

Zaburzenia ruchów oczu i deficyt pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Eye movement disturbances and working memory deficit in bipolar affective disorder

Alina Borkowska¹, Anna Leszczyńska-Rodziewicz²,
Paweł Kapelski², Joanna Hauser², Janusz Rybakowski²

¹ Zakład Neuropsychologii Klinicznej AM w Bydgoszczy

Kierownik: dr hab. n. med. A. Borkowska

² Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

The aim and methods. The aim of this study was to assess the intensity and frequency of eye movement abnormalities measured with infrared reflectometry, and working memory disturbances assessed with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The study was performed in 87 patients with bipolar affective illness, in 119 patients with schizophrenia and in 90 healthy persons. In patients, the assessment was done during a mild symptomatic period or in remission.

Results. In patients with bipolar affective illness significant disturbances of eye movement and working memory compared with healthy subjects were found. Frequency and intensity of fixation abnormalities was less intense compared to schizophrenic patients, while smooth pursuit abnormalities had a similar degree. Working memory disturbances in bipolar patients were, as to the ability of formulation of logical conception, of similar degree as in schizophrenia. On the other hand, as to the effectiveness of thinking, no difference compared with healthy controls was found.

Conclusions. The results obtained suggest that eye movement and working memory disturbances may constitute neurophysiological and neuropsychological endophenotypic markers of bipolar affective illness what makes possible using them in molecular genetic studies of this illness.

Słowa klucze: ruchy gałek ocznych, pamięć operacyjna, choroba afektywna dwubiegunowa

Key words: eye movement, working memory, bipolar affective disorder

Wstęp

Zaburzenia ruchów gałek ocznych są obecnie traktowane jako jeden z najbardziej istotnych markerów neurofizjologicznych w schizofrenii. Są one stwierdzane u 40–80%

chorych na schizofrenię i u około 40–50% ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia, podczas gdy w populacji ogólnej występują one zaledwie u ok. 10% osób. Najczęściej w schizofrenii stwierdza się zaburzenia fiksacji wzroku na punkcie, zaburzenia eksploracyjnych ruchów oczu oraz występowanie tzw. antysakad. Najważniejsza dysfunkcja dotyczy jednakże zaburzeń śledzenia, w których obserwuje się występowanie licznych skokowych ruchów wtrąconych, a czasami tzw. nieprawidłowych ruchów antycypacyjnych wyprzedzających, które całkowicie oddalają oko od obserwowanego liniowo poruszającego się punktu. Powoduje to czasami znaczną redukcję ruchu śledzącego i zastąpienie go częstymi ruchami skokowymi [1–5].

W chorobie afektywnej dwubiegunowej zaburzenia ruchów oczu są wprawdzie mniej nasilone niż w schizofrenii, ale wykazują też pewne podobieństwa do zaburzeń stwierdzanych u chorych na schizofrenię. Mogą też występować u zdrowych krewnych chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, co, podobnie jak w schizofrenii, wskazuje na ich genetyczne uwarunkowanie. W chorobie afektywnej dwubiegunowej wykazano zaburzenia fiksacji oraz globalny deficyt ruchu śledzącego. Jednakże, w odróżnieniu od schizofrenii, w chorobie tej nie występują charakterystyczne dla schizofrenii ruchy wtrącone antycypacyjne. Niektóre badania wskazują też na możliwość wystąpienia zaburzeń eksploracyjnych ruchów oczu, zwłaszcza podczas rozpoznawania twarzy, który to deficyt jest ściśle związany z zaburzeniami uwagi stwierdzanymi w tej chorobie. Stwierdzone w chorobie afektywnej dwubiegunowej nieprawidłowości w teście antysakad wykazują natomiast najsilniejszą asocjację z deficytem pamięci operacyjnej [6–10].

W schizofrenii najbardziej specyficznym obszarem dysfunkcji poznawczych są zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Jest to również deficyt najbardziej utrwalony i w znacznym stopniu warunkuje przebieg innych sprawności poznawczych [11]. Zaburzenia pamięci operacyjnej występują wiele lat przed zachorowaniem, a wyraźne deficyty stwierdzone są już w okresie prodromalnym. Wiele badań wskazuje również na możliwość ich nasilania się w trakcie dalszego przebiegu choroby [12, 13], a ich postępujący charakter może warunkować słabe wyniki leczenia nawet w pierwszym epizodzie choroby [14]. Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również u zdrowych krewnych osób chorych na schizofrenię, a największe nasilenie osiągają u tych krewnych, u których schizofrenia występuje rodzinnie. Są one obecnie traktowane jako marker endofenotypowy predyspozycji do schizofrenii; podejście takie okazało się szczególnie przydatne w badaniach rodzinnych i genetycznych [15–18].

Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Badania neuropsychologiczne wykazały już w pierwszym epizodzie choroby afektywnej dwubiegunowej obecność wybiórczych deficytów poznawczych, zwłaszcza w zakresie funkcji wykonawczych i uwagi, podczas gdy ogólna sprawność intelektualna nie jest wyraźnie osłabiona. Wyniki testów oceniających sprawność pamięci operacyjnej są w chorobie afektywnej dwubiegunowej wyraźnie słabsze, czasami na poziomie podobnym jak w schizofrenii, i podobnie jak w schizofrenii mogą one utrzymywać się w okresie remisji [19–22].

W naszej pracy postanowiliśmy ocenić częstotliwość i nasilenie występowania

zaburzeń ruchów gałek ocznych oraz dysfunkcji pamięci operacyjnej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Grupą porównawczą były osoby zdrowe oraz chorzy na schizofrenię.

Osoby badane

W badaniu uczestniczyło 87 osób z chorobą afektywną dwubiegunową (24 mężczyzn i 63 kobiety), w wieku 18–72 (średnio 42 ± 14) lat, o czasie trwania choroby 14 ± 12 lat.

Grupę porównawczą stanowiło 119 chorych na schizofrenię (74 mężczyzn i 45 kobiet), średnia wieku 18–63 (średnio 30 ± 11) lat, o czasie trwania choroby 7 ± 8 lat.

U pacjentów badanie wykonano w okresie niewielkiego nasilenia objawów chorobowych lub w remisji. W okresie badania wszyscy otrzymywali podtrzymujące dawki leków psychotropowych: neuroleptycznych, przeciwdepresyjnych lub/i normotymicznych. Rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej postawiono zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10 i DSM-IV.

Grupę kontrolną stanowiło 90 osób zdrowych (45 mężczyzn i 45 kobiet), w wieku 22–60 (średnia 27 ± 12) lat, bez zaburzeń psychicznych i poważnych chorób somatycznych. Osoby te wyraziły chęć udziału w badaniach naukowych i rekrutowały się spośród osób związanych towarzysko i rodzinnie z badaczami z Bydgoszczy i Poznania.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Poznaniu.

Metody badań

Metoda oceny zaburzeń ruchów oczu

Do oceny zaburzeń ruchów oczu zastosowano metodę detekcji w podczerwieni za pomocą systemu Ober 2 podczas: 1) fiksacji na punkcie znajdującym się w centrum ekranu oraz 2) wodzenia wzrokiem za poruszającym się punktem. Osoba badana siedzi naprzeciw monitora komputera w odległości 60 cm od ekranu, w ciemnym pokoju, z nałożonymi na oczy okularami z detektorami podczerwieni, które rejestrują pozycję oka z częstotliwością 400 Hz. Oceniano częstotliwość (n/sek) ruchów skokowych (typu catch-up i back-up) oraz ruchów skokowych wtrąconych (tzw. intrusive saccades) oraz zespołów ruchów wtrąconych SWJ (square wave jerks). Artefakty – np. mrugnięcia, były wykluczane z analizy.

Do oceny nasilenie zaburzeń ruchów oczu zastosowano czterostopniową skalę: 0 – bez zaburzeń, 1 – minimalne nasilenie, 2 – umiarkowane nasilenie i 3 – ciężkie nasilenie zaburzeń ruchów oczu. Poszczególne stopnie zaburzeń w obu próbach były oceniane na zasadzie:

1) w próbie fiksacji: 0 = brak zaburzeń; 1 = niewielkie zaburzenia: częstotliwość ruchów wtrąconych 0,01–0,03; 2 = umiarkowane nasilenie zaburzeń: częstotliwość ruchów wtrąconych 0,04–0,07 i/lub występowanie SWJ; 3 = ciężkie zaburzenia: częstotliwość ruchów wtrąconych $>0,07$ i/lub obecność SWJ.

2) podczas ruchu liniowego: 0 = brak zaburzeń; 1 = minimalne nasilenie: częstotliwość ruchów wtrąconych $<0,005$ i/lub częstotliwość ruchów skokowych (catch-up

i back-up) $<0,005$, brak SWJ; 2 = umiarkowane nasilenie zaburzeń: częstotliwość ruchów wtrąconych $0,005-0,026$ i/lub częstotliwość ruchów skokowych (catch-up i back-up) $0,003-0,05$ i/lub częstotliwość SWJ $<0,005$; 3 = ciężkie zaburzenia: częstotliwość ruchów wtrąconych $0,026-0,08$ i/lub częstotliwość ruchów skokowych (catch-up i back-up) $0,06-0,13$ i/lub częstotliwość SWJ $>0,005$.

Metoda oceny pamięci operacyjnej

Do oceny neuropsychologicznej zastosowano test Sortowania Kart Wisconsin. Jest to test używany do oceny najważniejszej czynności związanej z funkcjonowaniem grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej – pamięci operacyjnej (working memory) i funkcji wykonawczych (executive functions). Osobie badanej prezentuje się cztery karty wzorcowe, na których znajduje się jeden czerwony trójkąt, dwie zielone gwiazdki, trzy żółte krzyże oraz cztery niebieskie koła. Następnie u dołu ekranu pojawiają się karty (maksymalnie 128 kart), które badany musi rozłożyć wg trzech możliwych kryteriów: koloru, kształtu lub liczby elementów. Rozkładania kart osoba badana dokonuje poprzez dotknięcie na monitorze komputera właściwej karty wzorcowej za pomocą pióra świetlnego. Komputer informuje badanego, czy dobrze, czy też źle ułożył daną kartę. Zadanie to wymaga utrzymania w pamięci bezpośredniej informacji na temat obecnie przyjętego kryterium, potencjalnie możliwych wyborów oraz wykonania planu rozwiązania zadania. W przypadku poprawnego rozpoznania kryterium reakcji, osobie badanej pozwala się na poprawne ułożenie kilku kart, po czym następuje zmiana zasady rozkładania kart, bez uprzedniej informacji o zmianie kryterium. Po ułożeniu wszystkich 6 kategorii następuje zakończenie badania. Osoby zdrowe rozwiązują poprawnie test po rozłożeniu średnio 80 kart, podczas gdy osoby z dysfunkcją pamięci operacyjnej potrzebują wszystkich 128 kart i nie są w stanie ułożyć wszystkich kategorii.

Oceniano w tym teście procent błędów nieperseweracyjnych (WCST N-P), procent błędów perseweracyjnych (WCST P), liczbę poprawnie ułożonych kategorii (WCST CC) oraz liczbę prób potrzebnych do ułożenia 1 kategorii (WCST 1 kat).

Wyniki

Zaburzenia ruchów oczu

W tabeli 1 przedstawiono nasilenie zaburzeń ruchów oczu w próbie fiksacji i śledzenia punktu w badanych grupach. Wyniki osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową w próbie fiksacji były istotnie gorsze niż wyniki osób zdrowych i znacznie lepsze niż chorych na schizofrenię. Większość osób zdrowych (ponad 90%) nie wykazywała zaburzeń ruchów oczu w tej próbie; zaburzenia o średnim lub znacznym nasileniu stwierdzono tylko u około 6% badanych. W chorobie afektywnej dwubiegunowej natomiast średni lub znaczny stopień zaburzeń fiksacji stwierdzono u 35% chorych i aż u 70% chorych na schizofrenię.

W próbie śledzenia punktu zaburzenia ruchów gałek ocznych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wystąpiły u 11,7% osób zdrowych, u 69,4% chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i 73,9% chorych na schizofrenię. W tej próbie wyniki chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i schizofrenię były znacznie

Tabela 1

Nasilenie zaburzeń ruchów oczu w grupie osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią

Stopień nasilenia zaburzeń ruchów oczu	Osoby zdrowe n=31		Choroba afektywna dwubiegunowa n=1		Schizofrenia n=16	
	Fiksacja %	Ośrodek punktu %	Fiksacja %	Ośrodek punktu %	Fiksacja %	Ośrodek punktu %
0 (brak zaburzeń)	11,6	14,5	31,3**	16,7**	12,5##	5,6##
1 (minimalne)	16,1	8,7	21,7*	11,3	31,1	20,3##
2 (umiarowane)	5,2	9,7	16,3*	35,3**	35,3##	32,5
3 (ciężkie)	1,1	2,1	16,1**	34,7**	24,6##	41,1

Różnica między chorobą afektywną dwubiegunową a osobami zdrowymi istotna

*p<0,01, ** p<0,001

Różnica między chorobą afektywną dwubiegunową a schizofrenią istotna #p<0,05, ##p<0,01

Test Chi²

gorsze niż w grupie osób zdrowych, natomiast zarówno chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową, jak i chorzy na schizofrenię prezentowali podobny stopień zaburzeń. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem a nasileniem zaburzeń ruchów oczu w próbie fiksacji i śledzenia punktu.

Zaburzenia pamięci operacyjnej

W tabeli 2 przedstawiono wyniki testu WCST w badanych grupach. Osoby zdrowe uzyskały wyniki istotnie lepsze w porównaniu z chorymi na schizofrenię we wszystkich próbach. W porównaniu z chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową osoby zdrowe uzyskały lepsze wyniki z wyjątkiem liczby poprawnie ułożonych kategorii. Chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową uzyskali natomiast wyniki istotnie lepsze w porównaniu z chorymi na schizofrenię we wszystkich próbach, z wyjątkiem czasu ułożenia pierwszej kategorii.

W tabeli 3 przedstawiono procent osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i schizofrenię, które osiągnęły w teście WCST wyniki powyżej „cut-off point”

Tabela 2

Wyniki testu WCST w grupie osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią. Wartości mediany (25–75%)

	Osoby zdrowe n=31	Choroba afektywna dwubiegunowa n=1	Schizofrenia n=16
WCST-NP	12,3-19	11,8-15,6**	11,2-16-33##
WCST-P	12,3-19	11,8-15,6**	23,1-19-35##
WCST-CC	4,3-6-6	5,5-6-6	3,1-6-5##
WCST %kanc.	42,3-14-44	13,8-18-47*	46,5-24-70##
WCST time	11,1-16-18	20,1-16-18**	22,5-14-18,9

Różnica między chorobą afektywną dwubiegunową a osobami zdrowymi istotna *p<0,01,

**p<0,001

Różnica między chorobą afektywną dwubiegunową a schizofrenią istotna # p<0,01

wyników osób zdrowych, określanych jako średnia + jedno odchylenie standardowe. Jak wskazuje tabela 3, 38% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową uzyskało wyniki istotnie gorsze w porównaniu z osobami zdrowymi w zakresie błędów nieperseweracyjnych i 37% w zakresie błędów perseweracyjnych. Istotnie gorzej wypadli chorzy na schizofrenię – odpowiednio aż 77% badanych w zakresie błędów nieperseweracyjnych i 86% w zakresie błędów perseweracyjnych uzyskało wyniki gorsze, w porównaniu z osobami zdrowymi. Wskazuje to, że wyniki chorych na chorobę afektywną dwubiegunową są istotnie gorsze, w porównaniu z wynikami osób zdrowych, i jednocześnie lepsze niż chorych na schizofrenię.

Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową ułożyli nieco mniej kategorii, w porównaniu z osobami zdrowymi (różnica nie była istotna), natomiast aż 83% chorych

Tabela 3

Procent pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią, którzy uzyskali wyniki powyżej „cut-off point” (średnia + 1SD) wyników osób zdrowych w WCST

	Choroba afektywna dwubiegunowa n = 7	Schizofrenia n = 10
WCST-NP	38	10
WCST-P	37	8
WCST-CC	29	8
WCST %kanc.	44	8
WCST %kat	57	4

* brak różnicy pomiędzy wynikami chorych na chorobę afektywną dwubiegunową a wynikami osób zdrowych

brak różnicy pomiędzy wynikami chorych na chorobę afektywną dwubiegunową a wynikami chorych na schizofrenię

Test U Manna-Whitneya

na schizofrenię uzyskało wyniki powyżej „cut-off point” wyników osób zdrowych. Świadczy to o znacznie gorszej efektywności myślenia u chorych na schizofrenię, w porównaniu z osobami zdrowymi i chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową, którzy w tym zakresie z reguły uzyskali wyniki w granicach normy. Jednakże aż 44% chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i 82% chorych na schizofrenię miało obniżony wskaźnik odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, w porównaniu z osobami zdrowymi. Wskazuje to, że zarówno chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową, jak i chorzy na schizofrenię mają kłopoty w utrzymaniu przyjętej koncepcji i korzystaniu z bieżących informacji, przy czym trudności te dotyczą znacznie większej liczby chorych na schizofrenię. W obu grupach ponad połowa badanych chorych miała trudności z ułożeniem pierwszej kategorii, w porównaniu z osobami zdrowymi, co świadczy o nasilonych problemach w fazie formułowania koncepcji logicznej u podobnego odsetka chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i schizofrenię.

U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono związek pomiędzy wiekiem a liczbą ułożonych kategorii w WCST ($r = -0,20$; $p = 0,03$) oraz pomiędzy wiekiem a próbą, w której ułożono pierwszą kategorię ($r = 0,22$; $p = 0,02$); osoby w starszym wieku uzyskiwały wyniki gorsze.

W tabeli 4 przedstawiono korelacje pomiędzy wynikami WCST a zaburzeniami ruchów oczu w próbie fiksacji i śledzenia punktu w grupie chorych na chorobę afektywną dwubiegunową.

Nie stwierdzono związku pomiędzy nasileniem zaburzeń fiksacji a wykonaniem testu WCST. Stwierdzono natomiast związek pomiędzy większym nasileniem zabu-

Tabela 4

Związek pomiędzy wynikami WCST a zaburzeniami ruchów oczu w próbie fiksacji i śledzenia punktu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (współczynnik korelacji Spearmana)

	Fiksacja	Śledzenie punktu
WCST-MP	0,06	0,11
WCST-P	0,05	0,07
WCST-CC	-0,16	-0,23*
WCST%wroc.	-0,18	-0,16
WCST limit	0,16	0,14

*p<0,05

rzeń ruchów oczu podczas śledzenia punktu a mniejszą liczbą poprawnie ułożonych kategorii w WCST.

Omówienie

Istotne zaburzenia w próbie fiksacji oczu stwierdzono u 35% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, czyli sześciokrotnie częściej w porównaniu z grupą osób zdrowych. Średni lub znaczny stopień zaburzeń fiksacji stwierdzono natomiast aż u 70% chorych na schizofrenię, czyli dwukrotnie częściej niż w chorobie afektywnej dwubiegunowej i dziesięciokrotnie częściej niż u osób zdrowych. Podczas gdy w próbie fiksacji u chorych na schizofrenię zakłócenia te były spowodowane głównie częstymi wtrąconymi ruchami skokowymi, u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową najczęściej przyczyną był samoistny oczopląs poziomy lub słaba koordynacja obuoczna.

W badaniu śledzenia punktu średnie i ciężkie zaburzenia ruchów oczu stwierdziliśmy u prawie 70% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i 74% chorych na schizofrenię, podczas gdy u osób zdrowych zaburzenia te dotyczyły około 12% badanych. W obu chorobach zaburzenia o takim nasileniu wystąpiły u podobnego odsetka chorych. Można więc przyjąć, że zaburzenia ruchów oczu podczas śledzenia są podobnie rozpowszechnione w obu tych chorobach, natomiast analiza jakościowa zapisów nieprawidłowych wykazała, że zaburzenia te mają nieco inny charakter. W schizofrenii głównym zaburzeniem są zbyt częste ruchy skokowe: zarówno te mające na celu poprawić jakość śledzenia (catch-up), jak i dodatkowe ruchy wtrącone, które są wynikiem nieprawidłowego działania systemu włączającego i wyłączającego ruchy skokowe. Efektem jest nieraz całkowite zastąpienie ruchu liniowego ruchami skokowymi [2–4]. W chorobie afektywnej dwubiegunowej częściej występują ruchy wtrącone przypominające zespoły SWJ nie do końca wykształcone, obserwuje się nieprawidłowe

ruchy typu catch-up i back-up, widoczna jest słaba koordynacja obuoczna i częściej niż w schizofrenii występuje oczopląs. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, stwierdzający jakościowe różnice w zaburzeniach różnych rodzajów ruchów oczu. Część z nich zwraca uwagę na związek tych dysfunkcji (zwłaszcza eksploracyjnych ruchów oczu) z zaburzeniami uwagi przestrzennej, a występowanie antysakad z zaburzeniami pamięci operacyjnej [8–10, 23]. W badaniach oceniających podstawowe parametry ruchu śledzącego, takie jak przyspieszenie, czas reakcji okulomotorycznych wykazano, że pacjenci z depresją mają znacznie dłuższe czasy reakcji, pacjenci ze schizofrenią zaś częściej mają zaburzenia przyspieszenia ruchów oczu [7].

Wszyscy badani przez nas chorzy przyjmowali podtrzymujące dawki leków psychotropowych. Badania przeprowadzone na początku lat 90. wskazywały na możliwość nasilania zaburzeń ruchów oczu podczas kuracji litem i brak poprawy po kuracji neuroleptycznej [24, 25]. Badania współczesne potwierdzają utrwalony charakter zaburzeń ruchów oczu w schizofrenii i chorobach afektywnych i brak istotnego wpływu leczenia neuroleptycznego [9]. W naszych badaniach u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie stwierdziliśmy istotnych różnic w nasileniu zaburzeń ruchów oczu między chorymi, którzy przyjmowali sole litu, a pacjentami otrzymującymi inne leki.

Zaburzenia ruchów gałek ocznych są obecnie uznane jako marker endofenotypowy schizofrenii, użyteczny w badaniach genetycznych tej choroby. Zaburzenia te występują zarówno u zdrowych krewnych, zwłaszcza ze schizofrenią rodzinną [26–28], u dzieci z grupy podwyższonego ryzyka schizofrenii [29], jak i u dzieci z zaburzeniami psychicznymi (schizofrenią i chorobami afektywnymi) o wczesnym początku [8]. W badaniach genetycznych wykonanych przez autorów niemieckich stwierdzono sprzężenie pomiędzy zaburzeniami ruchów płynnych (śledzących) oczu a regionem chromosomu 6p21-23. Jest to region związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii, a także z układem zgodności tkankowej HLA [30, 31]. Stwierdzono też sprzężenie eksploracyjnych ruchów oczu z miejscem chromosomu 22q11-12, również związanym z większym ryzykiem występowania schizofrenii [32]. W naszych własnych badaniach wykazano asocjację pomiędzy nasileniem zaburzeń ruchów oczu w schizofrenii a polimorfizmem genów układu dopaminergicznego mózgu, takich jak gen receptora dopaminergicznego D3 (DRD3), gen katechol-O-metylotransferazy (COMT) i gen fosfolipazy A2 (PLA2) [17, 33, 34].

Czy zaburzenia ruchów oczu mogłyby stanowić marker endofenotypowy w badaniach genetycznych choroby afektywnej dwubiegunowej? Wyniki naszej pracy oraz dane uzyskane przez innych autorów wskazują na możliwość takiego podejścia w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej i celowość badań nad asocjacją tych zaburzeń z polimorfizmem genów „kandydujących” choroby afektywnej dwubiegunowej.

Istotne zaburzenia pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w porównaniu z osobami zdrowymi, stwierdzono u około połowy badanych. Z wyjątkiem liczby poprawnie ułożonych kategorii, które nie różnicowały osób zdrowych i chorych, w pozostałych podtestach WCST 37–55% chorych miało wyniki istotnie gorsze. Również inni autorzy stwierdzają w chorobie afektywnej dwubiegunowej

zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, które najsilniej wyrażone są w okresie depresji, ale mogą utrzymywać się również w okresie remisji objawowej. W okresie depresji deficyty czołowe osiągają większe nasilenie u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową, w porównaniu z jednobiegunową [21, 22, 35–37].

W naszym badaniu chorzy na chorobę afektywną wykazywali zwiększoną tendencję do popełniania błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych oraz trudności w myśleniu koncepcyjnym. W tych parametrach wypadali jednak zdecydowanie lepiej niż chorzy na schizofrenię, których wyniki świadczą o głębokich zaburzeniach pamięci operacyjnej. Jednakże w zakresie formułowania koncepcji logicznej chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową uzyskali wyniki patologiczne, na poziomie chorych na schizofrenię. Okazało się również, że problemy te nasilały się wraz z wiekiem badanych chorych. Stanowi to potwierdzenie doniesień, że niektóre deficyty pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u części pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową osiągają stopień podobny jak w schizofrenii [21, 22, 38, 39]. Z drugiej jednak strony profil stwierdzonych przez nas dysfunkcji pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest inny niż u chorych na schizofrenię, u których deficyty dotyczyły wszystkich parametrów WCST. Wskazuje to, że pomimo istniejących znacznych deficytów w formułowaniu koncepcji logicznej, trudności w korzystaniu z informacji bieżących, efektywność myślenia u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jest tylko nieznacznie osłabiona. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, którzy stwierdzili istotne zaburzenia pamięci operacyjnej u tych chorych, natomiast nie stwierdzili istotnych zakłóceń ogólnej inteligencji i myślenia [21–23, 40], oraz inny profil zaburzeń poznawczych i ich następstw psychospołecznych [41]. Można więc podejrzewać, że mamy do czynienia z innym mechanizmem patogenetycznym dysfunkcji czołowej, m.in. pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej i w schizofrenii. Sugestię taką już 10 lat temu wysunęli Berman i wsp. [42], którzy stwierdzili odrębny mechanizm hipofrontalności u chorych na depresję i schizofrenię, co wyrażało się w innej aktywacji mózgu u tych chorych w badaniu PET podczas wykonywania testu WCST. Potwierdzono to również badaniami fMRI, które wykazały, że osłabienie aktywności mózgu podczas wykonywania zadań angażujących pamięć operacyjną jest znacznie większe w schizofrenii, w porównaniu z chorymi na depresję [43].

Interesujące jest, że charakter dysfunkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii może wykazywać pewne podobieństwa. Wskazuje na to podobny stopień dysfunkcji w niektórych parametrach WCST w obu grupach chorych. Pomimo mniejszego nasilenia deficytu pamięci operacyjnej u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, w porównaniu z chorymi na schizofrenię, może on utrzymywać się również w okresie remisji objawowej, co wskazuje, podobnie jak w schizofrenii, na jego utrwalony charakter [21, 22, 39]. Prawdopodobnie jednak w chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje inna organizacja funkcji poznawczych, pozwalająca kompensować chorym istniejące deficyty wybiórcze. Na podstawie naszych wyników można pokusić się o stwierdzenie, że zasadniczą różnicę stanowi lepsza zdolność przetwarzania informacji i uczenia się w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Chorzy ci, pomimo podobnych jak w schizofrenii problemów z formułowaniem koncepcji

logicznej, sprawniej sobie radzą od chwili jej sformułowania, ucząc się i pamiętając lepiej kryteria reakcji. Pozwala im to popełniać istotnie mniej błędów, w porównaniu z chorymi na schizofrenię, i w efekcie uzyskiwać dobrą efektywność myślenia (wyrażającą się w liczbie poprawnie ułożonych kategorii w teście).

Zaburzenia pamięci operacyjnej w schizofrenii są obecnie traktowane jako jeden z tzw. endofenotypów kognitywnych, który może mieć związek z aktywnością układu dopaminergicznego w korze przedczołowej. Rozkład dopaminy w tej strukturze mózgu zależy głównie od aktywności enzymu katechol-O-metylotransferazy (COMT). Polimorfizm genu COMT ma charakter funkcjonalny i jak stwierdzono jeden z jego alleli – allel metioninowy, wiąże się z większą aktywnością dopaminergiczną w tej strukturze mózgu [44]. Badania autorów amerykańskich wykazały związek pomiędzy tym właśnie allelem genu COMT a sprawnością wykonania WCST u osób zdrowych oraz chorych na schizofrenię [16]. Potwierdziły to m.in. nasze badania, które wykazały związek pomiędzy allelem metioninowym genu COMT a sprawnością pamięci operacyjnej ocenianej za pomocą WCST [17].

Czy zaburzenia pamięci operacyjnej mogą stanowić marker endofenotypowy w chorobie afektywnej dwubiegunowej? W świetle ostatnich wyników badań neuropsychologicznych i rodzinnych wydaje się, że podobnie jak w schizofrenii dysfunkcje te mogą stanowić endofenotyp kognitywny w tej chorobie [45]. Wyniki naszych badań nad polimorfizmem genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) wskazują na taką możliwość. Badania genetyczno-molekularne u osób zdrowych wykazały, że posiadanie allelu metioninowego genu BDNF jest związane z gorszą pamięcią epizodyczną oraz słabszą aktywacją struktur hipokampa w trakcie wykonywania testu pamięci [46]. W naszym badaniu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazaliśmy związek tego polimorfizmu również ze sprawnością pamięci operacyjnej. W badaniu tym porównywano wyniki testu Wisconsin w grupach pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową posiadających genotypy BDNF Val/Val i Val/Met. Okazało się, że grupa chorych posiadających allel metioninowy uzyskała znamienne gorsze wyniki we wszystkich obszarach testu (błędy perseweracyjne, błędy nieperseweracyjne, liczba kategorii, procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją i czas do pierwszej kategorii) [18].

Niezbędne są dalsze badania nad związkiem pamięci operacyjnej z genami kandydującymi choroby afektywnej dwubiegunowej. Wydaje się, że badania takie mogłyby dostarczyć także nowych danych na temat kreatywności charakteryzującej osoby z chorobą afektywną dwubiegunową, pomimo stwierdzanych u nich deficytów pamięci operacyjnej, oraz wyjaśnić inny mechanizm zaburzenia, w porównaniu ze schizofrenią.

Wnioski

1. U osób z chorobą afektywną dwubiegunową występują istotne zaburzenia ruchów oczu w porównaniu z osobami zdrowymi. Częstość występowania i nasilenie zaburzeń fiksacji jest nieco mniejsze niż u chorych na schizofrenię, natomiast zaburzeń śledzenia punktu podobne.
2. U osób z chorobą afektywną dwubiegunową występują istotne zaburzenia pamięci operacyjnej w porównaniu z osobami zdrowymi. W zakresie pamięci operacyjnej

chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową wykazują podobne zaburzenia w fazie formułowania koncepcji logicznej jak chorzy na schizofrenię, natomiast efektywność myślenia (mierzona liczbą poprawnie ułożonych kategorii w WCST) nie różni się istotnie od sprawności osób zdrowych.

3. Zarówno zaburzenia ruchów gałek ocznych podczas śledzenia punktu, jak i zaburzenia pamięci operacyjnej mogą stanowić tzw. endofenotyp neurofizjologiczny i neuropsychologiczny choroby afektywnej dwubiegunowej. Istnieje więc możliwość zastosowania ich jako markerów endofenotypowych w badaniach genetycznych tej choroby.

Írdórlic' aacclícé æercíai 'æieę č álóöcñ id'ldmčaié d're' nč d'dč aaóod'rejníé fólęncáié aięlic

Niaidériéi

Črarié č élnä. Črariéle d'raínü áuëi ndrãilic' n' élnéč č =rññü d'r' ælic' írdórlic' aacclícé æercíuó 'æieę ióliíuó élniaé álnéöcč á ciódrędrñíuó éó=ró. Eđitel' niaí, ióliíir id'ldmčair' d're' nü, d'dč d'ieüč nlnñr nídñčđiaęę eđñ Äčnejínlií.

Čnnélaiairic' d'dialaiü ó 87 áieüüó aaóod'rejníé fólęncáié aięlicüč č 119 áieüüó ręciodlicé, r nřęčl ó 90 čaidiaüó ečó. Ó d'róclínia čnnélaiairic' d'dialaiü á d'ldčial ílaieüríai óñ' élelic' nčedñieia aięlicíliñai nínñ' ic' ečé čl á d'ldčial dlečnñč.

Dlčóeünñü. Dčč aaóod'rejníé fólęncáié aięlic' íardóclíü čir=čëüí írdórlic' aacclícé æercíuó 'æieę č id'ldmčaié d're' nč á ndrãilic' ni čaidiaüeč eđauč. ×rñññr d'r' ælic' č óñ' élelic' írdórlic' óčęnróčé áuëi ílñeieüei éliürčé á ndrãilic' n' áieüüeč ręciodlicé. N' ádoaié nñidüü, írdórlic' d'dinčlčairic' d'oięnr áuëi nóicčé n' áieüüeč ręciodlicé. Á íaerññč id'ldmčaié d're' nč ó áieüüó aaóod'rejníé fólęncáié aięlicüč inčl=lií nřęčl čl írdórlic' á órčl óidčóečđiaęę eiač=lnęé eüíold'óčé eřę č ó áieüüó ręciodlicé. ×ñi eřrñññ' d'diólnñr ýółęncáiññč eürélic', nñ íl inčl=lií dřęč=čé, d'ieó=liíüó d'dč čnnélaiairic' čaidiaüó eđalé.

Áuáiaü. D'ieó=liíüí dlčóeünñü óęřčüartñ íř óřęñ, =ñi írdórlic' aacclícé æercíuó 'æieę, nřę č írdórlic' id'ldmčaié d're' nč eiaón nínñraé nü íledí-óččieiač=lnęé č íledí-d'ñčóieiač=lnęéé ýiaíolínčd'ü aaóod'rejníé fólęncáié aięlic', =ñi nččarlñ aięlicíññü čó d'dčélic' á alílnč=lnęéčó čnnélaiairic' ó ýnie aięlic'.

Störungen der Augenbewegungen und Defizit des operativen Gedächtnisses in der affektiven zweipoligen Krankheit

Zusammenfassung

Ziel und Methode. Das Ziel der Arbeit war der Vergleich der Intensität und Häufigkeit der Störungen der Augenbewegungen, die mit Hilfe der Detektionsmethode im Infrarot beurteilt wurde, und des operativen Gedächtnisses, das mit dem Test WCST gemessen wurde. Die Studie wurde bei 87 Kranken an eine affektive zweipolige Krankheit, bei 119 Schizophrenkranken und bei 90 gesunden Personen durchgeführt. Bei den Patienten wurde die Untersuchung während einer geringen Intensität der Krankheitssymptome oder Remission durchgeführt.

Ergebnisse. In der affektiven zweipoligen Krankheit wurden eine bedeutende Störung der Augenbewegungen und des operativen Gedächtnisses festgestellt im Vergleich mit den gesunden Personen. Die Häufigkeit und die Intensität der Störungen war etwas kleiner als bei Schizophrenkranken, dagegen waren die Störungen der Punktbeugung ähnlich wie bei Schizophrenkranken. Im Bereich des operativen Gedächtnisses wurde bei den Patienten mit der affektiven zweipoligen Krankheit eine ähnliche Intensität der Störungen im Zustand der Formulierung der logischen Idee festgestellt wie bei Schizophrenkranken, und in der Effek-

tivität des Denkens wurden keine bedeutenden Unterschiede im Vergleich mit den gesunden Personen festgestellt.

Schlussfolgerungen. Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass die Störungen der Augäpfelbewegungen und die Störungen des operativen Gedächtnisses Endophenotype der affektiven zweipoligen Krankheit sein können: der neurophysiologischen und neuropsychologischen, was die Möglichkeit ihrer Anwendung in den genetischen Untersuchungen an dieser Krankheit bildet.

Les troubles des mouvements des yeux et le déficit de la mémoire opératoire au cours de la maladie affective bipolaire

Résumé

Objectif et Méthode. Comparer l'intensité et la fréquence d'apparition des troubles des mouvements des yeux mesurés avec la détection de l'infrarouge et le déficit de la mémoire opératoire analysé avec le WCST (Wisconsin Card Sorting Test). On examine 87 malades souffrant de la maladie affective bipolaire, 119 schizophrènes, 90 personnes saines. Cette analyse est faite au cours de la rémission des maladies ou dans la période où les symptômes sont d'une faible intensité.

Résultats. On note les troubles significatifs des mouvements des yeux et de la mémoire opératoire chez les patients avec la maladie affective bipolaire. La fréquence d'apparition et l'intensité des fixations de ces patients sont plus petites que ceux des schizophrènes, mais les troubles de l'observation du point sont les mêmes dans les deux groupes des malades. Les troubles de la mémoire opératoire sont les mêmes dans les deux groupes des malades au cours de la phase de formuler la conception logique, tandis que leur effectivité de penser reste la même que des personnes saines.

Conclusions. Ces résultats indiquent que les troubles des mouvements des yeux et de la mémoire opératoire peuvent constituer les marques neurophysiologiques et neuropsychologiques de la maladie affective bipolaire et cela peut faciliter leur application dans les recherches génétiques.

Pismiennictwo

1. Holzman PS, Kringlen E, Levy DL, Proctor LR, Haberman S, Yassillo NJ. *Abnormal pursuit eye movements in schizophrenia: Evidence for a genetic marker.* Gen. Psychiatry 1975; 3 4: 802–805.
2. Holzman PS, Solomon CM, Levin S, Wateraux C. *Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia: family evidence for specificity.* Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41: 136–139.
3. Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, Mendell N. *Eye tracking and schizophrenia: a selective review.* Schizophr. Bull. 1994; 20: 47–62.
4. Holzman PS. *Eye movements and the search for the essence of schizophrenia.* Brain Res. Rev. 2000; 31: 350–356.
5. Rybakowski JK, Borkowska A. *Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients.* Schizophr. Res. 2002; 54: 105–110.
6. Freedman L, Abel LA, Jesberger JA, Malki A, Meltzer HY. *Saccadic intrusions into smooth pursuit in patients with schizophrenia or affective disorder and normal controls.* Biol. Psychiatry 1992; 31: 1110–1118.
7. Mahlberg R, Steinacher B, Mackert A, Flechtner KM. *Basic parameters of saccadic eye movements – difference between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2001; 251: 205–210.
8. Kumra S, Sporn A, Hommer DW, Nickolson R, Thaker G, Israel E, Lenane M, Bedwell J, Jacobsen L, Gochman P, Rapoport J. *Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1291–1298.

9. Flechtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A. *Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2002; 252: 49–53.
10. Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B. *Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 696–702.
11. Hartman M, Steketee MC, Silva S, Lanning K, Andersson C. *Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory.* Schizophr. Res. 2003; 3: 201–217.
12. Hutton S, Puri B, Duncan J, Robbins T, Barnes T, Joyce E. *Executive function in first-episode schizophrenia.* Psychol. Med. 1998; 28: 463–467.
13. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. *Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients.* Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 749–754.
14. Andreasen N. *Progressive brain structural abnormalities and their relationship to clinical outcome in the early course of schizophrenia.* ACNP 42nd Annual Meeting, 7–11.12.2003, Puerto Rico.
15. Hoff AL, Kremen W. *Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition?* Curr. Opin. Psychiatry 2002; 15: 43–48.
16. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE. *Effect of COMT Val 108/158 Met phenotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia.* Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2001; 98: 6917–6922.
17. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. *Dopamine D3 (DRD3) receptor gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects.* Mol. Psychiatry 2001; 6: 718–724.
18. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. *Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients.* Bip. Dis. 2003; 5: 468–472.
19. Verdoux H, Liraud F. *Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness.* Eur. Psychiatry 2000; 15: 236–243.
20. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. *Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances.* Psychother. Psychosom. 2000; 69: 2–18.
21. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Benabarre A, Salamero M. *Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome.* Psychother. Psychosom. 2002; 71: 39–46.
22. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. *Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 262–270.
23. Amador XF, Sackeim HA, Mukherjee S, Halperin R, Neeley P, Maclin E, Achnur D. *Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities in schizophrenia: comparison to mania and normal controls.* Schizophr. Res. 1991; 5:135–144.
24. Holzman PS, O'Brian C, Waternaux C. *Effects of lithium treatment on eye movements.* Biol. Psychiatry 1991; 29: 1001–1015.
25. Sweeney JA, Haas GL, Li S, Weiden PJ. *Selective effects of antipsychotic medication on eye-tracking performance in schizophrenia.* Psychiatry Res. 1994; 54: 185–198.
26. O'Driscoll G, Benkelfat H, Florencio PS, Wolff AL, Joobar R, Lal S, Evans AC. *Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients.* Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 1127–1134.
27. Lencer R, Malechow CP, Trillenberg-Krecker KT, Schwinger E, Arolt V. *Eye tracking dysfunction (ETD) in families with sporadic and familial schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2000; 47:

- 391–401.
28. Rybakowski JK, Borkowska A. *Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients*. Schizophr. Res. 2002; 54: 105–110.
 29. Ross RG. *Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2003; 42: 468–476.
 30. Arolt V, Lencer R, Nolte A, Muller-Myhsok B, Purmann S, Schürmann M. *Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease*. Am. J. Med. Gen. 1996; 67: 564–579.
 31. Arolt V, Lencer R, Purmann S, Schürmann M, Müller-Myhsok B, Kreckler K, Schwinger E. *Testing for linkage of eye tracking dysfunction and schizophrenia to markers on chromosomes 6, 8, 9, 20, and 22 in families multiply affected with schizophrenia*. Am. J. Med. Gen. 1999; 88: 603–606.
 32. Takahashi S, Ohtsuki T, Yu S-Y, Tanabe E, Yara K, Kamioka M i in. *Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia*. Am. J. Med. Gen. 2003; 123B: 27–32.
 33. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. *Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene*. Psychiatry Res. 2002; 113: 49–57.
 34. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. *The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker*. Neuropsychobiol. 2003; 47: 115–119.
 35. Rubinstein JS, Sahakian BJ, Paykel ES, Michael A. *Cognitive impairment in remission in bipolar disorder*. Psychol. Med. 2000; 30: 1025–1036.
 36. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani B. *Cognitive function in euthymic bipolar I disorder*. Psychiatry Res. 2001; 102: 9–20.
 37. Borkowska A, Rybakowski JK. *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*. Bip. Dis. 2001; 3: 88–94.
 38. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. *The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review*. Bip. Dis. 2001; 3: 106–150.
 39. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Farone S, Goldstein JM, Tsuang M: *A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses*. Schizophr. Res. 2002; 53: 31–44.
 40. Chowdhury R, Ferrier N, Thompson JM. *Cognitive dysfunction in bipolar disorder*. Curr. Opin. Psychiatry 2003; 16: 7–12.
 41. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE. *Outpatients with schizophrenia and bipolar disorder: do they differ in their cognitive and social functioning*. Psychiatry Res 2001; 102: 21–27.
 42. Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger R. *Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia?* Brit. J. Psychiatry 1993; 162: 183–192.
 43. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. *Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression*. Biol. Psychiatry 2003, 53: 376–384.
 44. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski C, Weinshilboum RM. *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*. Pharmacogen. 1996; 6: 243–250.
 45. Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. *Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach*. Psychol. Med. 2001; 31: 915–922.
 46. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A. *The BDNF*

val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell 2003; 112: 257–269.

Praca wykonana w ramach grantu KBN 6PO5B 05320

Otrzymano: 26.03.2004

Zrecenzowano: 21.04.2004

Przyjęto do druku: 7.01.2005

Adres: Zakład Neuropsychologii Klinicznej AM
85-094 Bydgoszcz, ul. Skłodowskiej-Curie 9

