is psychiater en A-opleider bij Altrecht GGZ, Utrecht.

Correspondentieadres: dr. R.W. Kupka, Altrecht GGZ, Tolsteegsingel 2a, 3582 AC Utrecht.

E-mail: r.kupka@altrecht.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Dit onderzoek werd gefinancierd door het Stanley Medical Research Institute te Bethesda, Verenigde Staten, en Altrecht GGZ te Den Dolder.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-7-2004.

SUMMARY

Rapid cycling in bipolar disorder: subtype or prototype? – R.W. Kupka –

BACKGROUND Rapid cycling is a form of bipolar disorder that is characterised by frequent episodes and poor response to pharmacotherapy. It is uncertain whether rapid cycling is a distinct subtype of bipolar disorder, possibly with a different pathophysiological background.

AIM To determine whether rapid cycling can be distinguished from non-rapid cycling bipolar disorder on the grounds of patient characteristics, clinical characteristics other than episode frequency, and treatment response.

METHOD We reviewed and meta-analysed the existing literature. In addition, we conducted a prospective study of 539 bipolar patients, adopting both a dichotomous and a dimensional approach to episode frequency.

RESULTS Rapid cycling was associated with various demographic, biographic, and psychiatric factors. These gradually became more prevalent with increasing episode frequency, but there was no evidence of a sharp division between rapid and non-rapid cycling. Depressive symptoms predominated in bipolar patients; manic symptoms increased as a function of episode frequency. Lithium remains the treatment of choice in the case of rapid cycling: there is no evidence that other mood stabilisers are more effective.

CONCLUSION Rapid cycling is not a distinct subtype of bipolar disorder, but should be regarded as one of the two extremities on a continuum of episode frequencies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)2, 93-103]

KEY WORDS bipolar disorder, classification, rapid cycling, treatment outcome