

Ruchy wergencyjne w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Vergence eye movements in bipolar disorder

Adrian Andrzej Chrobak¹, Janusz Kazimierz Rybakowski²,
Maria Abramowicz², Maciej Perdziak^{3,4}, Wojciech Gryniewicz³,
Anna Tereszko⁵, Marta Włodarczyk², Sebastian Dziuda²,
Magdalena Fafrowicz^{6,9}, Paweł Czarnecki³, Zbigniew Soltys⁷,
Marcin Siwek⁸, Jan Krzysztof Ober³, Tadeusz Marek⁹, Dominika Dudek¹

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dorosłych

³ Polska Akademia Nauk, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęczca

⁴ Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Fizyki,
Pracownia Fizyki Widzenia i Optometrii

⁵ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

⁶ Uniwersytet Jagielloński, Małopolskie Centrum Biotechnologii,
Grupa Badawcza Neuroobrazowania

⁷ Uniwersytet Jagielloński, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Zakład Neuroanatomii

⁸ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

⁹ Uniwersytet Jagielloński, Instytut Psychologii Stosowanej,
Zakład Neurokognitywistyki i Neuroergonomii

Summary

Aim. With respect to bipolar disorder (BD), previous research have demonstrated saccadic eye movements abnormalities, manifested mainly as an increase in reaction time (latency) in both prosaccadic and antisaccadic task. So far, there were no studies related to vergence eye movements in subjects with BD. Our primary aim was to evaluate vergence tracking performance in this clinical group.

Methods. 30 patients with BD in remission and 23 healthy controls were enrolled. Subjects underwent optometric examination where near point of convergence was measured by the use of Wolff Wand. Instrumented convergence measurements were performed using infrared eye tracker and dedicated vergence stimuli generator.

Results. BD patients presented significantly higher average error between eyes' convergence and convergence required to fixate the target and higher number of saccadic intrusions

compared with healthy controls group. Principal component analysis performed on oculometric parameters revealed differences between BD patients and healthy controls. Significant correlations between the vergence disturbances and saccadic intrusions were found.

Conclusions. BD patients showed the alterations of the vergence eye movements similar to the disturbances of eye movements in the fronto-parallel plane. While the abnormalities of vergence eye movements in some mental disorders have been reported, we have for the first time objectively measured this phenomenon in BD.

Słowa klucze: okulometria, optometria, zaburzenia afektywne

Key words: oculometry, optometry, affective disorders

Wstęp

Biologiczne podstawy choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), a w szczególności jej podłoże neuroanatomiczne są szeroko opisywane w literaturze przedmiotu [1–3]. Podczas gdy stale rośnie liczba badań dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych w ChAD [4–6], deficyty funkcji ruchowych w tym zaburzeniu nie zostały jak dotąd opisane w wyczerpujący sposób. Jednym z nowych zagadnień w obszarze badań nad ChAD są miękkie objawy neurologiczne (*Neurological Soft Signs* – NSS) – subtelne zaburzenia neurologiczne wskazujące na niespecyficzne dysfunkcje mózgowia [7]. Wśród nich znajdują się m.in. zaburzenia koordynacji ruchowej (np. w chodzie tandemowym, próbie palec-nos, próbie palec-kciuk, teście ruchów naprzemiennych), deficyty funkcji integracyjnych (np. mylenie prawej/lewej strony, zaburzenia obustronnej ekstynkcji, agrafestezja, astereognozja i zaburzona integracja audiowizualna) oraz deficyty powtarzania złożonych ruchów (prezentowane m.in. w teście pięść-pierścień, pięść-krawędź-dłoń i teście Ozeretskiego) [8]. Miękkie objawy neurologiczne są powszechne w grupie pacjentów ze schizofrenią, ale ostatnie wyniki badań sugerują, że również pacjenci z ChAD mogą wykazywać podobne dysfunkcje [9].

Wśród występujących w ChAD NSS szczególnie warte uwagi są zaburzenia ruchów gałek ocznych. Dotychczasowe badania wskazują na zaburzenia śledzenia nadążnego (*Smooth Pursuit Eye Movements* – SPEM), tj. obniżenie współczynnika między prędkością ruchu gałek ocznych a prędkością śledzonego celu oraz zwiększenie liczby sakad nadganiających (inicjowanych w celu przyspieszenia wodzenia i nadążenia za celem) [10]. Do tej pory większość badań okoruchowych skupiała się na śledzeniu obiektu poruszającego się tylko w płaszczyźnie czołowej, nie zaś w strzałkowej. Ruchy wergencyjne to przeciwstawne ruchy gałek ocznych w płaszczyźnie poziomej, obejmujące konwergencję i dywergencję [11]. Podstawowym pobudzeniem dla ruchów wergencyjnych jest dysparacja obrazu siatkówkowego (wergencja fuzyjna) oraz zmiany akomodacji (wergencja akomodacyjna), ale wpływ na nie może mieć także sama świadomość bliskości obserwowanego pobudzenia (konwergencja proksymalna) [12, 13]. Wyniki badań neuroobrazowych na zdrowych uczestnikach pozwoliły zidentyfikować struktury neuronalne odpowiedzialne za ruchy wergencyjne: czołowe pola okoruchowe (*Frontal Eye Fields* – FEF), tylną korę ciemieniową (*Posterior Parietal Cortex* – PPC) i robaka mózdzku [14, 15]. U pacjentów z ChAD wykazano, że wyżej wymienione obszary charakteryzują się zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi.

Ostatnie wyniki badań longitudinalnych wykazały, że u pacjentów następuje zmniejszenie objętości istoty białej w płacie ciemieniowym [16]. Badanie SPEM w fMRI pokazuje, że pacjenci z ChAD cechują się podwyższoną aktywnością robaka mózdzku podczas wykonywania zadania w porównaniu z grupą kontrolną [17]. Rosnąca liczba badań dowodzi również, że pacjenci z ChAD mają zarówno zaburzenia strukturalne, jak i funkcjonalne mózdzku [18].

Bolding i wsp. [19] zaobserwowali, że u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii występują zaburzenia ruchów wergencyjnych pod postacią osłabienia SPEM. Coraz więcej wyników badań w dziedzinie genetyki, neurofizjologii, okulografii i obrazowania wskazuje na szerokie obszary, w których schizofrenia i ChAD charakteryzują się podobnymi zmianami [20]. W związku z obecnością podobnych deficytów w zakresie SPEM w obu zaburzeniach, [21] oraz stwierdzeniem w ChAD zmian w obrębie struktur mózgu biorących udział w kontroli ruchów zbieżnych gałek ocznych [18, 22] stawiamy hipotezę, że pacjenci z ChAD będą wykazywali zaburzenia SPEM podczas wykonywania ruchów wergencyjnych. Celem badania było przeprowadzenie kompleksowej oceny ruchów zbieżnych gałek ocznych (w szczególności konwergencji) w grupie pacjentów z ChAD. Badanie zostało przeprowadzone z użyciem nowego okulometru specjalnie zaprojektowanego do tego celu.

Metody

Uczestnicy

Do badania zostało włączonych 53 uczestników. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Zrekrutowano 30 pacjentów z rozpoznaniem ChAD (14 mężczyzn i 16 kobiet). Ich średni wiek wynosił 41 ± 9 lat; 19 pacjentów miało typ I, a 11 typ II ChAD. Średnia długość trwania choroby wynosiła 11 ± 11 lat. Diagnoza stanowiła konsensus co najmniej dwóch lekarzy psychiatrów i była oparta na kryteriach Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 i DSM-5. Badanie było przeprowadzane u pacjentów w stanie eutymii w okresie stabilnej remisji objawów. Za kryterium eutymii uznano wynik ≤ 7 punktów na 17-punktowej *Skali depresji Hamiltona* i/lub na *Skali manii Younga*. W okresie prowadzenia badania pacjenci przyjmowali stabilizatory nastroju pierwszej generacji (lit, kwas walproinowy) i/lub drugiej generacji (olanzapina, kwetiapina, artpiprazol, lamotrygina) [23]. Siedmiu pacjentów przyjmowało leki przeciwdepresyjne: wenlafaksynę, paroksetynę, escitalopram, duloksetynę lub agomelatynę. Badania prowadzone były między godziną 8.00 a 20.00. Opis badanych grup został przedstawiony w tabeli 1.

Tabela 1. Opis grup badanych

	Grupa ChAD	Grupa kontrolna
Wiek (lata, średnia (SD)) ^a	41 (9)	36 (13)
Płeć (mężczyźni/kobiety) ^b	4/16	14/9

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Czas trwania choroby (lata, średnia (SD))	11 (11)	-
Leczenie		
Ekwiwalent dziennej dawki olanzapiny (mg/dzień, (SD))	10,84 (11,32)	-
	Liczba pacjentów (%)	
Kwetiapina	10 (33%)	-
Olanzapina	8 (27%)	-
Lit	7 (23%)	-
Lamotrygina	9 (30%)	-
Kwas walproinowy	10 (33%)	-
Arypirazol	3 (10%)	-
Wenlafaksyna	3 (10%)	-
Duloksetyna	1 (3%)	-
Agomelatyna	1 (3%)	-
Paroksetyna	1 (3%)	-
Escitalopram	1 (3%)	-

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa, SD – odchylenie standardowe

^a test t Studenta, nieistotny; ^b test Chi-kwadrat, nieistotny

Kryteria wykluczające udział w badaniu obejmowały obecność współwystępujących zaburzeń psychicznych, nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych (na podstawie kryteriów zaburzeń spowodowanych używaniem substancji DSM-5), obecność ciężkich, ostrych lub przewlekłych zaburzeń neurologicznych lub somatycznych oraz przyjmowanie typowych leków przeciwpsychotycznych. Ponieważ wiele zaburzeń układu wzrokowego może wpływać na parametry ruchów wergencyjnych (w tym punktu bliskiego konwergencji – PBK), zdecydowaliśmy o wprowadzeniu następujących kryteriów wykluczających: zez jawny lub obecność operacyjnej korekcji zezu w przeszłości, obecność niedowidzenia różnowzrocznego i/lub związanego z zezem, ostrość widzenia mniejsza niż 0,8 (20/25) w którymkolwiek oku, obecność oczopląsu, foria wertykalna (zez ukryty) powyżej jednej dioptrii pryzmatycznej, obecność chorób przewlekłych, które mogą oddziaływać na widzenie obuoczne, ruchy oczu oraz akomodację oka. Ponadto z dalszej analizy zostały wykluczone osoby z istotnymi i nieskorygowanymi wadami refrakcji.

Grupę kontrolną stanowiło 23 uczestników (14 mężczyzn, 9 kobiet) o średniej wieku 36 ± 13 lat, dobranych pod względem płci i wieku do grupy pacjentów z ChAD. Grupa kontrolna została zbadana przez doświadczonego psychiatrę pod kątem występowania zaburzeń psychicznych za pomocą *The Mini-International Neuropsychiatric Interview*. Zdrowi ochotnicy deklarowali brak zaburzeń psychicznych u siebie i u członków rodziny pierwszego stopnia. Żaden z nich nie przyjmował leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych ani nie chorował na ciężką chorobę somatyczną.

Wszyscy uczestnicy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Badanie optometryczne

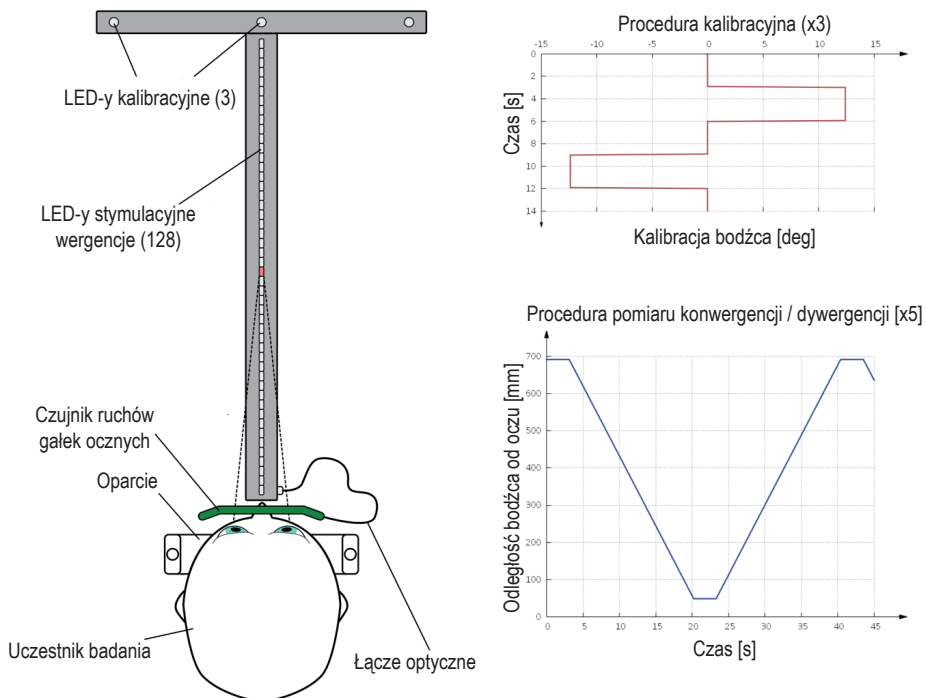
PBK jest definiowany jako punkt przecięcia osi widzenia podczas obserwacji pobudzenia w bliży wzrokowej, w warunkach maksymalnej konwergencji [24]. Oznacza to, że PBK jest jednym z podstawowych parametrów układu okoruchowego i reprezentuje najbliższą przestrzeń wzrokową (mierzoną od środka obrotu oka do obserwowanego pobudzenia), w której badany może zachować pojedyncze widzenie obuoczne [25, 26]. Wszyscy ochotnicy zostali poddani badaniu optometrycznemu (ze szczególnym uwzględnieniem funkcji widzenia obuocznego do bliży), które zostało przeprowadzone przez doświadczonego optometrystę. W badaniu uwzględniono: pomiar ostrości widzenia za pomocą tablicy Snellena (do dali i bliży), ocenę oka dominującego (*hole-in-the-hands test*), obiektywne badanie wady refrakcji oka (skiaskopia statyczna), test czterech świateł Wortha, ocenę widzenia przestrzennego (stereoskopowego) – test „Muchy”, pryzmatyczny test przesłaniania do dali i bliży (pomiar heteroforii), pomiar rezerwy konwergencji fuzyjnej do bliży z użyciem listwy pryzmatycznej oraz pomiar forii wertykalnej metodą Maddoxa. PBK oceniano z wykorzystaniem pręta fiksacyjnego Wolffa.

Badanie punktu bliskiego konwergencji oraz ocena zakresów konwergencji fuzyjnej były przeprowadzane w optymalnej korekcji optycznej (okulary lub soczewki kontaktowe), w pozycji siedzącej (u osób z prezbiopią pomiary wykonano przez okulary do bliży) [26]. Procedura pomiaru punktu bliskiego konwergencji wyglądała tak, że pręt fiksacyjny Wolffa umieszczono na wysokości oczu, w odległości około 50 cm od nasady nosa wzdłuż linii środkowej osoby badanej. Następnie płynnym, powolnym ruchem (ok. 1 do 2 cm/s) zbliżano pałeczkę Wolffa w kierunku nosa osoby badanej, do momentu zgłoszenia podwójnego widzenia (diplopii) lub zauważenia przez osobę badającą utraty obuocznego śledzenia pobudzenia – jedno oko rozpoczyna ruch na zewnątrz od pozycji fiksacji (zerwanie fuzji). Osoby badane były proszone o to, aby utrzymały pojedynczy obraz celu (pałeczka Wolffa) poruszającego się w ich kierunku tak długo, jak to możliwe. Punkt zerwania fuzji mierzony był od zewnętrznego kącika oka (co odpowiada w przybliżeniu środkowi obrotu oka) linijką o długości 50 cm, z dokładnością do najbliższego centymetra [25]. Następnie pręt fiksacyjny Wolffa był oddalany od oczu badanego, aż do momentu zgłoszenia odzyskania pojedynczego widzenia lub do momentu zauważenia przez badającego ruchów gałek ocznych odtwarzających widzenie obuoczne (odtworzenie fuzji). Odległość ta również była mierzona za pomocą linijki do najbliższego centymetra. Jeżeli odległość zerwania fuzji wynosiła mniej niż 1 cm, była ona określana jako „nos”. U każdego ochotnika pomiar PBK był wykonywany pięciokrotnie, a następnie wyliczano średnią odległość zerwania i odtwarzania fuzji, które dla każdego uczestnika stanowiły odpowiednio punkt zerwania i punkt odtworzenia konwergencji [27].

Badanie okulometryczne

Badanie okulometryczne wergencji przeprowadzono z użyciem okulografu wykorzystującego promieniowanie podczerwone z dedykowanym stymulatorem wergencji. Ruchy oczu zostały zarejestrowane za pomocą systemu *Jazz Integra Binocular*, który mierzy względną rotację każdego oka w osi pionowej i poziomej przez analizę odbicia promieniowania podczerwonego (zakres bliskiej podczerwieni – 940 nm) od wypuklenia rogówkowego (metoda fotoelektryczna) [28, 29]. Metoda ta zapewnia stabilny pomiar z wysoką rozdzielczością czasową (1000 Hz) i czułością przestrzenną (2–5 minarc).

Bodźce do stymulacji wergencji wyświetlano na specjalnie przygotowanym urządzeniu, zbudowanym ze 128 LED-ów tworzących 64-centymetrową linię oraz trzech LED-ów kalibracyjnych umieszczonych na wyświetlaczu ustawionym prostopadłe do jednego z końców (rys. 1). Kąt konwergencji dla najbliższej i najdalszej LED wynosił odpowiednio 66° i $5,6^\circ$. Wyświetlacz bodźców był zsynchronizowany z okulometrem za pomocą łącza optycznego.



Rysunek 1. Procedura badania okulometrycznego. Po lewej: ustawienie stymulatora wergencji podczas badania. Prawa góra: procedura kalibracyjna. Prawy dół: stymulacja wergencji

Procedura badania okulometrycznego

Uczestnicy badania siedzieli naprzeciwko wyświetlacza bodźców z głową wspartą na podporze. Następnie na głowie badanych umieszczano czujnik ruchu gałek ocznych. Pozycja czujnika była testowana i korygowana przed rozpoczęciem badania. Wyświetlacz bodźców był ustawiony prostopadle do powierzchni twarzy pacjenta, końcem dotykając jego nosa – w taki sposób, by bodźce były widoczne bez przeszkód. Pierwsza LED umieszczona była 14 mm od nosa osoby badanej. Dodatkowo mierzono odległość od LED do oczu. Badani proszeni byli o skupianie wzroku na LED, która aktualnie się świeciła, starając się utrzymać jej pojedynczy obraz. Procedura rozpoczęła się od trzypunktowej procedury kalibracyjnej. LED-y umieszczone na poprzecznym wyświetlaczu na pozycjach ($0, \pm 12^\circ$) zaświecane były na 3 sekundy. Bodźce były wyświetlane trzykrotnie. Pomiar konwergencji rozpoczynał się od zaświecenia najdalszej LED od oczu osoby badanej. Kolejne LED-y zaświecały się, przemieszczając się ruchem liniowym ze stałą szybkością 37,6 mm/s. Na najdalszych położeniach LED zatrzymywała się na czas 3,13 s i zmieniała kierunek ruchu w przeciwną stronę. Cykl składający się z konwergencji i dywergencji powtarzany był pięciokrotnie.

Przetwarzanie danych okulometrycznych

Pozycja horyzontalna gałek ocznych ustalana była na podstawie trzystopniowej kalibracji. Zmienne okulometryczne obliczano dla 20-centymetrowych segmentów (odcinek od 60 do 260 mm od powierzchni oczu) ruchu bodźca, dla każdego cyklu pomiaru. Każda zmienna obliczana była osobno dla konwergencji (gdy bodziec przybliżał się w kierunku oczu) i dywergencji (gdy bodziec oddalał się od oczu). Zmienne obliczano z wykorzystaniem własnego skryptu do oprogramowania okulometrycznego.

Sygnal ruchów wergencyjnych

Sygnal powolnych ruchów wergencyjnych obliczono jako różnicę między poziomą rotacją prawego i lewego oka, przepuszczoną przez filtr dolnoprzepustowy. Mruganie, sakady i szybkie ruchy wergencyjne były wykrywane automatycznie i usuwane z analizy zmiennych wergencji. Wyszczególniono następujące zmienne dla powolnych ruchów wergencyjnych:

ZPOSt – maksymalna amplituda konwergencji;

ZPOStv – maksymalna amplituda dywergencji;

ERRt – średni błąd pozycji konwergencji do celu;

ERRf – średni błąd pozycji dywergencji do celu;

GAINt – średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu;

GAINf – średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu;

GAINPt – średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości konwergencji do prędkości celu wynosił < 0);

GAINPf – średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości dywergencji do prędkości celu wynosił < 0);

VERDt – średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy konwergencyjne (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu > 0);

VERDf – średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy dywergencyjne (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu > 0);

VERCt – skumulowany czas prawidłowej konwergencji (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości konwergencji wymaganej przez ruch bodźca > 0);

VERCf – skumulowany czas prawidłowej dywergencji (średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości dywergencji wymaganej przez ruch bodźca > 0).

Sakady i szybkie ruchy wergencyjne

Szybkie ruchy wergencyjne i mrugnięcia były wykrywane na podstawie kryteriów punktu odcięcia ($15^\circ/s$) i prędkości szczytowej ($80^\circ/s$). Analizowane fragmenty sygnału okoruchowego sięgały od wartości podprogowych, o najmniejszej prędkości, do wartości przekraczających wartość prędkości szczytowej. Fragmenty te były dzielone pod względem amplitudy, czasu i sprzężenia między sygnałem lewego i prawego oka. Szybkie sprzężone ruchy monotoniczne uznano za sakady, a niesprzężone monotoniczne ruchy jako szybkie ruchy wergencyjne. Inne szybkie zmiany sygnału zostały uznane za artefakty (mrugnięcia). Sakady większe niż 10 stopni zostały odrzucone z analizy jako związane z dystraktorami, a nie zadaniem wodzenia wzrokowego. Poniższe parametry zostały obliczone dla szybkich sakad:

SACnAt – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji;

SACnAf – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji;

SACnCt – liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji;

SACnCf – liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji;

SACvAt – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji;

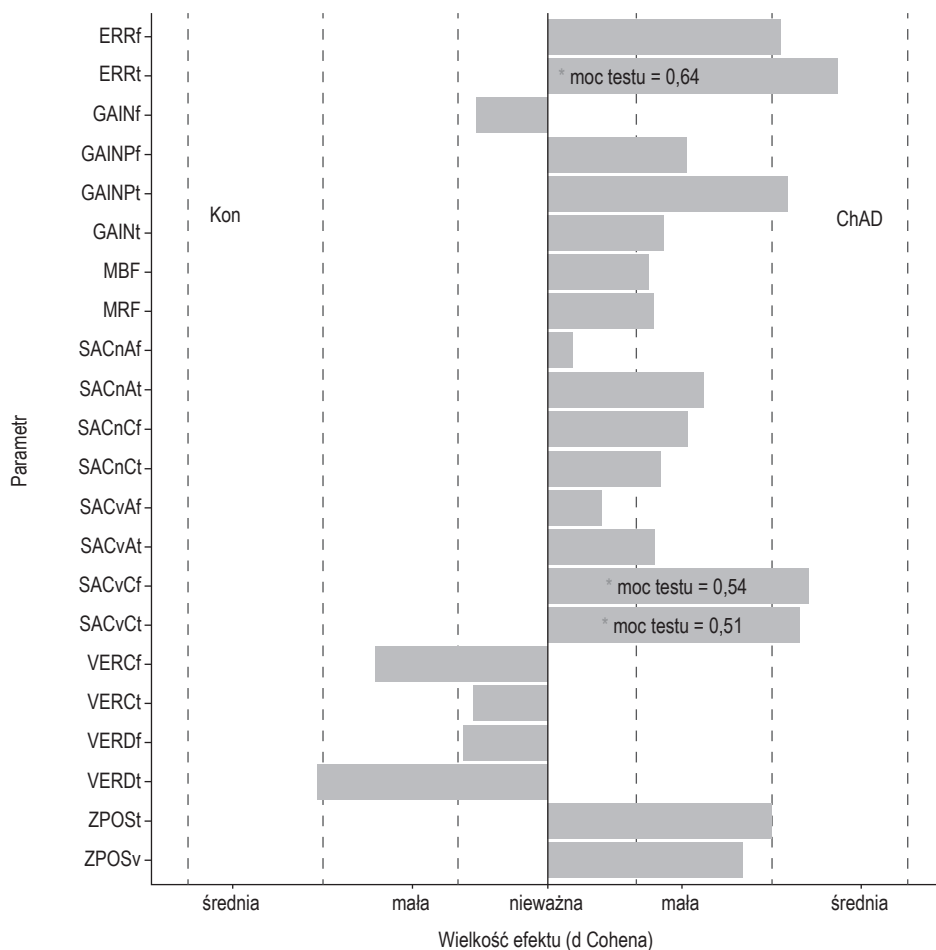
SACvAf – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji;

SACvCt – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji;

SACvCf – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji;

Analiza statystyczna

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania R [30]. Cechy demograficzne badanych grup porównano testami t Studenta lub Chi-kwadrat w zależności od analizowanych parametrów. Normalność i jednorodność wariancji zbadano, stosując testy Shapiro–Wilka i Levena. Istotność różnic między



Rysunek 2. Wyniki porównań zmiennych optometrycznych i okulometrycznych między grupą kontrolną (Kon) a pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD)

Kierunek słupków pokazuje różnicę w średnich. Słupki skierowane na lewo pokazują zmienne, które osiągnęły większą wartość w grupie Kon, a słupki skierowane na prawo pokazują wartości większe w grupie ChAD.

ERRt – średni błąd pozycji konwergencji do celu; ERRf – średni błąd pozycji dywergencji do celu; GAINt – średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu; GAINf – średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu; GAINPt – średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości konwergencji do prędkości celu wynosił < 0); GAINPf – średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości dywergencji do prędkości celu wynosił < 0); VERDt – średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy konwergencyjne (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu > 0); VERDf – średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy dywergencyjne (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu > 0); VERCt – skumulowany czas prawidłowej konwergencji (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości konwergencji wymaganej przez ruch bodźca > 0); VERCf – skumulowany czas

prawkłdowej dywergencji (średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości dywergencji wymaganej przez ruch bodźca > 0); SACnAt – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji; SACnAf – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji; SACnCt – liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji; SACnCf – liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji; SACvAt – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji; SACvAf – średnia amplituda wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji; SACvCt – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji; SACvCf – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji; ZPOSt – maksymalna amplituda konwergencji; ZPOsv – maksymalna amplituda dywergencji

grupami dla każdego z parametrów optometrycznych i okulometrycznych określono za pomocą testu *t* Studenta. Obliczono również moc testu *t* i wielkość efektu (współczynnik *d* Cohena).

Te same testy zostały wykorzystane do sprawdzenia, czy istnieją różnice między pacjentami z ChAD, którzy nie podjęli leczenia farmakologicznego, a pacjentami leczonymi litem, lamotryginą, kwasem walproinowym lub lekami przeciwdepresyjnymi. Dienne dawki leków przeciwpsychotycznych przeliczono na równoważniki olanzapiny według Leuchta i wsp. [31].

Analiza składowych głównych (PCA) została przeprowadzona na parametrach okulometrycznych, które cechowały się co najmniej średnią wielkością efektu (współczynnik *d* Cohena > 0,5) w porównaniach między grupami ChAD i kontrolną: ERRt, ERRf, GAINPt, SACvCt, SACvCf, VERDt, ZPOSt.

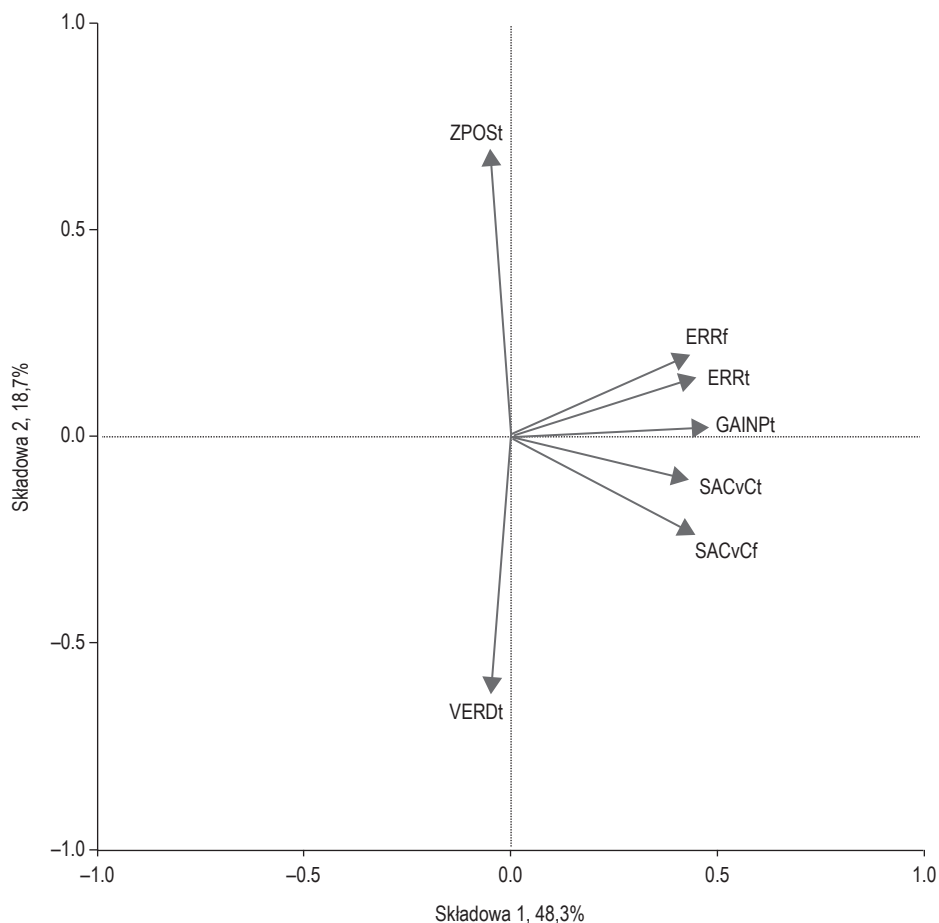
Różnice w komponentach PCA pomiędzy grupami analizowano za pomocą dwuczynnikowej ANOVA, z czynnikiem grupy (grupa kontrolna, grupa ChAD), czynnikiem płci i interakcjami między grupami a płcią. W wypadku nieistotnego efektu interakcji zanalizowano dwukierunkowy model ANOVA bez interakcji między grupą a płcią. Współczynniki korelacji *r* Pearsona zastosowano do oceny związku między równoważnikami dziennej dawki olanzapiny oraz parametrami okulometrycznymi.

Wyniki

Porównania między grupą kontrolną a ChAD, przeprowadzone na wszystkich pomiarach optometrycznych i okulometrycznych, przy co najmniej średniej wielkości efektu i mocy testu większej niż 0,5, ujawniły istotne różnice w trzech parametrach, takich jak: (1) średni błąd (różnica) pomiędzy konwergencją a konwergencją potrzebną do skupienia wzroku na bodźcu (test *t* studenta, $p < 0,05$; *d* Cohena = 0,65; moc = 0,63); (2) liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji ($p < 0,05$; *d* Cohena = 0,56; moc = 0,51); (3) liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji ($p < 0,05$; *d* Cohena = 0,58; moc = 0,54) (rys. 2).

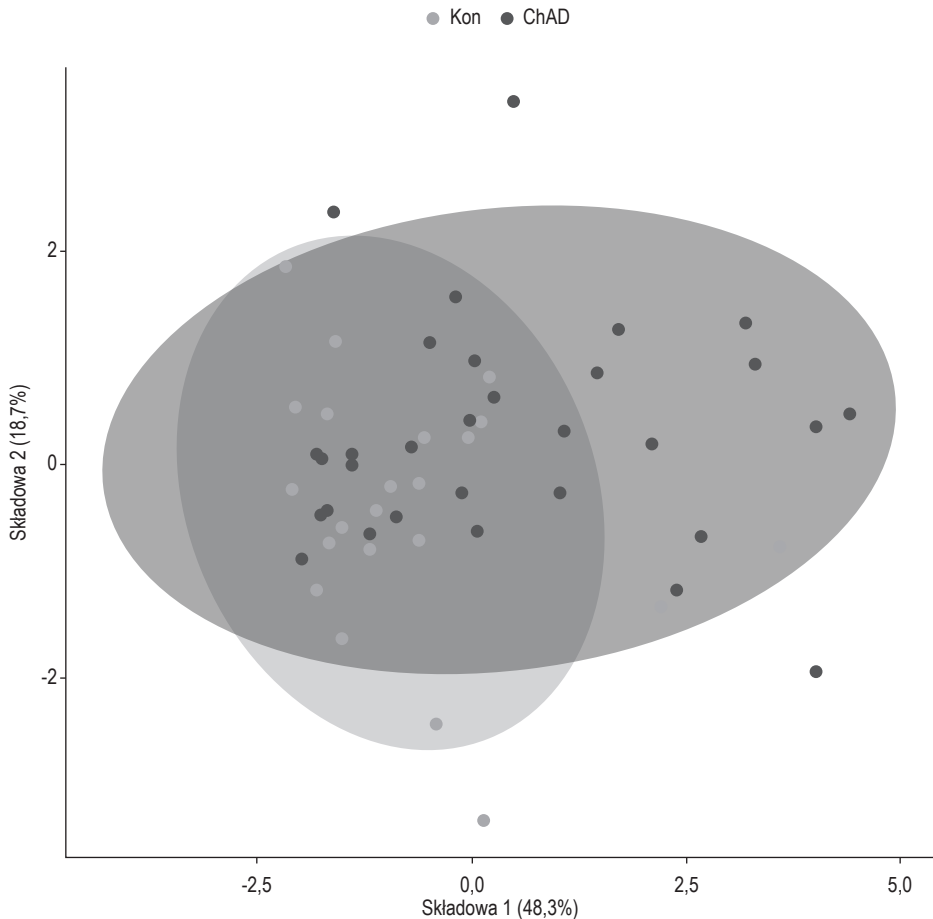
W celu lepszej wizualizacji różnic pomiędzy grupami ChAD i kontrolną wykonano analizę składowych głównych. Uwzględniono jedynie zmienne, dla których obliczona wielkość efektu była co najmniej średnia (rys. 2). Trzy pierwsze główne składowe uzyskane z PCA mają wartości własne większe od 1 i wyjaśniają odpowiednio 48,3, 18,7 oraz 15,2% zmienności danych (rys. 3 i 4). W przypadku dwóch pierwszych składowych stwierdzono istotne różnice między grupami (odpowiednio ($F(19,384) = 6,21$; $df = 1$;

$p=0,016$ i $F(6,085)=4,924$; $df=1$; $p=0,031$). Ze względu na nieistotny efekt interakcji między grupami i płcią zastosowano dwukierunkowe modele ANOVA bez interakcji. Czynniki płci był nieistotny w obu dwukierunkowych modelach ANOVA ($p > 0,05$).



Rysunek 3. Analiza składowych głównych: wykres ładunków czynnikowych pokazuje relacje między oryginalnymi parametrami a składową 1 i 2

ERRt – średni błąd pozycji konwergencji do celu; ERRf – średni błąd pozycji dywergencji do celu; GAINPt – średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmienił się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości konwergencji do prędkości celu wynosił < 0); GAINPf – średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmienił się w stosunku do ruchu wskaźnika (okresów, w których średni współczynnik prędkości dywergencji do prędkości celu wynosił < 0); ZPOSt – maksymalna amplituda konwergencji; VERDt – średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy konwergencyjne (średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu > 0); SACvCt – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji; SACvCf – liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji



Rysunek 4. Wykres punktowy dwóch pierwszych składowych analizy składowych głównych przeprowadzonej na wybranych zmiennych okulistycznych

Elipsy pokazują 95% przedział ufności dla każdej grupy

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

Kon – grupa kontrolna

Analiza korelacji wyników okulistycznych pacjentów z ChAD ujawniła, że ERRt jest istotnie pozytywnie skorelowany z GAINt ($r = 0,46$; $p = 0,001$) i SACvCt ($r = 0,5$; $p = 0,005$).

Wyniki analizy korelacji pomiędzy czasem trwania choroby u pacjentów z ChAD a zmiennymi okulistycznymi i optometrycznymi przedstawiono w tabeli 2. Czas trwania choroby był istotnie pozytywnie skorelowany z GAINt, GAINPt, GAINPf oraz SACvCf.

ZPOSt był istotnie skorelowany tylko z ZPOSv ($r = 0,93$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnego związku między dawką dzienną ekwiwalentu olanzapiny a jakimkolwiek

wiek parametrem optometrycznym lub okulometrycznym. Porównanie ocenianych parametrów między pacjentami z ChAD leczonymi i niepoddawany mi leczeniu litem, lamotryginą, kwasem walproinowym lub lekiem przeciwdepresyjnym nie wykazało statystycznie istotnych różnic.

Tabela 2. **Korelacje pomiędzy długością trwania choroby i ekwiwalentem dziennej dawki olanzapiny [mg/d] ze zmiennymi optometrycznymi i okulometrycznymi**

	Czas trwania choroby [lata]	Ekwiwalent dziennej dawki olanzapiny [mg/d]
	Współczynnik korelacji	
Badania optometryczne		
Średnia odległość zerwania fuzji [cm]	-0,16	-0,09
Średnia odległość odtwarzania fuzji [cm]	-0,18	-0,13
Badanie okulometryczne		
Średni błąd pozycji konwergencji do celu – ERRt [deg]	0,29	-0,06
Średni błąd pozycji dywergencji do celu – ERRf [deg]	0,16	-0,04
Średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu – GAINt [-]	0,53**	-0,08
Średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu – GAINf [-]	0,11	-0,02
Średni stosunek prędkości konwergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika – GAINPt [-]	0,52**	-0,03
Średni stosunek prędkości dywergencji do prędkości celu z wykluczeniem okresów, w których ruch oka nie zmieniał się w stosunku do ruchu wskaźnika – GAINPf [-]	0,5**	-0,11
Średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji – SACnAt [deg]	0,05	-0,16
Liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji – SACnCt [-]	0,26	-0,18
Średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji – SACnAf [deg]	0,12	-0,23
Liczba wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas dywergencji – SACnCf [-]	0,21	-0,15
Średnia amplituda wtrąceń sakadycznych niewergencyjnych podczas konwergencji – SACvAt [deg]	0,2	0,1

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas konwergencji – SACvCt [-]	0,37*	-0,03
Średnia amplituda wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji – SACvAf [deg]	0,26	-0,23
Liczba wtrąceń sakadycznych wergencyjnych podczas dywergencji – SACvCf [-]	0,63***	-0,08
Średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy konwergencyjne – VERDt [mm]	0,13	0,2
Średnia odległość od oka, dla której występowały ruchy dywergencyjne – VERDf [mm]	0,12	0,2
Skumulowany czas prawidłowej konwergencji – VERCt [ms]	-0,25	-0,07
Skumulowany czas prawidłowej dywergencji – VERCf [ms]	0,01	0,06
Maksymalna amplituda konwergencji – ZPOST [deg]	-0,16	-0,24
Maksymalna amplituda dywergencji – ZPOSv [deg]	-0,15	-0,29

Gwiazdki oznaczają następujące poziomy istotności statystycznej korelacji: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Omówienie wyników

W opisywanym badaniu po raz pierwszy wykonano optometryczną i okulometryczną ocenę ruchów wergencyjnych gałek ocznych u pacjentów z ChAD. Zastosowanie obiektywnego pomiaru ruchu oka w podczerwieni ujawniło zaburzenia ruchów zbieżnych gałek ocznych różnicujących pacjentów z ChAD od grupy kontrolnej. Pacjenci prezentowali m.in. zwiększony średni błąd (różnicę) pomiędzy konwergencją oczu a konwergencją potrzebną do utrzymania obuocznej fiksacji na celu, a także zwiększoną liczbę wtrąceń sakadycznych podczas konwergencji i dywergencji.

W badaniu optometrycznym pacjenci z ChAD nie wykazywali istotnych różnic w punktach zerwania i odtworzenia fuzji. Wyniki te nawiązują do naszej wcześniejszej pracy [32], wskazującej na częstsze występowanie oddalonego punktu bliskiego konwergencji u pacjentów ze schizofrenią niż u pacjentów z ChAD i osób zdrowych oraz na brak istotnych różnic między grupą kontrolną i ChAD.

Analiza składowych głównych pozwoliła na prostą wizualizację różnic między grupami badanych osób oraz zależności między wykorzystanymi w analizie parametrami. Dla dwóch pierwszych składowych stwierdziliśmy istnienie statystycznie istotnych różnic między grupą kontrolną a grupą pacjentów z ChAD. Pierwsza składowa była dodatnio skorelowana z parametrami opisującymi wydajność śledzenia gałek ocznych (ERRf, ERRt, GAINPt) i wtrącenia sakadyczne (SACvCt i SACvCf); druga była dodatnio skorelowana z maksymalną amplitudą konwergencji (ZPOST) i ujemnie z parametrem opisującym średnią odległość celu od oka, dla której występowała konwergencja (VERDt).

Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że pacjentów z ChAD cechuje niewydolność śledzenia nadążnego podczas wergencji związana z większą liczbą wtrąceń sakadycznych. Można zaobserwować pewne podobieństwa między tymi deficytami a opisywanymi w ChAD zaburzeniami SPEM w płaszczyźnie poziomej. Carvalho i wsp. [10] stwierdzili, że pacjenci z ChAD wykazują zmniejszony współczynnik prędkości ruchów gałek ocznych do prędkości celu i zwiększoną liczbę sakad nadganiających podczas SPEM. W naszym badaniu wykazaliśmy, że liczba wtrąceń sakadycznych jest skorelowana z ERRt, a także z GAINPt i GAINPf. W związku z tym uważamy, że większa liczba wtrąceń sakadycznych podczas wergencji obserwowana w naszym badaniu jest zjawiskiem odpowiadającym opisywanej zwiększonej liczbie sakad nadganiających podczas śledzenia bodźców w płaszczyźnie czołowej. Ponieważ sakady nadganiające służą kompensowaniu zaburzeń SPEM [19], zjawiska te są ze sobą powiązane, co może być powodem ich podobnego wpływu na pierwszą składową główną. Zaobserwowane różnice w poszczególnych składowych pomiędzy grupą pacjentów a kontrolną wskazują, że zaburzenia SPEM w ChAD nie są specyficzne dla obserwacji bodźców poruszających się w płaszczyźnie horyzontalnej, ale występują również podczas śledzenia bodźców w płaszczyźnie czołowej.

Konieczne jest zastosowanie badań neuroobrazowych do oceny, które struktury mózgu związane są z zaburzeniami ruchów wergencyjnych gałek ocznych w ChAD. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na możliwy udział robaka mózdzku w tym procesie. Pokazano, że struktura ta bierze udział w ruchach zbieżnych gałek ocznych [14, 15, 33, 34] oraz wykazuje zaburzoną aktywność podczas SPEM u pacjentów z ChAD [17]. Przyszłe badania powinny ocenić związek między deficytami SPEM podczas ruchów wergencyjnych w ChAD a strukturalnymi i funkcjonalnymi zaburzeniami obszarów mózgu odpowiedzialnych za ruchy zbieżne gałek ocznych: FEF, PPC i robaka mózdzku [14, 15].

W odniesieniu do wszystkich zaobserwowanych różnic w ruchach gałek ocznych pomiędzy pacjentami z ChAD a zdrowymi uczestnikami należy zaznaczyć, że badani pacjenci byli pod wpływem psychofarmakoterapii, otrzymując atypowe leki przeciwpsychotyczne, stabilizatory nastroju i/lub leki przeciwdepresyjne. Zgodnie z naszą wiedzą obecnie nie ma żadnych dostępnych badań oceniających wpływ wspomnianych leków na ruchy wergencyjne gałek ocznych w ChAD. W wypadku pacjentów ze schizofrenią Bolding i wsp. [19] nie stwierdzili różnic w ruchach konwergencyjnych pomiędzy pacjentami przyjmującymi leki przeciwdepresyjne lub antycholinergiczne a pacjentami, u których nie stosowano tych leków. Flechtner i wsp. [35] nie wykazali wpływu leków przeciwpsychotycznych na wyniki SPEM u pacjentów z depresją. U chorych na schizofrenię długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych wiązało się z pogorszeniem współczynnika opóźnienia SPEM [36, 37]. Nie można zatem wykluczyć możliwego wpływu leków na ruchy wergencyjne gałek ocznych. W naszym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności między dawkami dobowymi ekwiwalentów olanzapiny a jakimkolwiek ocenianym parametrem okulometrycznym czy optometrycznym. Przypuszczamy, że wybrane w naszym badaniu atypowe neuroleptyki mogą mieć minimalny wpływ na sprawność okulomotoryczną pacjenta. Ze względu na potencjalny wpływ litu na SPEM [10] porównaliśmy wyniki osób z ChAD

zażywających lit z grupą pacjentów nieprzyjmujących tego leku. Nie znaleźliśmy żadnej różnicy między tymi dwiema grupami w żadnej z ocenianych w badaniu zmiennych. W niektórych pracach wykazywano wpływ leków przeciwdepresyjnych na sprawność okulomotoryczną [38, 39], podczas gdy inne wykazywały brak wpływu tego leczenia na czasy reakcji lub współczynniki błędu ruchów gałek ocznych w depresji [10, 35, 40]. W naszym badaniu nie wykazaliśmy istotnych różnic między pacjentami z ChAD przyjmującymi leki przeciwdepresyjne a tymi, którzy ich nie stosowali. Nie znaleźliśmy również żadnych różnic między pacjentami z ChAD z włączoną lamotryginą lub kwasem walproinowym a pacjentami, którym nie podawano leków. Potrzebne są jednak dodatkowe badania w celu oceny wpływu psychofarmakoterapii na ruchy wergencyjne gałek ocznych i widzenie obuoczne.

Nasza analiza wykazała pozytywne korelacje pomiędzy czasem trwania choroby a zaburzeniami ruchów zbieżnych gałek ocznych (GAINt, GAINPt, GAINPf, SACvCt, SACvCf). Jednym z możliwych wyjaśnień otrzymanych wyników jest to, że owe deficyty są związane z progresją choroby. Rosnąca liczba wyników badań wykazała, że u pacjentów z ChAD dochodzi do postępujących zaburzeń struktury mózgu, tj. powiększenia komór bocznych i utraty istoty szarej. Zaobserwowano, że pacjenci z ChAD cechują się postępującym spadkiem gęstości istoty szarej mózdzku [41]. Brambilla i wsp. [42] wykazali odwrotną korelację pomiędzy objętością robaka mózdzku a liczbą epizodów ChAD. Wyniki badań longitudinalnych ujawniają, że u pacjentów obserwuje się zmniejszenie masy istoty białej płata ciemieniowego [16]. Obie wspomniane struktury, które ulegają częściowemu zanikowi wraz z postępem choroby, wiążą się z ruchami wergencyjnymi gałek ocznych.

Drugim możliwym wyjaśnieniem jest efekt przewlekłego leczenia. Hutton i wsp. pokazali, że krótkotrwałe leczenie przeciwpsychotyczne nie ma wpływu na współczynnik opóźnienia SPEM, natomiast leczenie przewlekłe wiąże się z istotnym pogorszeniem tego współczynnika w grupie pacjentów ze schizofrenią. Jednakże inne parametry okulometryczne, tj. sakady nadganiające, okazują się bardziej związane z długością trwania choroby niż z jej leczeniem. Konieczne są dalsze badania w celu oceny wpływu progresji choroby oraz jej leczenia na ruchy wergencyjne w ChAD.

Zdajemy sobie sprawę z ograniczeń naszego badania, takich jak stosunkowo niewielka liczba osób badanych, prowadzenie badania o różnych porach dnia (między godziną 8.00 a 20.00) oraz brak grupy pacjentów niepoddanej farmakoterapii. Mocną stroną naszego badania jest natomiast przeprowadzenie badania optometrycznego, które pozwoliło nam ocenić ruchy wergencyjne gałek ocznych w grupie uczestników bez zaburzeń wzrokowych i zaburzeń optometrycznych, które mogłyby znacząco wpłynąć na nasze wyniki. Konwersja dawek atypowych leków przeciwpsychotycznych do ekwiwalentów olanzapiny umożliwiła częściową ocenę wpływu leczenia na ruchy wergencyjne.

Wnioski

W naszym badaniu porównaliśmy wyniki badań optometrycznych ruchów zbieżnych gałek ocznych z okulometrycznym pomiarem SPEM podczas wergencji w grupie

pacjentów z ChAD i w grupie kontrolnej. Podczas gdy w badaniu optometrycznym pacjenci nie różnili się od grupy kontrolnej, to zastosowanie okulometrii ujawniło istotne zaburzenia ruchów wergencyjnych pod postacią: zwiększonego średniego błędu (różnicy) pomiędzy konwergencją a konwergencją oczu potrzebną do skupienia wzroku na celu, a także zwiększoną liczbą wtrąceń sakadycznych podczas konwergencyjnego i dywergencyjnego śledzenia celu. Zastosowanie analizy wieloczynnikowej ujawniło obecność składowych różnicujących pacjentów z ChAD od grupy kontrolnej, wskazując na zakłócony proces śledzenia bodźca i zwiększoną liczbę wtrąceń sakadycznych podczas wergencji w grupie pacjentów.

Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane z grantu naukowego, przyznanego w latach 2015–2019 w ramach projektu będącego częścią „Diamentowego Grantu” (0112/DIA/2015/44) sponsorowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego Rzeczypospolitej Polskiej.

Piśmiennictwo

1. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings*. Mol. Psychiatry 2005; 10(1): 105–116.
2. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD i wsp. *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model*. Bipolar Disord. 2012; 14(4): 313–325.
3. Wilczyńska K, Simonienko K, Konarzewska B, Szajda SD, Waszkiewicz N. *Morphological changes of the brain in mood disorders*. Psychiatr. Pol. 2018; 52(5): 797–805.
4. Tsitsipa E, Fountoulakis KN. *The neurocognitive functioning in bipolar disorder: A systematic review of data*. Ann. Gen. Psychiatry 2015; 14(1): 1–29.
5. Henin A, Micco JA, Wozniak J, Briesch JM, Narayan AJ, Hirshfeld-Becker DR i wsp. *Neurocognitive functioning in bipolar disorder*. Clin. Psychol. Pract. 2009; 16(2): 231–250.
6. Chrobak AA, Jeziorko S, Tereszko A, Janeczko W, Arciszewska A, Siuda-Krzywicka K i wsp. *Mental rotation task in bipolar disorder*. Psychiatr. Pol. 2018; 52(5): 807–817.
7. Dimitri-Valente G, Rigucci S, Manfredi G, Girardi P, Ferracuti S. *Neurological soft signs: significato e rilevanza nel corsodella patologia psichiatrica. Uno screening obiettivo veloce per psicosi?* Riv. Psichiatr. 2012; 47(6): 465–478.
8. Buchanan RW, Heinrichs DW. *The Neurological Evaluation Scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia*. Psychiatry. Res. 1989; 27(3): 335–350.
9. Chrobak AA, Siwek GP, Siuda-Krzywicka K, Arciszewska A, Starowicz-Filip A, Siwek M i wsp. *Neurological and Cerebellar Soft Signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients*. Prog. Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry 2015; 64: 96–101.
10. Carvalho N, Laurent E, Noiret N, Chopard G, Haffen E, Bennabi D i wsp. *Eye movement in unipolar and bipolar depression: A systematic review of the literature*. Front. Psychol. 2015; 6: 1–19.
11. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara J i wsp. *Neural control of vergence movements*. W: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara J i wsp. red. *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001. S. 466.
12. Frey J, Ringach DL. *Binocular eye movements evoked by self-induced motion parallax*. J. Neurosci. 2011; 31(47): 17069–17073.

13. Leigh RJ, Zee DS. *Vergence eye movements*. W: Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*, 5th ed. Oxford–New York: Oxford University Press; 2015. s. 520–568.
14. Alvarez TL, Alkan Y, Gohel S, Douglas Ward B, Biswal BB. *Functional anatomy of predictive vergence and saccade eye movements in humans: A functional MRI investigation*. *Vision Res.* 2010; 50(21): 2163–2175.
15. Alvarez TL, Jaswal R, Gohel S, Biswal BB. *Functional activity within the frontal eye fields, posterior parietal cortex, and cerebellar vermis significantly correlates to symmetrical vergence peak velocity: An ROI-based, fMRI study of vergence training*. *Front. Integr. Neurosci.* 2014; 8: 50.
16. Ferro A, Bonivento C, Delvecchio G, Bellani M, Perlini C, Dusi N i wsp. *Longitudinal investigation of the parietal lobe anatomy in bipolar disorder and its association with general functioning*. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 2017; 267: 22–31.
17. Martin LF, Olincy A, Ross RG, Du YP, Singel D, Shatti S i wsp. *Cerebellar hyperactivity during smooth pursuit eye movements in bipolar disorder*. *J. Psychiatr Res.* 2011; 45(5): 670–677.
18. Chrobak AA, Siuda K, Tereszko A, Siwek M, Dudek D. *Zaburzenia psychiczne a struktura i funkcje mózdku – przegląd najnowszych badań*. *Psychiatria* 2014; 11(1): 1–8.
19. Bolding MS, Lahti AC, White D, Moore C, Gurler D, Gawne TJ i wsp. *Vergence eye movements in patients with schizophrenia*. *Vision Res.* 2014; 102: 64–70.
20. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. *Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia – bipolar disorder boundary*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(6): 897–921.
21. Ivleva EI, Moates AF, Hamm JP, Bernstein IH, O’Neill HB, Cole D i wsp. *Smooth pursuit eye movement, prepulse inhibition, and auditory paired stimuli processing endophenotypes across the schizophrenia-bipolar disorder psychosis dimension*. *Schizophr. Bull.* 2014; 40(3): 642–652.
22. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. *Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder – A systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature*. *NPJ Schizophr.* 2017; 3(1): 15.
23. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’*. *Bipolar Disord.* 2018; 20(4): 391–392.
24. Benjamin WJ. *Borish’s clinical refraction*. St Louis, Mo: Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2006. S. 1694.
25. Maples WC, Hoenes R. *Near point of convergence norms measured in elementary school children*. *Optom. Vis. Sci.* 2007; 84(3): 224–228.
26. Ostadimoghaddam H, Hashemi H, Nabovati P, Yekta A, Khabazkhoob M. *The distribution of near point of convergence and its association with age, gender and refractive error: A population-based study*. *Clin. Exp. Optom.* 2017; 100(3): 255–259.
27. Scheiman M, Gallaway M, Frantz KA, Peters RJ, Hatch S, Cuff M i wsp. *Nearpoint of convergence: Test procedure, target selection, and normative data*. *Optom. Vis. Sci.* 2003; 80(3): 214–225.
28. Ober J. *Infra-red reflection technique*. W: Ygge J, Lennerstrand G. red. *Eye movements in reading*. Oxford, UK–Tarrytown, NY, USA: Pergamon Press; 1994. S. 9–21.
29. Eggert T. *Eye movement recordings: Methods*. W: Straube A, Büttner U. red. *Neuro-ophthalmology: Neuronal control of eye movements*. Basel–New York: Karger Medical and Scientific Publishers; 2007. S. 15–34.
30. RCoreTeam. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.

31. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A i wsp. *Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method*. Schizophr. Bull. 2015; 41(6): 1397–1402.
32. Chrobak AA, Siuda K, Biela M, Arciszewska A, Siwek M, Pilecki MW i wsp. *Convergence insufficiency with unilateral exophoria at near in schizophrenia and bipolar disorder – a preliminary study*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(6): 1143–1154.
33. Alkan Y, Biswal B, Han SJ, Alvarez TL. *Cortical location of saccadic and vergence oculomotor learning revealed using fMRI*. EngineeringNjitEdu.: 7–8.
34. Alkan Y, Biswal BB, Taylor PA, Alvarez TL. *Segregation of frontoparietal and cerebellar components within saccade and vergence networks using hierarchical independent component analysis of fMRI*. Vis. Neurosci. 2011; 28(3): 247–261.
35. Flechtner K-M, Steinacher B, Sauer R, Mackert A. *Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2002; 252(2): 49–53.
36. Hutton S, Crawford T, Gibbins H, Cuthbert I, Barnes T, Kennard C i wsp. *Short and long term effects of antipsychotic medication on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl). 2001; 157(3): 284–291.
37. Lencer R, Sprenger A, Harris MSH, Reilly JL, Keshavan MS, Sweeney JA. *Effects of second-generation antipsychotic medication on smooth pursuit performance in antipsychotic-naïve schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2008; 65(10): 1146–1154.
38. Green JF, King DJ, Trimble KM. *Antisaccade and smooth pursuit eye movements in healthy subjects receiving sertraline and lorazepam*. J. Psychopharmacol. 2000; 14(1): 30–36.
39. Morrens M, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GSF, Sabbe BGC. *Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(1): 15–21.
40. Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM. *Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder*. J. Abnorm. Psychol. 1997; 106(3): 468–472.
41. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC i wsp. *Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2007; 62(8): 894–900.
42. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ i wsp. *MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients*. J. Psychiatr. Res. 2001; 35(6): 313–322.

Adres: Adrian Andrzej Chrobak
Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A
e-mail: adrian.andrzej.chrobak@gmail.com

Otrzymano: 17.02.2019

Zrecenzowano: 24.02.2019

Otrzymano po poprawie: 3.03.2019

Przyjęto do druku: 3.03.2019