

De invloed van de menopauzale transitie op het beloop van de bipolaire stoornis

S.M. Hendriks, B. Geerling, I. Scholten

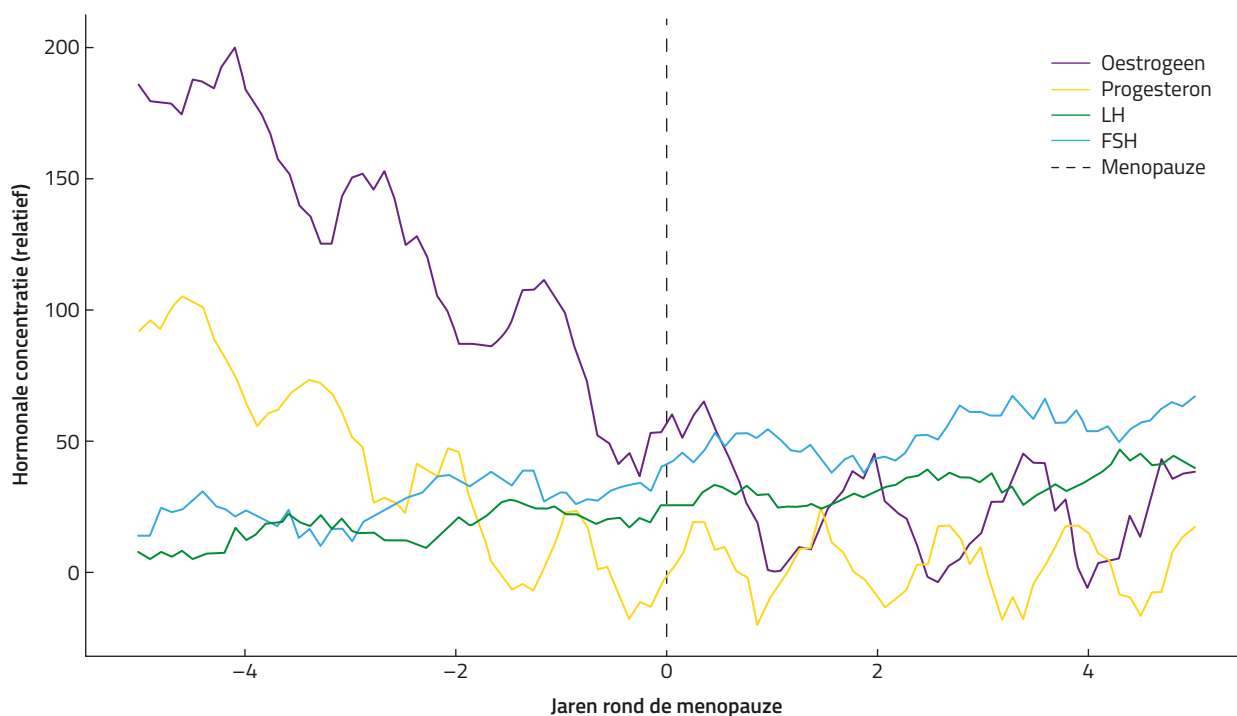
- Achtergrond** Hoewel hormonale veranderingen bij vrouwen van invloed lijken op de stemming, is het vooralsnog onvoldoende duidelijk in hoeverre de menopauzale transitie het beloop van de bipolaire stoornis beïnvloedt.
- Doel** Inzicht krijgen in de invloed van de menopauzale transitie op het beloop van de bipolaire stoornis.
- Methode** Wij verrichtten een systematische review en doorzochten de wetenschappelijke databases (PubMed, Embase en PsycInfo) op relevante artikelen volgens de PRISMA 2020-richtlijn met de volgende inclusiecriteria: patiënten met de diagnose bipolaire stoornis; klinische informatie over de bipolaire stoornis en menopauzale transitie; Engelstalige artikelen; retrospectieve en prospectieve studies.
- Resultaten** In de 10 geïncludeerde artikelen zagen we met name een verhoogd risico op depressieve stemmingsepisodes tijdens de menopauzale transitie bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Daarnaast kan de menopauzale transitie ook invloed hebben op het ontstaan van een bipolaire stoornis.
- Conclusie** De menopauzale transitie lijkt invloed te hebben op het beloop van de bipolaire stoornis. Verder onderzoek is nodig om onderliggende mechanismen helder te krijgen en behandelingen beschikbaar te maken.

Een bipolaire stoornis is een recidiverende stemmingsstoornis waarbij depressieve, (hypo)manische en gemengde episoden optreden, afwisselend met symptoomvrije perioden. Hoewel de prevalentie van de bipolaire stoornis nagenoeg gelijk is bij mannen en vrouwen, is er een aantal verschillen in hoe de stoornis tot uiting komt. In vergelijking met mannen, ervaren vrouwen vaker depressieve episodes, manische episoden met gemengde symptomen of een *rapid-cycling*beloop.¹ Mogelijk dat de invloed van geslachtshormonen, zoals oestrogeen en progesteron, hierbij een rol speelt.² Deze verschillen lijken gerelateerd aan de effecten van geslachtshormonen op het zenuwstelsel.³ Geslachtshormonen spelen een rol in alle fases van de neurologische ontwikkeling, zoals neurogenese, synaptogenese, neuronale migratie, celgroei en -differentiatie.⁴ Neurotransmittersystemen kunnen gemoduleerd worden door geslachtshormonen. Hierbij lijkt er een verband te zijn tussen fluctuerende waarden van geslachtshormonen en symptomen passend bij een bipolaire stoornis tijdens de verschillende reproductieve fases, zoals de menarche, de menstruatie en de menopauze.⁵ Zo lijken verhoogde oestrogeenwaarden de serotonerge neurotransmissie te vergroten, wat geassocieerd wordt met een verbetering van de stemming.⁶

Gezien de invloed van oestrogeenwaarden op de stemming hebben vrouwen met een bipolaire stoornis mogelijk een verhoogd risico op een stemmingsepisode tijdens de verschillende reproductieve levensfases, zoals de menarche, de menstruele cyclus, de peri- en postpartumfase, maar ook de overgang.^{7,8} De overgang, ofwel de menopauzale transitie, is de periode waarin een vrouw overgaat van haar vruchtbare periode naar de periode na de menopauze, waarbij de menstruatie definitief stopt. De menopauzale transitie kent vier fases:

1. De premenopauze. Dit is de periode voor de laatste menstruatie. Hormonale veranderingen treden geleidelijk op, het oestrogeenniveau wisselt en de hoeveelheid progesteron neemt af. Vaak zijn er in deze periode nog geen duidelijke overgangsklachten. Gemiddeld komen vrouwen rond hun 40ste levensjaar in deze fase.
2. De perimenopauze. Hierin neemt de hormoonproductie in de ovaria verder af en wordt de menstruatiecycclus duidelijk onregelmatig. Veel klachten van hormonale schommelingen ontstaan zoals opvliegers, nachtelijk zweten, overgewicht, slechter slapen, maar ook stemmingswisselingen. De perimenopauze begint gemiddeld rond het 47ste levensjaar en markeert de overgang naar de menopauze.

Figuur 1. Hormonale veranderingen tijdens de menopauzale transitie*



*Deze grafiek betreft gesimuleerde relatieve waarden om zo het verloop en de onderlinge verhouding van de hormonen goed te kunnen illustreren.

3. De menopauze. Deze wordt gedefinieerd als het moment waarop de laatste menstruatie heeft plaatsgevonden, wat gemiddeld rond het 52ste levensjaar gebeurt. Pas wanneer er een jaar zonder menstruatie is verstreken, kan men officieel vaststellen dat de menopauze is opgetreden.
4. De postmenopauze. Deze verwijst naar de fase na de laatste menstruatie, waarin de ovaria geen oestrogeen en progesteron meer produceren.

De menopauzale transitie kenmerkt zich door hevige schommelingen in de hypofyse-gonadeas door de verminderde eicelvoorraad. In de postmenopauze ontstaat er uiteindelijk weer een balans, zij het zonder de productie van oestrogeen en progesteron. Ook andere hormonen zoals luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) veranderen tijdens de menopauzale transitie (figuur 1). Deze stijgen in een poging om meer oestrogeen te produceren. Dit proces kan jaren duren, waardoor overgangsklachten lang kunnen blijven bestaan.⁹

Hoewel hormonale veranderingen van invloed lijken op de stemming, is het vooralsnog onduidelijk in hoeverre de menopauzale transitie het beloop van de bipolaire stoornis beïnvloedt. Er zijn weinig wetenschappelijke studies beschikbaar en de uitkomsten zijn tegenstrijdig. Wij verrichtten een systematische review om zicht te krijgen op wat er bekend is over de invloed van de menopauzale transitie op het beloop van de bipolaire stoornis.

METHODE

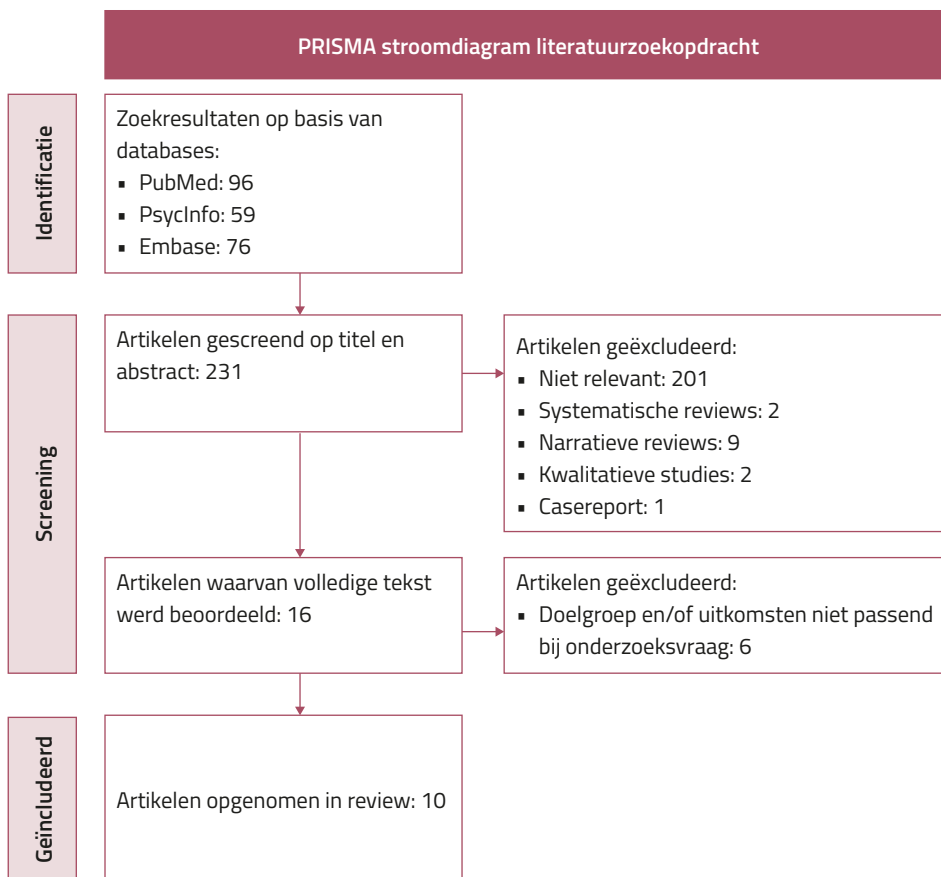
De eerste auteur voerde een gestructureerde zoekopdracht uit volgens de PRISMA 2020-richtlijn, die werd gecontroleerd door de tweede auteur.¹⁰ Wetenschappelijke databases (PubMed (Medline), Embase en PsycInfo) werden tot december 2024 doorzocht op relevante artikelen aan de hand van de volgende MeSH-termen: 'bipolar disorder' AND 'menopause'. Daarnaast werden deze zoektermen en de zoekterm 'menopausal transition' gebruikt om titels en abstracts te screenen.

Relevante artikelen werden doorzocht op aanvullende publicaties. De inclusiecriteria waren als volgt: a. patiënten bij wie een bipolaire stoornis gediagnosticeerd was; b. klinische informatie over bipolaire stoornis en menopauzale transitie; c. Engelstalige artikelen; d. retrospectieve en prospectieve studies. Systematische en narratieve reviews werden geëxcludeerd, maar wel doorzocht op relevante artikelen. Kwalitatieve studies en casereports werden tevens geëxcludeerd.

RESULTATEN

De zoekopdracht leverde 231 titels op; na screening van titels en samenvattingen bleven er 16 studies over die geheel werden gelezen. Hiervan voldeden 10 studies aan de inclusiecriteria, 5 retrospectieve en 5

Figuur 2. PRISMA-stroomdiagram



prospectieve studies. In **figuur 2** geven we het PRISMA-stroomdiagram weer en de geselecteerde artikelen hebben we samengevat in **tabel 1**.

Menopauzale transitie en beloop van de bipolaire stoornis

De meerderheid van de studies liet zien dat vrouwen met een bipolaire stoornis een verhoogde kans hebben op veranderingen van de stemming tijdens de menopauzale transitie. In een retrospectieve studie vond men dat 22 (58%) van de 38 vrouwen met een bipolaire stoornis tijdens de menopauzale transitie stemmingssymptomen kregen of dat deze verergerden.¹¹ Het krijgen van een eerste depressieve of (hypo)manische episode op jongere leeftijd was geassocieerd met een groter risico op verslechtering van de stemming tijdens de menopauzale transitie. Bij de studie van Freeman e.a. hadden 12 van de 22 vrouwen met een bipolaire stoornis een toename van depressieve symptomen tijdens de menopauzale transitie.⁸ Daarnaast hadden zij meer last van irritatie (n = 8), hypomanie of manie (n = 8) en rapid cycling (n = 6). In een grote retrospectieve studie naar de verschillende reproductieve fases en stemmingstoornissen includeerde men 665 vrouwen met bipolaire stoornis type I, 112 vrouwen met een bipolaire stoornis type II en 163 controlepersonen zonder bipolaire stoornis.¹² Deze studie liet zien dat met name de vrouwen met een bipolaire

stoornis type II meer stemmingssymptomen rapporteerden tijdens de menopauze. Om wat voor symptomen het ging, werd echter niet genoemd. De toename van depressieve symptomen tijdens de menopauzale transitie komt overeen met bevindingen uit andere studies.¹³⁻¹⁴ Marsh e.a. onderzochten de associaties tussen menopauze en affectieve episodes gedurende een follow-upperiode van 12 tot 24 maanden.¹⁵ Deze studie, gebaseerd op de data van het *systematic treatment enhancement program for bipolar disorder* (STEP-BD), liet zien dat 68% van de vrouwen een depressieve episode, 23% een (hypo)manische episode en 13% een gemengde episode ervoer tijdens de menopauzale transitie. De frequenties van de depressieve episodes waren in dit onderzoek significant verhoogd ten opzichte van de zelfrapportagevragenlijst in de jaren voorafgaand aan de menopauzale transitie. De frequenties van de (hypo)manische episodes en gemengde episodes verschilden niet. In een prospectieve studie van Marsh e.a. werden stemmingswisselingen gedurende de menopauzale transitie onderzocht gedurende een follow-upperiode van 17 maanden.¹⁶ Deze studie liet zien dat vrouwen die zich in de late perimenopauze en de vroege postmenopauze bevonden meer depressieve symptomen en meer symptomen van een verhoogde stemming hadden, vergeleken met vrouwen die zich in de vroege perimenopauze bevonden. Perich e.a. onderzochten hoe de kwaliteit van leven bij vrouwen met een bipolaire stoornis verschilde in de

Tabel 1. Kenmerken van de geïncludeerde studies

Studie	Soort cohort	Studie-grootte	Meetinstrumenten	Statistische analyse	Effect
Freeman (2002) ⁶	Retrospectief	n = 22	<i>Structured Clinical Interview</i>	Tweezijdige exacte toets van Fisher	Verslechtering van stemming, bij BS tijdens de MPT ($p < 0,05$)
Payne (2007) ¹²	Retrospectief	n = 246	<i>Diagnostic Interview for Genetic Studies</i>	χ^2 -toets <i>Generalized estimating equation</i>	Vaker stemmingssymptomen, bij BS tijdens de menopauze ($p = 0,032$)
Marsh (2008) ¹⁵	Prospectief	n = 47	Step-BD CMF	<i>Within-subject</i> , niet-parametrische, tweezijdige toets van Wilcoxon, T-toets en mann-whitneytoets	Vaker affectieve episodes, bij BS tijdens de MPS, m.n. depressieve episodes ($p = 0,002$)
Marsh (2012) ¹³	Prospectief	n = 13	Step-BD CMF	χ^2 -toets, Z-toets en T-toets	Vaker depressieve symptomen, bij BS tijdens de MPT ($p < 0,0005$)
Marsh (2015) ¹⁶	Prospectief	n = 56	ADE, YMRS, MADRS, STRAW	χ^2 -toets, T-toets en generalized estimating equation	Vaker depressieve ($p = 0,039$) en manische symptomen ($p = 0,027$) tijdens de late perimenopauze en de vroege postmenopauze vergeleken met vrouwen met BS in de vroege perimenopauze
Hu (2016) ¹⁸	Retrospectief	n = 38.056	Longitudinal Health Insurance Database	χ^2 -toets, T-toets en Cox-proportional hazards-regressieanalyse	Veel klachten van hormonale schommelingen tijdens de MPT gaven verhoogd risico op het ontstaan van een BS (HR: 1,69; 95%-BI: 1,01-2,80)
Chen (2017) ¹⁹	Prospectief	n = 50.273	Taiwan National Health Insurance Research Database	T-toets, Pearsons χ^2 -toets en Cox-regressieanalyse	Een depressieve stoornis met veel klachten tijdens MPT gaf een verhoogd risico op het ontstaan van een BS (HR: 1,14; 95%-BI: 1,07-1,23)
Perich (2021) ¹⁷	Retrospectief	n = 100	MRS, DASS-21, ASRM	Spearman's correlatie, T-toets en ANOVA	Vroege eerste depressieve of (hypo-) manische episode was geassocieerd met een groter risico op verslechtering van de stemming tijdens MPT ($p = 0,002$)
Perich (2021) ²⁰	Retrospectief	n = 101	MRS, DASS-21, ASRM, BD.QOL	χ^2 -toets en MANOVA	De kwaliteit van leven was lager voor vrouwen met BS tijdens MPT ($p = 0,004$)
Liu (2023) ¹⁴	Prospectief	n = 39	HDRS, YMRS, PSQI, 5C-CPT	Algemeen lineair model en binaire regressie	Vrouwen met BS hadden vaker last van negatief affect tijdens de MP ($p = 0,05$)

HR: hazardratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; BS: bipolaire stoornis; MPT: menopauzale transitie; MP: menopauze; CMF: *Clinical Monitoring Form*; ADE: *Affective Disorder Evaluation*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*; MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; STRAW: *Staging of Reproductive Aging in Women*; MRS: *Menopause Rating Scale*; DASS-21: *Depression, Anxiety and Stress Scales*; ASRM: *Altman Self-Rating Mania Scale*; BD.QOL: *Bipolar Quality of Life Scale*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; 5C-CPT: *Computerized Continuous Performance Test*; (M)ANOVA: (multivariate) variantieanalyse.

verschillende menopauzale fases.¹⁷ De kwaliteit van leven was significant lager bij vrouwen in de perimenopauze vergeleken met vrouwen in de pre- en de postmenopauze.

Menopauzale transitie en ontstaan van de bipolaire stoornis

In twee studies in Taiwan onderzocht men de invloed van de menopauzale transitie op het ontstaan van een bipo-

laire stoornis. In een grote retrospectieve studie werden vrouwen met klachten tijdens de menopauzale transitie ($n = 19.028$) vergeleken met vrouwen zonder klachten tijdens deze transitie ($n = 19.028$).¹⁸ Vrouwen die tijdens de menopauzale transitie veel klachten van hormonale schommelingen ervoeren, zoals opvliegers, nachtelijk zweten, verlaagd metabolisme, veranderingen in stemming, angstklachten en slaapproblemen, hadden een ver-

hoogd risico op het ontstaan van een (*late onset*) bipolaire stoornis gedurende een follow-upperiode van tien jaar. In een andere grote studie (n = 50.273) keek men naar vrouwen met een depressieve stoornis met (n = 21.120) en zonder menopauzaal gebonden klachten (n = 29.153).¹⁹ Vrouwen met een depressieve stoornis en veel klachten, zowel vasomotorisch als psychisch, tijdens de menopauzale transitie, hadden een hoger risico op het ontstaan van een (*late onset*) bipolaire stoornis (7,3 vs. 6,6%; p = 0,003).

DISCUSSIE

De relatie tussen de bipolaire stoornis en de menopauzale transitie is nog niet volledig onderzocht. Onze review geeft aan dat er aanwijzingen zijn dat vrouwen met een bipolaire stoornis een verhoogd risico lopen op stemmingsveranderingen tijdens de menopauzale transitie.

Verscheidene studies lieten zien dat het risico op het krijgen van een depressieve episode is verhoogd. Diverse oorzaken kunnen hieraan ten grondslag liggen. De vermindering van oestrogenen kan een verandering in het serotonineniveau veroorzaken, wat kan leiden tot een stemmingsepisode.¹⁹ Een vermindering van oestrogenen kan daarnaast een verlies aan neurotrofische en neuroprotectieve hormonale effecten veroorzaken dat mogelijk bij kan dragen aan de pathofysiologie van de bipolaire stoornis.⁵ Ten slotte kunnen verschillende psychosociale stressoren en slaapdeprivatie invloed hebben op het beloop.^{20,21}

Hoewel de menopauzale transitie een verhoogd risico op stemmingsklachten lijkt te geven, is het nog niet duidelijk wat de juiste behandeling is. De laatste jaren is er enig onderzoek naar hormoonsuppletie therapie verricht, maar de uitkomsten zijn tegenstrijdig.^{8,13,15} Toepassing van hormoonsuppletie therapie bij vrouwen met een bipolaire stoornis liet in een onderzoek geen significant verschil zien in het beloop,¹⁵ terwijl in een ander onderzoek vrouwen met hormoonsuppletie therapie minder depressieve symptomen rapporteerden.⁸

Beperkingen

Onze review is voor zover wij weten het eerste onderzoek waarin data over de invloed van de menopauzale transitie op het beloop van de bipolaire stoornis bij elkaar zijn gebracht en is daarmee een toevoeging op de bestaande literatuur.

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we rekening houden met de beperkingen van de geïncludeerde studies. Zo hadden meerdere studies een kleine onderzoekspopulatie en was er geen steekproefgrootte berekend om daadwerkelijk verschillen aan te kunnen tonen. De twee onderzoeken naar het ontstaan van een bipolaire stoornis tijdens de menopauzale transitie waren databasestudies, waarmee er een risico is op *attrition bias*.

Daarnaast is het niet geheel duidelijk hoe de menopauzale transitie werd vastgesteld in de verschillende studies en welke definitie hiervoor gebruikt werd. In sommige studies werden de criteria van de *Staging of Reproductive Aging in Women* (STRAW), de *Menopause Rating Scale* (MRS), of de *Menstrual History Questionnaire* (MHQ) gebruikt, bij een andere studie werd gekeken naar de laatste menstruatie, en soms was het onbekend hoe de menopauzale transitie werd vastgesteld.^{8,11-19} Positief daarentegen is het gebruik van gevalideerde vragenlijsten in de verschillende studies, waarmee *reporting bias* geminimaliseerd werd. Daarnaast waren de geïncludeerde studies deels prospectief van opzet, waardoor het risico op selectiebias klein is.

CONCLUSIE

We concluderen dat de menopauzale transitie invloed heeft op het beloop van de bipolaire stoornis, waarbij er met name een verhoogd risico lijkt te zijn op depressieve stemmingsepisodes. Daarnaast heeft de menopauzale transitie mogelijk ook invloed op het ontstaan van een bipolaire stoornis. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om de onderliggende mechanismen beter te begrijpen en effectieve behandelingen te ontwikkelen.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Sanne Hendriks, psychiater, Specialistisch Centrum Bipolaire Stoornissen & Psychiatrie en Zwangerschap, Dimence, Deventer.

Bart Geerling, verpleegkundig specialist ggz en hoofd Specialistisch Centrum Bipolaire Stoornissen & Psychiatrie en Zwangerschap, Dimence, Deventer.

Irma Scholten, gynaecoloog, afd. Gynaecologie, Verloskunde en Voortplantingsgeneeskunde, Deventer Ziekenhuis, Deventer.

Correspondentie

Dr. S.M. Hendriks (s.hendriks@dimence.nl).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-7-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(9):522-526