

Oorspronkelijk artikel

Cognitieve bijwerkingen van lithium; een meta-analyse en aanbevelingen

door B.M.G. Arts, A. Honig, W.J. Riedel en R.W.H.M. Ponds

Samenvatting

In dit artikel worden de resultaten beschreven van een kwalitatieve meta-analyse van de literatuur met betrekking tot de cognitieve bijwerkingen van lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis. Het blijkt dat lithium een negatief effect heeft op geheugen en snelheid van informatieverwerking. De relevantie hiervan voor het dagelijks functioneren wordt besproken, met name met betrekking tot rijvaardigheid. Ten slotte worden aanbevelingen gedaan voor de dagelijkse praktijk met betrekking tot objectivering en aanpak van cognitieve effecten van lithium. Trefwoorden: cognities, bipolaire stoornis, lithium.

Inleiding

'Ik vond misselijkheid, braken en periodieke vergiftigingsverschijnselen (...) minder erg dan het effect dat lithium had op mijn vermogen om te lezen, te begrijpen en te onthouden.' (Jamison 1995)

De effecten van lithium op cognitie zijn volgens Müller-Oerlinghausen e.a. (1977) subtiel en komen met name in geheugenstoornissen en traagheid van informatieverwerking tot uiting. Deze subtiel effecten zijn echter in tegenspraak met de bevinding dat geheugenklachten de belangrijkste reden van therapie-ontrouw vormen van de bijwerkingen van lithium (Goodwin & Jamison 1990). Goodwin & Jamison (1990) wijzen op het belang van cognitieve bijwerkingen van lithium en stellen: '... cognitive problems are too often dismissed as being simply secondary to the affective illness rather than to lithium...'

In dit literatuuronderzoek staat de vraag naar (ongewenste) cognitieve bijwerkingen van lithium centraal, waarbij met name de relevantie met betrekking tot rijvaardigheid aan de orde komt. Ten slotte worden aanbevelingen gedaan betreffende hoe om te gaan met mogelijke cognitieve bijwerkingen.

Methode

Met behulp van 'Medline' en 'Psychlit' werd medio 1997 een onder-

zoek verricht naar literatuur over cognitieve bijwerkingen van lithium bij klinische populaties in de afgelopen twintig jaar (sleutelwoorden waren 'cognition', 'bipolar disorder', 'lithium'). Aan de hand van een kwalitatief scoresysteem (De Vet e.a. 1997) werd een analyse van de verzamelde literatuur verricht. De verschillende onderzoeken werden gescoord op de volgende, relevant geachte, aspecten: grootte van de onderzoekspopulatie, homogeniteit van de groepssamenstelling, standaardisatie van diagnostiek, onderzoeksopzet (prospectief dan wel retrospectief), onderzoeksdesign (controlegroep placebogecontroleerd), duur lithiumtherapie, lithiumspiegel, specificiteit van tests en taken, en (de mate van) controle van 'storende' variabelen als stemming, comedicatie en comorbiditeit. Per item kon maximaal 10 punten worden gescoord (maximale score 100 punten); alleen die onderzoeken met een 'cut-off'-score hoger dan 55 punten werden verder in beschouwing genomen (tabel 1).

Tabel 1: Kwalitatief scoresysteem

	Punten
1. Populatiegrootte :	
- n > 20	10
- n 20	5
2. Groepssamenstelling :	
- homogeen (met betrekking tot leeftijd, opleiding en diagnose)	10
- heterogeen	5
3. Diagnostiek :	
- gestandaardiseerd	10
- niet-gestandaardiseerd	5
4. Opzet :	
- prospectief	10
- retrospectief	5
5. 'Design' :	
- dubbelblind/placebo	10
- controlegroep	5
6. Duur :	
- > 2 weken	10
- 2 weken	5
7. Spiegel lithium :	
- > 0,6 mMol/l	10
- 0,6 mMol/l	5
8. Stemming :	
- depressie en manie	10
- depressie of manie	5
9. Taken :	
- specifiek (vijftienwoordentest, stuurtaak e.d.)	10
- 'batterij' (bijv. WAIS)	5
10. 'Storende' variabelen :	
- comedicatie en comorbiditeit (psychofarmaca en schildklierfunctie)	10
- comedicatie of comorbiditeit	5

Score = 0, indien niet vermeld en/of niet voor gecontroleerd

Maximale score = 100 punten

'Cut-off'-score > 55 punten

Tabel 2: Overzicht en literatuurstudies

Auteur	N	Duur lithium	Lithiumspiegel	Diagnose
1. Kusumo & Vaughan (1977)	13	–	0,6 – 1,2	MD
2. Friedman e.a. (1977)	13	3 jaar (x)	0,4 – 1,0	MD
3. Müller-Oerlinghausen e.a. (1977)	18	1,3 jaar	0,6 – 1,4	MD
4. Telford & Worrall (1978)	7	2,8 jaar (x)	0,83	MD
5. Reus e.a. (1979)	24	1 – 9 jaar	0,8 – 1,2	MD
6. Squire e.a. (1980)	16	2 weken	0,94	Alcoholist MD Schizoaffectief
7. Marusz e.a. (1981)	13	2 jaar	–	MD
8. Christodoulou e.a. (1981)	15	2 jaar	0,92	MD
9. Elsass e.a. (1981)	22	4,5 jaar	–	MD
10. Lund e.a. (1982)	50	8 jaar	–	MD
11. Ghadirian e.a. (1983)	30	10 maanden	0,6– 1,2	MD
12. Kropf & Müller-Oerlinghausen (1985)	14	–	–	MD
13. Shaw e.a. (1987)	22	9 jaar	0,4 – 1,2	MD
14. Engelsmann e.a. (1988)	18	9 jaar	0,61	MD
15. Hatcher e.a. (1990)	16	> 3 maanden	0,61	MD
16. Kocsis e.a. (1993)	46	6 jaar	0,5 – 1,5	MD Depressie
17. Jauhar e.a. (1993)	20	–	0,84	MD

STM: Short Term Memory, LTM: Long Term Memory,

Cognitieve bijwerkingen van lithium; een meta-analyse en aanbevelingen

Onderzoeksofzet	Testtaken	Resultaten	Totaalscore
Controlegroep	STM LTM vigilantie	Recall STM ↓	50
Retrospectief open studie	Halstead Reitan batterij	'Corticale Dysfunctie'	40
Retrospectief open studie	WMS RT EEG	Vigilantie ↓	60
'Single-blind' herhaalde meting; na staken lithium	WMS Tapping WAIS	Geen effect	60
MD-patiënten met en zonder lithium	20-WT	Retrieval LTM ↓	65
Dubbelblind cross-over	Trailmaking Geheugentaken	Traagheid ↑	70
MD-patiënten met en zonder lithium	20-WT	Geen effect	35
Staken lithium, herhaalde meting	WMS Benton	Geheugenprestaties ↑	65
MD-patiënten met en zonder lithium gezonde controles	RT	RT ↑	60
Dubbel blind (ten opzichte van normtabellen)	'Story Recall' 'Stroop Digit Span'	Geen effecten	35
Open studie > 10 maanden 10 maanden lithium	WMS Benton	Geen effect	70
Dosisreductie lithium (20%) Hermeting	Tachistoscoop ('backward marking')	Visuele perceptie ↑	45
Dubbel-blind/placebo (2 weken staken lithium)	Tapping 20-WT	Snelheid motoriek ↑ 'Retrieval' LTM ↑	90
Hermeting na 6 jaar lithium	WMS Benton	Geen effect	50
Gezonde controles	Rij-simulatietaak	RT ↑	75
Dubbelblind staken lithium	Tapping 16-WT	Geheugen motorische snelheid ↑	90
Gezonde controles	Rij-simulatietaak RT 14-WT	RT Geen effect op geheugen ↑	65

RT: Reactietijd Taak, 20-WT: 20-woordentaak, MD: Manisch-Depressieve stoornis

Resultaten

De resultaten van de literatuurstudie zijn samengevat in tabel 2. Er werden zeventien onderzoeken gevonden met betrekking tot cognitieve bijwerkingen van lithium, waarbij in vijf onderzoeken geen aanwijzingen werden gevonden voor (negatieve) effecten van lithium op cognitieve functies. In de twaalf resterende onderzoeken worden wel negatieve effecten van lithium op met name geheugen en snelheid van informatieverwerking beschreven.

Er zijn onder andere grote verschillen in onderzoeksopzet; opvallend is dat longitudinaal, prospectief en recent onderzoek ontbreekt. Na de kwalitatieve analyse (tabel 1) resteerden elf van de oorspronkelijk zeventien onderzoeken, die ons inziens voldoende methodologisch onderbouwd zijn (score > 55 punten).

In zeven onderzoeken werd gekeken naar de effecten van lithium op geheugenfunctie; vier onderzoeken toonden een negatief effect van lithium aan, drie onderzoeken toonden geen effect. Het onderzoek van Kocsis e.a. (1993) is een van de best gecontroleerde studies (dubbelblind- en placebogecontroleerd); bij 46 op lithium ingestelde MD-patiënten bleek dat het staken van lithium gedurende twee weken een significante verbetering van prestaties op geheugentaken gaf ten opzichte van de base-line-meting.

Zes van de elf geselecteerde onderzoeken hebben betrekking op effecten van lithium op, voor rijvaardigheid relevante, variabelen als vigilantie, reactietijd en prestaties op een stuurtaak ('tracking'). Alle onderzoeken tonen een statistisch significant negatief effect van lithium op genoemde cognitieve functies. Zo vonden bijvoorbeeld Hatcher e.a. (1990) bij zestien met lithium behandelde patiënten in een rij-simulatietaak vertraagde reactietijden ten opzichte van een groep gezonde vrijwilligers (n = 22). Verschillende auteurs merken in dit kader op dat lithium geen subjectieve sedatieve effecten heeft, maar wel tot vertraagde informatieverwerking kan leiden. Dit laatste kan tot een verhoogd risico in het verkeer leiden (Jauhar e.a. 1993).

Discussie en conclusie

Lithium heeft een negatief effect op het geheugen, zoals in een aantal goed gecontroleerde studies is aangetoond door het verbeteren van de geheugenfunctie na het (tijdelijk) staken van lithium. Inconsistente bevindingen met betrekking tot geheugeneffecten lijken deels te kunnen worden verklaard door verschillen in methodologische opzet (Ghadirian e.a. 1983).

Lithium leidt tot vertraagde informatieverwerking, hetgeen de rijvaardigheid nadelig kan beïnvloeden. Het gegeven dat lithium geen (subjectief) sedatieve effecten heeft, maar wel leidt tot vertraagde informatieverwerking, vormt een extra risico van lithiumgebruik in het verkeer.

Longitudinaal, prospectief onderzoek naar de effecten van lithium op cognitieve functies is niet verricht en dient ons inziens te geschieden.

Aanbevelingen

Een op lithium ingestelde patiënt met een manisch-depressieve stoornis en subjectieve klachten van geheugenverlies en/of traagheid (of bij wie familieleden en/of naasten dergelijke veranderingen in cognitief functioneren signaleren) kan ons inziens allereerst gescreend worden op lithiumspiegel (cave intoxicatie), schildklierfunctie (cave hypothyroidie) en stemming (cave depressie). Wanneer na correctie van genoemde factoren cognitieve klachten persisteren, kan worden besloten tot verder onderzoek van het cognitief functioneren door een daartoe gespecialiseerd psycholoog, c.q. neuropsycholoog. Het is moeilijk om precies aan te geven waar de grens ligt alvorens tot doorverwijzing over te gaan, omdat subjectieve cognitieve klachten zeker niet eenduidig wijzen op objectiveerbare cognitieve tekorten. Doorverwijzing is vooral afhankelijk van het klinisch oordeel van de behandelend arts. Afname van een vragenlijst naar het alledaagse cognitief functioneren en/of bevestiging door de partner of een ander uit de naaste omgeving van de patient kan hierbij behulpzaam zijn. Wanneer een patiënt aanmerkelijk meer klachten of veranderingen aangeeft dan gebruikelijk is voor de normale populatie, kan dit een extra argument zijn voor doorverwijzing. Een daartoe geschikte vragenlijst is bijvoorbeeld de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ), die de frequentie van een 25-tal veel voorkomende alledaagse cognitieve vergissingen of fouten exploreert (bijv. namen vergeten, niet op woorden kunnen komen of vergeten wat je kwam kopen in een winkel). Voor deze lijst bestaan inmiddels goede normen voor mensen van 25 tot 80 jaar (Ponds & Jolles, in voorbereiding). Gezien het feit dat cognitieve veranderingen samenhangend met lithium in de regel vrij subtiel zullen zijn, kan in dit stadium niet worden volstaan met meer algemene en gangbare cognitieve screeningsinstrumenten zoals bijvoorbeeld de Mini-Mental State Examination (Joffe e.a. 1988). Voor wat betreft rijvaardigheidsvragen kan eventueel een proefrijles bij een erkende rij-instructeur worden overwogen.

Bij een gespecialiseerd cognitief testonderzoek dienen taken te worden afgenomen die voldoende relevantie hebben voor het dagelijks functioneren van de patiënt en meer in het bijzonder met betrekking tot rijvaardigheid. Op grond van de literatuur dient minimaal onderzocht te worden: inprenting (leren) en de consolidatie van verbale informatie, snelheid van informatieverwerking en conceptwisseling. Voorbeelden van dergelijke taken zijn onder andere:

- Vijftienwoordentest: een lijst van vijftien woorden wordt herhaal-

delijk, namelijk vijf keer, aangeboden, waarbij wordt gekeken naar het leereffect, de herkenning, en de 'recall' (geheugentaak) (Brand & Jolles 1985).

- Geheugenvergelijkingstaak (GVT): herhaaldelijke aanbieding van een grote verzameling (namelijk 144) letters en cijfers, waarbij een olopend aantal (maximaal vier) elementen moet worden gedetecteerd (werkgeheugen, motorische snelheid, zoekgedrag, 'conceptual shift') (Brand & Jolles 1987).
- 'Trail-making'-test: taak waarbij achtereenvolgens door elkaar staande getallen en letters in de juiste volgorde met elkaar moeten worden verbonden middels het zo snel mogelijk trekken van verbindingslijnen (bijv. 1-2-3; A-B-C; A-1-B-2) ('conceptual shift') (Lezak 1983).

Indien de subjectieve klachten niet geobjectiveerd kunnen worden, kan de patiënt worden gerustgesteld, hetgeen de therapietrouw ten goede kan komen. Bij vastgestelde cognitieve functiestoornissen zijn er ons inziens de volgende opties:

- Het verlagen van de dosering lithium (onderzoek van o.a. Squire e.a. (1980) en Kocsis e.a. (1993) tonen een verbetering in cognitief functioneren aan bij een verlaging van de lithiumspiegel), dan wel het vervangen van lithium door een vertraagd afgiftepreparaat (Litarex), waardoor een bloedspiegel kan worden verkregen met minder uitgesproken piekwaarden.
- Het vervangen van lithium door valproaat of carbamazepine. Onderzoek naar de cognitieve effecten van deze middelen bij epilepsiepatiënten levert inconsistente en tegenstrijdige bevindingen op (Prevey e.a. 1996; Aldenkamp & Vermeulen 1995; Duncan e.a. 1990).
- Ten slotte kan voorlichting met betrekking tot geobjectiveerde cognitieve functiestoornissen leiden tot bewustwording bij patiënten en verkleining van risico's in het verkeer.

N.B.: De CFQ-vragenlijst is te verkrijgen via R.W.H.M. Ponds.

Summary: Cognitive side-effects of lithium; meta-analysis and proposal for screening a

In this study a meta-analysis is presented of the literature concerning cognitive effects of lithium in patients with bipolar disorder. Lithium has a detrimental effect on memory and speed of information-processing. This may have negative consequences for daily functioning, e.g. driving. At the end we make some recommendations for testing the effects of lithium on cognition in daily practice. Keywords: cognition, bipolar disorder, lithium.

Literatuur

Aldenkamp, A.P., & Vermeulen, J. (1995). Phenytoin and carbamazepine: Differential

- effects on cognitive function. *Seizure*, 4, 2, 95-104.
- Brand, N., & Jolles, J. (1985). Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *Journal of General Psychology*, 112, 201-210.
- Brand, N., & Jolles, J. (1987). Information processing in depression and anxiety. *Psychological Medicine*, 17, 145-153.
- Christodoulou, G.N., Kokkevi, A., Lyhouras, E.P., e.a. (1981). Effects of lithium on memory. *American Journal of Psychiatry*, 138, 6, 847-848.
- Duncan, J.S., Shorvon, S.D., & Trimble, M.R. (1990). Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia*, 31, 5, 584-591.
- Elsass, P., Mellerup, E.T., Rafaelsen, O.J., e.a. (1981). Effect of lithium on reaction time. A study of diurnal variations. *Psychopharmacology*, 72, 279-282.
- Engelsmann, F., Katz, J., Ghadirian, A.M., e.a. (1988). Lithium and memory: A long-term following study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 3, 207-212.
- Friedman, M.J., Culver, C.M., & Ferrell, R.B. (1977). On the safety of long-term treatment with lithium. *American Journal of Psychiatry*, 134, 10, 1123-1126.
- Ghadirian, A.M., Engelmann, F., & Ananth, J. (1983). Memory functions during lithium therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 5, 313-315.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (red.) (1990). *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press.
- Hatcher, S., Sims, R., & Thompson, D. (1990). The effects of chronic lithium treatment on psychomotor performance related to driving. *British Journal of Psychiatry*, 157, 275-278.
- Jamison, K.R. (red.) (1995). *De onrustige geest: Een leven met manisch depressiviteit*. Amsterdam: Luitingh-Suijthoff.
- Jauhar, P., McClure, I., Hillary, C., e.a. (1993). Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Human Psychopharmacology*, 8, 141-144.
- Joffe, R.T., Mac Donald, C., & Kutcher, S.P. (1988). Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 6, 425-428.
- Kocsis, J.H., Shaw, E.D., Stoker, P.E., e.a. (1993). Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 4, 268-275.
- Kropf, D., & Müller-Oerlinghausen, B. (1985). Assessment of usual perception by means of the signal detection theory in patients under lithium long-term treatment. *Pharmacopsychiatria*, 18, 102-103.
- Kusumo, K.S., & Vaughan, M. (1977). Effects of lithium salts on memory. *British Journal of Psychiatry*, 131, 453-457.
- Lezak, M.D. (1983). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lund, Y., Nissen, M., & Rafaelsen, O.J. (1982). Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 65, 233-244.
- Marusarz, T.Z., Wolpert, E.A., & Koh, S.D. (1981). Memory processing with lithium carbonate. *Journal of Clinical Psychiatry*, 42, 5, 190-192.
- Müller-Oerlinghausen, B., Bauer, H., Girke, W., e.a. (1977). Impairment of vigilance and performance under lithium-treatment. *Pharmacopsychiatria*, 10, 67-78.
- Ponds, R.W.H.M., & Jolles, J. (in voorbereiding). *The Dutch Cognitive Failure Questionnaire: Psychometric properties and effects of age*.
- Prevey, M.L., Delaney, R.C., Cramer, J.H., e.a. (1996). Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. *Archives of Neurology*, 53, 10, 1008-1016.
- Reus, U.I., Targum, S.D., Weingartner, H., e.a. (1979). Effect of lithium carbonate on memory processes of bipolar affectively ill patients. *Psychopharmacology*, 63,

39-42.

- Shaw, E.D., Stokes, P.E., Mann, J.J., e.a. (1987). Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *Journal of Abnormal Psychology*, 96, 1, 64-69.
- Squire, L.R., Judd, L.L., Janowski, D.S., e.a. (1980). Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *American Journal of Psychiatry*, 137, 9, 1042-1046.
- Telford, R., & Worrall, E.P. (1978). Cognitive functions in manic-depressives: Effects of lithium and physostigmine. *British Journal of Psychiatry*, 133, 424-428.
- Vet, H.C.W. de, de Bie, R.A., v.d. Heijden, G.J.M.G., e.a. (1997). Systematic reviews on the basis of methodological criteria. *Physiotherapy*, 83, 6, 284-289.

B.M.G. Arts, AGIO Psychiatrie, RIAGG SPD; A. Honig, MRC Psych. (UK), psychiater, Academisch Ziekenhuis Maastricht; W.J. Riedel, neuropsycholoog, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Universiteit Maastricht; R.W.H.M. Ponds, neuropsycholoog, Academisch Ziekenhuis Maastricht. Correspondentieadres: Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Psychiatrie, t.a.v. dr. A. Honig, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.