



# Samenvatting

## Samenvatting

Dit proefschrift gaat over op het cognitief functioneren van oudere patiënten met een bipolaire stoornis. In **hoofdstuk 1** worden de achtergronden van het onderzoek toegelicht. Vandaag de dag bereiken steeds meer patiënten met een bipolaire stoornis een hoge leeftijd. Dit heeft belangrijke consequenties voor de zorg die aan deze groep wordt geboden. De afgelopen tien jaar hebben diverse onderzoeken aangetoond dat patiënten met een bipolaire stoornis cognitieve problemen in verschillende domeinen hebben, ook al zijn zij stabiel (euthym). Beeldvormend onderzoek heeft aangetoond dat het anterieure limbische netwerk bij deze cognitieve problemen betrokken is. Zij is mogelijk verantwoordelijk voor zowel de kernsymptomen van de stemming, als voor het cognitief functioneren van bipolaire patiënten. Over de bipolaire stoornis op latere leeftijd is echter nog weinig bekend. Er kunnen veel verschillende factoren bijdragen aan cognitieve problemen bij oudere patiënten: ziektekenmerken zoals leeftijd waarop de ziekte is ontstaan (age at onset), stemmingsepisodes, medische comorbiditeit, middelenmisbruik en iatrogene effecten van medicatie. Een neuropsycholoog wordt geconfronteerd met een ingewikkelde puzzel en het is vaak lastig om te onderscheiden wat de bijdrage is van deze verschillende factoren.

In een kort overzicht van het meten van cognitieve functies worden de cognitieve domeinen opgesomd die onderdeel zouden moeten vormen van een testbatterij in het onderzoek bij bipolaire patiënten: aandacht, verbaal geheugen, executieve functies, visuo-constructie en woordvlotheid (verbale fluency). De onderzoeksvragen van deze studie zijn als volgt:

- Vertonen patiënten met een vroeg ontstane bipolaire I stoornis die euthym zijn cognitieve stoornissen vergeleken met een groep gezonde ouderen?
- Vertonen patiënten met een bipolaire stoornis die euthym zijn cognitieve stoornissen vergeleken met een groep gezonde ouderen?
- Vertonen patiënten met een laat ontstane bipolaire stoornis meer cognitieve achteruitgang dan patiënten met een vroeg ontstane bipolaire stoornis?
- Wat is de invloed van ziektekenmerken maar ook medicatie en meer algemene gezondheidsfactoren op het cognitief functioneren?
- Voorspellen subjectieve klachten zwakkere prestaties op tests die de cognitie meten?
- Is de cognitieve achteruitgang van bipolaire patiënten progressief?

Om de bovenstaande vragen te kunnen beantwoorden is een studie opgezet waarbij 119 patiënten zijn geworven bij psychiatrische poliklinieken in vier verschillende regio's van het land en met hulp van de Vereniging van Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB). Patiënten moesten tenminste drie weken euthym zijn volgens de psychiater, en geen van

de patiënten mocht een diagnose van alcoholafhankelijkheid, middelenmisbruik of een klinische diagnose dementie hebben. De controlegroep bestond uit 78 gezonde ouderen.

In **hoofdstuk 2** wordt de pilotstudie beschreven. Vijftien oudere patiënten met een bipolaire I stoornis presteerden vergeleken met vijftien gematchte controle personen zwakker wat betreft verschillende cognitieve functies, waaronder selectieve aandacht en verbale fluency (beide aspecten van executief functioneren), verbaal geheugen en mentale inspanning. Patiënten met een bipolaire I stoornis waren ook trager maar de verschillen waren niet significant - hoewel de effectgrootte groot was. De verschillen tussen patiënten en controle personen konden niet worden toegeschreven aan stemmingssymptomen, ernst van de ziekte (zoals gemeten middels het aantal keer dat iemand opgenomen is geweest in een psychiatrisch ziekenhuis), het doormaken van een psychose in het verleden of de huidige manische symptomen.

Hoewel het aantal patiënten bescheiden is, zijn de verschillen tussen patiënten en controle personen groot genoeg om statistisch significant te zijn. Dit gegeven ondersteunt de gedachte dat de gevonden verschillen ook klinisch relevant zijn. Een beperking van de studie is dat de interpretatie van de neuropsychologische tests misschien vertekend wordt door de effecten van medicatie. Onze bevindingen zijn in overeenstemming met het toenemend bewijs dat bipolaire patiënten cognitieve problemen ervaren gedurende stabiele stemmingsepisodes van de ziekte en met betrekking tot verschillende cognitieve domeinen zoals aandacht, executief functioneren, verbaal geheugen en psychomotorisch tempo. Dit kan wijzen op een trait gerelateerde dysregulatie die er voor zorgt dat bipolaire patiënten cognitieve problemen hebben, ongeacht of ze euthym zijn of dat ze jong of oud zijn.

In **hoofdstuk 3** worden het cognitief functioneren en de klinische kenmerken vergeleken tussen bipolaire patiënten met een vroeg begin en met een laat begin van de stoornis. Hiervoor bestudeerden wij 59 patiënten met een vroeg begin (voor het 40<sup>e</sup> jaar) en 60 patiënten met een laat begin (vanaf het 40<sup>e</sup> jaar). Beide groepen bipolaire patiënten vertoonden duidelijke neuropsychologische afwijkingen ten opzichte van een groep controle personen (N=78). Patiënten met een laat begin presteerden zwakker met betrekking tot psychomotorisch tempo, verbale fluency en mentale flexibiliteit dan patiënten met een vroeg begin. Deze zwakkere prestaties werden niet veroorzaakt door leeftijd, opleiding of vasculaire risicofactoren. Wij vonden dat patiënten met een bipolaire stoornis met een vroeg begin meer kans hadden dat iemand in de familie ook een psychiatrische ziekte heeft en dat ze vaker behandeld waren met ECT, maar ze verschilden niet met betrekking tot overige ziektefactoren. De patiënten met een laat begin presteerden zwakker dan de patiënten met een vroeg begin op tests die betrokkenheid veronderstellen van fronto-

subcorticale hersengebieden (snelheid en mentale flexibiliteit). Dit verschaft indirect bewijs dat patiënten met een laat begin ernstigere frontostriatale dysfunctie vertonen dan patiënten met een vroeg begin. Dit verschil kan te wijten zijn aan verschillende neuropathologische processen.

Een beperking van dit onderzoek is de moeilijkheid om de exacte leeftijd van de patient te bepalen waarop de ziekte is begonnen. Ook moeten wij onze resultaten vergelijken met studies die van andere criteria zijn uitgegaan om age at onset te bepalen. De meeste recente studies zijn uitgegaan van de leeftijd waarop de eerste stemmingsepisode die aan de volledige diagnostische criteria voldoet werd gerapporteerd. Dit geldt ook voor onze studie.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de studie naar de risicofactoren die het cognitief functioneren bij oudere patienten met een bipolaire stoornis beïnvloeden. De belangrijkste bevindingen zijn dat meer cardiovasculaire risicofactoren en een groter aantal opnames in een psychiatrisch ziekenhuis een negatieve invloed hebben op het cognitief functioneren. Patiënten die lithium gebruiken zijn ook ernstiger cognitief gestoord, maar dit kan worden verklaard door de combinatie met andere risicofactoren en is niet te wijten aan blootstelling aan de lithium op zich. Andere ziektefactoren en het gebruik van alcohol waren niet van invloed op cognitief functioneren. We zijn uitgegaan van een cross-sectioneel design waardoor patiënten die soms cognitieve stoornissen vertoonden, retrospectief een behoorlijke hoeveelheid informatie moesten rapporteren. Dit heeft onze resultaten mogelijk vertekend. De resultaten hebben belangrijke consequenties voor de behandeling van oudere bipolaire patiënten. Bewustzijn en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren en de complicaties die hierdoor optreden zijn belangrijk om patiënten met een bipolaire stoornis te beschermen tegen cognitieve achteruitgang. Bovendien moet een terugval zo veel mogelijk worden voorkomen door de farmacologische behandeling te optimaliseren en door adequate psycho-educatie aan de patiënt een zijn omgeving te bieden.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of subjectieve cognitieve klachten ook een verband houden met de objectieve neuropsychologische testprestaties. Ook hebben wij gekeken naar de rol die het frontaal dysfunctioneren speelt in het bewustzijn van cognitieve problemen. Oudere bipolaire patiënten (N=101) hadden veel cognitieve klachten vergeleken met een groep normalen (N=74), maar ze vertoonden zwakkere prestaties in verschillende cognitieve domeinen. Bijna 60% van de oudere bipolaire patiënten die euthym waren hadden aanzienlijke subjectieve klachten. Bipolaire patiënten die minder subjectieve klachten hadden functioneerden cognitief slechter. Verder werd een verminderd bewustzijn van cognitieve problemen vooral in verband gebracht met zwakkere prestaties op met name aandacht en executieve tests. Een verminderd bewustzijn van cognitieve problemen

kan het gevolg zijn van verminderd cognitief functioneren en kan de behandeling negatief beïnvloeden. Leeftijd hing niet samen met het subjectief ervaren van cognitieve problemen. De huidige studie vroeg aan onderzoekspersonen (waarvan sommigen met geheugenproblemen of andere cognitieve problemen) om veel informatie te herinneren. Het direct meten van het alledaags functioneren en het bijhouden van dagboeken om klachten bij te houden zijn wellicht geschikte instrumenten om cognitieve problemen vast te stellen en om de frequentie waarmee ze optreden te meten.

In het follow-up gedeelte van de studie (**hoofdstuk 6**) vertoonden oudere patiënten met een bipolaire stoornis (N=65) zwakkere prestaties op cognitieve tests in vergelijking met een groep gezonde controles (N=42), maar niet een sterkere achteruitgang na twee jaar. Demografische kenmerken en ziektekenmerken houden geen verband met het cognitief functioneren voor wat betreft van aandacht, executieve- en taal functies. Alleen manische symptomen voorspelden een achteruitgang in het geheugen.

Helaas konden niet alle patiënten meedoen aan de follow-up meting. Maar wanneer de prestaties op de eerste meting van de personen die zijn uitgevallen bij de follow-up werden vergeleken met de longitudinale groep, werden alleen verschillen gevonden op de leerconditie van de geheugentest en op een verbale fluency test. Dit lijkt erop te wijzen dat beide groepen redelijk vergelijkbaar zijn. Wij concludeerden dat hoewel cognitieve problemen horen bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis, deze problemen wel constant in de tijd lijken te zijn.

In **hoofdstuk 7**, de algemene discussie, worden de belangrijkste bevindingen van deze studie samengevat. Methodologische vraagstukken en conceptuele veronderstellingen komen aan bod en uiteindelijk wordt de klinische relevantie van de studie besproken en worden er suggesties gegeven voor verder onderzoek.

Deze studie bevestigt het belang van het zwakke cognitief functioneren bij oudere bipolaire patiënten en de verschillende risicofactoren die deze zwakke cognitieve prestaties veroorzaken. Een verminderd cognitief functioneren kan een grote invloed hebben op het sociaal en beroepsmatig functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. De therapietrouw kan in gevaar komen als gevolg van cognitieve problemen. Omdat er geen verband was tussen cognitieve klachten die door de patiënt werden aangegeven en de objectieve testprestaties, wordt aanbevolen om bipolaire patiënten, in het bijzonder ouderen met of zonder subjectieve klachten, objectief te onderzoeken door middel van een kort neuropsychologisch onderzoek. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de problemen die patiënten ervaren in het dagelijks leven. Ook dient onderzocht te worden of een neuropsychologische behandeling en psycho-educatie kunnen helpen om het algemeen functioneren te verbeteren.