

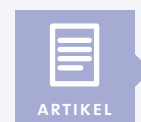
Depressie tijdens de perimenopauze

M. DE KRUIF, M.L. MOLENDIJK, P.M.J. HAFFMANS, A.T. SPIJKER

- ACHTERGROND** Aangenomen wordt dat vrouwen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een depressie tijdens de perimenopauze. In de klinische praktijk is er weinig aandacht voor de relatie tussen menopauze en depressie.
- DOEL** Geven van een overzicht van de literatuur over de relatie tussen de perimenopauze en het ontstaan van depressie, en de relatie tussen fluctuaties in het vrouwelijk hormoon en depressie.
- METHODE** In de databases van PubMed, Web of Science en de Cochrane Library zochten wij naar epidemiologische studies over depressie tijdens de perimenopauze. Na selectie werden 22 studies geïncludeerd die betrekking hadden op prevalentie en risico van depressie tijdens de perimenopauze.
- RESULTATEN** De meerderheid van de 22 geïncludeerde epidemiologische studies gaf aan dat de kans om een depressie te krijgen tijdens de perimenopauze hoger is dan tijdens de premenopauzale periode. We vonden geen eenduidige correlatie tussen de fluctuatie in hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen) en depressie.
- CONCLUSIE** De kans om een depressie tijdens de perimenopauze te krijgen lijkt groter dan tijdens de premenopauze. De gemeten fluctuatie van vrouwelijke hormonen tijdens de perimenopauzale fase is onbetrouwbaar, er wordt geen eenduidige correlatie tussen depressie en de fluctuatie in hormoonspiegels vastgesteld. Toekomstige meta-analyse en studies zijn nodig om een accuratere inschatting te kunnen geven over het risico om een depressie te krijgen tijdens de perimenopauze en de relatie tussen hormonale factoren en perimenopauzale depressie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 795-804

TREFWOORDEN depressie, menopauze, vrouwen



De lifetimeprevalentie voor depressie is voor vrouwen 17% en voor mannen 9% (Hasin e.a. 2005). Dit onderscheid tussen mannen en vrouwen wordt duidelijk na de puberteit (Kessler & McGonagle 1993). Gedurende het leven van de vrouw zijn hormonale veranderingen, zoals tijdens de menarche, de menstruatiecyclus, zwangerschap, lactatie en de perimenopauze en postmenopauzale periode, van invloed op de stemming (Steiner e.a. 2003; Soares & Zitek 2008). Niet alleen hormonale veranderingen, maar ook andere aspecten kunnen een rol spelen bij het ontstaan van depressie in deze perioden, zoals verandering in interpersoonlijke relaties en rolverandering (Deeks 2003). Op deze aspecten richten wij ons in deze studie niet. In dit artikel richten wij ons specifiek op depressie tijdens de perimenopauzale periode. Deze periode wordt gedefini-

eerd met de *staging of reproductive aging workshop* (STRAW)-criteria (Soules e.a. 2001). Deze auteurs beschrijven de premenopauze als een patroon van een reguliere menstruele cyclus van 22-35 dagen. De perimenopauze is de fase waarin veranderingen plaatsvinden in cycluslengte van 7 dagen of meer tot een amenorroe duur van 12 maanden. Vrouwen in de postmenopauzale fase hebben een amenorroe van ten minste 12 maanden. Hormonaal gezien wordt de perimenopauze gekenmerkt door een verminderde ovariële folliculaire functie, met als gevolg een verminderde oestrogeenproductie en vasomotorische symptomen (WHO 1996). Vrouwelijke geslachtshormonen zoals oestrogeen zijn (in-)direct betrokken bij verschillende systemen en hersengebieden die van invloed zijn op de pathofysiologie van

stemmingsstoornissen. Veelal neemt men aan dat juist de fluctuaties in de oestrogenspiegel verband houden met veranderingen in stemming en het geslachtsverschil in het voorkomen van depressie zouden kunnen verklaren (Steiner e.a. 2003; Soares & Zitek 2008).

Oestrogeen is via indirecte effecten van belang in de modulatie van serotonerge en noradrenerge systemen in de hersenen (Shors & Leuner 2003). Het induceert de synthese van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), een belangrijke groeifactor voor neuronen, wat een positieve invloed op de stemming zou hebben (Pluchino e.a. 2013; Scharfman 2006). Daarnaast kan de invloed van oestrogeen op de regulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) verder van invloed zijn op de stemming (Toufexis e.a. 2014; Weiser & Handa 2009). Een direct beschermend effect van oestrogeen op de stemming gaat vermoedelijk via binding aan de oestrogeenreceptoren in het limbische systeem (ter Horst 2010; Westberg & Eriksson 2008). Een laatste indicatie voor een hormonale invloed op depressie bij vrouwen is de associatie tussen hormoontherapie tijdens de perimenopauze en een verbeterde stemming (Morgan e.a. 2005).

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven van de recente literatuur over het voorkomen van depressie tijdens de perimenopauze. Daarnaast trachten wij een antwoord te geven op de vraag of er een relatie is tussen hormonale veranderingen en andere factoren, zoals vasomotorische klachten, met het ontstaan van een depressie tijdens deze fase.

AUTEURS

MARJOLIEN DE KRUIF, psychiater, PsyQ Den Haag.

MARC MOLENDIJK, universitair docent, Klinische Psychologie, Universiteit Leiden.

JUDITH HAFFMANS, klinisch farmacoloog en chronobioloog, PsyQ Den Haag; universitair hoofddocent Klinische, Neuro- en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Leiden.

ANNET SPIJKER, psychiater, PsyQ, Rotterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

M. de Kruijf, PsyQ, Depressie Vrouwenpoli, Lijnbaan 4, 2512 VA Den Haag.

E-mail: m.de.kruijf@psyq.nl

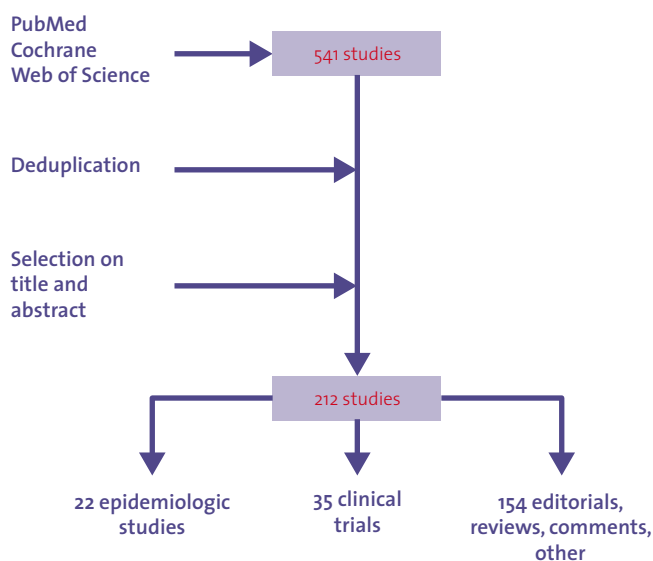
Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-4-2015.

METHODE

Voor dit literatuuroverzicht doorzochten wij de databases van PubMed, Web of Science en de Cochrane Library van 2003 tot en met 2014. Combinaties van de volgende zoektermen werden gebruikt: 'perimenopausal depression', 'menopause', 'menopausal transition', 'climacterium' en 'major depression'. Dit resulteerde in 541 studies (zie **FIGUUR 1**). Na selectie op titel en abstract, excludeerden wij studies waarbij de perimenopauzale periode niet was onderzocht, die een onduidelijke definitie van de perimenopauze hanteerden of waarbij sprake was van ernstige

FIGUUR 1 Resultaten van het beschreven literatuuronderzoek



TABEL 1 Demografische, methodologische en klinische kenmerken van epidemiologische studies naar perimenopauzale depressie vanaf 2003

Eerste auteur, jaar, studieopzet	Depressie Diagnose	n, leeftijd	Definitie menopauze	Metingen	Gebruikte depressieschaal
Harlow (2003), longitudinaal; 3 jaar	DSM-IV SCID;	Ernstige depressie 238; geen ernstige depressie 490; 36-44 jaar	WHO	E2, FSH (vroeg folliculair) interval 6 maanden	HRSD > 8: depressieve symptomen
Bromberger (2004), crosssectioneel	CESD	3015; 42-52 jaar	Geen definitie		CESD ≥ 16: depressie ernstig
Dennerstein (2004), longitudinaal, 11 jaar		314 volledige follow-up; 45-55 jaar	STRAW	Na 10 jaar	CESD korte versie met drempelwaarde van 10
Schmidt (2004), longitudinaal; 5 jaar	SCID	29; 9 depressie in voorgeschiedenis; 6 ernstige depressie; 40-50 jaar	STRAW	FSH; Interval 3-6 maanden	SCID;
Freeman (2004), longitudinaal, 4 jaar	DMS-IV; PRIMED	CESD > 16: 332; 35-47 jaar	STRAW	estradiol; FSH; (vroeg folliculair) interval 8 maanden	CESD > 16 en CESD > 24 (ernstige depressie)
Freeman (2006), longitudinaal, 8 jaar	DMS-IV; PRIMED	CESD > 16: 116; 59 depressie; 35-47 jaar	STRAW	estradiol; FSH; (vroeg folliculair) interval 8 maanden laatste interval 1 jaar	CESD > 16: depressie
Cohen (2006), longitudinaal, 72 maanden	DMS-IV SCID	643; 134 premenopauzaal; 326 in menopauzale transitie; 36-45 jaar	WHO en STRAW	interval 6 maanden: SCID telefonisch; 1 follow-up tussen 59 maanden en 92 maanden	CESD > 16; CESD > 24 (ernstige depressie; 3 vragen over ervaring mbt stemming, plezier, interesse en tijd
Becker (2007), retrospectief	Niet gedefinieerd	110 vrouwen in menopauzekliniek	Peri: verhoging in FSH en onregelmatige menses Post: FSH > 40 IU/ml, E2 < 100 pmol/l en 12 maanden amenorroe	eenmaal retrospectief	VAS op stemming
Callegari (2007), observationeel	SCL-90; BDI	64 of 107 vrouwen; gem. leeftijd 56,2 jaar	patiënten van menopauzekliniek		BDI (11-17: licht; 18-23 matig; >24 ernstig)
Bromberger (2007), longitudinaal, 7 jaar	CESD	3193 en 2885; 5 verschillende etnische groepen; 42-52 jaar	WHO; STRAW		CESD > 16: depressie
Woods (2008), longitudinaal, 15 jaar	CESD	320; 35-55 jaar	STRAW	EtG, urine FSH; maandelijkse op dag 6 van de menstr. cyclus;	CESD jaarlijks
Steinberg (2008), crosssectioneel	SCID, DSM-IV; PRIMED	116; 40-55 jaar	WHO; STRAW	FSH vroeg folliculair; VAS	CESD > 16; BDI > 16 (ernstige depressie)

TABEL 1 **vervolg**

Eerste auteur, jaar, studieopzet	Depressie Diagnose	n, leeftijd	Definitie menopauze	Metingen	Gebruikte depressieschaal
Bromberger (2009), longitudinaal, 7 jaar	DMS-IV, SCID	266 vrouwen zonder depressie in de voor-geschiedenis; 42-52 jaar	WHO; STRAW	FSH; E2; Interval annually	SCID
Bromberger (2010), longitudinaal, 8 jaar	CES-D	3302; 42-52 jaar	WHO; STRAW	FSH, E2 ; (vroeg folliculair) Interval 1 jr	CESD < 16; CESD > 16 < 22: depressie; CESD > 22: ernstige depressie
Bromberger (2011), longitudinaal, 10 jaar, cross-sectioneel	DMS-IV, SCID, MD	443; 42-52 jaar	WHO; STRAW	FSH, E2; (vroeg folliculair)	SCID
Flores-Ramos (2010), crossectioneel	DSM-IV;	141: 21 eerste episode en 53 recidief; 45-55 jaar	STRAW	Evaluatie variabelen middels 2 interviews	CESD > 16: depressie
Chen (2013), patiënt-controle-onderzoek	ICD	5837 met sympto-matische menopauze-transitie; 23.348 controlepersonen gematcht op leeftijd zonder symptomatische menopauzetransitie	Volgens gynaecoloog en ICD	Tijdsinterval onduidelijk	ICD geconfirmeerd door 2 psychiaters
Gibbs (2013), crossectioneel	BDI	145 vrouwen van wie 76 peri- of postmeno-pauzaal; 37-58 jaar	onregelmatige cyclus tot 2 jaar amenorroe	Eenmalige afname BDI	BDI-II > 13: depressie
Lin (2013), crossectioneel	TDQ	3359; 40-55 jaar	STRAW	Eenmalige afname TDQ	TDQ > 18: depressie
Karaoulanis (2014), prospectief patiëntcontrole-onderzoek	ICD 10; HAMD	65 perimenopauzale vrouwen van wie 39 met depressie en 26 zonder depressie;	onregelmatige cyclus tot 12 maanden amenorroe en FSH > 20 IU/l	E2, FSH eenmalig, niet vroeg folliculair	HAMD > 10.
Flores-Ramos (2014), patiënt-controleonderzoek	CESD en DSM-IV	63 perimenopauzale vrouwen van wie 44 met een depressie en 19 zonder depressie; 45-55 jaar	STRAW	E2, FSH eenmalig, niet vroeg folliculair	HAMD
Freeman (2014), longitudinaal	CESD	203	STRAW	E2, FSH vroeg follicu-lair, elke 9 maanden, 2 jaar interval bij laatste meting	CESD > 16 en CESD > 25 (ernstige depressie)

BDI: Beck Depression Scale; CESD: Center For Epidemiologic Studies Depression Scale; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition; E1G: urine estrone glucuronide; FSH: Follikelstimulerend hormoon; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAMD/HRSD: Hamilton Depression Rating Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; ICD: The International Classification of Diseases LH: luteinized hormone; MD: major depression; MDRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; PHQ-8: Patient Health Questionnaire; PRIMED: Primary Care Evaluation of Mental Disorders; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV axis 1 disorder; VAS: Visuele-analoge schaal; WHO: World Health Organization; TDQ: Taiwanese depression questionnaire.

TABEL 2 Prevalentiepercentage van vrouwen met depressie als een functie van menopauzale status

Studie	Premeno- pauzaal	Perimeno- pauzaal	Postmeno- pauzaal	Niet-peri- menopauzaal	p	Depressie in voorgeschiedenis
Dennerstein (2004) ¹		28%	22%		0,1	
Schmidt (2004) ³		31%				
Flores-Ramos (2010) ¹		52,5%				40,5% PMDD in voorgeschiedenis
Chen (2013) ⁴		7,8% (incidentie)		3,1% (incidentie)	< 0,001	Zonder depressie in voorgeschiedenis
Callegari (2006)	28% ²					48%
Bromberger (2004) ¹	24,1%					
Bromberger (2009) ³	15,8% (incidentie)					Zonder depressie in voorgeschiedenis

1 CESD > 16 (CESD > 10 verkorte versie)

2 BDI > 11, menopauzale episode niet gespecificeerd

3 met SCID

4 met ICD in vergelijking controlegroep zonder symptomatische perimenopauze

somatische ziekten. In totaal includeerden wij 22 artikelen (zie **TABEL 1**) waarin men expliciet gekeken had naar de prevalentie van depressie tijdens de perimenopauze en het risico op het ontstaan van een perimenopauzale depressie. Tevens keken we wat deze 22 studies rapporteerden over de relatie tussen zowel hormonale factoren als vasomotore klachten en het voorkomen van depressie tijdens de perimenopauze.

RESULTATEN

De besproken studies gebruiken verschillende in- en exclusiecriteria en meetinstrumenten voor depressie (zie **TABEL 1**). Het geïncludeerde aantal vrouwen per studie varieerde van 24 tot 3193. Ook de tijdsintervallen van de meetmomenten verschilden over studies, variërend van 6 maanden tot > 1 jaar.

Prevalentie en incidentie

De prevalentiecijfers (**TABEL 2**) van perimenopauzale depressie varieerden sterk over de studies, van 28 tot 52,5%, wat mogelijk te maken heeft met het gebruik van verschillende meetinstrumenten en definities. Echter, al de genoemde cijfers waren beduidend hoger dan de lifetime-prevalentie van 17% bij vrouwen (Hasin e.a. 2005). In één studie gebruikte men het *Structural Clinical Interview for DSM Disorders* (SCID) om een depressie vast te stellen (Schmidt e.a. 2004), met bijbehorende prevalentiecijfer van 31% in de perimenopauzale periode. Steinberg e.a. (2008) gaven

aan dat er meer vrouwen zijn met ernstige depressieve klachten in de late perimenopauze periode dan in andere STRAW-stadia. Chen e.a. (2013) gaven een meer dan verdubbeld incidentiecijfer voor een eerste depressieve stoornis bij Taiwanese vrouwen met een symptomatische perimenopauze in vergelijking met vrouwen die zich niet in de perimenopauze bevinden. De controlegroep was gematcht op leeftijd.

De kans op depressieve klachten en depressie tijdens de perimenopauze en daarvoor

In 9 artikelen werd een verhoogd risico gevonden voor de aanwezigheid van depressieve klachten of depressie tijdens de perimenopauze in vergelijking met de premenopauze (oddsratio (OR) varieerde van 1,55 tot 2,89) (zie **TABEL 3**). Freeman e.a. (2014) vonden een OR van 2,39 ($p = 0,09$) voor depressieve klachten tijdens de perimenopauze met als referentie geen depressie voor de laatste menstratieperiode. Hierbij ziet men de kans op depressieve klachten dalen naarmate vrouwen verder in de postmenopauzale fase komen.

Het risico voor de aanwezigheid van depressieve klachten is tijdens de late perimenopauze hoger dan tijdens de vroege perimenopauze (OR: 1,32; 95%-BI: 1,02-1,69) (Bromberger e.a. 2007; Freeman e.a. 2004). De studies van Cohen e.a. (2006) en Freeman e.a. (2006) rapporteren een significant verhoogde kans op een nieuw ontstane depressie tijdens de perimenopauze ten opzichte van de premenopauze

TABEL 3 Oddsratio's (OR) voor depressie of depressieve klachten tijdens de perimenopauze

Studie	OR vroeg perimenopauzaal versus premenopauzaal	p	95%-BI	OR laat perimenopauzaal versus premenopauzaal	p	95%-BI	OR laat versus vroeg perimenopauzaal
Freeman (2004)	1,55 ¹ 1,11 ²	0,03 0,72	(1,04-2,32) (0,61-2,03)	2,89 ¹ 0,24 ²	0,01 0,1	(1,29-6,45) (0,03-2,21)	
Bromberger (2007)	1,30 ¹	0,005	(1,09-1,55)	1,71 ¹	0,005	(1,27-2,30)	1,32 (95%-BI 1,02-1,69) p < 0,008
Bromberger (2010)	1,31 ¹	< 0,001					
Becker (2007)	Geen significant verschil in menopauzale periode m.b.t. VAS op stemming						
Freeman (2006)	4,29 ¹ eerste episode 2,5 ² eerste episode				<0,001 0,01	(2,39-7,72) (1,25-5,02)	
Cohen (2006)	1,9 eerste episode ³					(0,9-4,0)	
Bromberger (2009)	1,07 (HR eerste episode) ⁴				0,93	(0,4-2,87)	
Bromberger (2011)	2,17 ²				0,007	(1,23-3,81)	
Lin (2013)	1,97 ⁵					(1,24-3,14)	
Freeman (2014)	2,39 ⁶				0,09		

1 OR met CESD $\geq$ 16 vergeleken met premenopauze

2 OR met depressieve stoornis vergeleken met premenopauze

3 ernstig gedefinieerd met CESD $\geq$ 24

4 Hazardratio

5 OR met TDQ > 18 vergeleken met premenopauze

6 OR met CESD > 16 vergeleken met geen depressie voor de laatste menstruatieperiode

(resp. OR: 1,9; 95%-BI: 0,9-4,0 en OR: 2,5; 95%-BI: 1,25-5,02). In 3 studies wordt geen verhoogd risico op depressie of depressieve klachten tijdens de perimenopauze gevonden (zie **TABEL 3**). Freeman e.a. (2004) vonden geen significant verschil voor depressie, maar wel voor het voorkomen van depressieve klachten. Zelf geven ze aan dat dit mogelijk te maken heeft met het beperkt aantal vrouwen met een ernstige depressie (10-15% van het cohort). Becker e.a. (2007) gebruikten een visueel-analoge score (VAS) om de stemming te meten bij 100 vrouwen in een menopauzekliniek (van wie 14 perimenopauzaal) en vonden geen verhoogd risico in stemmingsklachten met betrekking tot menopauzale status. Bromberger e.a. (2009) bekeken welke determinanten er zijn voor het ontstaan van een depressie bij vrouwen van middelbare leeftijd zonder

voorgeschiedenis van depressie en vonden geen significant verhoogd risico (OR: 1,07; 95%-BI: 0,4-2,87) voor een nieuw ontstane depressie in de perimenopauze. Er wordt geen verklaring voor dit resultaat gegeven.

Samengevat: er zijn aanwijzingen dat vrouwen vaker een depressie hebben tijdens de perimenopauze dan in de premenopauze en dat de kans op een depressie en depressieve klachten tijdens de perimenopauze groter is dan tijdens de premenopauze. Behalve Becker e.a. (2008) gebruikten de auteurs van alle studies in **TABEL 3** de STRAW-criteria om de menopauzale stadia te definiëren.

Risicofactoren

Een voorgeschiedenis van depressie (Bromberger e.a. 2009, 2011; Freeman e.a. 2004, 2014; Gibbs e.a. 2013), ernstige

klachten van premenstrueel syndroom (PMS) of premenstruele stemmingsstoornis (PMSS) (Becker e.a. 2007; Flores-Ramos e.a. 2010; Freeman e.a. 2004), een postpartumdepressie (Flores-Ramos e.a. 2010) en negatieve life events (Bromberger e.a. 2011; Gibbs e.a. 2013) worden in praktisch alle gevonden studies (behalve Steinberg e.a. 2008) beschreven als factoren die de kans verhogen op het ontstaan van een depressie tijdens de perimenopauze. Bij al deze studies is de diagnostiek van PMS of PMSS in de voorgeschiedenis verschillend. Alleen Steinberg e.a. (2008) en Flores Ramos e.a. (2010) gebruikten de DSM-IV voor PMSS.

Hormonale factoren die de perimenopauzale depressie beïnvloeden

Karakteristiek voor de perimenopauze is een variabele stijging en daling van respectievelijk het follikelstimulerend hormoon (FSH) en oestrogenen. Deze veranderingen stabiliseren zich postmenopauzaal waarbij permanent verhoogde FSH-spiegels en lage spiegels van oestradiol, inhibine B en anti-müllerhormoon (AMH) gevonden worden (Harlow e.a. 2012). Juist deze toegenomen variabiliteit van oestrogenen wordt genoemd als risicoverhogend voor depressie (Soares & Zitek 2008).

Van de 9 studies die de associatie tussen de verandering van FSH-waarden en depressie gedurende de perimenopauze weergeven, zijn er 7 studies die geen associatie vinden (Bromberger e.a. 2009, 2010, 2011; Flores Ramos e.a. 2014; Karaoulanis e.a. 2014; Schmidt e.a. 2004; Woods e.a. 2006). In één studie vond men een positieve associatie (Freeman e.a. 2006) waarbij verhoging van FSH-waarden (met de vrouw als haar eigen controle) significant geassocieerd is met hoge ernstscores en de diagnose depressie. In een andere studie vond men een inverse associatie (Freeman e.a. 2004) met depressieve symptomen. Freeman e.a. (2014) maten de mate van FSH- en oestrogenenveranderingen vóór de perimenopauze. Per standaarddeviatie van verandering in log FSH was er een risicodaling van 35% voor het krijgen van klachten meer dan 2 jaar postmenopauzaal. Er is geen informatie over de invloed van fluctuatie ten tijde van de perimenopauze.

Acht studies geven de relatie weer tussen oestrogeenspiegels en depressieve klachten (Bromberger e.a. 2009, 2010, 2011, Flores-Ramos e.a. 2014; Freeman e.a. 2004, 2006; Karaoulanis e.a. 2014; Woods e.a. 2006). Freeman e.a. (2004, 2006) rapporteerden dat fluctuatie van het oestrogeen significant geassocieerd is met depressieve klachten. Alleen in deze 2 studies fungeerde de vrouw als eigen controle. In de zes andere studies kan er geen associatie gevonden worden (op groepsniveau).

Samengevat: er kan geen eenduidig verband gevonden worden tussen de fluctuatie van hormonen en ontstaan van depressie.

Vasomotore symptomen

Een significante associatie tussen opvliegers en depressieve symptomen of depressie werd in 6 publicaties gevonden (Bromberger e.a. 2007, 2010; Cohen e.a. 2006; Flores-Ramos e.a. 2010; Woods e.a. 2008). In 5 studies vonden men geen relatie (Bromberger e.a. 2009, 2011; Gibbs e.a. 2013; Schmidt e.a. 2004; Steinberg e.a. 2008). Freeman e.a. (2006) vonden een OR van 2,16 ($p = 0,03$) voor opvliegers bij vrouwen met depressieve klachten, bij vrouwen met de diagnose depressie werd echter geen verhoogde oddsratio gevonden. Hierbij is het van belang te vermelden dat het hebben van vasomotore klachten in de verschillende studies verschilt in frequentie (van elke dag driemaal een opvlieger tot eenmaal in de drie dagen). In de enige studie waarin men een gevalideerde vragenlijst voor vasomotore klachten gebruikte (Gibbs e.a. 2013), vonden men geen relatie.

DISCUSSIE

In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur over de relatie tussen depressie en de perimenopauzale periode. De belangrijkste bevindingen zijn dat de kans om een depressie en depressieve klachten te krijgen tijdens de perimenopauze groter lijkt te zijn dan tijdens de premenopauze. We vonden geen eenduidige associatie tussen instabiliteit in stemming en fluctuaties in hormoonspiegels of vasomotore symptomen. Een (postpartum) depressie in de voorgeschiedenis en negatieve life events zijn wel geassocieerd met het ontwikkelen van een depressie in het algemeen. Een voorgeschiedenis met PMS(s) lijkt vaker voor te komen bij vrouwen met een perimenopauzale depressie.

Om deze bevindingen goed te kunnen wegen, is een aantal kanttekeningen van belang. De verschillen tussen de studies zijn groot wat betreft het aantal deelnemers, in- en exclusiecriteria, het vaststellen van depressie dan wel depressieve klachten en van menopauzale status. Ook verschillen de studies in het meten van de ernst van de depressie en worden ernstmetingen gebruikt om een depressie vast te stellen; echter, ernstmetingen zijn niet ontwikkeld als een diagnostisch instrument (Judd e.a. 2012). Het vaststellen van depressie middels een ernstmeting brengt het gevaar met zich mee dat overlap tussen depressieve en perimenopauzale klachten een uitkomst met ernstiger depressieve klachten suggereert. Het is echter zo dat in de studies waarbij men op basis van diagnostische criteria een depressie vaststelt, men ook een verhoogd risico op depressie tijdens de perimenopauze vindt. Een andere kanttekening is dat de hormoonspiegels gemeten worden met lange tijdsintervallen tussen de meetmomenten. Dit is niet zinvol aangezien de perimenopauze zich kenmerkt door fluctuaties in de vrouwelijke hor-

moonspiegel (Harlow e.a. 2012). Dit maakt dat er op basis van de beschreven studies geen uitspraak kan worden gedaan over een associatie tussen fluctuatie in hormonen en stemming. Hiertegenover staat wel dat de studies die de vrouw als eigen controle gebruiken, wél een dergelijke associatie vinden. Tevens zijn er meerdere behandelstudies die verbetering van depressieve klachten rapporteren als gevolg van hormonale substitutietherapie bij perimenopauzale vrouwen met een depressie (Cohen e.a. 2003; Morgan e.a. 2005). Het frequenter meten van het vrouwelijk hormoon (bijvoorbeeld per drie maanden) waarbij een menstruatiekalender wordt bijgehouden, zou een beter beeld van cyclus en hormonale fluctuaties kunnen geven. Als laatste kan gesteld worden dat de verschillende studies het meten van vasomotore klachten en het voorkomen van PMSS niet uniform verrichten. Er dienen studies te worden gedaan met gevalideerde vragenlijsten om een beter beeld te krijgen van het voorkomen van deze klachten en factoren.

Het verrichten van een meta-analyse is een manier om tot duidelijker conclusies te komen over het voorkomen van depressie tijdens de perimenopauze en de risicofactoren die hierbij een rol spelen.

LITERATUUR

- Becker D, Orr A, Weizman A, Kotler M, Pines A. Depressed mood through women's reproductive cycle: Correlation to mood at menopause. *Climacteric* 2007; 10: 46-50.
- Bromberger JT. Risk factors for depressive symptoms and new onset/recurrent major depression during the menopausal transition: What are the major players? *Arch Womens Ment Health* 2011; 14: S144.
- Bromberger JT, di Scalea TL. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 598-607.
- Bromberger JT, Harlow S, Avis N, Kravitz HM, Cordal A. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004; 94: 1378-85.
- Bromberger JT, Kravitz H, Chang Y, Cyranowski J, Brown C, Matthews K. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011; 41: 1879-88.
- Bromberger JT, Kravitz H, Matthews K, Youk A, Brown C, Feng W. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med* 2009; 39: 55-64.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, e.a. Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267-72.
- Callegari C, Buttarelli M, Cromi A, Diurni M, Salvaggio F, Bolis P. Female psychopathologic profile during menopausal transition: A preliminary study. *Maturitas* 2007; 56: 447-51.
- Chen M-H, Su T-P, Li C-T. Symptomatic menopausal transition increases the risk of new-onset depressive disorder in later life: a nationwide prospective cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8: e59899
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-90.
- Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1519-22.
- Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Leher P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563-8.
- Deeks A. Psychological aspects of menopause management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2003; 17: 17-31.
- Flores-Ramos M, Heinze G, Silvestri-Tomassoni R. Association between depressive symptoms and reproductive variables in a group of perimenopausal women attending a menopause clinic in Mexico City. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 99-105.

CONCLUSIE

Er zijn voldoende aanwijzingen dat vrouwen vaker een depressie hebben tijdens de perimenopauze dan in de premenopauze en dat de kans op het ontwikkelen van een depressie en depressieve klachten tijdens de perimenopauze groter is dan tijdens de premenopauze. De waarde van hormoonmetingen is vooralsnog beperkt. Frequentere metingen gedurende de cyclus is de aangewezen methode om tot betrouwbare resultaten te komen.

Binnen de psychiatrie dient er volgens ons meer aandacht te zijn voor de impact van de perimenopauze op de stemming. Zeker vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie, PMS(s) en negatieve life events, verdienen de alertheid van de clinicus waar het de ontwikkeling van een (recidief van) depressie tijdens deze periode betreft.

Meer inzicht in de rol van fluctuatie in hormonen, lichamelijke klachten en andere risicofactoren voor depressie tijdens de perimenopauze, is van belang in de preventie en aanpak van depressie bij deze vrouwen.

- Flores-Ramos M, Moreno J, Heinze G, Aguilera-Pérez R, Pellicer Graham F. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 232-5.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 960-6.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-82.
- Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 36-43.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70.
- Gibbs Z, Lee S, Kulkarni J. Factors associated with depression during the perimenopausal transition. *Womens Health Issues* 2013; 23: e301-7.
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: The Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 29-36.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RWR e.a. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1159-68.
- Hasin D, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097-106.
- Judd FK, Hickey M, Bryant C, Soares CN. Depression and midlife: are we overpathologising the menopause? Can depression be a menopause-associated risk? *J Affect Disord* 2012; 136: 199-211.
- Karaoulanis SE, Rizouli KA, Rizoulis AA, Angelopoulos NV. Lack of association of acute phase response proteins with hormone levels and antidepressant medication in perimenopausal depression. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 164.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29: 85-96.
- Lin H-L, Hsiao M-C, Liu Y-T. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population based study in Taiwan. *Climacteric* 2013; 16: 381-6.
- Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774-80.
- Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience* 2013; 239: 271-9.
- Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1996; 866: 1-107.
- Scharfman HE, MacLusky MN. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Front Neuroendocrinol* 2006; 415-35.
- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2006; 161: 2238-44.
- Schmidt PJ, Murphy J, Haq N, Rubinow D, Danaceau M. Stressful life events, personal losses, and perimenopausal depression. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7: 19-26.
- Shors TJ, Leuner B. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord* 2003; 74: 85-96.
- Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 331-43.
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, e.a. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001; 4: 267-72.
- Steinberg EM, Rubinow DR, Bartko JJ, Fortinsky PM, Haq N, Thompson K, e.a. A cross sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 973-80.
- Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: From menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74: 67-83.
- ter Horst GJ. Estrogen in the limbic system. *Vitam Horm* 2010; 82: 319-38.
- Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol* 2014; 26: 573-586.
- Weiser MJ, Handa RJ. Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience* 2009; 159: 883-95.
- Westberg L, Eriksson E. Sex steroid-related candidate genes in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 319-30.
- Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Depressed mood symptoms during the menopausal transition: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Climacteric* 2006; 9: 195-203.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell ES. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223-32.

SUMMARY

Depression during the perimenopause

M. DE KRUIF, M.L. MOLENDIJK, P.M.J. HAFFMANS, A.T. SPIJKER

BACKGROUND Women are believed to be more vulnerable to depression during the perimenopause than during the premenopausal period. In clinical practice little attention has been given to the relationship between the menopause and depression.

AIM To provide an overview of the literature on the relationship between the perimenopause and the development of depression and to analyse the relationship between hormonal fluctuations and depression.

METHOD We consulted the databases of PubMed, Web of Science and the Cochrane library, searching for epidemiologic studies on perimenopausal depression. We selected 22 studies relating to the prevalence of and the risk of depression during perimenopause.

RESULTS Most of the 22 epidemiological studies selected suggest that the chances of developing depression during the perimenopause are higher than during the premenopausal period. We found no unambiguous correlation between the fluctuation of hormones (e.g. oestrogen) and depression. A possible reason for this finding is that it is difficult to measure these hormones accurately.

CONCLUSION The chances of developing depression seem to be higher during the perimenopause than during the premenopause. The difficulty in measuring the fluctuations of female hormones during the perimenopausal stage may be the reason why no correlation between depression and the fluctuations of hormones has yet been unambiguously established. Future studies and meta-analysis could provide a more accurate estimate of the risk of developing depression during the perimenopause and could give detailed information about the relationship between hormonal factors and perimenopausal depression.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 795-804

KEY WORDS depression, menopause, women