

Cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis: determinanten en consequenties

M. J. VAN DER WERF-ELDERING, S. SCHOUWS, B. ARTS, N. JABBEN

ACHTERGROND Onderzoek naar de aard en omvang van cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis heeft het afgelopen decennium een vlucht genomen naar aanleiding van bevindingen dat deze stoornissen kunnen blijven voortbestaan wanneer de stemmingssymptomen in remissie zijn en het psychosociale functioneren kunnen beïnvloeden.

DOEL Een overzicht geven van de actuele stand van zaken betreffende de aard en ernst van deze stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis, beschrijven van de beïnvloedende factoren, zoals ziektekenmerken, comorbiditeit en psychofarmaca en ten slotte de consequenties van cognitieve stoornissen.

METHODE Literatuuronderzoek in PubMed.

RESULTATEN Stoornissen in aandacht, geheugen en executief functioneren komen voor tijdens zowel depressie als manie en kunnen blijven bestaan in afwezigheid van stemmingssymptomen. De exacte oorzaak van de cognitieve stoornissen is onbekend. Persisterende cognitieve stoornissen interfereren frequent met het dagelijks functioneren.

CONCLUSIE Aangezien er bij behandeling van de bipolaire stoornis gestreefd wordt naar volledig herstel en niet alleen naar herstel van klinische symptomen, is het belangrijk rekening te houden met de mogelijke aanwezigheid van cognitieve stoornissen bij deze doelgroep.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)8, 709-718]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, cognitie, determinanten, neuropsychologie, psychosociaal functioneren

De bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door één of meer hypomane of manische episodes, in vrijwel alle gevallen afgewisseld met depressieve episodes. Bij hantering van de strikte DSM-definitie is de levensprevalentie in Nederland bijna 2%, terwijl de prevalentie van een breder bipolair spectrum op ongeveer 5% wordt geschat (Regeer e.a. 2004). De stoornis gaat gepaard met aanzienlijke maatschappelijke gevolgen en financiële kosten (Levinson e.a. 2010). De meerderheid van de patiënten met een bipolaire stoornis profiteert onvoldoende van het beschikbare behandelaanbod en regelmatig zijn er persisterende stemmingssymp-

tomen en cognitieve stoornissen (Sanchez-Moreno e.a. 2009).

Met dit artikel beogen wij een klinisch toepasbaar overzicht te bieden van de recentste literatuur over de aard, het vóórkomen, de beïnvloedende factoren en de consequenties van cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis.

METHODE

Gezien de explosieve stijging van het aantal studies naar cognitief functioneren bij de bipolaire stoornis en gezien onze doelstelling om op dit

vlak een breed overzicht te bieden, kozen wij voor een beschrijvend overzichtsartikel. Ter illustratie: een PubMed-zoektocht met de termen ‘bipolar disorder [MESH]’ en ‘cognition [MESH]’ leverde 401 treffers (inclusief 59 reviews) op, waarvan 70 (inclusief 11 reviews) uit de periode 2000-2005, en een ruime verdubbeling (172 hits inclusief 33 reviews) in de 5 jaar erna.

Wij doorzochten de database van PubMed met de volgende zoektermen: ‘bipolar disorder’, ‘neuropsychological’, ‘cognitive functioning’, ‘cognition’, ‘functional outcome’, ‘determinants’, ‘psychotropic/psychoactive drugs’. Artikelen met een primaire focus op genetica of neuro-imaging werden geëxcludeerd. We beperkten ons tot onderzoek dat in de afgelopen 10 jaar gepubliceerd werd. Naast meta-analyses en overzichtsartikelen namen wij longitudinale en transversale studies op, evenals enkele relevante boeken en individuele studies. Deze literatuurstudie resulteerde in 65 referenties.

COGNITIE: DEFINITIE EN METING

Er bestaat geen eenduidige definitie van het begrip ‘cognitie’. Vanuit de cognitieve psychologie wordt de term vaak gebruikt voor het beschrijven van de mentale activiteit die de processen van leren, waarnemen, herinneren, denken, interpreteren, geloven en probleemoplossing bevat; deze cognitieve functies worden vaak opgedeeld in zogenaamde cognitieve domeinen, die in meer of mindere mate verwijzen naar bijbehorende neuroanatomische substraten (Goldberg & Burdick 2008). Deze cognitieve domeinen overlappen deels (Keefe 1995; Lezak e.a. 2004); het domein executief functioneren wordt bijvoorbeeld beschouwd als een verzameling cognitieve processen van hogere orde, waaronder planning, werkgeheugen, strategisch management, cognitieve flexibiliteit en het in staat zijn te kunnen onderdrukken van impulsen (Goldberg & Burdick 2008).

Middels *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS-initiatief) is consensus bereikt over de meest aangedane cognitieve domeinen bij patiënten met

schizofrenie (Green e.a. 2004; Nuechterlein e.a. 2004). Deze betreffen werkgeheugen; aandacht/vigilantie; verbaal leren en geheugen; visueel leren en geheugen; redeneren en probleemoplossing; snelheid van informatieverwerking; sociale cognitie. De MATRICS-domeinen lijken een goed uitgangspunt te vormen voor onderzoek bij patiënten met een bipolaire stoornis, maar de International Society for Bipolar Disorders (ISBD) heeft geadviseerd om de testen op het gebied van verbaal leren en executief functioneren bij deze doelgroep uit te breiden, aangezien patiënten met een bipolaire stoornis vaak op complexere maten stoornissen laten zien (Yatham e.a. 2010).

COGNITIE: SUBJECTIEF VERSUS OBJECTIEF FUNCTIONEREN

Voor een betrouwbare inschatting van de cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis is het verrichten van een neuropsychologisch onderzoek onontbeerlijk, aangezien de gerapporteerde cognitieve klachten niet samenhangen met objectiveerbare stoornissen (Schouws e.a. 2011; van der Werf-Eldering e.a. 2011). Wel hangen depressieve symptomen samen met de subjectieve cognitieve klachten van patiënten (van der Werf-Eldering e.a. 2011).

Bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis speelt de vraag of cognitieve klachten het begin kunnen zijn van een dementieel proces of behoren tot een bij de leeftijd passende cognitieve achteruitgang. Oudere patiënten met een bipolaire stoornis (> 60 jaar) en weinig cognitieve klachten presteerden in een recente studie slechter dan patiënten met veel klachten. Dit impliceert een relatie tussen verminderd inzicht in eigen (cognitief) functioneren en stoornissen op gebied van executief functioneren (Schouws e.a. 2011).

COGNITIE: BEÏNVLOEDENDE FACTOREN

Verskillende factoren spelen een rol in het ontstaan en onderhouden van cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Zowel

genetische factoren en omgevingsrisicofactoren, als ontwikkelingsneurologische en neurodegeneratieve processen lijken hierbij betrokken te zijn (Goodwin e.a. 2008).

Ziektespecifieke factoren

Patiënten met een bipolaire stoornis ervaren frequent stemmingsymptomen (Kupka e.a. 2007), die gepaard kunnen gaan met cognitieve stoornissen (Goodwin & Jamison 2007; van der Werf-Eldering e.a. 2010). Er wordt echter geen duidelijke cognitieve specificiteit per stemmingsepisode gevonden: zowel bij een depressie als bij een (hypo) manische episode komen stoornissen voor op het gebied van aandacht, geheugen en executief functioneren (Malhi e.a. 2007). De ernst van cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire I- en II-stoornis blijkt niet veel te verschillen, met uitzondering van het verbaal geheugen: dat is ernstiger aangetast bij patiënten met een bipolaire I-stoornis (Bora e.a. 2011).

Wanneer patiënten met een bipolaire stoornis worden vergeleken met patiënten met schizofrenie, dan blijkt dat in beide doelgroepen overeenkomstige cognitieve stoornissen voorkomen. Wel is de ernst van de afwijkingen over het algemeen groter bij patiënten met schizofrenie (Jabben e.a. 2010; Lewandowski e.a. 2011). Er bestaat mogelijk een overlap in etiologie en symptomen tussen beide ziektebeelden (Balanza-Martinez e.a. 2005), waarbij eerder de aanwezigheid van een grotere genetische kwetsbaarheid in plaats van de daadwerkelijke lifetime psychotische symptomen een rol lijkt te spelen (Jabben e.a. 2009).

In tegenstelling tot bij schizofrenie, is er bij de bipolaire stoornis geen duidelijk wetenschappelijk bewijs voor de aanwezigheid van premorbide cognitieve afwijkingen (Kravariti e.a. 2009). Bij patiënten met een bipolaire stoornis blijft het cognitief functioneren intact tot aanvang van de ziekte, waarna er cognitieve achteruitgang kan plaatsvinden en verschillende ziektefactoren het neurocognitieve beloop beïnvloeden (Lewandowski e.a. 2011). Denk hierbij aan het aantal doorge-

maakte stemmingsepisodes, het aantal opnames en de ziekteduur (Robinson & Ferrier 2006). Vooral de samenhang tussen manische en gemengde episodes en een grotere achteruitgang in verbaal geheugen en executief functioneren betreft een consistente bevinding (Dixon 2004).

Wat betreft de factor leeftijd zijn er aanwijzingen dat er bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis een snellere cognitieve verslechtering optreedt dan bij gezonde personen (Kessing & Nilsson 2003). Het doormaken van een eerste manische episode vóór het 40ste jaar heeft een negatieve invloed op de cognitieve testprestaties van patiënten met een bipolaire stoornis boven de 60 jaar (Tsai e.a. 2007), dit geldt ook voor een lagere premorbide intelligentie en hogere leeftijd (Schouws e.a. 2010).

Comorbiditeit

De kans om ooit een psychiatrische comorbide aandoening te krijgen is hoog bij de bipolaire stoornis (Merikangas e.a. 2007). Hoewel sommige van deze aandoeningen erom bekend staan tot cognitieve problemen te leiden (bijvoorbeeld alcoholafhankelijkheid en ADHD), is het daadwerkelijke additionele cognitieve effect bij patiënten met een bipolaire stoornis onvoldoende duidelijk (Balanza-Martinez e.a. 2010).

Ook somatische comorbiditeit is eerder regel dan uitzondering (McIntyre e.a. 2007), maar de invloed hiervan op cognitief functioneren bij patiënten met een bipolaire stoornis is onvoldoende onderzocht (Balanza-Martinez e.a. 2010). Wel onderzocht zijn de nadelige cognitieve effecten van comorbide diabetes mellitus (Tsai e.a. 2007) en cardiovasculaire belasting bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis (Schouws e.a. 2010). Nadelige effecten op het cognitief functioneren zijn te verwachten van endocrinologische afwijkingen zoals (subklinische) hypothyreoïdie (Baldini e.a. 2009), evenals immunologische (Goldstein e.a. 2009) en inflammatoire processen (Padmos e.a. 2009), en een verhoogde activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (Daban e.a. 2005).

Psychofarmaca

De effecten van medicatie op cognitie kunnen door verschillende mechanismen worden gemedieerd. Allereerst zijn er bijwerkingen die samenhangen met de aangrijpingspunten van de diverse medicamenten en de daarmee samenhangende directe bijwerkingen, bijvoorbeeld anticholinerge en extrapiramidale effecten. Daarnaast kunnen ook bijwerkingen op langere termijn een rol spelen bij het ontstaan en/of verergeren van somatische comorbiditeit en daaraan gerelateerde cognitieve stoornissen (Ng e.a. 2009), bijvoorbeeld het ontstaan van het metabool syndroom (Rummel-Kluge e.a. 2010) en endocriene effecten (Gau e.a. 2010) ten tijde van het gebruik van stemmingsstabilisatoren en antipsychotica.

Wat betreft de directe cognitieve effecten van psychofarmaca lijkt er over het algemeen sprake van kleine negatieve, maar soms ook positieve effecten (Arts e.a. 2011; Vieta 2009). Belangrijk is een recente studie waarin geen verschil werd gevonden in cognitief functioneren tussen euthyme patiënten met een bipolaire stoornis mét en zonder psychofarmacagebruik (Goswami e.a. 2009).

Lithium Het effect van lithium op cognitie is relatief het best onderzocht bij patiënten met een bipolaire stoornis, en de resultaten zijn uiteenlopend. Er zijn aanwijzingen voor kleine negatieve effecten op verbaal geheugen en snelheid van informatieverwerking op de korte termijn (Wingo e.a. 2009), hoewel men in een andere studie geen effect van lithium op cognitie vond (Lopez-Jaramillo e.a. 2010). Ook positieve effecten op de langere termijn worden gemeld, samenhangend met een verondersteld neuroprotectief effect van lithium (Machado-Vieira e.a. 2009). Dit kwam tot uiting in een kleinere kans op cognitieve achteruitgang in het kader van (beginnende) dementie bij behandeling met lithium in vergelijking met behandeling met andere stemmingsstabilisatoren (Forlenza e.a. 2011).

Anticonvulsiva De cognitieve effecten van anticonvulsiva zijn beperkt onderzocht bij patiënten met een bipolaire stoornis; deze leiden mogelijk tot psychomotore traagheid (Mula & Trimble 2009). Valproïnezuur heeft vergelijkbare effecten op cognitief functioneren als lithium (Holmes e.a. 2008) en wellicht ook een neuroprotectief effect (Chen e.a. 2006). Lamotrigine heeft een gunstiger cognitief profiel dan de andere anticonvulsiva (Daban e.a. 2006) en kan als monotherapie mogelijk tot verbetering van cognitief functioneren leiden (Pavuluri e.a. 2010).

Antipsychotica Bij patiënten met een bipolaire stoornis hebben (atypische) antipsychotica vaak een negatief effect op cognitie, vooral op snelheid van informatieverwerking (Arts e.a. 2011), verbaal geheugen en executieve functies (Balanza-Martinez e.a. 2010). Quetiapine heeft in dit kader mogelijk een gunstiger cognitief profiel dan olanzapine en risperidon (Torrent e.a. 2011).

Antidepressiva Tricyclische antidepressiva kunnen, vooral door hun anticholinerge en antihistaminerge (vooral amitriptyline) effecten, leiden tot cognitieve problemen en verminderde rijvaardigheid. Hetzelfde geldt in lichtere mate voor selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en selectieve serotonine-noradrenalinheropnameremmers (SNRI's) (Brunnauer e.a. 2006; Wingen e.a. 2006), alsmede mirtazapine, maar specifiek onderzoek naar cognitieve effecten van antidepressiva bij patiënten met een bipolaire stoornis ontbreekt.

Benzodiazepines De nadelige cognitieve effecten van langdurig gebruik van benzodiazepines zijn algemeen bekend en betreffen vooral snelheid van informatieverwerking en geheugen (Barker e.a. 2004; Boeuf-Cazou e.a. 2011), met een verhoogd risico op (verkeers)ongevallen (Smink e.a. 2010).

Kwetsbaarheid voor bipolaire stoornis

De grootste cognitieve afwijkingen bij euthyme patiënten met een bipolaire stoornis worden gevonden op testen naar werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit, verbale reproductie en informatieverwerkingssnelheid (Arts e.a. 2008; Bora e.a. 2009). Aangezien de bipolaire stoornis en cognitief functioneren beide grotendeels genetisch bepaalde fenotypen zijn, geven de cognitieve stoornissen tijdens de euthyme fasen van de eerstgenoemde mogelijk een aanwijzing van het genetisch risico voor de stoornis en zouden ze als intermediair fenotype (endofenotype) kunnen dienen (Savitz e.a. 2005b).

Om dit te onderzoeken is het noodzakelijk cognitief functioneren bij gezonde eerstegraads familieleden van patiënten met een bipolaire stoornis te bestuderen. Deze familieleden delen het genetisch risico op de stoornis, maar de mogelijk vertekenende invloed van medicatie, ziekte-episodes en subsyndromale stemmingstoornissen ontbreekt. Uit diverse meta-analyses blijkt dat bij de gezonde eerstegraads familieleden van patiënten met een bipolaire stoornis subtiele cognitieve afwijkingen in executief functioneren en verbaal leren en geheugen voorkomen (Arts e.a. 2008; Bora e.a. 2009). De effecten zijn echter klein en het bewijs dat cognitieve stoornissen gerelateerd zijn aan de genetische kwetsbaarheid over het brede bipolaire spectrum is beperkt.

Overigens zijn er aanwijzingen dat familieleden van patiënten met een bipolaire I-stoornis (Sobczak e.a. 2002) ernstigere cognitieve afwijkingen vertonen dan familieleden van patiënten met een bipolaire II-stoornis. Dit wijst erop dat de grote mate van heterogeniteit in cognitieve stoornissen deels gestuurd wordt door een variatie in de mate van familiale belasting voor de ziekte.

COGNITIE: RELATIE MET PSYCHOSOCIAAL FUNCTIONEREN

Herstel na een stemmingsepisode leidt bij patiënten met een bipolaire stoornis niet automa-

tisch tot een terugkeer naar het premorbide niveau van functioneren (Rosa e.a. 2010): 30-60% van de patiënten met een bipolaire stoornis ervaart tussen de stemmingsepisodes problemen met het hervatten van sociale contacten en werk (Sanchez-Moreno e.a. 2009). De aanwezigheid van cognitieve stoornissen blijkt hierbij een belangrijke voorspeller te zijn (Bonnin e.a. 2010; Dickerson e.a. 2010), ook bij oudere patiënten (Gildengers e.a. 2007).

DISCUSSIE

De ernst en de aanwezigheid van cognitieve stoornissen bij patiënten met een bipolaire stoornis variëren sterk. Enige voorzichtigheid bij de interpretatie van de betekenis van de neuropsychologische onderzoeksresultaten is daarbij wel op zijn plaats, aangezien een cognitieve testbatterij niet optimaal overeenkomt met de cognitieve uitdagingen in het alledaagse leven. Aanvullende (hetero)anamnestische en observationele gegevens blijven dan ook onmisbaar (Chaytor & Schmitter-Edgecombe 2003).

Er lijkt enige *evidence* te bestaan voor een neurodegeneratief model als oorzaak van de cognitieve stoornissen bij de bipolaire stoornis, waarbij het herhaaldelijk optreden van stemmingsepisodes mogelijk een 'neurotoxisch' effect op het brein heeft (Savitz e.a. 2005a). Aannemelijk is dat patiënten met een slechter beloop en inherent daaraan meer stemmingssymptomen, ook meer cognitieve stoornissen hebben. Dit mede doordat deze patiënten vaker worden opgenomen en vaak meer en hoger gedoseerde medicatie gebruiken, die op hun beurt ook weer het cognitief functioneren kunnen beïnvloeden.

Praktische aspecten

Voor een optimaal testresultaat vindt het neuropsychologisch onderzoek bij voorkeur plaats tijdens een euthyme periode en in elk geval niet tijdens een manische of ernstige depressieve episode. Bovendien dient de patiënt bij voorkeur niet

teveel verschillende medicijnen te gebruiken en in elk geval niet recent (< 8 uur voor de start van het onderzoek) sederende medicatie te hebben ingenomen.

Wat betreft de neuropsychologische testbatterij bestaat er geen specifieke voorkeur voor bepaalde cognitieve testen; dit is deels ook afhankelijk van de gewoontes en voorkeuren van individuele centra. Het is wel van belang meerdere cognitieve domeinen in het onderzoek op te nemen (Keefe 1995; Lezak e.a. 2004), aangezien patiënten met een bipolaire stoornis vaak op één of twee domeinen stoornissen vertonen en er interindividuele variatie bestaat in de aangedane cognitieve domeinen (van der Werf-Eldering e.a. 2010). Zo wordt aanbevolen om niet alleen een inschatting te maken van het intellectueel vermogen, maar ook informatie te verkrijgen over psychomotorische snelheid, snelheid van informatieverwerking en aandacht/vigilantie, verbaal en visueel leren/geheugen en executief functioneren. Dit laatste betreft vooral redeneren, probleemoplossing en werkgeheugen. Ook computergestuurde cognitieve taken kunnen in korte tijd veel bruikbare informatie opleveren. Bij de interpretatie van de testuitslagen raadt men aan om een cognitief domein met meerdere taken te onderzoeken, dit om te voorkomen dat er disproportioneel veel waarde wordt gehecht aan één enkele testuitslag (Keefe 1995).

CONCLUSIE

Cognitieve stoornissen op het gebied van aandacht, geheugen en executief functioneren komen voor tijdens zowel depressie als manie en kunnen blijven bestaan in afwezigheid van klinisch relevante stemmingssymptomen. Adequate cognitieve vaardigheden zijn echter nodig voor een adequaat psychosociaal functioneren: opbouwen en onderhouden van interpersoonlijke relaties en het volhouden van een opleiding of baan (Sanchez-Moreno e.a. 2009). Hoewel met het huidige behandel aanbod voor patiënten met een bipolaire stoornis het vaak redelijk lukt tot herstel

of ten minste tot een aanzienlijke verbetering van het klinisch beeld te komen, blijft herstel van psychosociaal functioneren hier vaak bij achter en er is nog weinig bekend over hoe dit te beïnvloeden.

Gezien de relatie tussen (persisterende) cognitieve stoornissen en slechter psychosociaal functioneren bij patiënten met een bipolaire stoornis, is het aan te bevelen bij patiënten bij wie het niet lukt hun premorbide niveau van functioneren weer te bereiken een neuropsychologisch onderzoek af te nemen. Dit geldt ongeacht of de patiënten subjectieve klachten rapporteren (Schouws e.a. 2011; van der Werf-Eldering e.a. 2011).

Wanneer men eventuele cognitieve stoornissen in kaart brengt, kan men de problemen in het dagelijks leven beter begrijpen en mogelijk aanpassingen voorstellen. Concrete mogelijkheden voor cognitief herstel en cognitieve remediatie zoals het aanbieden van specifieke vormen van psycho-educatie bij patiënten met een bipolaire stoornis zullen in de nabije toekomst moeten worden onderzocht.

 Prof. dr. W.A. Nolen, hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder emotionele stoornissen, UMC Groningen, gaf constructief commentaar op eerdere versies van dit artikel.

LITERATUUR

- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 190-205.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771-85.
- Balanza-Martinez V, Selva G, Martinez-Aran A, Prickaerts J, Salazar J, Gonzalez-Pinto A, e.a. Neurocognition in bipolar disorders—a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 87-96.
- Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, e.a. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-9.

- Baldini M, Colasanti A, Orsatti A, Airaghi L, Mauri MC, Cappellini MD. Neuropsychological functions and metabolic aspects in subclinical hypothyroidism: The effects of L-thyroxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 854-9.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: A meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18: 37-48.
- Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, Marquie JC, Lapeyre-Mestre M. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: The VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 67: 1045-52.
- Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, e.a. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121: 156-60.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113: 1-20.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 165-74.
- Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Soyka M, Moller HJ. Antidepressants and driving ability: Results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1776-81.
- Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 181-97.
- Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, e.a. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1116-25.
- Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 469-80.
- Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, e.a. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: Preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 178-81.
- Dickerson F, Origoni A, Stallings C, Khushalani S, Dickinson D, Miedoff D. Occupational status and social adjustment six months after hospitalization early in the course of bipolar disorder: A prospective study. *Bipolar Disord* 2010; 12: 10-20.
- Dixon T. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Medicine* 2004; 34: 811.
- Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 351-6.
- Gau CS, Chang CJ, Tsai FJ, Chao PF, Gau SS. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: A nested, matched case-control study. *Bipolar Disord* 2010; 12: 253-63.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, e.a. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 174-9.
- Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: A guide for clinicians. Washington: American Psychiatric Publishing; 2008.
- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1078-90.
- Goodwin FK, Jamison KR. Neuropsychology. In: Manic depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. Oxford, New York: Oxford University Press; 2007. p. 273-322.
- Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? an ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 787-93.
- Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, e.a. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 456-63.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, e.a. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 301-7.
- Holmes MK, Erickson K, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Bain EE, Cannon DM, e.a. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disord* 2008; 10: 806-15.
- Jabben N, Arts B, van Os J, Krabbendam L. Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: Studies in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 764-74.

- Jabben N, Arts B, Krabbendam L, van Os J. Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: Further evidence for the overlap with schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009; 11: 166-77.
- Keefe RS. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 6-15.
- Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003; 73: 261-9.
- Kravariti E, Reichenberg A, Morgan K, Dazzan P, Morgan C, Zanelli JW, e.a. Selective deficits in semantic verbal fluency in patients with a first affective episode with psychotic symptoms and a positive history of mania. *Bipolar Disord* 2009; 11: 323-9.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, e.a. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 531-5.
- Levinson D, Lakoma MD, Petukhova M, Schoenbaum M, Zaslavsky AM, Angermeyer M, e.a. Associations of serious mental illness with earnings: Results from the WHO world mental health surveys. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 114-21.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011; 41: 225-41.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2004.
- Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Ospina-Duque J, Garcia J, Gallo A, Cortez V, e.a. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1055-60.
- Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: Convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord* 2009; 11 Suppl 2: 92-109.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114-25.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, e.a. Medical comorbidity in bipolar disorder: Re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 406-16.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, e.a. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543-52.
- Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: Potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009; 23: 121-37.
- Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, e.a. The international society for bipolar disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009; 11: 559-95.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72: 29-39.
- Padmos RC, Van Baal GC, Vonk R, Wijkhuijs AJ, Kahn RS, Nolen WA, e.a. Genetic and environmental influences on pro-inflammatory monocytes in bipolar disorder: A twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 957-65.
- Pavuluri MN, Passarotti AM, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Enhanced working and verbal memory after lamotrigine treatment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12: 213-20.
- Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a reappraisal study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 374-82.
- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103-16.
- Rosa AR, Bonnin CM, Vazquez GH, Reinares M, Sole B, Tabares-Seisdedos R, e.a. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010; 127: 71-6.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, e.a. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123: 225-33.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 285-97.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: A critical opinion. *Bipolar Disord* 2005a; 7: 216-35.
- Savitz JB, Solms M, Ramesar RS. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *Neuromolecular Med* 2005b; 7: 275-86.

- Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *Am J Geriatric Psychiatry* 2011; doi: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd27.
- Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Beekman AT. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord* 2010; 125: 330-5.
- Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs* 2010; 24: 639-53.
- Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: Difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002; 32: 503-15.
- Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Amann B, Balanza-Martinez V, Del Mar Bonnin C, e.a. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 613-22.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 868-75.
- Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 414-5.
- Werf-Eldering van der MJ, Burger H, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA. Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: Association with depressive symptoms and alcohol use. *PLoS ONE* 2010; 5(9), e13032. doi:10.1371/journal.pone.0013032.
- Werf-Eldering van der MJ, Burger H, Jabben N, Holthausen EA, Aleman A, Nolen WA. Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms? *J Affect Disord* 2011; 130: 306-11.
- Wingen M, Ramaekers JG, Schmitt JA. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2006; 188: 84-91.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1588-97.
- Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, e.a. The international society for bipolar disorders-battery for assessment of neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010; 12: 351-63.

AUTEURS

MARIEKE J. VAN DER WERF-ELDERING was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater en promovendus UMC Groningen; thans: psychiater, Antonius Ziekenhuis, Sneek.

SIGFRIED SCHOUWS is klinisch neuropsycholoog en onderzoeker, Ouderenpolikliniek, GGZ inGeest, Amsterdam.

BAER ARTS is psychiater, MUMC, Maastricht.

NIENKE JABBEN is postdoctoraal onderzoeker en psycholoog in opleiding tot GZ-psycholoog, Academische Werkplaats Bipolaire stoornissen, GGZ inGeest, Amsterdam/Hoofddorp.

Correspondentieadres: dr. Marieke J. van der Werf-Eldering, Antonius Ziekenhuis Zuidwest-Friesland, PAAZ, Postbus 20.000, 8600 BA Sneek.

E-mail: m.j.vanderwerf@antonius-sneek.nl

Strijdige belangen: M.J. van der Werf-Eldering heeft een 'Young Investigator's award' ontvangen van AstraZeneca Nederland en bezocht in juni 2011 de 9th International Conference on Bipolar Disorder in Pittsburgh mede dankzij een Lilly Travel Fellowship.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-12-2011.

SUMMARY

Cognitive dysfunction in bipolar disorder: determinants and functional outcome – M.J. van der Werf-Eldering, S. Schouws, B. Arts, N. Jabben

BACKGROUND Research into the nature and extent of cognitive dysfunction in patients suffering from bipolar disorder has increased greatly over the last 10 years because the dysfunction is known to persist even if the mood symptoms are in remission and can influence a patient's psychosocial functioning.

AIM To provide an overview of 1) the nature and extent of cognitive dysfunction in bipolar patients; 2) clinically relevant factors such as illness characteristics, comorbidity and psychotropic/psychoactive drugs and 3) the consequences of cognitive dysfunction.

METHOD We searched the literature in PubMed using the following search terms: bipolar disorder, neuropsychological, cognitive functioning, cognition, functional outcome, determinants, psychotropic/psychoactive drugs.

RESULTS Attentional deficits, memory lapses and aberrant executive functioning occur in both manic and depressive episodes, and may persist even in absence of mood symptoms. The precise cause of cognitive dysfunction is unknown. Persistent cognitive dysfunction frequently interferes with daily functioning.

CONCLUSION Since the treatment of bipolar patients is nowadays directed towards complete recovery rather than symptomatic remission, it is important to take into account the possibility that these patients are also suffering from cognitive dysfunction.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)8, 709-718]

KEY WORDS bipolar disorder, cognition, determinants, functional outcome, neuropsychology