

Defecttoestanden bij bipolaire stoornissen?

Een literatuuroverzicht

door J.-P.C.J. Selten en T. Kuipers

Samenvatting

Een studie van de relevante literatuur leidt tot de conclusie dat er tot op heden geen adequate gevalsstudie bestaat van een defecttoestand bij een bipolaire stoornis. Het door Huber beschreven residu lijkt meer op een neurastheen syndroom dan op een defectsyndroom.

De auteurs noemen enkele onopgeloste differentiaal-diagnostische problemen. Zij signaleren een gebrek aan neuropsychologisch onderzoek op dit terrein.

Inleiding

In de traditionele nosologische opvatting zou het beloop van de manisch-depressieve psychose episodisch zijn met een volledige terugkeer tot normaal functioneren tussen de ziekte-episoden.

Schizofrene aandoeningen daarentegen zouden in hun beloop gecompliceerd worden door het optreden van zogenaamde defecttoestanden (Kraepelin 1913). Deze 'regel van Kraepelin' (defecten bij schizofrenie, niet bij de manisch-depressieve psychose) is al gerelativeerd, omdat men heeft kunnen aantonen dat schizofrene stoornissen kunnen genezen zonder een defect achter te laten (b.v. M. Bleuler 1972; Ciompi en Müller 1976 en Huber e.a. 1979). Wordt de regel nu verder gerelativeerd door het optreden (soms) van defecten bij de manisch-depressieve psychose? Een bevestigend antwoord op deze vraag zou wellicht steun verlenen aan het oude concept van de 'Einheitspsychose', waarbij men niet uitgaat van twee ziekten maar van één ziekte en waarbij men een continuüm aanneemt tussen een manisch-depressieve en een schizofrene pool (Griesinger 1845). Onze vraag betreft dus geen detailkwestie. Het antwoord heeft consequenties voor de theorievorming.

In de laatste decennia is het zinvol gebleken om binnen de groep der manisch-depressieve stoornissen een onderscheid te maken tussen unipolaire en bipolaire syndromen (Leonhard 1959). Argumenten hiervoor zijn onder andere de grotere invloed van erfelijke factoren,

het grotere aantal ziekte-episoden en het verhoogde risico op chroniciteit bij het bipolaire syndroom (Angst 1981).

Wij kregen in ons klinisch werk de indruk dat bij patiënten met een bipolaire stoornis, vooral na verscheidene doorgemaakte ziekte-episoden, een defecttoestand kon optreden. Onder defecttoestand verstaan wij het door Wing beschreven 'poverty syndrome' gekenmerkt door emotionele apathie, traagheid van denken en bewegen, gebrek aan activiteit, spraakarmoede en sociale teruggetrokkenheid (Wing 1978). Een defecttoestand is soms geassocieerd met een intellectuele deterioratie (Crow 1985).

Wij stonden voor het probleem hoe deze beelden te differentiëren van bij voorbeeld persisterende depressies, resttoestanden van schizofrene en schizo-affectieve stoornissen en medicatie-effecten. De Engelstalige handboeken bieden op onze vraag geen bevredigend antwoord. Bebbington geeft in het 'Handbook of Psychiatry' (1982) een overzicht van literatuur over beloop en prognose van affectieve psychosen. Zijn voorlopige conclusie luidt dat een klein deel van de patiënten een chronische defecttoestand ontwikkelt. Hij baseert deze conclusie voornamelijk op een studie van Astrup, Fossum en Holmboe (1959).

Zij beschrijven hierin 13 patiënten met een manisch-depressieve psychose (criteria van auteurs) die ze bij follow-up 'schizofreen' noemen. Volgens Bebbington hebben 3 van de 13 patiënten een defecttoestand (niet verschillend van de schizofrene defecttoestand) en geen schizofrene symptomen in de voorgeschiedenis. De door Astrup e.a. verstrekte gegevens zijn echter zeer summier. Bebbington signaleert niet het probleem hoe defecten te onderscheiden van depressies.

De opvattingen van Huber c.s.

Huber schrijft in zijn leerboek der psychiatrie dat endogene depressies een 'asthenisches Residu' kunnen achterlaten, dat hij ook wel aanduidt met de term 'adynamisch-hyperg Defekt' (Huber 1987, p. 167).

Het beeld zou duidelijk verschillen van persisterende, symptoomarme depressies en niet te onderscheiden zijn van bepaalde resttoestanden van schizofrene stoornissen. De patiënten nemen zelf hun deficiënties waar. Ze klagen over een gebrek aan energie, verhoogde slaapbehoefte, interesseverlies, concentratiezwakte, labiliteit en een verhoogde gevoeligheid voor zintuiglijke prikkels. Er zou een zekere vergroving van het affect bestaan: 'Die nuanzierte Modulations- und Resonanzfähigkeit ist gemindert'.

Het residu zou pas ontstaan na een aantal ziekte-episoden (gemiddeld 4) en bij een kleine minderheid (7%) der patiënten (Glatzel en Lungershausen 1968 en Huber, Glatzel en Lungershausen 1969).

Argument tegen de diagnose 'persisterende depressie' is vooral de veranderde subjectieve beleving van de patiënt. De patiënt geeft aan

dat de depressie voorbij is, maar dat hij niet weer 'de oude' is. Zodra een nieuwe depressieve episode zich aandient kan hij deze scherp afgrenzen van het bestaande residu.

Het hangt er van af hoe breed of hoe nauw men het begrip 'defect' definieert of men het door Huber beschreven residu als een defectsyndroom accepteert. Een dergelijk residu ziet men inderdaad ook na schizofrene psychosen, maar lijkt ons inziens meer op een neurastheen of hyperesthetisch-emotioneel syndroom dan op een defectsyndroom (zoals gedefinieerd door Wing in termen van het 'poverty syndrome', zie hierboven).

Er bestaat ons inziens niet alleen een gradueel, maar ook een kwalitatief verschil met het defectsyndroom. In het laatste geval is de stoornis in het contact (de patiënt is vaak onbereikbaar) veel ernstiger en is het ziektebesef meestal gering.

Kraepelin had trouwens al 'eigenartige seelische Schwächezustände' beschreven, die hij bij zijn patiënten na afloop van de ziekte-episode soms had waargenomen. Hij beschouwde deze zwaktetoestanden als uitzonderingen op de door hem geformuleerde regel van volledig herstel, maar grensde deze af van de 'Verblödungen bei andersartigen Erkrankungen' (Kraepelin 1913, p. 1185).

Gegevens van hedendaags onderzoek

In hedendaags onderzoek naar defecttoestanden bij schizofrenie staan de zogenaamde negatieve symptomen in het centrum van de belangstelling (zie het artikel van T. Kuipers, N. Ruigewaard en W. van Tilburg in dit tijdschrift (1986)).

Negatieve symptomen kunnen worden gemeten met meetschalen zoals de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) van Andreasen (1981) en de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) van Kay, Fiszbein en Opler (1987). Ze blijken te correleren met een slechte prognose, slechter premorbide functioneren, ventrikelverwijding, slechte respons op neuroleptica en cognitieve functiestoornissen (Kuipers e.a. 1986). Wij waren daarom benieuwd of er onderzoek was verricht naar negatieve symptomatologie bij bipolaire stoornissen.

Wij werden hierbij geconfronteerd met het volgende fundamentele probleem: vastgestelde negatieve symptomen als affectvervlakking, spraakarmoede en initiatiefverlies hoeven niet te wijzen op een defecttoestand, maar kunnen ook voorkomen in het kader van een depressief syndroom. En in de context van een depressief syndroom hebben ze waarschijnlijk een geheel andere betekenis.

Voor de beantwoording van onze vraag is het van essentieel belang dat er een betrouwbaar onderscheid gemaakt kan worden tussen respectievelijk een defectsyndroom en een depressief syndroom. In ons dagelijks werk met patiënten zullen we dat onderscheid meestal ma-

ken met onze 'klinische blik'. We zullen bij voorbeeld trachten vast te stellen of bepaalde impulsen afwezig zijn dan wel afgeweerd. Voor wetenschappelijk onderzoek is deze 'klinische blik' echter onbruikbaar. Dezelfde problematiek is aan de orde in sommige discussies over de zogenaamde postpsychotische depressie.

Den Boer, Verhoeven en Westenberg wezen onlangs in dit tijdschrift op de sterke gelijkensissen tussen symptomen van een postpsychotische depressie en negatieve symptomen in het kader van een defectsyndroom (Den Boer e.a. 1987).

Wij zijn van mening dat de begrippen 'defect' en 'depressie' wel degelijk naar twee te onderscheiden categorieën verwijzen. Er zijn echter nog geen criteria, die het onderscheid bepalen. Er bestaat een grote overlap, men denke aan het symptoom van de anhedonie. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er geen onderzoeksinstrument bestaat, dat beide syndromen op een betrouwbare wijze differentieert. Gelet op deze problemen hebben we gezocht naar literatuur over negatieve symptomen bij patiënten met een bipolaire stoornis, waarvan vermeld werd dat de stemming 'normaal' of 'genormaliseerd' was.

Het resultaat van onze speurtocht was teleurstellend. Wij vonden drie artikelen, die slechts ten dele aan dit onderwerp gewijd waren (Johnstone e.a. 1985; Pearlson e.a. 1984a en Pearlson e.a. 1984b). Wij hebben daarom onze vraagstelling verruimd en ook naar andere literatuur gezocht, die ons zou kunnen informeren over eventuele defecttoestanden bij bipolaire stoornissen.

In het onderstaande trachten wij een overzicht te bieden van de literatuur vanaf 1979 die ons informatie verschaft over de kwaliteit van psychisch functioneren (emotioneel, sociaal, cognitief) van patiënten *buiten hun decompensatie* (depressie of manie).

Wij zochten in de Index Medicus in de jaargangen 1979 t/m 1987 onder de trefwoorden 'bipolar disorder' en 'lithium'. We bestudeerden alleen literatuur (a) waarin criteria werden genoemd aan welke de onderzochte patiënten voldeden (b.v. RDC- of DSM-III-criteria) en (b) die handelde over patiënten die ooit manisch geweest waren (dus patiënten met een bipolaire stoornis of een unipolair-manische stoornis). Enkele oudere studies (van vóór 1979) werden in ons overzicht opgenomen, omdat over het betreffende onderwerp geen recentere literatuur voorhanden was of omdat deze studies vaak geciteerd werden. We hebben in ons overzicht geen studies over schizoaffectieve stoornissen opgenomen. Een aangetoond defect bij een patiënt met een schizoaffectieve stoornis roept immers de vraag op of er niet sprake was van een schizofrenie in plaats van een affectieve psychose.

De meeste patiënten met een bipolaire stoornis gebruiken lithiumcarbonaat. Omdat dit middel het psychisch functioneren beïnvloedt hebben we in ons overzicht ook onderzoek (vanaf 1979) op dit terrein opgenomen. Bij de beoordeling van patiënten zal men immers rekening moeten houden met eventuele bijwerkingen van lithium.

Klinisch correlaat van ventrikelverwijding – Uit een onderzoek van Pearlson e.a. (1984a) bleek dat patiënten met een bipolaire stoornis (DSM-III-diagnose, leeftijd 18-40 jaar, N = 27) significant wijdere ventrikels hadden dan gezonde controlepersonen. Ventrikelwijdte bleek te correleren met het aantal opnames in de voorgeschiedenis en langdurige werkloosheid.

Voor een tweede publikatie (Pearlson e.a. 1984b) koos men patiënten met een bipolaire stoornis (DSM-III-diagnose, leeftijd 18-40 jaar, N = 27), die in de 6 maanden vóór het onderzoek continu gewerkt hadden ofwel in deze periode continu werkloos geweest waren (geen parttimers). Negatieve symptomen werden tussen exacerbaties gemeten met een door de auteurs gemodificeerde schaal van Krawiecka e.a. (1977), een veelvuldig gebruikt instrument om chronisch psychotische patiënten te beoordelen. Men vond een trend tot hogere scores voor negatieve symptomen bij werkloze patiënten en bij patiënten met verwijde ventrikels (vergeleken met respectievelijk niet-werkloze patiënten en patiënten met normaal-wijde ventrikels).

Wij noemen de publikaties van Pearlson e.a. omdat deze de eerste zijn waarin melding gemaakt wordt van negatieve symptomen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Conclusies over eventuele defecttoestanden vloeien er niet uit voort. De negatieve symptomen werden immers gemeten 'tussen exacerbaties'. Het is dus niet bekend of de stemming nog bij voorbeeld (sub)depressief was. De stemming werd niet gemeten.

Patiënten op een verblijfsafdeling – Johnstone e.a. (1985) onderzochten langdurig opgenomen patiënten met een manisch-depressieve psychose (Feighnercriteria, N = 29), met schizofrenie (N = 510) en ontslagen patiënten met schizofrenie (N = 105). Ze vergeleken positieve en negatieve symptomatologie (a), cognitief functioneren (b) en gedragskenmerken (c). De gemiddelde leeftijd in de groep manisch-depressieven bedroeg 67,9 jaar, de gemiddelde (onafgebroken) opname-duur 14,4 jaar.

a. De manisch-depressieve groep behaalde op de schaal van Krawiecka e.a. (1977) lage scores op twee items van de schaal ('vlak, inadequate affect' en 'spraakarmoede'), die negatieve symptomen representerden. Slechts een minderheid vertoonde tekenen van affectvervlakking of spraakarmoede. De score voor zowel positieve als negatieve symptomen was significant lager dan in de groep opgenomen schizofrenen.

b. De cognitieve stoornissen echter, gemeten met behulp van de testbatterij van Withers en Hinton, bleken in de groep manisch-depressieven minstens zo ernstig als in de groep opgenomen schizofrenen. Een in leeftijd en hospitalisatieduur vergelijkbare controlegroep van patiënten, opgenomen wegens niet-cerebrale somatische aandoeningen, scoorde op deze testbatterij significant beter. Johnstone e.a.

achtten het niet waarschijnlijk dat deze bevindingen het gevolg waren van een bijkomende dementerende ziekte, omdat deze verklaring niet strookte met de lange opnameduur (gemiddeld 14 jaar). Zij achtten het meer waarschijnlijk dat de cognitieve deterioratie een factor was, die de langdurige opname noodzakelijk had gemaakt.

c. Gedragsstoornissen ten slotte werden gemeten met een door de auteurs ontworpen 'Current Behaviour Schedule'. Op de items 'social behaviour' (o.a. het vermogen om een gesprek te voeren, contacten te onderhouden en decorum te bewaren) en 'activity' scoorde de manisch-depressieve groep hoger dan de groep opgenomen schizofrenen, maar het verschil bereikte geen statistisch significante waarde.

Het ging in het onderzoek van Johnstone e.a. om een zeer geselecteerde groep manisch-depressieven. Hun geringe aantal in vergelijking met het aantal opgenomen schizofrenen suggereert reeds dat zeer langdurige hospitalisatie als 'afloop' van deze ziekte niet vaak voorkomt. De lage scores voor negatieve symptomen pleiten voor een ontkenkend antwoord op onze vraag. Johnstone e.a. stellen dan ook dat hun bevindingen, afgezien van de cognitieve deterioratie, in overeenstemming zijn met Kraepelins opvattingen over een gunstige prognose van de manisch-depressieve psychose. Een zwak punt van deze studie is het gebruikte meetinstrument. De schaal van Krawiecka e.a. (1977) is minder geschikt dan de SANS of de PANSS voor het meten van negatieve symptomen.

Denkstoornissen – Grossman e.a. (1986) verrichtten een follow-up-onderzoek naar denkstoornissen bij 4 patiënten, die in het verleden waren opgenomen wegens een manische episode (RDC- en DSM-III-criteria, leeftijd 18-40 jaar). Het onderzoek vond 2 tot 4 jaar na opname plaats. Men zocht naar tekenen van bizar-idiosyncratisch denken, incoherentie, van de hak op de tak springen, onlogisch denken en neologismen. De denkstoornissen werden gemeten met de Goldstein-Scheerer Object Sorting Test, de Gorham Proverbs Test en de Comprehension subtest van de WAIS.

Bij het follow-up-onderzoek bleken 8 patiënten manisch en 25 patiënten niet-manisch. Bij de overige patiënten was de diagnose dubieus. 14 van de 25 niet-manische patiënten vertoonden denkstoornissen, bij 4 van deze 14 bleken deze ernstig tot zeer ernstig. Deze bevindingen suggereren dat denkstoornissen kunnen persisteren bij een normale stemming.

Echter: in een ander onderzoek werden dezelfde meetinstrumenten aangewend bij een normale controlegroep (Harrow e.a. 1986). Hierbij bleek dat ook bij een hoog percentage (30%) van de normale controlepersonen denkstoornissen voorkwamen.

Neuropsychologisch onderzoek – Zowel Friedman e.a. (1977) als Savard e.a. (1980) vonden bij oudere patiënten met een bipolaire stoornis

in remissie ernstige cognitieve stoornissen. Hun studies laten echter geen conclusies toe, omdat de aantallen onderzochte patiënten te klein waren (resp. 5 en 6) en er niet gecontroleerd werd voor medicatie-effecten.

Bijwerkingen van lithium op psychisch functioneren

Onderzoek bij gezonde proefpersonen – Resultaten van dergelijk onderzoek dienen met reserve te worden beoordeeld. De klinische ervaring leert immers dat klachten over bijwerkingen met betrekking tot het psychisch functioneren in de loop van de behandeling verminderen (Georgotas 1985). De waargenomen effecten van lithium bij gezonde proefpersonen, die het middel meestal 1 à 2 weken gebruiken, voorspellen dus niet zonder meer wat patiënten zullen ervaren bij een lange-termijnprofylaxe (zie 'note of editor' bij het artikel van Judd 1979).

In een aantal placebo-gecontroleerde studies werden bij lithiumgebruikers hogere scores genoteerd voor negativisme, dysforie, nervositeit, angst en introversie (Judd 1979, Kropf en Müller-Oerlinghausen 1979, Linnoila e.a. 1986). Duitse onderzoekers vonden met behulp van de zelfbeoordelingsschaal van von Zerssen nu eens wél een nadelig effect op het welbevinden (Müller-Oerlinghausen e.a. 1979), dan weer niet (Hermann e.a. 1980 en Pflug e.a. 1980).

Weingartner e.a. (1985) vonden bij onderzoek naar geheugenfuncties een 'cognitive blurring': lithiumgebruikers maakten minder goed onderscheid tussen wel en niet eerder gepresenteerd materiaal en reproduceerden vaker niet eerder gepresenteerd materiaal. Lithium had een klein nadelig effect op het reactie- en concentratievermogen (Judd 1979; Hermann e.a. 1980 en Linnoila e.a. 1986).

Onderzoek bij patiënten met de ziekte van Ménière – Het belangrijkste bezwaar van onderzoek bij gezonde vrijwilligers (de korte duur van het lithiumgebruik) gold niet voor de studie van Bech e.a. (1979) bij patiënten met de ziekte van Ménière (gemiddelde leeftijd 54 jaar). De patiënten kregen 6 maanden lithium en 6 maanden placebo (dubbelblind cross-over design). Zij rapporteerden geen nadelig effect op stemming, concentratievermogen en geheugen. Observatiescores wezen niet op een vermindering van initiatief of moeilijkheden met concentratie en geheugen onder invloed van lithium. Een beperking van dit onderzoek is dat bevindingen bij patiënten met de ziekte van Ménière niet zonder meer generaliseerbaar zijn en van toepassing op patiënten met een bipolaire stoornis.

Onderzoek bij patiënten met stemmingsstoornissen

1. Bijwerkingen op stemming en gevoelsleven?

Het nuttig effect van lithium bij de profylaxe van de bipolaire stoornis en de therapie van de manie geldt thans als bewezen (Davis 1976 en

Prien e.a. 1984). Tot op heden verricht onderzoek naar een direct anti-depressieve werking laat geen definitieve conclusies toe (Nolen 1986, Klein e.a. 1980). Wij bespreken hier alleen ongewenste nevenwerkingen van lithium op stemming en gevoelsleven.

De gangbare opinie is dat initiële, lichte neveneffecten (angst, gespannenheid, moeheid, lethargie) in de loop van de behandeling verminderen (Georgotas 1985). Het zal duidelijk zijn dat onderzoek naar ongewenste effecten van lithium op affectief functioneren bij patiënten met affectieve stoornissen niet makkelijk uitvoerbaar is. Een vastgestelde stoornis zal onder meer een effect kunnen zijn van de medicatie, een manifestatie van de ziekte of een gevolg van beider interactie.

De enige relevante studie naar ongewenste bijwerkingen op dit gebied is het interessante compliance-onderzoek van Jamison e.a. (1979). Zij legden 47 opgenomen patiënten met een primair affectieve stoornis (RDC-criteria, leeftijd 18 tot 60 jaar) lijsten met vragen voor omtrent hun attitude ten aanzien van lithium. Bijna de helft van de patiënten meldde lithium te hebben gestaakt, tegen advies van behandelend arts. Motieven daarvoor waren, in volgorde van belangrijkheid: (1) het hinderlijke idee dat de stemming gereguleerd werd door een geneesmiddel, (2) het gemis van de 'highs' van de manie en (3) hinderlijke bijwerkingen, in het bijzonder lethargie, 'dulling of senses' (niet nader omschreven) en verminderde coördinatie.

Door de patiënt als zodanig gepercipieerde bijwerkingen op psychisch functioneren speelden derhalve een belangrijke rol in het besluit om lithium te staken. Afname van produktiviteit of creativiteit werd door patiënten niet als een belangrijke reden gezien.

De bevindingen van Jamison e.a. zijn moeilijk te interpreteren. Zijn de lethargie en 'dulling of senses' een bijwerking van lithium? Of een gevolg van een onvoldoende antidepressieve werking van dit middel en in dat geval een manifestatie van de te behandelen ziekte? Of noemt de patiënt het 'gewone' leven saai in vergelijking met een pre-existente hypomane levensstijl?

2. Bijwerkingen op het geheugen?

In hun onlangs verschenen reviewartikel over dit onderwerp concluderen Ananth e.a. dat de researchuitkomsten tegenstrijdig zijn. Sommige studies wijzen op geheugenstoornissen, andere weer niet.

De verschillen in uitkomsten zouden kunnen worden toegeschreven aan de verschillen in de onderzochte populaties (o.a. leeftijd, diagnose en stemming ten tijde van onderzoek), in onderzoeksdesigns, in gehanteerde definities voor korte- en lange-termijngeheugen en in gebruikte lithiumspiegels (Ananth e.a. 1987). Er zijn aanwijzingen dat bij lithiumgebruik hetzij de transfer van korte naar lange-termijngeheugen minder efficiënt verloopt, hetzij de retrieval uit dat lange-termijngeheugen (Reus e.a. 1979 en Shaw e.a. 1987). De geconstateerde geheugenstoornissen zijn meestal niet ernstig.

3. Bijwerkingen op andere psychische functies?

Lithium is waarschijnlijk verantwoordelijk voor een licht vertraagd functioneren bij taken die concentratievermogen en snelheid van handelen vereisen (Squire e.a. 1980). Lithium heeft ook een negatieve invloed op het verbale associatievermogen (zowel op het aantal als op de originaliteit van de associaties) en op de snelheid van de motoriek van de handen (Shaw e.a. 1986, 1987).

Conclusies en suggesties voor verder onderzoek

1. Er is weinig onderzoek verricht naar defecttoestanden bij bipolaire stoornissen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat defecttoestanden zelden of niet voorkomen. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat zulk onderzoek moeilijk uitvoerbaar is: hoe is een defect te onderscheiden van een depressie?

2. Er bestaat tot op heden geen adequate gevalstudie van een defecttoestand bij een bipolaire stoornis. Het postulaat van Kraepelin (geen defecten bij de manisch-depressieve psychose) is dus niet achterhaald. Eisen waaraan een dergelijke gevalstudie naar onze mening zou moeten voldoen zijn de volgende. De studie moet:

- een verhalende ziektegeschiedenis bevatten.
- vermelden welke laboratorium- en hulponderzoek is verricht om organiciteit uit te sluiten.
- aannemelijk maken dat de patiënt lijdt aan een defect en niet aan een depressie (ons inziens is dit het grootste probleem)
- aannemelijk maken dat de patiënt in het verleden niet aan een schizofrene stoornis heeft geleden, die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor het huidige defect.
- aannemelijk maken dat het 'defect' niet wordt veroorzaakt door medicatie.

3. Onderzoek naar effecten van lithium op cognitief functioneren is uitgevoerd met vele, verschillende designs en meetinstrumenten. Men vindt soms geen, soms een klein, nadelig effect. Men vindt vaak een vertraagd functioneren onder invloed van lithium. We hebben geen gegevens gevonden, waaruit zou kunnen blijken dat langdurig lithiumgebruik irreversibele schade toebrengt aan intellectuele functies of deze schade juist voorkomt. Onderzoek naar beide mogelijke effecten lijkt om vele redenen (onder andere methodologische en ethische) zeer moeilijk uitvoerbaar.

4. Methodologische problemen bij onderzoek naar ongewenste effecten van lithium op stemming en gevoelsleven en bezwaren van onderzoek bij gezonde vrijwilligers zijn hier reeds genoemd. Tot op heden verricht onderzoek laat geen definitieve conclusies toe. Nader onderzoek is gewenst. Wij denken daarbij vooral aan de door sommige patiënten gerapporteerde (door lithium geïndiceerde?) affectvervlakking (Jamison e.a. 1979).

5. Er is een grote behoefte aan goed uitgevoerd neuropsychologisch onderzoek. De hier besproken studies (Friedman e.a. 1977, Savard e.a. 1980 en Johnstone e.a. 1985) wijzen op ernstige stoornissen bij oudere patiënten, maar vooral de eerste twee studies vertonen in methodologisch opzicht ernstige mankementen.

6. De opmerking van Welner e.a. (1977) in hun overzicht van Engelstalige beloopstudies van bipolaire stoornissen is nog steeds van kracht: 'In general, the follow-up-studies describe at length and in detail the episodes of mania and depression and present very little detailed information on the intervals between episodes'.

Literatuur

- Ananth, J., A.M. Ghadirian en F. Engelsmann (1987), Lithium and memory; a review. *Can. J. Psychiatry*, 32, p. 312-316.
- Andreasen, N.C. (1981), *Scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. The University of Iowa, Iowa City.
- Angst, J. (1981), Course of affective disorders. In: H. van Praag e.a. (ed.), *Handbook of biological psychiatry* 4. Dekker, New York, p. 225-242.
- Astrup, C.A. Fossum, R. Holmboe (1959), A follow-up study of 270 patients with acute affective psychoses. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, Suppl. 135, vol. 34.
- Bebbington P. (1982), The course and prognosis of affective psychoses. In: L. Wing en J.K. Wing (ed.), *Handbook of psychiatry* vol. 3. Cambridge University Press, Cambridge, p. 120-128.
- Bech, P., J. Thomsen, S. Prytz e.a. (1979), The profile and severity of lithium-induced side effects in mentally healthy subjects. *Neuropsychobiology*, 5, p. 160-166.
- Bleuler, M. (1972), *Die schizophrene Geistesstörungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Boer, J.A. den, W.M.A. Verhoeven en H.G.M. Westenberg (1987), Conceptuele en methodologische problemen rondom het thema negatieve symptomen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 29, p. 550-561.
- Ciampi, L., en C. Müller (1976), *Lebensweg und Alter der Schizophrenen: eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium*. Springer, Berlijn.
- Davis, J.M. (1979), Overview: maintenance therapy in psychiatry: II, affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 133, p. 1-13.
- Friedman, M., C. Culver, R. Ferrell (1977), On the safety of long-term treatment with lithium. *American Journal of Psychiatry* 134, p. 1123-1126.
- Georgotas, A. (1985), Affective disorders: pharmacotherapy. In: H.I. Kaplan en B.J. Sadock (red.), *Comprehensive textbook of psychiatry* IV. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Glatzel, J., en E. Lungerhausen (1968), Zur Frage der Residual-syndrome nach thymoleptisch behandelte cyclothyme Depressionen. *Arch. f. Psychiat. Nervenkr.*, 210, p. 437-446.
- Griesinger, W. (1845), *Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten*. Stuttgart.
- Grossman, L., M. Harrow, J.R. Sands (1986), Features associated with thought disorder in manic patients at 2-4 year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 143, p. 306-311.

- Harrow, M., L. Grossman, M. Silverstein e.a. (1986), A longitudinal study of thought disorder in manic patients. *Archives of General Psychiatry*, 43, p. 781-785.
- Hermann, W., D. Kropf en K. Fichte (1980), Elektroenzephalographische und psychoexperimentelle Untersuchungen mit Lithium und gesunden Probanden. *Pharmakopsychiatrie* 13, p. 200-212.
- Huber, G., J. Glatzel en E. Lungerhausen (1969), Über zyklotymische Residualsyndrome. In: W. Schulte en W. Mende (red.), *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 42-46.
- Huber G., G. Gross en R. Schuttler (1979), *Schizophrenie: verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1949 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken*. Springer, Berlijn.
- Huber, G. (1987), *Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte*. Schattauer, Stuttgart en New York.
- Jamison, K.R., R. Gerner en F. Goodwin (1979), Patient and physician attitudes toward lithium. Relationship to compliance. *Archives of General Psychiatry*, 36, p. 866-869.
- Johnstone, E.C., D. Owens en C. Frith (1985), Institutionalisation and the outcome of functional psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 146, p. 36-44.
- Judd, L.L. (1979), Effects of lithium on mood, cognition and personality function in normal subjects. *Archives of General Psychiatry*, 36, 860-865.
- Kay, S.R., A. Fiszbein, L.A. Opler (1987), The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, p. 261-273.
- Klein, D.F., R. Gittelman, F. Quitkin en A. Rifkin (1980), *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: adults and children*. Williams and Wilkins, Baltimore/Londen.
- Kraepelin, E. (1913), *Psychiatrie III* (8e ed.). Barth, Leipzig.
- Krawiecka, M., D. Goldberg, M. Vaughan (1977), A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 55, p. 279-308.
- Kropf, D., B. Müller-Oerlinghausen (1979), Changes in learning, memory and mood during lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 59, p. 97-124.
- Kuipers, T., N. Ruigewaard en W. van Tilburg (1986), Negatieve symptomen en schizofrenie: een literatuurstudie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 28, p. 310-326.
- Leonhard, K. (1959), *Aufteilung der endogenen Psychosen*, ed. 2. Akademie Verlag, Berlijn.
- Linnoila, M., M. Rudorfer, K. Dubyoski e.a. (1986), Effects of one week lithium treatment on skilled performance, information processing and mood in healthy volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 6, p. 356-359.
- Müller-Oerlinghausen, B., S. Hamann, W. Hermann e.a. (1979), Effects of lithium on vigilance, psychomotoric performance and mood. *Pharmakopsychiatrie*, 12, p. 388-396.
- Nolen, W.A. (1986), *Behandeling van depressie*, Van Gorcum, Assen/Maas-tricht, p. 18.
- Pearlson, G.D., D.J. Garbacz, R. Tompkins e.a. (1984a), Clinical correlates of lateral ventricular enlargement in bipolar affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 141, p. 253-256.
- Pearlson, G.D., D.J. Garbacz, W. Breakey e.a. (1984b), Lateral ventricular enlar-

- gement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 12, p. 1-9.
- Pflug, B., M. Hartung, W. Klemke (1980), Die Beeinflussung von Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit gesunder Versuchspersonen durch Lithiumcarbonat. *Pharmakopsychiatrie*, 13, p. 175-181.
- Prien, R.F., D. Kupfer, P.A. Mansky e.a. (1984), Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 41, p. 1096-1104.
- Reus, V.I., S.D. Targum, H. Weingartner e.a. (1979), Effect of lithium carbonate on memory processes of bipolar affectively ill patients. *Psychopharmacology*, 63, p. 39-42.
- Savard, R.J., A.C. Rey en R.M. Post (1980), Halstead-Reitan category test in bipolar and unipolar affective disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, p. 297-304.
- Shaw, E.D., J.J. Mann, P.E. Stokes e.a. (1986), Effects of lithium carbonate on associative productivity and idiosyncrasy in bipolar outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 143, p. 1166-1169.
- Shaw, E.D., P.E. Stokes, J.J. Mann e.a. (1987), Effect of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J. of Abn. Psychology*, 96, p. 64-69.
- Squire, L.R., L.L. Judd, D.S. Janowsky (1980), Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *American Journal of Psychiatry*, 137, p. 1042-1046.
- Weingartner, H., M.V. Rudorfer en M. Linnoila (1985), Cognitive effects of lithium treatment in normal volunteers. *Psychopharmacology*, 80, p. 472-474.
- Welner, A., Z. Welner, M.A. Leonard (1977), Bipolar manic-depressive disorder: a reassessment of course and outcome. *Comprehensive Psychiatry*, 18, p. 327-332.
- Wing, J.K. (1978), *Schizophrenia: toward a new synthesis*. Academic Press, Londen, p. 1-30.

Schrijvers zijn respectievelijk psychiater, RIAGG Centrum-West Rotterdam, afd. psychotherapie (hoofd: drs. P. Vlaminck) en universitair docent, vakgroep Psychiatrie, Vrije Universiteit, Amsterdam (hoofd: prof. dr. W. v. Tilburg), vanaf 1-2-1988 Rijksuniversiteit Utrecht (hoofd: prof. dr. M. Kuilman). Correspondentieadres: J.-P.C.J. Selten, Herengracht 45, 1015 BB Amsterdam.

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 15-3-'88.