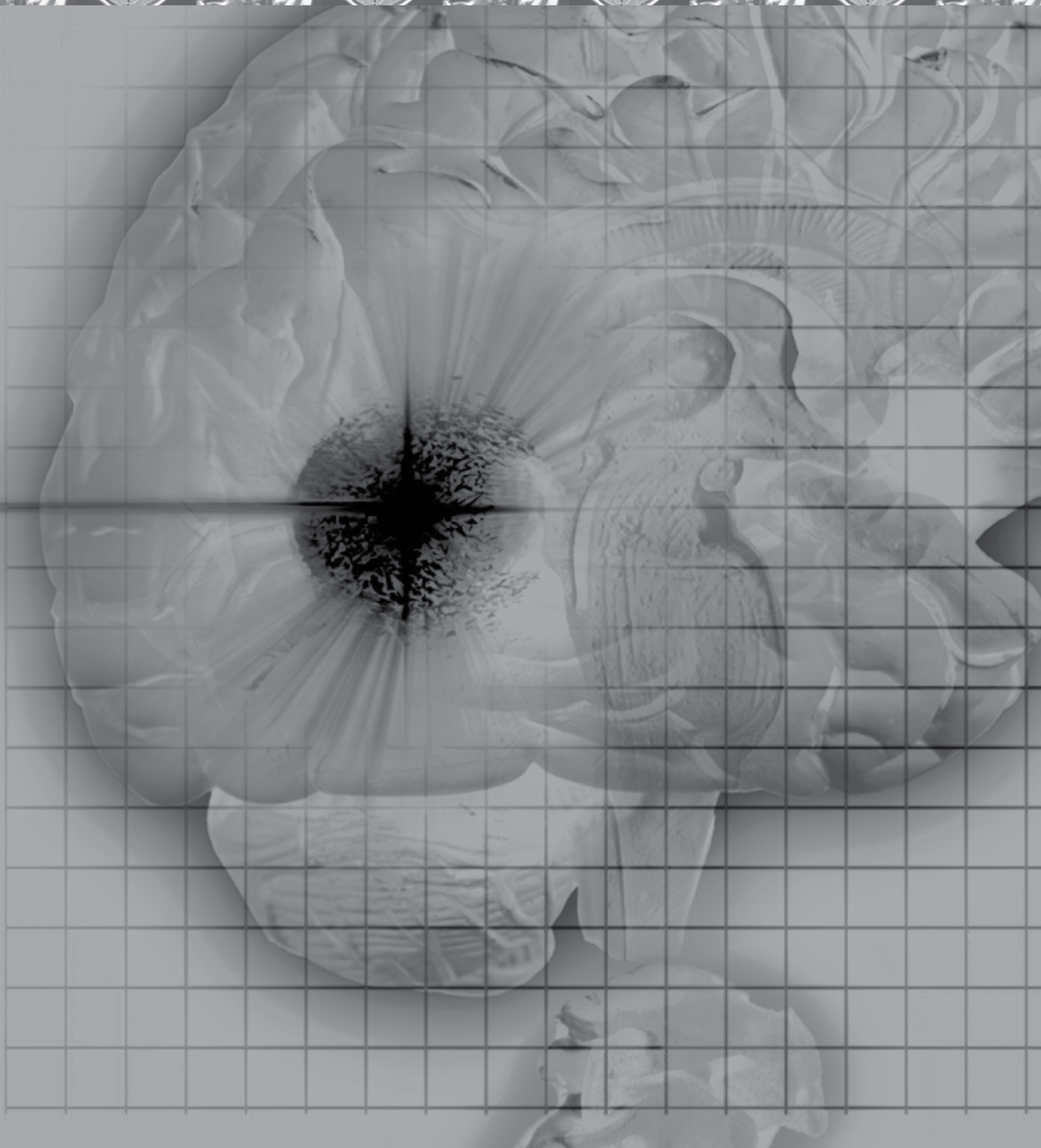
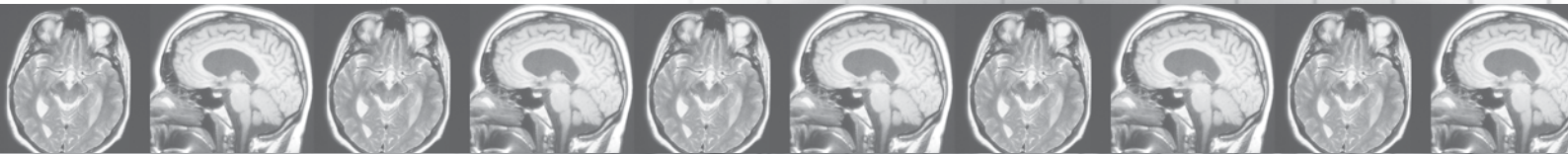


Hoe verschillend is het neurocognitief profiel van schizofrene en bipolaire patiënten?

F Vandendriessche, D Lecompte, E De Bleeker, C Mertens, T Dreesen, J Hulselmans, F Janssen, M De Hert, J Peuskens, M Morrens, M Wampers



1. Inleiding	3
2. Cognitieve beperkingen bij patiënten met schizofrene psychose in vergelijking met niet-zieke controlepersonen	3
3. Cognitieve beperkingen bij patiënten met een bipolaire stoornis in vergelijking met niet-zieke controlepersonen	4
4. Een vergelijking van de cognitieve beperkingen bij schizofrene en bipolarire patiënten	4
5. Kunnen cognitieve deficits gebruikt worden om te differentiëren tussen schizofrene en bipolaire patiënten?	6
5.1. Diagnostische verschillen in de ernst van de cognitieve beperkingen	6
5.2. Cognitieve verschillen in functie van de ziektefase	7
5.3. Vroege cognitieve achteruitgang	7
5.4. Prevalentie van cognitieve beperkingen	7
6. Inclusie van cognitieve criteria in de definitie van schizofrene psychose in DSM-V	8
7. DSM-V: een (tussen)stand van zaken (vermoedelijke verschijningsdatum: 2013)	8
8. De MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) en de International Society for Bipolar Disorders - Battery for Assessment of Neurocognition	9
9. De behandeling van cognitieve beperkingen	10
9.1. Farmacologische behandeling	10
9.2. Cognitieve remediëring	10
10. Conclusie	10

1. Inleiding

Uitgesproken cognitieve beperkingen komen zeer frequent voor bij schizofrene patiënten en zijn klinisch relevant omdat ze geassocieerd blijken met diverse aspecten van functionele uitkomst zoals moeilijkheden met probleemoplossing en instrumenteel leren, problemen met het functioneren in de maatschappij, verminderd succes in psychosociale rehabilitatieprogramma's (Green e.a., 2000) en onvermogen om een baan aan te houden (Bryson & Bell, 2003). Cognitieve deficits hebben de neiging om een functionele uitkomst zoals zelfstandig wonen en succesvolle tewerkstelling zelfs beter te voorspellen dan positieve en negatieve symptomen (Harvey e.a., 1998). Bovendien blijkt er een samenhang te bestaan tussen cognitieve deficits en de resultaten van structurele en functionele *imaging studies* (Henseler e.a., 2009; Gur & Gur, 2010; Garlinghouse e.a., 2010). Ondanks het belang van cognitieve deficits binnen schizofrene psychose, maken cogni-

tieve beperkingen geen deel uit van de diagnostische criteria voor schizofrenie in DSM-IV. Dat de inclusie van cognitieve beperkingen als diagnostisch criterium mogelijk zou toelaten te differentiëren tussen schizofrene psychose en bipolaire stoornissen is een bijkomend argument dat vaak wordt aangehaald om de invoering van cognitieve diagnostische criteria te motiveren. Of schizofrene patiënten en patiënten met een bipolaire stoornis echter effectief een verschillend cognitief profiel hebben is nog steeds onderwerp van discussie.

2. Cognitieve beperkingen bij patiënten met schizofrene psychose in vergelijking met niet-zieke controlepersonen

Cognitieve beperkingen worden nu algemeen aanvaard als één van de hoofdkenmerken van schizofrene psychose. In een eerste kwantitatieve *review* door Heinrichs en Zakzanis (1998) werden significante cognitieve beper-

kingen gerapporteerd in alle cognitieve domeinen met enige evidentie voor zeer sterk uitgesproken beperkingen binnen het domein van het verbaal geheugen. In een recente meta-analyse van Dickerson e.a. (2007) werden de data van 37 studies gecombineerd. De data hadden betrekking op 1.961 schizofrene patiënten en 1.444 niet-zieke controlepersonen. Een deel van de resultaten van deze meta-analyse wordt weergegeven in **tabel 1**. De cognitieve prestatie van schizofrene patiënten blijkt in alle domeinen significant slechter dan de prestatie van controlepersonen met een globaal gemiddelde van -0,98.

Binnen de meeste cognitieve domeinen werd wel een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld.

Hoewel cognitieve beperkingen geen deel uitmaken van de diagnostische criteria voor schizofrenie in DSM-IV, worden ze wel als een hoofdkenmerk van het ziektebeeld beschouwd.

Tabel 1: Het cognitief functioneren van schizofrene patiënten en patiënten met een bipolaire stoornis in vergelijking met niet-zieke controlepersonen. (naar Dickinson e.a., 2007 en Mann-Wrobel e.a., 2011).

	Schizofrene patiënten vs. niet-zieke controlepersonen (Dickinson e.a., 2007)		Bipolaire patiënten vs. niet-zieke controlepersonen (Mann-Wrobel e.a., 2011)	
	Effect size	95% betrouwbaarheidsinterval	Effect size	95% betrouwbaarheidsinterval
Verwerkingssnelheid				
Digit symbol coding	-1,57	-1,66 tot -1,48	-0,76	-0,92 tot -0,59
Trail making A	-0,88	-1,01 tot -0,75	-0,64	-0,78 tot -0,50
Stroop word reading	-0,97	-1,26 tot -0,67	-0,74	-1,08 tot -0,39
Episodisch geheugen				
Word list learning	-1,25	-1,44 tot -1,05	-0,61	-0,75 tot -0,47
Story memory	-1,19	-1,40 tot -0,98	0,73	-1,04 tot -0,42
Story memory delayed	-1,29	-1,51 tot -1,07	-0,96	-1,39 tot -0,53
Executief functioneren				
WCST categories	-1,0	-1,19 tot -0,81	-0,56	-0,88 tot -0,25
WCST perseverative errors	-0,81	-0,94 tot -0,67	-0,66	-0,96 tot -0,36
Trail making B	-0,92	-1,02 tot -0,82	-0,80	-1,01 tot -0,60
Stroop Color-word condition	-0,99	-1,26 tot -0,72	-0,71	-0,94 tot -0,49
Werkgeheugen				
Digit span forward	-0,73	-1,08 tot -0,36	-0,40	-0,63 tot -0,17
Digit span backward	-0,86	-1,14 tot -0,59	-0,81	-1,28 tot -0,36
Digit span Total	-0,71	-0,82 tot -0,59	-0,84	-1,03 tot -0,26
Vlotheid				
Category fluency	-1,41	-1,62 tot -1,19	-0,58	-0,88 tot -0,28
Letter fluency	-0,83	-0,95 tot -0,71	-0,55	-0,69 tot -0,41
Intellectuele/verbale vaardigheid				
Vocabulary	-0,90	-1,15 tot -0,65	-0,09	-0,37 tot 0,18
WRAT of NART reading	-0,59	-0,81 tot -0,37	-0,14	-0,37 tot 0,09
Perceptual/problem solving				
Block design	-0,84	-1,06 tot -0,61	-0,43	-0,77 tot -0,09

Noot: In tabel 1 worden enkel de resultaten van neuropsychologische tests die zowel in de studie van Dickinson e.a. (2007) als in de studie van Mann-Wrobel e.a. (2011) gebruikt worden, weergegeven.

3. Cognitieve beperkingen bij patiënten met een bipolaire stoornis in vergelijking met niet-zieke controlepersonen

Er is groeiende evidentie dat de opvatting van Kraepelin, waarin hij beweert dat bipolaire patiënten – in tegenstelling tot schizofrene patiënten – geen cognitieve achteruitgang vertonen, niet houdbaar is. Heel wat onderzoek toont effectief aan dat het neuropsychologisch functioneren van bipolaire patiënten wel degelijk slechter is dan dat van controlepersonen, zelfs tijdens de euthyme fase. Recent hebben een aantal meta-analyses het cognitief functioneren van bipolaire patiënten tijdens de euthyme fase onderzocht. Door de focus op deze fase komt de nadruk te liggen op de meest stabiele beperkingen, die relatief onbeïnvloed zijn door acute symptomatologie. Uit de meta-analyse van Mann-Wrobel e.a. (2011) blijkt dat bipolaire patiënten tijdens de euthyme fase in bijna alle cognitieve domeinen en tests minder goed presteren dan niet-zieke controlepersonen, meer bepaald met een globale gemiddelde *effect size* van -0,60. De *effect sizes* in de verschillende cognitieve domeinen varieerden van matig tot groot (-0,46 tot -0,71). Enkel wat betreft woordenschat en woorden lezen werd er geen verschil geobserveerd tussen controlepersonen en bipolaire patiënten. Men kan dan ook concluderen dat bipolaire patiënten in de euthyme fase een veralgemeende, specifieke beperking in neurocognitief functioneren vertonen in vergelijking met controlepersonen. Deze conclusie sluit aan bij de bevindingen van eerdere meta-analyses (Torres e.a., 2007; Bora e.a., 2009a; Arts e.a., 2008; Robinson e.a., 2006a; Kurtz e.a., 2009).

Net zoals in eerdere meta-analyses observeren ook Mann-Wrobel e.a. (2011) een statistisch significante heterogeniteit in de meeste cognitieve domeinen. Uit de resultaten van een metaregressie bleek dat geslacht het neurocognitief functioneren niet differentieel beïnvloedde, neurocognitieve beperkingen namen af naarmate het opleidingsniveau toenam. Tegengesteld aan wat men zou verwachten waren leeftijd en ziekte duur negatief gecorreleerd met neurocognitieve beperkingen.

4. Een vergelijking van de cognitieve beperkingen bij schizofrene en bipolaire patiënten

De studies die totnogtoe werden aangehaald, tonen aan dat het cognitief functioneren niet alleen bij schizofrene patiënten verstoord is maar dat ook bipolaire patiënten zeer frequent cognitieve beperkingen vertonen zelfs tijdens de euthyme fase. Of het patroon van cognitieve deficits vergelijkbaar is in beide diagnostische groepen staat nog ter discussie.

Tabel 2: Verschil in cognitieve testprestatie van patiënten met schizofrene psychose ten opzichte van patiënten met een bipolaire stoornis (naar Krabbendam e.a. 2005).

	Effect size	95% betrouwbaarheidsinterval	Q-statistiek	p-waarde q-statistiek
Verbale vlotheid	-0,63	-0,85 tot -0,40	22,3	0,01
Verbaal werkgeheugen	-0,60	-1,07 tot -0,12	38	< 0,0001
Executieve controle	-0,55	-0,91 tot -0,19	52,5	< 0,0001
Visueel geheugen (uitgesteld)	-0,51	-0,76 tot -0,25	3,8	0,28
Mentale snelheid	-0,50	-0,89 tot -0,10	70,5	< 0,0001
Verbaal geheugen (onmiddellijk)	-0,43	-0,63 tot -0,23	11,6	0,17
IQ	-0,36	-0,71 tot -0,01	13,6	0,03
Verbaal geheugen (uitgesteld)	-0,34	-0,53 tot -0,16	3,6	0,73
Concept vorming	-0,34	-0,57 tot -0,11	51,0	< 0,0001
Visueel geheugen (onmiddellijk)	-0,26	-0,64 tot 0,12	11,9	0,02
Fijne motoriek	-0,06	-0,27 tot 0,16	3,0	0,39

sie. Sommige auteurs stellen dat bipolaire patiënten in remissie beduidend beter presteren dan stabiele schizofrene patiënten (Goldberg, 1999, Quraishi & Frangou, 2002) en dat het cognitieve profiel van bipolaire patiënten gekenmerkt wordt door selectieve deficits (bv. op het vlak van visuele verwerking) en niet door een gegeneraliseerd deficit zoals bij schizofrene patiënten (Goldberg, 1999; Green e.a., 1994). Anderen benadrukten dat het cognitieve profiel in beide diagnostische groepen gekenmerkt wordt door een vrij algemeen deficit, al kunnen er kwantitatieve verschillen bestaan tussen de groepen (Hoff e.a., 1990; Krabbendam e.a., 2000; Martinez-Aran e.a., 2004).

Krabbendam e.a. (2005) voerden een meta-analyse uit op 31 studies waarin de cognitieve prestatie van schizofrene en bipolaire patiënten vergeleken werd aan de hand van gestandaardiseerde cognitieve maten (Tabel 2).

Alle *effect sizes* (ES) lagen in dezelfde richting en wezen op een slechtere prestatie van de schizofrene patiënten in vergelijking met de bipolaire patiënten. Volgens de nomenclatuur van Cohen kunnen de *effect sizes* van verbale vlotheid, verbaal werkgeheugen, mentale snelheid, executieve controle, onmiddellijk verbaal geheugen, uitgesteld visueel geheugen en IQ als matig beschouwd worden. De *effect sizes* voor conceptvorming en uitgesteld verbaal geheugen kunnen als klein tot matig beschouwd worden. Voor twee cognitieve domeinen met name onmiddellijk visueel geheugen en fijne motorische vaardigheden

Het cognitief functioneren is niet alleen verstoord bij schizofrene patiënten maar eveneens – in mindere mate – bij bipolaire patiënten.

werd er geen significante *effect size* gevonden.

Voor de meeste cognitieve domeinen geeft de significante q-statistiek aan dat er een aanzienlijke heterogeniteit bestaat tussen de resultaten van de verschillende studies binnen een domein. Deze heterogeniteit is volgens Krabbendam e.a. mogelijk deels te verklaren op basis van verschillen in zowel de ernst van de psychopathologie van de geïncludeerde patiënten als de methodologische sterkte van de studies.

Om dit na te gaan werden er twee subanalyses uitgevoerd. In een eerste subanalyse werden enkel studies opgenomen die patiënten in remissie incluseren. In een tweede subanalyse gaat het enkel om studies die bipolaire en schizofrene patiënten matchen op een aantal demografische variabelen of ziektekenmerken. Deze beperkingen reduceerden het aantal bruikbare studies waardoor de analyses niet herhaald werden voor alle cognitieve domeinen maar uitsluitend voor conceptvorming.

Werd er uitsluitend gekeken naar patiënten in remissie, dan bleken schizofrene patiënten slechter te presteren dan bipolaire patiënten op het vlak van conceptvorming ($d = 0,49$, 95% = BI 0,28-0,70). Er wordt nu geen significante heterogeniteit meer geobserveerd tussen de studies.

Werden beide diagnostische groepen gematcht op het vlak van ziektekenmerken dan bleken schizofrene patiënten opnieuw minder goed te zijn in conceptvorming dan bipolaire patiënten ($d = 0,49$, 95% BI 0,31-0,67). Een vergelijkbaar resultaat werd geobserveerd wanneer enkel de studies die beide diagnostische groepen nagingen op het vlak van leeftijd en opleidingsniveau werden geanalyseerd ($d = 0,5$, 95% BI 0,29-0,71). In beide gevallen bleek er geen heterogeniteit meer te bestaan tussen de studies.

Bora e.a. (2009b) voerden eveneens een meta-analyse uit waarin het cognitief functioneren van schizofrene, schizo-affectieve en bipolaire patiënten met psychotische kenmerken werd vergeleken. Daarnaast werd de invloed van klinische en demografische variabelen op eventuele groepsverschillen nagegaan. Indien de schizofrene patiënten werden vergeleken met de totale groep van patiënten met een affectieve stoornis (schizo-affectief of bipolair met psychotische kenmerken), dan bleken schizofrene patiënten significant slechter te presteren op het vlak van verbaal geheugen, IQ, verbaal werkgeheugen, *Trail making B* en de *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Er werden geen significante verschillen gevonden op het vlak van visueel geheugen, aandacht, spatiaal werkgeheugen, mentale snelheid en vlothedstaken, hoewel er voor beide laatste wel een trend geobserveerd werd die wees op een slechtere prestatie van de schizofrene groep. Opnieuw bestond er heel wat heterogeniteit tussen de studies. Uit een metaregressie bleek dat de verschillen tussen de schizofrene patiënten en de patiënten met een affectieve stoornis bepaald werden door een hogere proportie mannelijke patiënten, meer ernstige negatieve symptomen en een jongere leeftijd bij aanvang van de ziekte bij de schizofrene patiënten.

Werd er afzonderlijk gekeken naar het patroon van cognitieve beperkingen van schizofrene patiënten t.o.v. schizo-affectieve patiënten of patiënten met een affectieve psychose, dan

De verschillen in cognitief functioneren tussen schizofrene patiënten en patiënten met een affectieve stoornis zouden mogelijk te wijten zijn aan een hogere proportie mannelijke patiënten, meer negatieve symptomen en een jongere leeftijd bij aanvang van de ziekte in de eerste groep.

bleken de resultaten van beide vergelijkingen in dezelfde grootteorde te liggen met telkens een slechtere prestatie in de schizofrene patiëntengroep (zie **tabel 3**).

Bora e.a. (2009b) concluderen dat schizofrene patiënten cognitief minder goed presteren dan patiënten met een schizo-affectieve stoornis/affectieve psychose, maar dat de verschillen minimaal zijn. Bovendien werd een aanzienlijk deel van de verschillen tussen de groepen en de heterogeniteit van de bevindingen binnen een cognitief domein verklaard door de studies waarin de schizofrene groep in vergelijking met de schizo-affectieve/affectieve psychosegroep een hoger percentage mannelijke patiënten bevatten. Ook meer negatieve symptomen en een jongere beginleeftijd van de aandoening in de schizofrene populatie gaven aanleiding tot grotere verschillen tussen de diagnostische groepen.

In vergelijking met de resultaten van Krabbendam e.a. (2005) zijn de *effect sizes* in de studie van Bora e.a. (2009b) maar half zo groot. Bora e.a. stellen dat het feit dat zij geen niet-psychotische bipolaire en depres-

sieve patiënten opnamen in hun meta-analyse minstens gedeeltelijk kan verklaren waarom hun resultaten afwijken van de bevindingen van Krabbendam e.a. (2005). Het beperkte aantal studies waarin de invloed van psychotische symptomen op het cognitief functioneren van patiënten met een bipolaire stoornis wordt onderzocht levert echter inconsistente resultaten op. Meerdere onderzoekers vonden geen verschil in het cognitief functioneren van euthyme bipolaire patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van psychotische episodes (Altshuler e.a., 2004; Donaldson e.a., 2003; Frangou e.a., 2005; Goldberg e.a., 1995; Selva e.a., 2007). Anderzijds bestaat er wel evidentie voor de negatieve invloed van psychose op het cognitief functioneren van depressieve patiënten (Fleming e.a., 2004) en vinden een aantal auteurs wel evidentie voor een negatieve impact van psychotische symptomen op het cognitief functioneren van bipolaire patiënten. Zo rapporteerden Albus e.a. (1996) dat patiënten met een affectieve stoornis (unipolaire depressie of een bipolaire stoornis) met psychotische kenmerken in een aantal neuropsychologische tests even slecht presteerden als schizofrene patiënten. De prestatie van patiënten met een affectieve stoornis zonder psychotische kenmerken daarentegen verschilde niet van de prestatie van niet-zieke controlepersonen. Martinez-Aran e.a. (2008) bekwamen gelijkaardige resultaten: bipolaire patiënten met een voorgeschiedenis van

Tabel 3: vergelijking van het cognitief functioneren van schizofrene patiënten met het cognitief functioneren van patiënten met een affectieve psychose of een schizo-affectieve stoornis (Bora e.a., 2009b).

Cognitieve test	Vergelijkingsgroep	Effect size (Cohen's d)	95% betrouwbaarheidsinterval	p	Q-test
Vlotheid					
	Affectieve psychose	-0,29	-0,59 tot 0,01	0,06	0,001
	Schizo-affectieve stoornis	-0,32	-0,64 tot 0,0	0,05	0,15
Verbaal geheugen					
	Affectieve psychose	-0,36	-0,69 tot -0,03	0,03	0,001
	Schizo-affectieve stoornis	-0,23	-0,44 tot -0,02	0,03	0,24
Trail making B					
	Affectieve psychose	-0,27	-0,52 tot -0,01	0,04	0,009
	Schizo-affectieve stoornis	-0,17	-0,49 tot 0,15	0,30	0,24
Wisconsin Card Sorting Test					
	Affectieve psychose	-0,30	-0,50 tot -0,10	0,004	0,20
	Schizo-affectieve stoornis	-0,21	-0,39 tot -0,03	0,02	0,57
Mentale snelheid					
	Affectieve psychose	-0,26	-0,61 tot 0,1	0,15	< 0,0001
	Schizo-affectieve stoornis	-0,24	-0,47 tot -0,01	0,04	0,02
Visueel geheugen					
	Affectieve psychose	-0,10	-0,46 tot 0,27	0,6	0,01
	Schizo-affectieve stoornis	-0,08	-0,51 tot 0,35	0,72	0,02

psychotische symptomen presteerden significant slechter dan bipolaire patiënten zonder psychotische voorgeschiedenis en niet-zieke controlepersonen op alle verbale geheugentaken. Bovendien deden bipolaire patiënten met een psychotische voorgeschiedenis het significant slechter dan controlepersonen op taken gericht op executief functioneren. Bora e.a. (2009b) stelden eveneens vast dat bipolaire patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische symptomen significant slechter presteren dan bipolaire patiënten zonder psychotische voorgeschiedenis op een taak die executief functioneren meet (het aantal voltooide categorieën in de *Wisconsin Card Sorting Test*). De andere neuropsychologische taken in de uitgebreide testbatterij bleken niet te differentiëren tussen beide groepen bipolaire patiënten. Ook Glahn e.a. (2007) concludeerden dat psychotische symptomen in het kader van een bipolaire aandoening geassocieerd zijn met een slechtere prestatie in taken die beroep doen op executief functioneren. Uit de resultaten van een meta-analyse van Bora e.a. (2010) bleek dat bipolaire patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische symptomen het slechter deden dan patiënten zonder psychotische voorgeschiedenis in 4 (verbaal geheugen, werkgeheugen, plannen en redeneren, verwerkingssnelheid) van de 6 onderzochte cognitieve domeinen. In vergelijking met patiënten zonder psychotische voorgeschiedenis, bleken patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische symptomen onder meer op een jongere leeftijd ziek te zijn geworden, vaker te worden opgenomen en vaker te worden behandeld met antipsychotica.

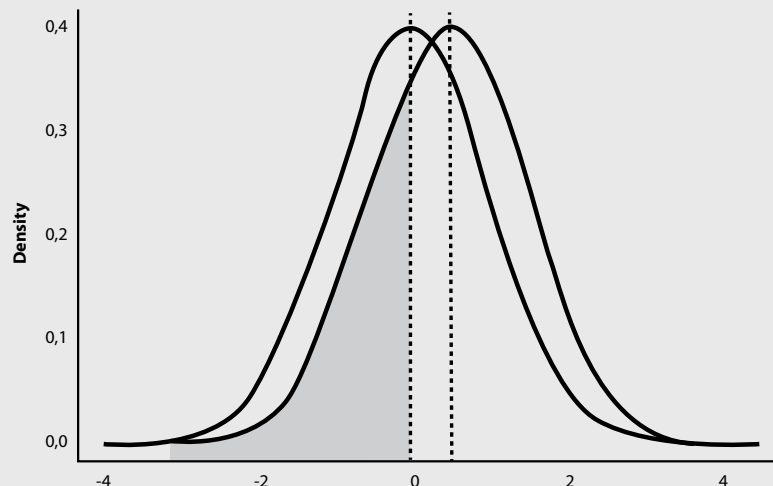
Hoewel het dus mogelijk is dat de ernst van de cognitieve problemen van bipolaire patiënten samenhangt met het al dan niet voorkomen van psychotische symptomen, maken de inconsistente bevindingen binnen dit domein het niet mogelijk om tot een definitieve uitspraak hierover te komen.

Om meer inzicht te krijgen in de rol van psychotische kenmerken op het cognitief functioneren van patiënten met stemmingsstoornissen is bijkomend onderzoek nodig.

Tot nog toe werd er geen onderscheid gemaakt tussen het cognitief functioneren van patiënten met een bipolaire aandoening type I (BDI) en type II (BDII). Mogelijke verschillen in het cognitieve functioneren van BDI- en BDII-patiënten werden nog maar weinig bestudeerd en de bestaande onderzoeksresultaten zijn inconsistent. Zowel Summers e.a. (2006) als Dittmann e.a. (2008) vinden

Patiënten met een affectieve stoornis met psychotische kenmerken presteren op cognitieve taken minder goed dan deze zonder psychotische kenmerken, doch een definitieve uitspraak hierover is nog niet mogelijk.

Figuur 1:



eenzelfde patroon van cognitieve deficits bij BDI- en BDII-patiënten. Torrent e.a. (2006) daarentegen concluderen dat BDII-patiënten een intermediaire positie innemen tussen niet-zieke controlepersonen en BDI-patiënten. Volgens Torrent e.a. zijn subklinische depressieve symptomen, aanvang van de ziekte op jonge leeftijd en een slechte prestatie op taken gericht op het executief functioneren de beste predictoren voor een slecht psychosociaal functioneren bij BDII-patiënten. Ook Simonsen e.a. (2008) stellen dat BDI- en BDII-patiënten een verschillend cognitief profiel hebben waarbij de cognitieve beperkingen meer uitgebreid zijn bij BDI-patiënten. Bora e.a. (2011) rapporteerden eveneens verschillen tussen BDI- en BDII-patiënten. Patiënten met BDII presteerden significant beter dan BDI-patiënten op het vlak van verwerkingssnelheid, visueel en verbaal geheugen en globaal cognitief functioneren. Tussen beide patiëntgroepen bestonden geen betekenisvolle verschillen in andere cognitieve domeinen.

5. Kunnen cognitieve deficits gebruikt worden om te differentiëren tussen schizofrene en bipolaire patiënten?

5.1. Diagnostische verschillen in de ernst van de cognitieve beperkingen

In vergelijking met niet-zieke controlepersonen blijken zowel schizofrene patiënten (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson e.a., 2007; Aleman e.a., 1999) als patiënten met een bipolaire stoornis (Robinson e.a., 2006a; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009a) aanzienlijke cognitieve deficits te vertonen in meerdere cognitieve domeinen. De meta-analyse van Krabbendam e.a. (2005) suggereert dat de cognitieve beperkingen van schizofrene patiënten meer uitgesproken zijn dan die van bipolaire patiënten vooral wat werkgeheugen, visueel en verbaal geheugen, executief functioneren, mentale snelheid en verbale vlotheid

betreft. De geobserveerde ES bedroeg gemiddeld 0,5. Ook wanneer de beide diagnostische groepen vergeleken werden op basis van de ernst van hun klinische symptomen bleef dit verschil bestaan. Onderzoek bij eerste-episodepatiënten lijken de bevindingen uit meta-analyses op chronische schizofrene populaties te bevestigen. Uit een epidemiologische studie bij alle patiënten met een psychotische aandoening die voor het eerst werden opgenomen (Reichenberg e.a., 2009) bleek dat patiënten die 24 maanden later met schizofrene psychose werden gediagnosticeerd significant meer cognitieve beperkingen vertoonden dan patiënten die na 24 maanden de diagnose bipolaire stoornis of depressie kregen.

De verschillen tussen bipolaire en schizofrene patiënten die Krabbendam e.a. (2005) observeerden zijn echter te klein om te kunnen differentiëren tussen beide groepen. De gemiddeld geobserveerde ES van 0,5 impliceert namelijk dat 31% van de bipolaire patiënten slechter zouden presteren dan de gemiddelde schizofrene patiënt.

Indien de verdeling van neuropsychologische testcores in twee patiëntgroepen normaal verdeeld is, maar de gemiddelde score in één patiëntgroep een halve standaarddeviatie groter is dan het gemiddelde in de andere groep, betekent dit dat beide verdelingen elkaar sterk overlappen (zie **figuur 1**). Dit impliceert dat de score van een deel van de patiënten uit de groep met de hoogste gemiddelde score lager scoort dan de gemiddelde score van de slechtst presterende groep. Ligt de gemiddelde score van bipolaire patiënten een halve standaarddeviatie hoger dan de gemiddelde score van schizofrene patiënten, dan betekent dit dat 31% van de bipolaire patiënten een score behalen die onder de gemiddelde score van de schizofrene patiënten ligt (donkere zone in **figuur 1**).

De meta-analyse van Bora e.a. (2009b) suggereert dat de verschillen tussen schizofrene

psychose en psychotische stemmingsstoornissen mogelijk nog kleiner zijn ten gevolge van de negatieve invloed van psychose op het cognitief functioneren van bipolaire patiënten (Bora e.a., 2007). In de meta-analyse van Bora e.a. (2009b) zijn de verschillen tussen schizofrene en affectieve psychose het grootst op het vlak van verbaal leren en actueel IQ (ES = 0,4). Voor andere cognitieve domeinen waren de verschillen minimaal (ES 0,2 tot 0,3). In deze studie bleek variabiliteit in de demografische karakteristieken van de schizofrene cohort, de grootte van het verschil tussen schizofrenie en affectieve psychose in sterke mate te bepalen.

Bora e.a. (2007, 2009) concluderen dan ook dat men op basis van de informatie die op dit moment beschikbaar is, niet kan stellen dat het mogelijk is te differentiëren tussen schizofrenie en affectieve psychose wanneer men uitgaat van verschillen in het patroon van cognitieve beperkingen.

5.2. Cognitieve verschillen in functie van de ziektefase

Keefe en Fenton (2007) stellen dat patiënten met een affectieve psychose weliswaar net zoals schizofrene patiënten cognitieve beperkingen hebben, maar dat deze beperkingen bij hen sterker gerelateerd zijn aan klinische symptomen en factoren die verbonden zijn aan de ziektefase. Keefe en Fenton verwijzen hiervoor naar een studie van Harvey e.a. (1990) waarin het cognitief functioneren van schizofrene en bipolaire patiënten werd geëvalueerd wanneer ze psychotisch waren en opnieuw 8 maanden later. Er bleken 8 maanden later tussen beide patiëntgroepen geen significante verschillen te bestaan in het cognitief functioneren wanneer de patiënten nog steeds psychotisch waren. Waren de patiënten na 8 maanden in remissie, dan bleek het cognitief functioneren van bipolaire patiënten verbeterd te zijn in vergelijking met de meting bij aanvang van de studie. Bij schizofrene patiënten in remissie bleek het cognitief functioneren niet te zijn verbeterd. Onderzoekers (Albus e.a., 1996) behaalden vergelijkbare resultaten bij eerste-episodepatiënten met schizofrene psychose, een affectieve psychose of een niet-psychotische affectieve aandoening. Werd het cognitief functioneren van deze patiënten onderling vergeleken dan bleken de niet-psychotische patiënten het significant beter te doen dan beide psychotische groepen. Op basis van deze studies concluderen Keefe en Fenton (2007) dat de cognitieve beperkingen van patiënten met een affectieve stoornis weliswaar aanzienlijk kunnen zijn, maar gerelateerd lijken aan klinische symptomen terwijl bij schizofrene patiënten herhaaldelijk werd aangetoond dat de cognitieve beperkingen niet gerelateerd zijn aan de psychotische

symptomen (Addington & Addington, 2000; Strauss, 1993; Hughes e.a., 2003; Hoff e.a., 2005; Davidson e.a., 2009). Bora e.a. (2009a) wijzen er echter op dat de resultaten van meta-analyses aantonen dat cognitieve beperkingen ook bij bipolaire patiënten aanhouden in de euthyme fase (Robinson e.a., 2006a; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009; Kurtz e.a., 2009; Mann-Wrobel e.a., 2011). Ook bij bipolaire patiënten zouden cognitieve beperkingen dus niet louter een gevolg zijn van de symptomatologie. Martinez-Aran e.a. (2004) onderzochten het neuropsychologisch functioneren van bipolaire patiënten in verschillende klinische fasen en observeerden geen verschillen in het cognitief functioneren van bipolaire patiënten in de depressieve, manische of euthyme fase. Alle drie de patiëntgroepen vertoonden vergelijkbare beperkingen op het vlak van executief functioneren en verbaal geheugen in vergelijking met niet-zieke controlepersonen. Ook Malhi e.a. (2004) komen in een overzichtartikel tot de vaststelling dat de cognitieve symptomen in de euthyme fase niet wezenlijk verschillen van deze in de depressieve of manische fase. Als er verschillen in cognitief functioneren worden geobserveerd in functie van de ziektefase dan zijn die verschillen doorgaans niet van kwalitatieve maar wel van kwantitatieve aard. Zo rapporteren Kurtz en Gerraty (2009) in een meta-analyse dat patiënten tijdens de manische fase, in vergelijking met patiënten in de euthyme fase, een sterkere verstoring van het verbaal geheugen vertoonden maar vergelijkbare deficits hebben in andere cognitieve domeinen zoals aandacht en executief functioneren. Andere onderzoekers observeerden dan weer wel meer uitgesproken deficits bij patiënten in de manische fase op aandachts- en probleemoplossingstaken (bv. Bora e.a., 2006; Dixon e.a., 2004). Onderzoek naar het profiel van cognitieve disfuncties in de depressieve fase is eerder beperkt (Kurtz & Garrety, 2009). Naast studies die bij patiënten in de depressieve fase meer uitgesproken deficits rapporteerden in geheugen en verwerkingssnelheid (Kurtz & Garrety, 2009) waren er eveneens studies die geen verschillen in cognitief functioneren aantroffen tussen patiënten in de euthyme en de depressiefase (Martinez-Aran e.a., 2004; Kurtz & Garrety, 2009).

Resultaten van recent onderzoek bij niet-zieke eerstegraadsfamilieleden van bipolaire patiënten wijzen erop dat cognitieve beperkingen bij bipolaire patiënten een 'trait'-gerelateerd kenmerk zouden kunnen zijn. Symptomatische bipolaire patiënten vertonen een neuropsychologisch profiel dat gekenmerkt wordt door beperkingen op het vlak van aandacht, executief functioneren, verbaal en visueel geheugen (Glahn e.a., 2004; Robinson e.a., 2006b). De deficits op het vlak van

executief functioneren en verbaal geheugen houden ook in de euthyme fase aan (Robinson e.a., 2006b). Ook bij eerstegraadsfamilieleden van bipolaire patiënten werden beperkingen in executief functioneren, aandacht en verbaal leren en geheugen gevonden (Hasler e.a., 2006; Robinson e.a., 2006a, b; Glahn e.a., 2004; Arts e.a., 2008; Bora e.a., 2009b; Kulkarni e.a., 2010). De resultaten van een recente meta-analyse (Bora e.a., 2009a) wezen erop dat familieleden van bipolaire patiënten vooral deficits vertoonden in responsinhibitie, executief functioneren en verbaal geheugen. Een andere systematische review (Balanza-Martinez e.a., 2008) concludeerde daarentegen dat het neuropsychologische profiel van familieleden nog onduidelijk is. Bora e.a. stellen dan ook dat de stabiliteit van de cognitieve beperkingen niet gebruikt kan worden om te differentiëren tussen schizofrene en bipolaire stoornissen.

Zowel de cognitieve deficits als de stabiliteit ervan zijn erg vergelijkbaar bij bipolaire en schizofrene patiënten en kunnen daardoor niet gebruikt worden om te differentiëren tussen beide groepen.

5.3. Vroege cognitieve achteruitgang

Uit heel wat onderzoek blijkt dat individuen die later schizofrene psychose ontwikkelen tijdens hun kindertijd en adolescentie cognitieve beperkingen vertonen (Cannon e.a., 2002; Murray e.a., 2004). Er is minder evidentie voor een gelijkaardige cognitieve achteruitgang in de pre-morbide fase bij patiënten met een affectieve stoornis. Toch is het waarschijnlijk niet mogelijk schizofrene patiënten te onderscheiden van patiënten met een affectieve stoornis op basis van cognitieve achteruitgang tijdens de kindertijd omdat beperkingen in het IQ tijdens de adolescentie slechts bij een subgroep van individuen die later schizofrenie ontwikkelen wordt geobserveerd. Dit blijkt onder meer uit de studie van Reichenberg e.a. (2005) waarin een cohort van 555.326 adolescenten die werden getest voordat ze werden gerekruteerd bij het leger. 1.856 van deze adolescenten werden later gediagnosticeerd met schizofrene psychose maar slechts 33% van deze individuen had een laag IQ (IQ < 85) voordat de ziekte zich ontwikkelde.

Hoewel een vroege cognitieve achteruitgang mogelijk specifiek is voor schizofrene psychose, lijkt die niet frequent genoeg voor te komen om een basis te vormen voor het differentiëren tussen schizofrenie en affectieve psychosen.

5.4. Prevalentie van cognitieve beperkingen

Als men cognitieve deficits wil beschouwen als een deel van de diagnose schizofrenie,

dan is het belangrijk aan te tonen dat de overgrote meerderheid van de schizofrene patiënten zulke deficits vertoont. Cognitieve beperkingen zijn ongetwijfeld een cruciaal kenmerk van schizofrene psychose en 80% van de patiënten vertoont aanzienlijke cognitieve beperkingen wanneer men een cognitief deficit definieert als een score die minstens 1 SD onder het gemiddelde van de gezonde controles ligt. In een recente meta-analyse concludeerden Bora e.a. (2009a) dat ook mensen met een affectieve psychose een gemiddeld niveau van cognitief functioneren vertoonden dat 1 SD onder dat van normale controlepersonen ligt. Besluit men tot cognitieve beperkingen wanneer de cognitieve score minstens 1 SD onder het gemiddelde van niet-zieke controlepersonen lag, dan zou bijna 40% van de bipolaire patiënten in remissie en bijna de helft van de patiënten met een affectieve psychose gediagnosticeerd worden met een cognitief deficit. Deze resultaten werden bevestigd door Reichenberg e.a. (2009) die cognitief deficit definiëren als minstens 1 SD onder het gemiddelde van controlepersonen in minstens 2 cognitieve domeinen. Volgens dit criterium vertoont 84% van de schizofrene patiënten, 58,3% van de patiënten met een majeur psychotische depressie en 57,7% van de patiënten met een psychotische bipolaire stoornis een cognitief deficit. Wanneer men het criterium van 1 SD hanteert is er dus aanzienlijke overlapping tussen de verschillende diagnostische groepen. Men (Gold, 2008) heeft voorgesteld een strenger criterium te gebruiken (2 SD) om te kunnen differentiëren tussen de verschillende diagnostische groepen maar dit zou de sensitiviteit verminderen om cognitieve deficits te detecteren.

6. Inclusie van cognitieve criteria in de definitie van schizofrene psychose in DSM-V

Hoewel cognitieve criteria het mogelijk niet eenvoudiger maken om schizofrenie en affectieve psychoses te onderscheiden, kan het opnemen van deze criteria in de DSM-definitie van schizofrenie toch aangewezen zijn, meer bepaald omdat ze informatie kunnen bieden die beslissingen over de behandeling en het management van de aandoening kan beïnvloeden. Bovendien kan het bewustzijn van het belang en de impact van cognitieve deficits bij schizofrene patiënten hierdoor toenemen.

Keefe en Fenton (2007) stellen voor de diagnose van schizofrenie het volgende criterium voor: *"a level of cognitive functioning suggesting a consistent severe impairment and/or significant decline from premorbid levels considering the patients premorbid educational, familial and socioeconomic background"*.

Dit criterium kan volgens Bora e.a. (2009b) op verschillende manieren geïmplementeerd worden. Het criterium kan volgens Keefe en Fenton beschouwd worden als een 'gateway-criterium' voor de diagnose van schizofrenie, wat tot gevolg kan hebben dat een aanzienlijk deel van de patiënten die nu als schizofreen gediagnosticeerd zijn opnieuw gecategoriseerd moeten worden in functie van de ernst van cognitieve beperkingen die in de definitie wordt opgenomen. Een andere mogelijkheid is om cognitieve beperkingen op te nemen als één van de criteria van sectie A van DSM-V. Voor patiënten met cognitieve beperkingen zou dit de diagnose niet veranderen. Voor patiënten met een intact cognitief functioneren kan het dan echter moeilijker worden de diagnose schizofrenie te krijgen indien men aan 3 klinische criteria, i.p.v. de huidige 2, dient te beantwoorden.

Bora e.a. (2009a) opperen de mogelijkheid cognitieve beperkingen op te nemen in DSM als een '*specifier*' i.p.v. als een inclusiecriterium. De diagnose schizofrene psychose kan dan verder gespecificeerd worden aan de hand van cognitieve beperkingen. Een andere mogelijkheid die deze auteurs voorstellen is het gebruik van een dimensionale benadering voor klinische classificatie. Omdat dit een erg revolutionaire ommezwaai is, stellen Bora e.a. een hybride model voor dat categorische en dimensionale elementen integreert. In beide benaderingen vormen cognitieve beperkingen een dimensie in het systeem. Binnen dit hybride model zouden patiënten die gediagnosticeerd worden met schizofrene psychose verder gedefinieerd worden op basis van de ernst van hun symptomen op verschillende dimensies. Deze benadering leunt aan bij het gebruik van cognitieve beperkingen als een '*specifier*' en verhindert verschuivingen in bestaande diagnoses.

7. DSM-V: een (tussen)stand van zaken (vermoedelijke verschijningsdatum; 2013)

De werkgroep psychotische stoornissen (<http://www.dsm5.org/meetus/pages/psychoticdisorders.aspx>) die zich in het kader van DSM-V richt op eventuele aanpassingen in de diagnostische criteria van schizofrene psychose, stelt tot nu toe slechts beperkte wijzigingen voor. Enkel met betrekking tot karakteristieke symptomen worden mineure wijzigingen doorgevoerd.

Ondanks het belang van cognitieve beperkingen voor het functioneren van patiënten met schizofrenie of een andere psychotische aandoening raadt deze werkgroep niet aan om cognitieve beperkingen te includeren als een karakteristiek symptoom voor schizofrene

psychose omwille van het gebrek aan diagnostische specificiteit. Deze beslissing wordt gemotiveerd door te stellen dat het patroon van cognitieve beperkingen vergelijkbaar is bij affectieve en niet-affectieve psychoses (Depp e.a., 2007; Hill e.a., 2004; Reichenberg e.a., 2008; Schretlen e.a., 2007; Smith e.a., 2009) al kunnen de beperkingen groter zijn in de groep van de niet-affectieve psychoses (Depp e.a., 2007; Hill e.a., 2004; Krabbendam e.a., 2005; Schretlen e.a., 2007). Als een duidelijke illustratie wordt het werk van Reichenberg e.a. (2009) aangehaald. In dat onderzoek werden vier diagnostische groepen vergeleken op het vlak van cognitie, met name: schizofrene patiënten, patiënten met een schizo-affectieve aandoening, bipolaire patiënten met psychotische kenmerken en patiënten met een majeure depressie met psychotische kenmerken. De cognitieve beperkingen waren het meest uitgesproken bij patiënten met schizofrenie of met een schizo-affectieve aandoening, maar het relatieve patroon van beperkingen was hetzelfde in de vier diagnostische groepen. De beperkingen waren in alle groepen het meest uitgesproken op het vlak van verbaal geheugen en het minst uitgesproken bij visuele verwerking en algemene verbale vaardigheden. Depp e.a. (2007) observeerden een vergelijkbaar niveau van cognitieve beperkingen bij schizofrene en bipolaire patiënten. Hoewel er studies zijn die wel verschillen vonden in het patroon of de ernst van cognitieve beperkingen (bv. Heinrichs e.a., 2008) stelt de werkgroep dat de meeste data erop wijzen dat de verschillende diagnostische groepen met psychotische kenmerken onvoldoende van elkaar verschillen op het vlak van cognitie om cognitieve beperkingen als een karakteristiek symptoom van schizofrene psychose op te nemen in DSM-V.

De werkgroep psychotische stoornissen die de DSM-V voorbereidt, heeft weliswaar een dimensionale evaluatie van cognitie opgenomen, maar raad niet aan om cognitieve beperkingen te includeren als karakteristiek symptoom voor schizofrene psychose omwille van het gebrek aan diagnostische specificiteit.

Eén van de meest ingrijpende aanpassingen voor psychotische aandoeningen in DSM-V is de inclusie van een dimensionale evaluatie van de kernsymptomen van psychotische aandoeningen. Gezien het belang van cognitieve beperkingen voor het functioneren van schizofrene patiënten en patiënten met andere psychotische aandoeningen (inclusief patiënten met een bipolaire aandoening), en het feit dat cognitieve beperkingen niet goed behandeld kunnen worden met de antipsychotica die momenteel beschikbaar zijn, heeft de werkgroep voor psychotische stoornissen een dimensionale

evaluatie van cognitie opgenomen in DSM-V. Op die manier kunnen specifieke doelstellingen voor de behandeling aan het licht komen. De werkgroep zal aanbevelen om bij elke psychotische patiënt een formeel neuropsychologisch onderzoek uit te voeren om een volledig beeld te krijgen van ernst en uitgebreidheid van de cognitieve beperkingen. Is een volledige formele neuropsychologische evaluatie niet haalbaar, dan raadt de werkgroep aan minstens een korte eenvoudig af te nemen evaluatie van cognitie aan zoals bv. de afname van één van de varianten van de substitutietest (*digit symbol substitution test*). Deze tests zijn eenvoudig en snel af te nemen, zeer betrouwbaar en een goede predictor van de ernst van de cognitieve beperkingen van een patiënt (Dickinson, 2008; Dickinson e.a., 2007, 2008).

8. De *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB) en de *International society for bipolar disorders-Battery for assessment of Neurocognition* (ISBD-BABC)

Hoewel algemeen wordt aanvaard dat cognitieve beperkingen een belangrijk kenmerk van schizofrenie vormen bestaat er nog geen medicatie die specifiek is goedgekeurd voor de behandeling van dit aspect van schizofrene psychose. Dit zou onder meer een gevolg zijn van het gegeven dat er lange tijd geen consensus gestandaardiseerde cognitieve testbatterij bestond die toeliet om nieuwe behandelingen voor cognitieve beperkingen op een gestandaardiseerde wijze te evalueren.

Op initiatief van het *National Institute of Mental Health* werd de *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) werkgroep opgericht die tot doel had een gestandaardiseerde testbatterij te ontwikkelen die gebruikt kan worden in klinische trials bij schizofrene patiënten. Dit leidde tot de *MATRICS Consensus Cognitive Battery*

Tabel 4: Samenstelling van de *MATRICS Consensus Cognitive Battery*.

Cognitief domein	Neuropsychologische test
Verwerkingssnelheid	<i>Trail making A</i> <i>Category fluency</i> <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Symbol Coding</i>
Aandacht/waakzaamheid	<i>Continuous performance test-identical pairs</i>
Werkgeheugen	<i>Spatial Span subtest</i> uit de WAIS <i>Letter-number Span</i>
Verbaal leren	<i>Hopkins Verbal Learning Test-revised</i>
Visueel leren	<i>Brief Visuospatial Memory Test-revised</i>
Redeneren/probleemoplossing	<i>Mazes subtest</i> uit de <i>Neuropsychological Assessment Battery</i>
Sociale cognitie	De 'managing emotions'-component uit de <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i>

(MCCB), waarin elke van zeven cognitieve domeinen (verwerkingssnelheid, aandacht/ waakzaamheid, werkgeheugen, verbaal leren, visueel leren, redeneren/probleemoplossing, sociale cognitie) geëvalueerd wordt aan de hand van één of meerdere neuropsychologische testen (Nuechterlein e.a., 2008; Kern e.a., 2008). **Tabel 4** geeft een overzicht van de verschillende cognitieve domeinen en de corresponderende neuropsychologische tests uit de MCCB.

Ook binnen het domein van de bipolaire aandoening bestaat het besef dat zowel het onderzoek naar als de behandeling van cognitieve beperkingen bij bipolaire patiënten gebaat zou zijn met de ontwikkeling en het gebruik van een consensus cognitieve batterij (Yatham e.a., 2010). Omwille van de evidentie voor de gelijkenissen tussen schizofrene psychose en bipolaire aandoeningen op het vlak van cognitieve beperkingen nam de *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) de MCCB als uitgangspunt voor de ontwikkeling van een standaard cognitieve testbatterij voor onderzoek bij patiënten met een bipolaire

aandoening. Op basis van de resultaten van empirisch onderzoek werd geconcludeerd dat 5 van de 10 subtests van de MCCB (*Trail making A*, *Category fluency*, *Brief assessment of cognition in schizophrenia: symbol coding*, *Continuous performance test-identical pairs*, *Brief Visuospatial Memory Test-revised*) zeer nuttig zijn voor gebruik binnen de bipolaire populatie. Voor drie andere subtests (*Spatial Span subtest* uit de WAIS, *Letter-number Span*, *Hopkins Verbal Learning Test-revised*) neemt men aan dat ze met grote waarschijnlijkheid nuttig zijn voor gebruik binnen de bipolaire populatie. Over de bruikbaarheid van de resterende 2 subtests (*mazes* en *social cognition*) is men eerder onzeker omdat ze nog weinig gebruikt werden bij bipolaire patiënten en mogelijk onvoldoende sensitief zijn voor het detecteren van beperkingen binnen deze populatie.

Vermits de meeste subtests van de MCCB bruikbaar blijken voor het detecteren van cognitieve beperkingen bij bipolaire patiënten, wordt de MCCB als een goed uitgangspunt beschouwd voor het samenstellen van een cognitieve test-

Tabel 5: Voorstel standaard cognitieve testbatterij voor bipolaire patiënten (naar Yatham e.a., 2010).

Cognitief domein	Test	Subtest in MCCB	Type subtest
Verwerkingssnelheid	<i>Trail making A</i> <i>Category fluency</i> <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Symbol Coding</i>	Ja Ja Ja	Vast onderdeel Vast onderdeel Vast onderdeel
Aandacht/waakzaamheid	<i>Continuous performance test-identical pairs</i>	Ja	Vast onderdeel
Werkgeheugen	<i>Spatial Span subtest</i> uit de WAIS <i>Letter-number Span</i>	Ja Ja	Vast onderdeel Vast onderdeel
Verbaal leren	<i>Hopkins Verbal Learning Test-revised</i> <i>California Verbal Learning Test</i>	Ja Nee	Keuzemogelijkheid Keuzemogelijkheid
Visueel leren	<i>Brief Visuospatial Memory Test-revised</i>	Ja	Vast onderdeel
Executief functioneren	<i>Stroop Test</i> <i>Trail making B</i> <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	Nee Nee Nee	Vast onderdeel Vast onderdeel Optioneel

batterij voor onderzoek binnen de populatie van bipolaire patiënten. In **tabel 5** wordt een overzicht gegeven van de voorlopige testbatterij zoals die nu wordt voorgesteld.

9. De behandeling van cognitieve beperkingen

9.1. Farmacologische behandeling

In de zoektocht naar medicatie die het cognitief functioneren van schizofrene patiënten kan verbeteren hanteerde men reeds verschillende strategieën voor medicatieontwikkeling en spitste men zich toe op verschillende mogelijke medicatietargets. In gecontroleerde klinische *trials* werd onder meer gewerkt met muscarine en nicotine cholinerge agentia, met dopamine D2-receptoragonisten, serotoninereceptorantagonisten en -agonisten, GABA modulerende agentia, glutamaatagentia, norepinefrine-reuptake-inhibitoren en receptoragonisten (Harvey, 2009). Hoewel de resultaten van kleinschalige pilootstudies soms veelbelovend leken, zijn de resultaten van dit soort onderzoek tot nog toe eerder teleurstellend (Goff e.a., 2011). In de meeste studies blijken de nieuwe producten immers niet tot betere cognitieve prestaties te leiden dan placebo. Volgens Goff e.a. (2011) is dit mogelijk deels een gevolg van heterogeniteit in de mechanismen die aanleiding geven tot de cognitieve deficits van schizofrene patiënten. Het toewijzen van een bepaalde behandeling aan een bepaalde subgroep van schizofrene patiënten is mogelijk noodzakelijk om de efficaciteit van bepaalde behandelingen vast te stellen. Ook nieuwe paradigma's voor de selectie van medicatietargets en het opzetten van klinische *trials* kunnen mogelijk een bijdrage leveren aan vooruitgang binnen dit domein.

Harvey e.a. (2010) stellen dat vergelijkbaar onderzoek bij bipolaire patiënten eerder zeldzaam is. Gezien de sterke overeenkomst tussen schizofrene psychose en bipolaire aandoeningen op het vlak van cognitieve beperkingen, kan het de moeite lonen om behandelingen die onderzocht werden bij schizofrene patiënten – zelfs wanneer deze niet effectief bleken – ook te onderzoeken bij bipolaire patiënten (Burdick e.a., 2007).

9.2. Cognitieve remediëring

Gedurende de voorbije 40 jaar werden verschillende cognitieve remediëringsprogramma's ontwikkeld die tot doel hadden de cognitieve problemen van schizofrene patiënten aan te pakken. In deze programma's wordt een waaier van technieken aangewend zoals drillen en oefeningen, het aanleren van strategieën om het cognitief functioneren te verbeteren, compensatiestrategieën om de gevolgen van aanhoudende cognitieve beperkingen op te vangen, enz.

Op basis van een meta-analyse van vijf studies concluderen Pilling e.a. (2002) dat cognitieve remediëring geen substantiële en aanhoudende verbetering in cognitief functioneren veroorzaakt. In twee meer uitgebreide recente meta-analyses (McGurk e.a., 2009; Wykes e.a., 2011) concludeerde men dat cognitieve remediëring matige effecten heeft binnen de schizofrene populatie. Daarnaast werd het ook duidelijk dat de effecten van cognitieve remediëring generaliseren naar het dagelijkse functioneren indien cognitieve remediëring gecombineerd wordt met psychiatrische revalidatie. Tandon e.a. (2010) bevestigen deze conclusie. Binnen het '*Schizophrenia Patients Outcome Research Team*' (PORT, Dixon e.a., 2010) is men iets voorzichtiger en stelt men dat de beschikbare gegevens weliswaar een basis vormen voor verder onderzoek maar dat er meer informatie nodig is vooraleer er concrete aanbevelingen over cognitieve remediëring kunnen worden geformuleerd. Krabbendam en Aleman (2003) kwamen eerder tot dezelfde conclusie: daar waar cognitieve remediëring veelvuldig gebruikt en bestudeerd werd bij schizofrene patiënten, is dit niet het geval bij bipolaire patiënten. Voor zover wij weten werd het effect van cognitieve remediëring bij bipolaire patiënten slechts in één studie nagegaan (Deckenbach e.a., 2010), maar omdat in deze kleine pilootstudie geen controlegroep werd opgenomen kunnen er geen harde conclusies worden getrokken over de effectiviteit van cognitieve remediëring in deze populatie.

10. Conclusie

Cognitieve beperkingen worden al lang beschouwd als één van de meest typische kenmerken van schizofrene psychose. De laatste jaren groeit het besef dat ook patiënten met een bipolaire aandoening aanzienlijke stoornissen vertonen in hun cognitief functioneren, zelfs tijdens de euthyme fase. De verschillen in cognitief functioneren tussen schizofrene en bipolaire patiënten blijken eerder van kwantitatieve dan van kwalitatieve aard zodat het niet mogelijk lijkt te differentiëren tussen beide aandoeningen op basis van het cognitieve profiel.

Het onderzoek naar de farmacologische behandeling van cognitieve beperkingen is in volle ontwikkeling, maar momenteel behoort de medicamenteuze behandeling van cognitieve deficits nog niet tot de mogelijkheden. Niet-medicamenteuze cognitieve remediëring is uitvoerig onderzocht bij schizofrene patiënten en in de meeste studies worden positieve resultaten behaald. Onderzoek naar cognitieve remediëring bij bipolaire patiënten is nagenoeg onbestaand en dient in de toekomst zeker meer aandacht te krijgen.

Referenties

1. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000;44:47-56.
2. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Mohr F. Contrasts in neurocognitive profiles between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.
3. Aleman A, Hijman R, De Haan E, Kahn R. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
4. Altshuler L, Ventura J, Van Gorp W, Green M, Theberge D, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004;58:560-9.
5. 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.
6. Balanza-Martinez V, Rubio C, Salva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1426-38.
7. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1097-102.
8. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. The role and importance of cognitive symptoms in bipolar disorder. *Turk J Psychiatry* 2008;19:1-13.
9. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2007;9:468-77.
10. 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* 2009a;113:1-20.
11. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychosis: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009b;195:475-82.
12. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010;127:1-9.
13. Bora E, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:165-74.
14. Bryson G, Bell M. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis* 2003;19:87-92.
15. Burdick K, Braga R, Goldberg J, Malhotra A. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: future place of pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007;21:871-81.
16. Cannon M, Caspi A, Moffitt T, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-56.
17. Davidson M, Galders S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
18. Deckenbach T, Niereberg A, Kessler R, et al. Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010;16:298-307.
19. Depp C, Moore D, Sitzer D, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101:201-9.
20. Dickinson D. Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *Br J Psychiatry* 2008;193:354-6.
21. Dickinson D, Ramsey M, Gold J. A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:532-42.
22. Dickinson D, Ragland J, Gold J, Gur R. General and spe-

- cific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* 2008;64:823-7.
23. Dittmann S, Henning-Fast K, Gerber S, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders* 2008;10:877-87.
 24. Dixon L, Dickerson F, Bellack A, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
 25. Dixon T, Kravaviti E, Froth C, Murray R, McGuire P. Effects of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004;34:811-21.
 26. Donaldson S, Goldstein L, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley bipolar disorder project: the effect of medication family history and duration of illness on IQ and memory in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:86-93.
 27. Fleming S, Blasey C, Schatzberg A. Major psychological correlates of psychotic features in major depression disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2004;38:27-35.
 28. Frangou S, Donaldson S, Hadiulsi M, Landeau S, Goldstein L. The Maudsley bipolar project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:859-64.
 29. Garlinghouse M, Roth R, Isquith P, Flashman L, Saykin A. Subjective rating of working memory is associated with frontal lobe volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;120:71-5.
 30. Glahn D, Bearden C, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:910-6.
 31. Glahn D, Bearden C, Niendam T, Escamilla M. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 2004;6:171-82.
 32. Gold J. Is cognitive impairment in schizophrenia ready for diagnostic prime time? *World Psychiatry* 2008;7:32-3.
 33. Goldberg J, Harrow M, Grossman L. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-84.
 34. Goldberg T. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999;39:127-32.
 35. Goff D, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;99:245-53.
 36. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
 37. Green M, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr Bull* 1994;20:433-40.
 38. Gur R, Gur R. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Neuroscience* 2010;12:333-43.
 39. Harvey P. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009;19:325-35.
 40. Harvey P, Burdick K, Baldessarini R. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar disorders* 2010;12:364-75.
 41. Harvey P, Docherty N, Serper M, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow-up study. *Schizophr Bull* 1990;16:147-56.
 42. Harvey P, Howanitz E, Parrella M, et al. Symptoms, cognitive functioning and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 1998;155:1080-6.
 43. Hasler G, Drevets W, Gould T, Gottesman I, Manji H. Towards constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:93-105.
 44. Heinrichs R, Ammari M, McDermid Vaz S, Miles A. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 2008;99:149-54.
 45. Heinrichs R, Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:425-45.
 46. Henseler J, Fallkai P, Gruber O. A systematic fMRI investigation of the brainsystems subserving different working memory components in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2009;30:693-702.
 47. Hill S, Keshavan M, Thase M, Sweeney J. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:996-1003.
 48. Hoff A, Shukla S, Aronson T, et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990;3:253-60.
 49. Hoff A, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi L. Longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:27-34.
 50. Hughes C, Kumari V, Somi W, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:137-46.
 51. Kern R, Neuchterlein K, Green M, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-20.
 52. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003;169:376-82.
 53. Krabbendam L, Arts B, Van Os J. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80:137-49.
 54. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:274-80.
 55. Keefe R, Fenton W. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007;33:912-20.
 56. Kulkarni S, Jain S, Janardhan R, Kumar K, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2010;12:647-56.
 57. Kurtz M, Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effect of clinical state. *Neuropsychology* 2009;23:551-62.
 58. Malhi G, Ivanovski B, Szekeres V. Bipolar disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry* 2004;49:813-9.
 59. Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:233-9.
 60. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.
 61. Mann-Wrobel M, Carreno J, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* 2011;13:334-42.
 62. McGurk S, Twamley E, Sitzer D, McHugo G, Muezer K. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1791-802.
 63. Murray R, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71:405-16.
 64. Nuechterlein K, Green M, Kern R, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
 65. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatment in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002;32:785-91.
 66. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209-26.
 67. Reichenberg A, Harvey P, Bowie C, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35:1022-9.
 68. Reichenberg A, Weiser M, Rapp M, et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
 69. Robinson L, Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 2006b;8:103-16.
 70. Robinson L, Thompson J, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006a;93:105-15.
 71. Schretlen D, Cascella N, Meyer S, et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;62:179-86.
 72. Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez V, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007;41:265-72.
 73. Simonsen C, Sundet K, Birkenaes A, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders* 2008;10:245-55.
 74. Smoth M, Barch D, Csernansky J. Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophr Res* 2009;107:69-75.
 75. Strauss M. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-31.
 76. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron M. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med* 2006;36:1799-809.
 77. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention past, present and future. *Schizophr Res* 2010;122:1-23.
 78. Torres I, Boudreau V, Yatham L. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;434:17-26.
 79. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk S, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect size. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
 80. Yatham L, Torres I, Malhi G, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders* 2010;12:351-63.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

