

AUTO-IMMUNITEIT BIJ STEMMINGSSTOORNISSEN

Auteur E.M. Knijff, R.W. Kupka, W.A. Nolen en H.A. Drexhage

Trefwoorden auto-immuniteit, bipolaire stoornis, depressie

Samenvatting

De pathogenese van stemmingsstoornissen, zowel van depressies als van bipolaire stoornissen, is slechts zeer ten dele ontrafeld. Onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat een verstoring van het immuunsysteem een van de factoren is die aan de pathoge-

nese bijdraagt. In dit kader is de associatie tussen stemmingsstoornissen en auto-immuniteit een interessante bevinding. In dit artikel wordt de literatuur met betrekking tot deze associatie besproken en een vertaalslag gemaakt naar de kliniek.

(*Ned Tijdschr Allergie* 2006;6:92-8)

Inleiding

Stemmingsstoornissen worden gekenmerkt door episodes met ernstige verstoringen in stemming en gedrag, met vaak grote gevolgen voor het relationele, sociale en beroepsmatige functioneren. Grofweg zijn er twee groepen stemmingsstoornissen te onderscheiden, te weten depressies en bipolaire (ofwel manisch-depressieve) stoornissen. Terwijl er bij de (unipolaire) depressie alleen episodes met ernstige somberheid voorkomen, is er bij de bipolaire stoornis tevens sprake van minimaal één manische of hypomanische episode met een sterk verhoogde of prikkelbare stemming en ontremd gedrag.^{1,2} Bij beide ziektebeelden is meestal sprake van recidiverende episodes en vaak ook van een chronisch beloop. Daarnaast zijn er vaak lichamelijke klachten en verschijnselen. Bij patiënten met een depressie uiten deze zich door energieverlies, slaapstoornissen (voornamelijk doorslaapproblemen), afgenomen libido, verminderde eetlust en psychomotorische remming. De lichamelijke kenmerken bij patiënten met een manie presenteren zich als tomeloze energie, verminderde slaapbehoefte, toegenomen libido en psychomotorische onrust. Hoewel de behandeling voornamelijk aan de hand van de symptomen wordt gekozen, spelen antidepressiva bij een depressieve stoornis en stemmingsstabilisatoren zoals lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis, een centrale rol.

Ofschoon de pathogenese van beide ziektebeelden slechts ten dele ontrafeld is, heeft de kennis op dit

terrein de laatste decennia veel ontwikkelingen doorgemaakt. Inmiddels is gebleken dat bij de pathogenese meerdere factoren van zowel biologische als psychosociale aard een rol spelen.^{1,2} Eén van de biologische factoren die een rol lijkt te spelen, is een verstoring van het immuunsysteem. Hoewel de resultaten niet altijd eenduidig zijn, is de algemene lijn dat het immuunsysteem zich bij zowel depressieve patiënten als patiënten met een bipolaire stoornis in een geactiveerde staat bevindt.³ Het is dan ook niet verwonderlijk dat er in de literatuur verbanden gevonden zijn tussen stemmingsstoornissen en auto-immuniteit. Hieronder worden de bevindingen met betrekking tot de associatie tussen auto-immunziekten en stemmingsstoornissen samengevat, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen orgaanspecifieke en systemische auto-immunziekten.

Orgaanspecifieke auto-immunziekten

Auto-immuungemedieerde schildklierziekten

Een veel voorkomende vorm van orgaanspecifieke auto-immuniteit is auto-immuniteit gericht tegen de schildklier. Wanneer het een T-celgemedeerde auto-immunreactie tegen thyreoperoxidase (TPO) of thyreoglobuline (Tg) betreft, leidt dit tot schildklierdestructie en hypothyreoïdie. Wanneer het een auto-antistofgemedeerde reactie tegen de thyreïdstimulerende hormoonreceptor (TSH-R) in de vorm van stimulerende TSH-R-autoantistoffen betreft, leidt dit

Tabel 1. Prevalentie van orgaanspecifieke antistoffen.

Doelwit	Antigen	Geassocieerd ziektebeeld	Prevalentie van antistoffen	
			in algemene populatie	bij stemmingsstoornissen
schildklier	TPO/Tg	Hashimoto-thyreoiditis (80-90%) schildklieratrofie (60-70%)	5-15%	stemmingsstoornissen: 8-40% bipolaire stoornis: 28% ¹⁹
maagwand	H/K-ATP-ase	atrofische gastritis (60-90%)	2-5%	bipolaire stoornis: 12% ³¹
eilandjes van Langerhans	GAD65	type-I-DM (recent: 60-85%) ⁶⁸	1-2%	type-I-DM (>5 jaar: 30%) bipolaire stoornis: 11% ³¹

TPO=thyreoperoxidase, Tg=thyreoglobuline, H/K-ATP-ase=waterstof/kalium-adenosinetri-fosfatase, GAD=glutamaat-decarboxylase, DM=diabetes mellitus.

tot stimulatie van schildkliercellen (de groei en hyperthyreoïdie van de ziekte van Graves). Autoantistoffen die de functie van de TSH-R blokkeren, zorgen juist voor schildklieratrofie en hypothyreoïdie.

Invloed van schildklierdisfunctie op de stemming

De symptomen van hypothyreoïdie, zoals koude-lijkheid, gewichtstoename en bradycardie zijn terug te voeren op de aanwezigheid van een vertraagd metabolisme. De symptomen die voorkomen bij hyperthyreoïdie zijn juist het gevolg van een versneld metabolisme, bijvoorbeeld warmte-intolerantie, gewichtsverlies en tachycardie.

Naast deze 'klassieke' symptomen zijn ook psychische klachten frequent bij schildklierpatiënten aanwezig. Deze klachten kunnen overlappen met die van een depressie (in geval van hypothyreoïdie) of met die van een manie (bij hyperthyreoïdie).⁴ Bij de patiënten met schildklierauto-immuniteit is depressie zelfs een van de kernsymptomen: 40-70% van hen heeft stemmingsstoornissen (de prevalentie van ernstige stemmingsstoornissen in de algemene bevolking is 2-4%).⁴⁻⁶ Dit hoge percentage is begrijpelijk aangezien het schildklierhormoon niet alleen essentieel is voor de groei van het zich ontwikkelende brein, maar ook voor een goede doorbloeding van en een goed metabolisme in het volwassen brein.⁷ De suppletie van het schildklierhormoon heeft dan ook een corrigerende werking op zowel de verlaagde bloeddorstrooming van als het verlaagde glucosemetabolisme in een groot aantal hersengebieden dat

een rol speelt bij de stemming van patiënten met hypothyreoïdie.⁷ In veel gevallen kan een behandeling met levothyroxine depressieve klachten doen verminderen.⁸ Door deze schildklierhormoonbehandeling treedt echter niet bij alle schildklierpatiënten een verbetering op in hun depressieve status. Het is bijvoorbeeld gebleken dat een schildklierhormoonbehandeling bij vrouwen met een postpartum schildklierdisfunctie geen significant verbeterend effect had op de sombere stemming.⁹ Dit wijst erop dat de relatie tussen schildklierpathologie en depressie complexer moet liggen.

Auto-immuunthyroiditis komt frequenter voor bij stemmingsstoornissen

Met betrekking tot deze complexiteit, is niet alleen gebleken dat hypothyreoïdie per se depressieve klachten met zich meebrengt, maar ook dat bij patiënten met een stemmingsstoornis vaker schildklierauto-immuniteit voorkomt dan in de algemene populatie (zie Tabel 1). Zowel bij patiënten met een ernstige depressie, als bij patiënten met een bipolaire stoornis werden verhoogde prevalenties van autoantistoffen tegen TPO of Tg gevonden.¹⁰⁻¹⁹ Bij beide stemmingsstoornissen variëren de gerapporteerde prevalenties van 8-40%, waarbij de methodologie van de studies onderling verschilt. Deze auto-immuunfenomenen resulteren uiteindelijk ook in een hogere incidentie van schildklierdisfunctie, in het bijzonder hypothyreoïdie.^{12,16,19} Sommige onderzoekers trekken bovengaande bevindingen echter in twijfel.^{20,21}

De interpretatie van het mogelijke belang van de toegenomen aanwezigheid van schildklierdisfunctie bij patiënten met een stemmingsstoornis wordt bemoeilijkt door regelmatig gebruik van het geneesmiddel lithium. Lithium wordt vooral in Europese landen gebruikt als stemmingsstabilisator bij patiënten met een bipolaire stoornis en tevens als additief bij antidepressiva voor depressieve patiënten die onvoldoende reageren op hun medicatie.

Het exacte werkingsmechanisme van lithium is nog niet volledig opgehelderd, maar een van de mogelijke werkingsmechanismen lijkt een herstel in de neurotransmitterbalans te zijn.²² Inmiddels zijn er verschillende studies die aangeven dat lithium aangrijpt op diverse intracellulaire mechanismen zoals de GSK3b/Wnt-signaleringsroute en de G-proteïnegekoppelde route.²³ Lithium moet gedoseerd worden op basis van de serumspiegel, aangezien te hoge serumspiegels toxisch zijn. Daarnaast kan het innemen van lithium op langere termijn gevolgen hebben voor de nier- en schildklierfunctie.^{12,24}

Enkele jaren geleden zijn bloedmonsters van een goed gekarakteriseerde groep patiënten met een bipolaire stoornis verzameld voor onderzoek naar andere auto-immuunfenomenen. Bij dit cohort werd gevonden dat de gevoeligheid voor het ontwikkelen van schildklierauto-immuniteit en de effecten van lithium twee losstaande fenomenen zijn.¹⁹ Hoewel dit de resultaten van eerdere onderzoeken bevestigt, zijn er ook indicaties dat lithium wel effect heeft op auto-immuunprocessen in de schildklier.^{13,16,17,25,26}

Andere orgaanspecifieke auto-immuunziekten

Auto-immuunprocessen kunnen zich, behalve tegen de schildklier, ook tegen andere organen richten, zoals de pancreas of de maag (zie ook *Tabel 1*).

In literatuur die het verband beschrijft tussen stemmingsstoornissen en diabetes mellitus (DM), wordt over het algemeen weinig onderscheid gemaakt tussen type-I- en type-II-DM (respectievelijk wel en niet gemedieerd door auto-immuunprocessen). Hermanns beschreef dat diabetici over het algemeen meer depressieve episodes doormaken dan de algemene bevolking.²⁷ Andersom is er ook sprake van een hogere prevalentie van DM bij patiënten met een stemmingsstoornis, hoewel over dit laatste punt tegenstrijdige bevindingen zijn gerapporteerd.²⁸⁻³⁰ In deze studies is opnieuw weinig onderscheid gemaakt tussen type-I- en type-II-DM.

Recent is gevonden dat antistoffen tegen het belangrijkste type-I-diabetische antigen in de eilandjes van Langerhans, glutamaat-decarboxylase (GAD65), va-

ker voorkomen bij patiënten met een bipolaire stoornis dan bij gezonde controles. In deze studie werd tevens een verhoogde prevalentie aangetoond voor autoantistoffen tegen pariëtale cellen in de maag.³¹

Auto-immuunreacties tegen het brein

De bovengenoemde autoantistoffen, waarvan de prevalentie bestudeerd is bij verschillende stemmingsstoornissen, richten zich niet primair tegen antigenen in het centrale zenuwstelsel. Dit zou wel logisch zijn in het kader van psychiatrische aandoeningen. Een uitzondering hierop vormt het enzym GAD65. Naast aanwezigheid in de pancreas komt dit enzym ook voor in het brein, waar het een belangrijke rol speelt bij het metabolisme van glutamaat. GAD67, een isovorm van GAD65, is meer 'breingeassocieerd'. Bij de bovengenoemde studiegroep waarin onderzoek is gedaan naar bipolaire stoornissen, is ook gekeken naar autoantistoffen tegen GAD67, maar deze waren niet verhoogd in het serum aanwezig. Deze aanwijzing maakt het minder waarschijnlijk dat er een directe auto-immuunreactie tegen het brein bestaat.³¹

De overige studies naar autoantistoffen die gericht zijn tegen antigenen in het centrale zenuwstelsel, leggen voornamelijk de nadruk op schizofrenie, maar geven geen eenduidige resultaten.³²⁻³⁵

Systemische auto-immuunziekten

Systemische lupus erythematosus, het Sjögren-syndroom en reumatoïde artritis

De groep systemische auto-immuunziekten kent veel verschillende ziektebeelden. Hier worden slechts een aantal genoemd.

Het ziektebeeld met de duidelijkste associatie met psychiatrische verschijnselen is systemische lupus erythematosus (SLE). Naast de huid en nieren, kan bij sommige SLE-patiënten het centrale zenuwstelsel zijn aangedaan. De aanwezigheid van psychotische symptomen is zelfs één van de diagnostische criteria voor SLE. Andere neuropsychiatrische symptomen, waaronder stemmingsveranderingen, worden echter ook geassocieerd met SLE.³⁶

Twee andere systemische auto-immuunziekten waarbij meer dan gemiddeld ernstige depressieve klachten voorkomen, zijn het Sjögren-syndroom en reumatoïde artritis.^{36,37}

Antinucleaire antistoffen

Een toegenomen aanwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA) wordt bij de meeste systemische auto-immuunziekten gevonden. Bij verschillende onderzoeken is de prevalentie van ANA bij patiën-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Van klinisch belang is dat men zich binnen de verschillende medische specialismen bewust is van de associatie tussen auto-immuniteit en stemmingsstoornissen.
2. Aangezien auto-immuungeïnduceerde schildklierziekten de hoogste prevalentie vertonen en relatief eenvoudig te behandelen zijn, zou goede schildklierdiagnostiek (thyreoïdstimulerend hormoon (TSH)-bepaling en indien afwijkend een fT4-bepaling) onderdeel van de behandeling van patiënten met stemmingsstoornissen moeten zijn. Dit geldt in het bijzonder wanneer bij patiënten met een stemmingsstoornis bijkomende risicofactoren voor schildklierpathologie aanwezig zijn, zoals lithiumgebruik, het vrouwelijk geslacht of een leeftijd boven de 45 jaar. Zo kan vroegtijdig worden gesuppleerd met schildklierhormoon.^{8,17} In overleg met een medisch immunoloog kan bovendien overwogen worden om autoantistoffen te bepalen.

ten met een stemmingsstoornis onderzocht. Een eenduidige conclusie is uit deze publicaties niet te trekken. Dit komt waarschijnlijk mede doordat de afkapwaarden voor positieve seroprevalentie niet in alle publicaties gelijk zijn. Er zijn prevalenties variërend van 0-72% gevonden. Terwijl bij sommige studies een toegenomen ANA-prevalentie gevonden wordt bij depressieve patiënten of patiënten met een bipolaire stoornis, zijn bij andere studies geen verschillen gevonden ten opzichte van gezonde controles of andere psychiatrische aandoeningen.^{10,12,21,38-42}

Recent werd bij patiënten met een bipolaire stoornis uit het hierboven beschreven cohort ook de prevalentie van ANA bepaald. Er werd een significant verhoogde prevalentie van ANA bij de groep patiënten met een bipolaire stoornis gevonden (8,6%) in vergelijking met gezonde controles (3,4%). Dit ging echter niet gepaard met een significant verhoogde prevalentie van autoantistoffen die specifiek zijn voor SLE, zoals autoantistoffen tegen dsDNA (data te publiceren). Er moet echter worden opgemerkt dat recent is gevonden dat sommige ANA kunnen kruisreageren met antistoffen tegen specifieke glutamaatreceptoren (N-methyl-D-aspartaatreceptor, subtype NR2).^{43,44} Het is dus mogelijk dat de verhoogde prevalentie van ANA samenhangt met een verhoogde prevalentie van deze receptorantistoffen. Verder onderzoek hiernaar is dus geïndiceerd.

Wat betreft de prevalentie van reumafactoren bij patiënten met een stemmingsstoornis kan worden vermeld dat deze niet verhoogd is ten opzichte van de algemene bevolking.^{10,45}

Discussie

Uit meerdere studies en uit eigen onderzoek blijkt dat zowel orgaanspecifieke als systemische auto-immuunfenomenen frequenter voorkomen bij patiënten met stemmingsstoornissen dan bij gezonde controles.^{4,19,31,36,46} Daarbij zijn vragen over oorzaak of gevolg, evenals vragen over de rol van medicatie, nog onvoldoende beantwoord.^{36,46,47}

De prevalentie van stemmingsstoornissen ligt bij verschillende auto-immuunziekten hoger dan de 2-4% in de algemene bevolking.⁶ Uit verschillende reviews blijkt dat stemmingsstoornissen bij 9-26% van de diabetespatiënten, bij 13-30% van de SLE-patiënten en bij 40-70% van de patiënten met schildklierauto-immuniteit voorkomen.^{4,5,27,28,36}

De hoge prevalentie van stemmingsstoornissen bij verschillende auto-immuunziekten bevestigt dat er sprake is van een associatie tussen beide fenomenen. Dit kan gezien worden als een uiting van een bemoeilijkte aanpassing op het hebben van een chronische ziekte.⁴⁸ Verschillende studies weerleggen dit echter, gezien de bevinding dat stemmingsproblemen bij auto-immuunziekten frequenter voorkomen dan op basis van stress of verwerkingsproblemen bij chronische aandoeningen in het algemeen, kan worden aangenomen.^{36,47}

Een mogelijke verklaring voor de associatie tussen auto-immuniteit en stemmingsstoornissen is een intrinsiek defect dat zowel een activering van het immuunsysteem veroorzaakt als stemmingsstoornissen tot gevolg kan hebben. Logischerwijs zou immunosuppressieve therapie dan effecten op de stemming kunnen hebben. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat bestaande en in ontwikkeling zijnde immuno-

modulerende therapieën dergelijke effecten kunnen hebben. Zo is van omega-3-vetzuren, met name visolie, aangetoond dat het naast een anti-inflammatoire werking ook een antidepressieve werking kan hebben.⁴⁹⁻⁵² Een andere experimentele behandelstrategie voor depressies is rolipram, een selectieve fosfodi-esteraseremmer, die onder andere de expressie van pro-inflammatoire cytokines remt. Helaas wordt de toepasbaarheid tegengehouden door ernstige bijwerkingen, zoals misselijkheid.⁵³⁻⁵⁵ Wat betreft de effecten van glucocorticoïden op de stemming, ligt de zaak gecompliceerder. Bij patiënten met stemmingsstoornissen wordt naast hoge serumconcentraties cortisol, ook een relatieve resistentie tegen glucocorticoïden gemeten.^{56,57} Behandeling met cortisol kan naast verbetering van de stemming ook andere psychiatrische symptomen induceren.^{58,59} Klinische trials, waarbij een interferentie met de 'hypothalamic-pituitary-adrenal' (HPA)-as wordt bewerkstelligd, laten veelbelovende resultaten zien met betrekking tot de antidepressieve werking daarvan.^{60,61} Hetzelfde geldt voor trials met dehydro-epiandrosterone (DHEA), monoklonale antistoffen zoals antitumornecrosefactor (anti-TNF) en COX2-remmers.⁶²⁻⁶⁷ Dergelijk onderzoek staat nog in de kinderschoenen, maar laat wel veelbelovende resultaten zien.

Conclusie

Het verband tussen het gedrag, de hersenen, het immuunsysteem en het endocriene systeem is intrigerend en complex. Het is te verwachten dat door het thans op vele plaatsen ingezette wetenschappelijke onderzoek in de komende jaren een groeiend inzicht zal ontstaan in de interacties tussen deze systemen.

Referenties

1. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999;354:1369-75.
2. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004;351:476-86.
3. Sperner-Unterweger B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications. *Drugs* 2005;65:1493-1520.
4. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004;4:25.
5. Whybrow PC. Behavioural and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 866-9.
6. Katon WJ, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:237-47.
7. Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3864-70.
8. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:277-92.
9. Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry* 2002;180:327-30.
10. Gastpar M, Muller W. Auto-antibodies in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981;5:91-7.
11. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ Jr, Evans DL. Anti-thyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-3.
12. Myers DH, Carter RA, Burns BH, Armond A, Hussain SB, Chengapa VK. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of anti-thyroid antibodies. *Psychol Med* 1985;15:55-61.
13. Haggerty JJ Jr, Silva SG, Marquardt M, Mason GA, Chang HY, Evans DL, et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety* 1997;5:91-6.
14. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, Van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3194-7.
15. Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004;4:6.
16. Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP, et al. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry* 1985;142:1318-21.
17. Lazarus JH, McGregor AM, Ludgate M, Darke C, Creagh FM, Kingswood CJ. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: a prospective study. *J Affect Disord* 1986;11:155-60.
18. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:215-23.
19. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry* 2002;51:305-11.
20. Joffe RT. Antithyroid antibodies in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:598-9.
21. Hornig M, Amsterdam JD, Kamoun M, Goodman DB.

- Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord* 1999;55:29-37.
22. Lenox RH, Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry* 2000;61:5-15.
23. Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol* 2003;66:179-89.
24. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:249-55.
25. Smigan L, Wahlin A, Jacobsson L, Von Knorring L. Lithium therapy and thyroid function tests. A prospective study. *Neuropsychobiology* 1984;11:39-43.
26. Wilson R, McKillop JH, Crockett GT, Pearson C, Jenkins C, Burns F, et al. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:357-61.
27. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22:293-300.
28. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:317-29.
29. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93.
30. Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, Andersen PK. Increased risk of developing diabetes in depressive and bipolar disorders? *J Psychiatr Res* 2004;38:395-402.
31. Padmos RC, Bekris L, Knijff EM, Tiemeier H, Kupka RW, Cohen D, et al. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:476-82.
32. Shima S, Yano K, Sugiura M, Tokunaga Y. Anticerebral antibodies in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1991;29:322-8.
33. Stevens A, Weller M. Ganglioside antibodies in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:728-30.
34. DeLisi LE, Weber RJ, Pert CB. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? Review and prospectus. *Biol Psychiatry* 1985;20:110-5.
35. Tanaka S, Matsunaga H, Kimura M, Tatsumi K, Hidaka Y, Takano T, et al. Autoantibodies against four kinds of neurotransmitter receptors in psychiatric disorders. *J Neuroimmunol* 2003;141:155-64.
36. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459-6.
37. Spezialetti R, Bluestein HG, Peter JB, Alexander EL. Neuropsychiatric disease in Sjogren's syndrome: anti-ribosomal P and anti-neuronal antibodies. *Am J Med* 1993;95:153-60.
38. Von Brauchitsch H. Antinuclear factor in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1972;128:1552-4.
39. Villemain F, Magnin M, Feuillet-Fieux MN, Zarifian E, Loo H, Bach JF. Anti-histone antibodies in schizophrenia and affective disorders. *Psychiatry Res* 1988;24:53-60.
40. Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, Dejonckheere C, Raus J. Antiphospholipid, antinuclear, Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies, and soluble interleukin-2 receptors in depressive patients. *J Affect Disord* 1991;21:133-40.
41. Deberdt R, Van Hooren J, Biesbrouck M, Amery W. Antinuclear factor-positive mental depression: a single disease entity? *Biol Psychiatry* 1976;11:69-74.
42. Plantey F. Antinuclear factor in affective disorders. *Biol Psychiatry* 1978;13:149-50.
43. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005;12:392-8.
44. Yoshio T, Onda K, Minota S. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:675-8.
45. Yannitsi SG, Manoussakis MN, Mavridis AK, Tzioufas AG, Loukas SB, Plataris GK, et al. Factors related to the presence of autoantibodies in patients with chronic mental disorders. *Biol Psychiatry* 1990;27:747-56.
46. Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry* 2005;10:239-50.
47. Utset TO, Golden M, Siberry G, Kiri N, Crum RM, Petri M. Depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: association with central nervous system lupus and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:2039-45.
48. Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, Andersen PK. No increased risk of developing depression in diabetes compared to other chronic illness. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:113-21.
49. Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, Sthoeger ZM. n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2002;4:34-8.
50. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:461-7.
51. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:913-9.
52. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-

3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-9.

53. Bertolino A, Crippa D, Di Dio S, Fichte K, Musmeci G, Porro V, et al. Rolipram versus imipramine in inpatients with major, "minor" or atypical depressive disorder: a double-blind double-dummy study aimed at testing a novel therapeutic approach. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:245-53.

54. Sommer N, Loschmann PA, Northoff GH, Weller M, Steinbrecher A, Steinbach JP, et al. The antidepressant rolipram suppresses cytokine production and prevents autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 1995;1:244-8.

55. Zhu J, Mix E, Winblad B. The antidepressant and anti-inflammatory effects of rolipram in the central nervous system. *CNS Drug Rev* 2001;7:387-98.

56. Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15506-11.

57. McQuade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000;177:390-5.

58. Wada K, Yamada N, Suzuki H, Lee Y, Kuroda S. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:261-7.

59. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranjpe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004;83:277-81.

60. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000;34:171-81.

61. Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1235-44.

62. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.

63. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:154-62.

64. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:237-43.

65. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B,

Vandenberghe J, Van Oudenhove L, et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:101-10.

66. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.

67. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveckí A, Goldstein-Muller B, et al. The cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006 [epub ahead of print].

68. Drexhage HA. Immunologie in de medische praktijk. XX. Orgaanspecifieke auto- immuunziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:978-84.

Ontvangen 28 december 2005, geaccepteerd 14 maart 2006.

Correspondentieadres

Mw. drs. E.M. Knijff, arts-onderzoeker
Prof. dr. H.A. Drexhage, immunoloog

Erasmus MC
Afdeling Immunologie, kamer Ee-987
Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
Tel.: 010 408 80 93
Fax: 010 408 94 56
E-mail: e.knijff@erasmusmc.nl

Dr. R.W. Kupka, psychiater

Altrecht GGZ
Tolsteegsingel 2a
3582 AC Utrecht

Prof. dr. W.A. Nolen, psychiater

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Psychiatrie
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.