

Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Cognitive dysfunctions in bipolar disorders

Agnieszka Kałwa

Oddział Kliniczny Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN w Warszawie
Kierownik: dr n. med. B. Habrat

Summary

The aim of this article is to present the current state of knowledge in the field of cognitive dysfunctions in bipolar disorders (BD). These dysfunctions are considered to be a result of brain activation disorders and occur in such domains as attention, psychomotor speed, visuospatial abilities, different aspects of executive functions (e.g. cognitive flexibility, reaction inhibition), decision making, memory and learning, emotion processing. The picture of cognitive dysfunctions is different in states of mania and depression. Cognitive dysfunctions are present not only in different phases of the disease but also during the remission period, alike in schizophrenia. However, its intensity is smaller comparing to dysfunctions in schizophrenia. Until now, there is no profile of cognitive dysfunctions specific to all BD patients. This article also indicates that there are many different factors which can influence cognitive dysfunctions in BD, e.g. clinical picture (different age of onset, presence of psychotic symptoms), comorbidity of other diseases and influence of pharmacological treatment.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, funkcje poznawcze

Key words: bipolar disorders, cognitive functions

Wstęp

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie badaczy skupia choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD). Jest to choroba przewlekła; roczny koszt jej leczenia w samej Wielkiej Brytanii wynosił do niedawna 2 biliony funtów, a w Stanach Zjednoczonych – 45 bilionów dolarów [1]. Osoby z rozpoznaniem ChAD są uważane powszechnie za twórcze, kreatywne, wykazują często wyjątkowe talenty w dziedzinach artystycznych, naukowych czy biznesowych. Z drugiej strony, zwłaszcza podczas ostrych epizodów choroby – okresów manii i depresji – trudno jest im efektywnie funkcjonować w codziennym życiu, rozwiązywać problemy. Mają też wyraźne trudności z adaptacją psychospołeczną. Ostatnio coraz częściej wskazuje się na to,

że jedną z przyczyn ich gorszego funkcjonowania są specyficzne zaburzenia funkcji poznawczych, dlatego też prace dotyczące tych zaburzeń w ChAD są dość ważnym elementem badań nad tą chorobą. Jak wykazały badania z ostatnich kilkunastu lat, zaburzenia funkcji poznawczych występują we wszystkich fazach ChAD. Obejmują takie funkcje psychiczne, jak uwaga, szybkość psychomotoryczna, funkcje wzrokowo-przestrzenne, pamięć operacyjna, różne aspekty funkcji wykonawczych (np. elastyczność poznawcza, procesy hamowania reakcji, procesy podejmowania decyzji), pamięć i uczenie się, a także funkcje związane z przetwarzaniem emocji. Są one ściśle związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem mózgu, w szczególności z różnym stanem aktywacji poszczególnych jego obszarów oraz układów neuroprzekaźnikowych. Poszerzanie wiedzy na ten temat może mieć ogromne znaczenie dla poszukiwania najbardziej optymalnych rozwiązań terapeutycznych.

Zaburzenia funkcji poznawczych w ChAD w okresie depresji i manii

Depresja

Większość badań funkcji poznawczych w ChAD dotyczy okresu depresji. W pracach, które powstały w latach 90., porównywano osoby z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) i z diagnozą ChAD, badane podczas epizodu depresji. Stwierdzono, że u chorych z obu grup występują podobnego stopnia zaburzenia w zakresie spowolnienia psychomotorycznego [2], uwagi (zwłaszcza czujności) oraz szybkości reakcji i funkcji wzrokowo-przestrzennych [3]. W badaniu polskim [4] wykazano, że w okresie nasilonych objawów depresji osoby z ChAD charakteryzują się znacznie większymi deficytami w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (ocenywanych za pomocą WCST, TMT i testu Stroopa), w porównaniu z osobami z rozpoznaniem ChAJ. Pacjenci z ChAD uzyskali wyniki znacznie gorsze, zwłaszcza w WCST, w którym obserwowano zwiększenie się błędów perseweracyjnych i mniejszą liczbę poprawnie ułożonych kategorii w porównaniu z badanymi z chorobą afektywną jednobiegunową. Świadczy to o obniżonej, w stosunku do osób z ChAJ, elastyczności poznawczej oraz gorszej efektywności myślenia. Nasilone w depresji dysfunkcje „czołowe” wiążą się z występującym w tym okresie zjawiskiem hipofrontalności stwierdzanej w badaniach neuroobrazowych [5].

Mania

Nieco inny profil zaburzeń niż w depresji stwierdzano u chorych w epizodzie manii. Clark i wsp. [6] opisywali deficyty w zakresie pamięci werbalnej oraz podtrzymywania uwagi u chorych w ostrej manii. W fazie tej stwierdza się również zaburzenia – związane z czynnością kory przedczołowej – w zakresie przerzutności uwagi oraz niektórych aspektów funkcji wykonawczych: hamowania reakcji, planowania, rozwiązywania problemów. W przeprowadzonym przez Altshuler i wsp. [7] badaniu obserwowano znaczne zaburzenia hamowania reakcji (jeden z aspektów funkcji wykonawczych) w teście go-no-go u pacjentów w manii, w porównaniu z osobami zdrowymi. Osoby badane rozwiązywały test w trakcie badania za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Wykazano u nich zmniejszoną aktywność kory czołowo-oczołowej

(zwłaszcza prawego płata czołowego). Stwierdzono także pozytywną korelację pomiędzy długością fazy manii a nasileniem tych zmian.

U osób w manii obecne są zaburzenia związane z ryzykownym stylem podejmowania decyzji (w przeciwieństwie do osób w fazie depresji, u których występują problemy z jej podjęciem). Mają one tendencję do nasilania się wraz z zaostrzeniem epizodu manii [8]. Chorzy mają dużą łatwość w podejmowaniu decyzji, nawet jeśli nie są one słuszne z adaptacyjnego punktu widzenia, co prawdopodobnie wiąże się z nadmierną koncentracją na antycypowaniu wynikających z nich korzyści i pozytywnych skutków, i jednocześnie niedocenianiem informacji mogących wskazywać na ich niekorzystne efekty. Wykazano, że u pacjentów z ChAD w okresie manii występuje większa aktywacja orbitofrontalnej kory przedczołowej w oczekiwaniu na nagrodę i wyraźnie mniejsza w przypadku antycypacji potencjalnych strat. Można więc podejrzewać, że zmienna aktywność tego obszaru mózgu wpływa na tworzenie się specyficznego dezadaptacyjnego wzorca myślenia nakierowanego na szybkie uzyskanie nagrody [9]. Okazuje się, że wzorzec ten ulega zmianie po ustąpieniu objawów manii i normalizacji aktywacji kory orbitofrontalnej mózgu [10].

Zaburzenia funkcji poznawczych w okresie remisji

Początkowo uważano, że funkcje poznawcze znacznie osłabiają się podczas epizodu choroby, natomiast po efektywnym leczeniu wracają do normy. Wyniki aktualnych badań wskazują na to, że zaburzenia funkcji poznawczych u osób z ChAD są bardziej typową dla choroby cechą niż stanem. Wprawdzie zmieniają swój obraz podczas epizodów depresji i manii, ale stanowią stały wzorzec choroby. Podstawowym argumentem podtrzymującym tę tezę są opisywane badania osób w stanie remisji. Robinson i wsp. [11] przeprowadzili metaanalizę dotyczącą badań funkcji poznawczych u pacjentów z ChAD w remisji, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych. W większości badań wykazano u osób chorych znacznie gorszą sprawność funkcji wykonawczych i werbalnego uczenia się. Mniej znaczące różnice dotyczyły pamięci werbalnej, przerzutności uwagi i szybkości psychomotorycznej. Najmniej opisywanych przez autorów badań wykazało różnice między zdrowymi a chorymi w zakresie fluencji słownej literowej, pamięci bezpośredniej oraz podtrzymywania uwagi.

Hsiao i wsp. [12] stwierdzili u osób z I typem choroby (ostre manie) większe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w porównaniu z osobami z typem II (hipomanie) oraz grupą kontrolną zdrowych. Najbardziej istotne różnice dotyczyły funkcji wykonawczych, pamięci werbalnej i szybkości psychomotorycznej. Z kolei Balanza-Martinez i wsp. [13] stwierdzili, że u osób z ChAD typu pierwszego zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych mają charakter bardziej utrwalony niż u osób z ChAD typu drugiego.

Dysfunkcje poznawcze a przebieg i obraz kliniczny choroby

Dysfunkcje poznawcze a czas trwania choroby

Niewiele badań u osób z ChAD wykonano w pierwszym epizodzie choroby, z reguły bowiem prawidłowe rozpoznanie stawia się późno, czasami nawet po kilku latach od wystąpienia pierwszych epizodów depresji, która jest częstszym powodem rozpoczęcia

leczenia niż okres hipomanii (który chorzy początkowo spostrzegają jako dobrą formę psychiczną). Większość badaczy jest jednak zgodna, że w okresie pierwszego epizodu u chorych z ChAD nie występują globalne zaburzenia poznawcze, które mogłyby wyrażać się ogólnie gorszym funkcjonowaniem intelektualnym, tak jak ma to miejsce w schizofrenii [14]. U osób chorujących dłużej dysfunkcje poznawcze mogą nasilać się w okresie wystąpienia objawów depresyjnych, a w przypadku głębokiej depresji nawet osiągać poziom podobny jak u chorych na schizofrenię [15]. Ogólnie jednak sprawność funkcji poznawczych w ChAD jest lepsza niż w schizofrenii [16].

Obraz kliniczny choroby a dysfunkcje poznawcze

Istotnym czynnikiem klinicznym różnicującym chorych z ChAD pod względem sprawności funkcji poznawczych jest obecność objawów psychotycznych. Z dotychczasowych badań wynika, że osoby, u których kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia psychotyczne, mają gorszą selektywność uwagi, gorszą sprawność funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [17] w porównaniu z chorymi, u których takie objawy nie występowały. Bora i wsp. [18] stwierdzili, że cechą istotnie różnicującą osoby z psychozą i bez niej jest elastyczność poznawcza (większe zaburzenia stwierdzono u osób, u których pojawiły się objawy psychotyczne), uważana także za jeden z endofenotypowych markerów schizofrenii. Część autorów z kolei nie znalazła istotnych różnic w funkcjonowaniu poznawczym pomiędzy osobami z psychozą i bez jej objawów [19].

Kolejnym istotnym problemem jest współwystępowanie innych chorób, które mogą mieć wpływ na nasilenie zaburzeń kognitywnych [20]. Takim czynnikiem jest uzależnienie od substancji psychoaktywnych, zwłaszcza od alkoholu, które dotyczy wielu chorych z rozpoznaniem ChAD. Oprócz uzależnień, na zaburzenia funkcji poznawczych w ChAD wpływa także współwystępowanie chorób somatycznych (np. cukrzyca) oraz zaburzeń psychicznych (np. zaburzenia osi II).

Warto zauważyć, że prace dotyczące etiologii zaburzeń funkcji poznawczych w ChAD wskazują coraz częściej na znaczący wpływ środowiskowych czynników ryzyka. Spośród nich wymienia się czynniki biologiczne, m.in. urazy okołoporodowe, infekcje (m.in. wirus HSV1) oraz czynniki środowiskowe. Ostatnio rośnie także zainteresowanie wpływem doświadczonej w dzieciństwie traumy na późniejsze kształtowanie się funkcji poznawczych [21].

Neurobiologiczne uwarunkowania dysfunkcji poznawczych w ChAD

Jak wyżej wspomniano, zaburzenia kognitywne są rezultatem nieprawidłowej aktywności mózgu. U osób z ChAD stwierdza się zmniejszenie objętości istoty szarej, zwłaszcza w obrębie przedniego zakrętu obręczy i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Ostatnio wykazano, że zmiany u osób z ChAD występują również w istocie białej. Mahon i wsp. [22] w badaniach przeprowadzonych metodą trakto grafii (obrazowanie dyfuzyjne DTI) stwierdzili zaburzenia integralności włókien istoty białej dotyczące różnych połączeń pomiędzy korą przedczołową a strukturami

podkorowymi zaangażowanymi w mechanizm powstawania i regulacji emocji. Uważają jednak, że zmiany te nie mają charakteru neurorozwojowego, ich charakter jest raczej neurodegeneracyjny.

Prezentowana na 65. Światowym Kongresie Towarzystwa Psychiatrii Biologicznej metaanaliza Houenou i wsp. [23] objęła 28 badań metodą rezonansu magnetycznego (w tym 13 – funkcjonalnego, i 15 – strukturalnego) porównujących osoby z ChAD z grupą kontrolną zdrowych. W większości badań metodą strukturalnego MRI stwierdzano zmniejszenie się objętości istoty białej w strukturach odpowiadających za regulację emocji (brzuszo-przyśrodkowa i grzbietowo-boczna kora przedczołowa oraz część brzuszna zakrętu obręczy). Z kolei badania przeprowadzone metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały zmniejszenie się aktywności prawostronnych grzbietowych części mózgu (kora przedczołowa grzbietowo-boczna) oraz zwiększenie aktywności w strukturach układu limbicznego odpowiedzialnych za doświadczanie emocji i generowanie emocjonalnej odpowiedzi (zakręt przyhipokampowy, jądro ogoniaste, jądra migdałowe).

Endofenotypy kognitywne w ChAD

Dzięki badaniom genetyczno-molekularnym i obserwacji nie tylko osób chorych, ale też ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia wyodrębniono tzw. endofenotypowe markery kognitywne, czyli zaburzenia, które występują we wszystkich okresach choroby, są obecne przed zachorowaniem i występują u zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych [24, 25]. Według autorów takimi markerami mogą być zaburzenia funkcji kory przedczołowej: pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Według Lindy Frantom i wsp. [26] najważniejszymi endofenotypami kognitywnymi w ChAD są zaburzenia funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych oraz motorycznych. Przeprowadzili oni badania w trzech grupach osób: chorych z rozpoznaniem ChAD, ich krewnych I stopnia oraz osób zdrowych. Okazało się, że podobne zaburzenia prezentowali pacjenci z ChAD i ich zdrowi krewni, osoby zaś zdrowe, nie obciążone rodzinnie chorobą, uzyskały wyniki w normie.

W porównaniu z badaniami rodzin osób z rozpoznaniem schizofrenii, w rodzinach osób z ChAD stwierdza się mniej obszarów dysfunkcji poznawczych i/lub ich mniejsze nasilenie [27, 28, 29].

Wpływ leczenia farmakologicznego na funkcje poznawcze w ChAD

Zaburzenia funkcji poznawczych w ChAD mogą być także efektem leczenia farmakologicznego. Przyjmowane doraźnie przez pacjentów leki z grupy benzodiazepin wpływają na spowolnienie psychomotoryczne, zaburzenia koncentracji uwagi oraz fluencji słownej [30]. Znaczna część osób z rozpoznaniem ChAD pozostaje w leczeniu przeciwpsychotycznym. W pracach dotyczących osób z ChAD porównywano grupy znajdujących się w remisji pacjentów leczonych w przeszłości LPP z grupami chorych, którzy nigdy nie byli leczeni neuroleptycznie. W grupach osób leczonych za pomocą LPP opisywano niższy ogólny iloraz inteligencji, trudności w wykonywaniu

testów badających pamięć operacyjną oraz deklaratywną pamięć werbalną [31], a także problemy w wykonaniu różnych zadań sprawdzających niektóre aspekty funkcji wykonawczych [32]. Niestety, autorzy nie przedstawili jednoznacznych dowodów na to, że to leczenie neuroleptyczne, a nie np. cięższy przebieg choroby u osób leczonych neuroleptykami, jest odpowiedzialne za pogorszenie się funkcji poznawczych w tej grupie chorych.

Nawet podczas remisji chorzy z ChAD pozostają w leczeniu normotymicznym. Wyniki prac nad wpływem tego rodzaju leków na funkcje poznawcze wydają się bardziej optymistyczne. W badaniach nad wpływem kwasu walproinowego i karbamazepiny na funkcje poznawcze stwierdzono u chorych z ChAD niewielkie zaburzenia uwagi i pamięci lub wręcz korzystne działanie tych leków; podobne efekty wywoływała lamotrygina. Ostatnio pojawiają się doniesienia na temat neuroprotektynnego działania litu na funkcje poznawcze. Silverstone i wsp. [33] wykazali wzrost aktywności mózgu podczas wykonywania zadań związanych z pamięcią operacyjną u osób przyjmujących lit. Wyniki świadczące o korzystnym działaniu litu (a przynajmniej o braku jego niekorzystnego działania na funkcje poznawcze) potwierdzono w badaniach polskich [34]. Osoby z dobrą odpowiedzią na leczenie litem miały znacznie lepsze wyniki w Teście Sortowania Kart Wisconsin (WCST), badającym funkcje wykonawcze, w porównaniu z chorymi gorzej reagującymi na lek. Największe różnice dotyczyły elastyczności poznawczej oraz efektywności myślenia – osoby z gorszą odpowiedzią na lit miały większą liczbę błędów perseweracyjnych oraz ułożyły mniej kategorii WCST.

Podsumowanie

Zaburzeniom funkcji poznawczych w ChAD poświęcono dotychczas wiele badań, przeprowadzonych za pomocą wielu różnych metod. Autorzy metaanaliz często zwracają uwagę na niewystarczającą moc statystyczną niektórych prac. Do tej pory nie określono jednolitego profilu zaburzeń funkcji poznawczych, specyficznych dla tej choroby. Nadal pojawiają się kontrowersje dotyczące neurorozwojowego bądź neurodegeneracyjnego charakteru zaburzeń. Chociaż wyżej wspomniane badania neuroobrazowe wskazują raczej na neurodegeneracyjny ich charakter, badania funkcji poznawczych nie zawsze na to wskazują.

Za pewne nieścisłości w wynikach badań niektórzy autorzy obwiniają niejednoznaczne kryteria remisji w ChAD, które ich zdaniem powinny być jasno zdefiniowane (np. 2 miesiące bez objawów manii i/lub depresji). Wiele wątpliwości mogłyby wyjaśnić badania przeprowadzone w dużych grupach pacjentów nie leczonych farmakologicznie i znajdujących się w remisji. Jest to jednak dość trudne. Chociaż pojawiają się dane z badań tego typu, jest ich stosunkowo niewiele z powodu małej możliwości tworzenia takich grup. Goswami i wsp. [35] przeprowadzili badania w Indiach, gdzie część pacjentów po wstępnym okresie leczenia zaprzestaje przyjmowania leków. Porównano stopień głębokości dysfunkcji poznawczych u 22 osób, które kontynuowały leczenie farmakologiczne w okresie remisji, i 22 osób z remisją, podczas której nie przyjmowały leków, stwierdzając brak istotnych różnic. Jest to argument potwierdzający utrwalony charakter zaburzeń funkcji poznawczych w ChAD.

W zrozumieniu problemu zaburzeń poznawczych w ChAD nie pomagają także stosowanie różnych metod oceny funkcji poznawczych. Dobrą stroną coraz nowszych publikacji jest dokładne precyzowanie różnych terminów. Przykładowo, ogólnie mówi się o „funkcjach wykonawczych” dotyczących planowania, rozwiązywania złożonych problemów, organizowania i kontrolowania zachowania, jednakże w pracach tych istotne jest, czy badano hamowanie reakcji (np. za pomocą testu go-no-go), czy raczej elastyczność poznawczą (określając procent błędów perseweracyjnych w Teście Sortowania Kart Wisconsin). Używanie coraz bardziej nowoczesnych technologii neuroobrazowania pozwala na dokładną obserwację struktur i funkcji mózgu w różnych stanach choroby podczas rozwiązywania określonych zadań, jednak wiedza dotycząca bardzo precyzyjnego związku tych struktur ze specyficznymi funkcjami poznawczymi jest jeszcze niewystarczająca.

Нарушения мнестических функций при двухполюсной аффективной болезни

Содержание

Заданием настоящей работы является докладное представление актуального состояния знаний о нарушениях мнестических функций при двухполюсной аффективной болезни (ДПАФБ). Эти нарушения считаются результатом неправильной активности мозга и охватывают такие функции как внимание, психомоторная деятельность, зрительно-пространственные функции, оперативная память. Кроме того нарушаются различные аспекты исполнительных функций (например мнестическая эластичность, процессы задержки реакций): процессы предпринятия решений, запоминание и эдукация, а также процессы, связанные с перестройкой эмоций. В периодах мании и депрессии у больных ДПАФБ отмечается различная картина нарушений познавательных функций. Мнестические дисфункции при ДПАФБ обнаруживаются также и при ремиссии, но их утяжеление меньше, нежели у лиц с диагнозом шизофрени. До сего времени не определен однозначный профиль нарушений познавательных функций, типичных для всех больных с описываемой болезнью.

В статье представлена также тема факторов, влияющих на актуальную картину нарушений мнестических функций при ДПАФБ. К ним относятся м.п. различная клиническая картина болезни (связанная с разным возрастом заболевания, наличием психотических симптомов в истории болезни), сосуществование иных болезненных единиц, а также влияние фармакологического лечения.

Störungen der kognitiven Funktionen bei der bipolaren affektiven Krankheit

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung des aktuellen Wissensstandes zu den Störungen der kognitiven Funktionen in der bipolaren affektiven Erkrankung. Diese Störungen werden als die Folge der unrichtigen Hirnaktivität betrachtet und umfassen solche Funktionen wie Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, visuell – räumliche Funktionen, Arbeitsgedächtnis, unterschiedliche Aspekte der exekutiven Funktionen (zB. kognitive Elastizität, Prozesse der Reaktionshemmung), Treffen von Entscheidungen, Merken und Lernen und auch Prozesse der Verarbeitung von Emotionen. In der Manie- und Depressionsepisode wird auch bei Kranken mit der bipolaren affektiven Erkrankung ein diverses Bild der Störungen der kognitiven Funktionen festgestellt. Die kognitiven Dysfunktionen werden bei Kranken mit der bipolaren affektiven Störung auch in der Remission festgestellt, aber ihre Intensität ist kleiner als bei den Personen mit der diagnostizierten Schizophrenie. Bisher wurde kein einheitliches Profil der Störungen der kognitiven Funktionen festgesetzt, das typisch für alle Kranken mit der bipolaren affektiven Krankheit ist. Im

Artikel wurde auch das Thema der Faktoren besprochen, die auf das aktuelle Bild der Störungen der kognitiven Funktionen in der bipolaren affektiven Erkrankung einen Einfluss haben.

Es sind u.a. das diverse klinische Krankheitsbild (es hängt mit unterschiedlichem Alter bei der Erkrankung oder psychotischen Symptomen in der Anamnese zusammen), Komorbidität mit anderen Erkrankungen und pharmakologische Behandlung.

Les dysfonctions cognitives au cours du trouble bipolaire

Résumé

Ce travail vise à présenter l'état actuel du savoir concernant les dysfonctions cognitives au cours du trouble bipolaire (bipolar disorder –BD). On considère que ces dysfonctions résultent de l'activité troublée de la cervelle et elles touchent les fonctions suivantes : attention, vitesse psychomotrice, visuelles-spatiales, mémoire de travail, certains aspects de fonctions exécutives (p. ex. flexibilité cognitive, inhibition de réaction), décision, mémorisation, appréhension, transformation des émotions. L'image de ces dysfonctions est différente au cours de la manie et de la dépression. Ces dysfonctions se manifestent encore durant la rémission, mais leur intensité est plus faible que pendant la schizophrénie. Pour aujourd'hui on n'a pas déterminé un profilé unifié des dysfonctions cognitives pour tous les patients souffrant du trouble bipolaire. Cet article parle aussi de différents facteurs influant sur l'image actuelle des dysfonctions cognitives durant le trouble bipolaire p.ex. âge de tomber malade, présence des symptômes psychotique ; on analyse aussi la comorbidité d'autres troubles et l'influence des pharmacothérapies.

Piśmiennictwo

1. Chamberlain SR, Sahakian B. *The neuropsychology of mood disorders*. Curr. Psychiatry Rep. 2006; 8.
2. Parker G, Hadzi Pavlovic D, red. *Melancholia: a disorder of movement and mood. A phenomenological and neurobiological review*. New York: Cambridge University Press; 1996.
3. Franke P, Maier W, Hardt J i in. *Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression*. Psychophatol. 1993; 26: 76–84.
4. Borkowska A, Rybakowski JK. *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*. Bipolar Disord. 2001; 3: 88–94.
5. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB i in. *Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task*. Neuroim. 2005; 26: 860–869.
6. Clark LD, Iversen SD, Goodwin G. *A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1605–1611.
7. Altshuler LL, Bookheimer SY, Towsened J, Proenza M, Eisenberger N, Sabb F, Mintz J, Cohen MS. *Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 763–769.
8. Murphy FC, Sahakian BJ. *Neuropsychology of bipolar disorder*. Brit. J. Psychiatry 2001; 178 (supl.): 120–127.
9. Bempohl F, Kahnt T, Dalanay U i in. *Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania*. Human Brain Mapping 2010; 31: 958–969.
10. Bauer M, Dalanay U, Kahnt T i in. *Orbitofrontal dysfunction during reward and punishment anticipation in mania*. Bipolar Disord. 2010; 6–12.
11. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2006; 93 (1–3): 105–415.

12. Hsiao YL, Wu YS, Hsu MH, Chen HC, Lee Sy, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Ko HC, Lu RB. *Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorders*. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (5): 547–554.
13. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G i in. *Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study*. *Psychother. Psychosom.* 2005; 74 (2): 113–119.
14. Lebowitz BK, Shear PK, Steed M, Strakowski SM. *Stability of estimated IQ cross mood state in patients with bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 81–84.
15. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M i in. *Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 262–270.
16. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabares-Seseidos R. *Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review*. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1426–1438.
17. Glahn DC, Bearden CE, Barch DM, Barret J, Reichenberg A, Bowden CL, Soares JC, Veligan DI. *The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder*. *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 910–916.
18. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. *The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients*. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 468–477.
19. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medna E, Mirapeix I, Saiz-Ruiz J. *Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms?* *Psychiatry Res.* 2008; 161: 28–35.
20. Balanza-Martinez V, Selva G, Martinez-Aran A, Prickaerts J, Salazar J, Gonzalez-Pinto A, Vieta E, Tabares-Seseidos R. *Neurocognition in bipolar disorders – a closer look at comorbidities and medications*. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 626: 87–96.
21. Savitz J, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. *Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma*. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 479–494.
22. Mahon K, Wu J, Malhorta AK, Burdick KE, DeRosse P, Aderkani A, Szeszko P. *A voxel-based diffusion tensor imaging study*. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34 (6): 1590–1600.
23. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. *Neurobiological markers of bipolar disorder: Evidence from two neuroimaging meta-analyses*. *Biol. Psychiatry* 2010; 67 (supl.): 1405. Praca posterowa prezentowana na 65. Światowym Kongresie Towarzystwa Psychiatrii Biologicznej.
24. Kravariti E, Dixon T, Firth C, Murray R, McGuire P. *Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder*. *Schizophr. Res.* 2005; 74: 221–231.
25. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K i in. *Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives*. *Brit. J. Psychiatry* 2005; 186: 378–385.
26. Frantom LV, Allen DN, Cross CL. *Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 387–399.
27. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. *Psychol. Med.* 2008; 38: 771–785.
28. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabares-Seseidos R. *Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review*. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1426–1438.

29. Bora E, Yucel M, Pantelis C. *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. J. Affect. Disord. 2009; 113: 1–20.
30. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. *Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy*. Neurol. 2003; 60: 1104–1107.
31. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. *The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication family history and duration of illness on IQ and memory on bipolar I disorder*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 86–93.
32. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. *The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 859–864.
33. Silverstone PH, Bell EC, Willson MC, Dave S, Willman AH. *Lithium alters brain activation in bipolar disorder in a task-and state-dependent manner: an fMRI study*. Ann. Gen. Psychiatry 2005; 19: 4–14.
34. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. *Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a perseveration of cognitive executive function*. Eur. Neuro-psychopharmacol. 2009; 19 (11): 791–795.
35. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. *The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120: 456–463.

Adres: Oddział Kliniczny
Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN
02-057 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 7.09.2010
Zrecenzowano: 1.06.2011
Otrzymano po poprawie: 13.06.2011
Przyjęto do druku: 27.06.2011