

## Ocena funkcji intelektualnych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w okresie remisji

### Assessment of intellectual functioning in euthymic patients with bipolar disorder

Aleksandra Suwalska, Dorota Łojko, Justyna Janik, Wiktor Patys, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3–4: 116–125

#### Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Suwalska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
tel. +48 61 849 15 31, faks +48 61 848 03 92

#### Streszczenie

**Celem pracy** była ocena funkcji intelektualnych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz opis profilu ewentualnych deficytów poznawczych w zakresie funkcji werbalnych i niewerbalnych, jak również poszukiwanie możliwych związków z przebiegiem choroby.

**Materiał i metoda:** Do badania włączono piętnastu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) w remisji trwającej przynajmniej 4 mies. (4 mężczyzn, 11 kobiet; średni wiek  $53,1 \pm 11$  lat; poziom wykształcenia  $13,0 \pm 3,2$  roku edukacji) oraz 15 osób zdrowych dobranych pod względem wieku, płci i poziomu wykształcenia. Przeprowadzono ocenę stanu psychicznego przy zastosowaniu *Skali depresji Hamiltona* i *Skali Younga*. Wykorzystano *Test krótkiej oceny stanu psychicznego* celem wykluczenia otępienia oraz *Skalę inteligencji Wechslera dla dorosłych wersję zrewidowaną* WAIS-R (PL) celem oceny inteligencji.

**Wyniki:** Pacjenci uzyskali istotnie gorszy wynik w skali pełnej i bezsłownej *Skali inteligencji Wechslera dla dorosłych* niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej, wyniki w zakresie skali słownej nie różniły się istotnie. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji osiągnęli istotnie niższe wyniki niż grupa kontrolna w zakresie testów niewerbalnych, tj. *Symbole cyfr*, *Klocki*, *Braki w obrazkach*, co sugeruje zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz organizacji percepcyjnej. W zakresie funkcji werbalnych różnice dotyczyły wyłącznie testu *Podobieństwa*, co może wskazywać na słabszą zdolność myślenia abstrakcyjnego osób z grupy badanej. Zaburzenia czynności poznawczych wykazywały związek z przebiegiem choroby afektywnej, w tym liczbą epizodów zwłaszcza depresyjnych.

**Wnioski:** Gorsze wyniki w skali bezsłownej u pacjentów z CHAD mogą sugerować zaburzenia czynności prawej półkuli, która odgrywa istotną rolę w procesach wzrokowo-przestrzennych i organizacji percepcyjnej.

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, remisja, czynności poznawcze, *Skala inteligencji Wechslera dla dorosłych wersja zrewidowana*

#### Abstract

**The aim of the study** was to assess the intellectual functioning of patients with bipolar disorder in remission and to delineate putative cognitive deficits in verbal and nonverbal functions and their associations with the course of illness.

**Material and method:** Fifteen patients with bipolar disorder (BD) in remission lasting for at least 4 months (4 male, 11 female; mean age  $53.1 \pm 11.0$  years; education level  $13.0 \pm 3.2$  years) and 15 age-, gender- and education-matched healthy controls were included. Mental state was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), and Young Mania Scale (YMS). Mini Mental State Examination (dementia screening) and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (assessment of intelligence quotient) were administered.

**Results:** Bipolar patients scored significantly lower than controls in full scale and Performance IQ (PIQ) of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised but not verbal measures of IQ. BD patients had significantly lower scores than controls in several performance subtests: Digit Symbols, Block Design, and Picture Completion suggesting visuospatial and perceptual organization dysfunctions. Bipolar patients also scored significantly worse on one verbal subtest. Similarities, which may be associated with abstract thinking difficulties in the patients group. Cognitive deficits were associated with the course of affective disorder including number of affective episodes, especially depressions.

**Conclusions:** Worse results in performance IQ in bipolar patients may suggest lateralized dysfunction of the right hemisphere (RH) which plays a significant role in visuospatial processing and perceptual organization of intellectual functioning.

**Key words:** bipolar disorder, remission, cognitive functions, Wechsler Intelligence Scale Revised

## Wstęp

W XX w. początkowo panowało przekonanie, że „istotne obniżenie funkcji poznawczych jest związane ze schizofrenią, ale nie chorobą afektywną dwubiegunową” (Kraepelin 1913). Do niedawna więc badania intelektu skupiały się głównie na ocenie chorych na schizofrenię. Przeprowadzono też wiele badań oceniających globalnie intelekt, ale też poszczególne funkcje poznawcze u chorych z zaburzeniami afektywnymi. Badania prowadzono w trakcie trwania epizodów depresyjnych i maniackalnych (Gruzelier i wsp. 1988; McGrath i wsp. 1997; Morice 1990; Waddington i wsp. 1989; Wolfe i wsp. 1987). Stwierdzono również, że 30–50% pacjentów z CHAD (chorobą afektywną dwubiegunową) po ustąpieniu objawów afektywnych nie osiąga poziomu funkcjonowania przedchorobowego, co w znacznej mierze jest związane z zaburzeniami poznawczymi (Goodwin i Jamison 1990). Do oceny funkcjonowania intelektualnego powszechnie używa się skali Wechslera (Wechsler 1981). W Polsce stosuje się wersję oznaczaną jako *Skala inteligencji Wechslera dla dorosłych*, wersję zrewidowaną WAIS-R (*Wechsler Assessment of Intelligence Scale-Revised*) (Brzeziński i Hornowska 1998) oraz *Skalę inteligencji Wechslera dla dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja 2004 – WAIS-R (PL)* (Brzeziński i wsp. 2004).

Prowadzono badania ilorazu inteligencji (IQ) skalą WAIS-R w populacji chorych psychicznie (Iverson i wsp. 2001) oraz u pacjentów z CHAD. Nie opisano wielu badań z zastosowaniem pełnej skali WAIS-R u osób z chorobą dwubiegunową. Do oceny ogólnego funkcjonowania intelektualnego badacze używali też innych skal, co utrudnia porównanie uzyskanych wyników (Sapin i wsp. 1987; Zubieta i wsp. 2001) lub też stosowali tylko wybrane podtesty. W polskim badaniu stwierdzono, że pacjenci z depresją w przebiegu CHAD osiągalni istotnie gorsze wyniki w niewerbalnej części *Skali inteligencji Wechslera dla dorosłych* niż pacjenci z depresją w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (Borkowska i Rybakowski 2001).

Przegląd badań czynności poznawczych pacjentów z CHAD w remisji, u których zastosowano podtesty *Skali inteligencji Wechslera dla dorosłych*, przedstawiono w tabeli 1.

Dotychczas w Polsce nie prowadzono badań inteligencji pacjentów w remisji CHAD. Autorzy niniejszej pracy przeprowadzili zatem badanie mające na celu ocenę funkcji intelektualnych

pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz opis profilu ewentualnych deficytów poznawczych w zakresie funkcji werbalnych i niewerbalnych, jak również poszukiwanie możliwych związków z przebiegiem choroby.

## Materiał i metoda

### Grupa pacjentów

W badaniu uczestniczyło piętnastu pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej zgodnie z kryteriami ICD-10 (1998) leczonych w Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Od co najmniej 4 mies. pacjenci byli w remisji. Diagnozę i przebieg choroby potwierdzono za pomocą kwestionariusza SCID-IV (First i wsp. 1997). Osoby zakwalifikowane poddane zostały również ocenie standardowymi skalami psychometrycznymi w celu potwierdzenia remisji: 17-punktową skalę Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamilton 1960) (wymagany wynik 7 i mniej punktów) oraz skalą manii Younga (*Young Mania Rating Scale*) (Young i wsp. 1978) (wymagany wynik mniej niż 6 punktów). Kryteria włączenia stanowił również czas trwania choroby afektywnej dwubiegunowej przynajmniej 5 lat oraz czas trwania kuracji profilaktycznej – przynajmniej 2 lata. W grupie pacjentów z CHAD 9 osób przyjmowało węglan litu, pozostali chorzy otrzymywali karbamazepinę (4 osoby), lek przeciwdepresyjny (1 osoba) i pochodne kwasu walproinowego (1 osoba). Trzy osoby otrzymywały dodatkowo atypowy neuroleptyk w małej dawce (2 chorych leczonych karbamazepiną i 1 litem).

Do grupy kontrolnej wybrano 15 osób dobranych do badanych pod względem wieku, płci i wykształcenia (mierzonego liczbą lat edukacji). Osoby z grupy kontrolnej były rekrutowane spośród pracowników kliniki, ich krewnych i znajomych. Włączono osoby, które nigdy nie chorowały psychicznie, nie leczyły się psychiatrycznie i nie miały krewnych I stopnia chorych psychicznie. Kryteria wykluczenia w obu grupach stanowiły stwierdzenie ciężkiej i/lub niestabilnej choroby somatycznej, otępienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 6 mies.

U wszystkich uczestników badania przeprowadzono badanie lekarskie oraz badania laboratoryjne (morfologia krwi, enzymy wątrobowe, próby nerkowe, hormony tarczycy, ocena gospodarki lipidowej, cukier w surowicy), których wyniki znajdowały się w granicach normy.

Tabela 1. Przegląd badań czynności poznawczych w CHAD, w których zastosowano podtesty Skali inteligencji Wechslera

Badanie	Pacjenci/osoby kontrolne	Wiek – średnia (SD)	Kryteria remisji	Funkcje zaburzone	Zaburzenia w WAIS	Bez zaburzeń w WAIS
Altshuler i wsp. (2004)	40/22 (40 CHAD I)	49,9 (13,9)	HDRS < 6 i YMS < 7, badanie prospektywne 3 mies.	czynności wykonawcze, pamięć werbalna i uczenie	–	Słownik i Klocki
Coffman i wsp. (1990)	30/30	32 (6,2)	pacjenci ambulatoryjni, objawy psychotyczne w wywiadzie	funkcje wykonawcze, pamięć, czynności wzrokowo-przeźrzeniowe	–	skala werbalna i niewerbalna inteligencji
El-Badri i wsp. (2001)	29/26 (CHAD I)	30,7 (6,1)	stabilny nastrój; śr. BDI = 9,6 (8,4)	planowanie, pamięć wzrokowa, zmiana kryterium, pamięć operacyjna	Symbole cyfr, Powtarzanie cyfr	–
Ferrier i wsp. (1999)	41/20	45,7 (10,0) 43,7 (11,2)	HDRS < 9 i MSS < 20	pamięć operacyjna, czynności wykonawcze, kontrola wykonawcza	Powtarzanie cyfr-wspak	Symbole cyfr, Powtarzanie cyfr-wprost
Hawkins i wsp. (1997)	22/26	41,9 (12,7)	stabilni pacjenci ambulatoryjni	funkcje wykonawcze, uczenie się	Symbole cyfr	Powtarzanie cyfr, Podobieństwa, Apytetyka
Jones i wsp. (1994)	26/16	35,6 (11,1)	minimalne objawy, stabilni pacjenci ambulatoryjni	pamięć wzrokowa, funkcje wykonawcze i uwaga	Klocki	Słownik, Podobieństwa, Rozumienie
Krabbendam i wsp. (2000)	22/22 (12 – CHAD I, 10 – CHAD II)	47,7 (8,3)	Ham-D = 3,4, YMRS = 0,77, petha remisja DSM-IV	funkcje wykonawcze, fluencja werbalna	Symbole cyfr	–
Malhi i wsp. (2007)	25/25 (CHAD I) (14 w remisji)	38,6 (11,0)	HDRS < 10, YMS < 10 przez > miesiąc	pamięć werbalna – odtwarzanie	–	Symbole cyfr, Powtarzanie cyfr-wspak
Martinez-Aran i wsp. (2004b)	44/30	38,5 (10,1)	HDRS < 9 i YMS < 7 przez 6 mies.	funkcje wykonawcze, pamięć werbalna	Powtarzanie cyfr-wspak	Powtarzanie cyfr-wprost
Martinez-Aran i wsp. (2007)	46/35 lepsze funkcjonowanie	38,4 (9,5)	HDRS < 9, YMS < 7, co miesiąc przez 6 mies.	fluencja słowna semantyczna, uczenie werbalne i pamięć werbalna, uwaga, pamięć operacyjna,	Powtarzanie cyfr	–
Martinez-Aran i wsp. (2007)	31/35 gorsze funkcjonowanie	39,5 (10,2)	HDRS < 9, YMS < 7, co miesiąc przez 6 mies.	jw. + czynności wykonawcze	Powtarzanie cyfr	–
Paradiso i wsp. (1997)	31 (CHAD I) i CHAD/19 (11 – CHAD)	57 (11,3)	HDRS-23 < 14 i MBRS < 16	CHAD – bez zaburzeń	CHAD – nie ma	Symbole cyfr
Sapin i wsp. (1987)	20/20	36,75 (2,05)	ocena kliniczna	pamięć niewerbalna	–	Klocki, Powtarzanie cyfr
Thompson (2005)	63/63 (54 – CHAD I, 9 – CHAD II)	44,4 (8,6)	HDRS < 8, YMS < 8 przez miesiąc	szybkość psychomotoryczna, uwaga, planowanie, czynności wykonawcze, uczenie werbalne i pamięć werbalna, pamięć przestrzenna i przestrzenna pamięć operacyjna, fluencja słowna	Symbole cyfr, Powtarzanie cyfr-wspak	Powtarzanie cyfr-wprost
Wilder-Willis i wsp. (2001)	14/12	33 (7)	YMS < 6	ciągłość uwagi i ruchy precyzyjne	–	Powtarzanie cyfr
Zubieta i wsp. (2001)	15/15 (15 – CHAD I)	39 (13)	HDRS < 6 i YMS < 4 przez 6 mies.	uczenie werbalne i pamięć werbalna, funkcje wykonawcze, szybkość motoryczna	–	Powtarzanie cyfr

Po wyjaśnieniu celów i zasad badania wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

### Metoda

U wszystkich badanych przeprowadzono badanie przy zastosowaniu WAIS-R (*Wechsler Assessment of Intelligence Scale-Revised*). Analizie poddano wyniki poszczególnych podtestów, skali ogólnej (IQ) oraz skali słownej (ang. *verbal intelligence quotient* – VIQ) i bezsłownej (ang. *performance intelligence quotient* – PIQ).

Uwzględniono przyjęte w literaturze założenia dotyczące angażowania w ich wykonanie poszczególnych funkcji poznawczych (Brzeziński i Hornowska 1998; Iverson i wsp. 2001). Podtesty: *Wiadomości*, *Słownik* i *Podobieństwa* mogą służyć do badania pamięci semantycznej (dotyczącej faktów, pojęć oraz relacji między nimi). Podskala *Wiadomości* mierzy ogólną wiedzę, *Słownik* i *Podobieństwa* – znajomość znaczenia słów. Podtesty *Układanki* i *Klocki* z WAIS-R badają zdolności wzrokowo-przestrzenne, a na ich wykonanie mają także wpływ uwaga, umiejętności przeszukiwania wzrokowego i logicznego myślenia oraz koordynacja wzrokowo-ruchowa. Do oceny szybkości psychomotorycznej można użyć *Symboli cyfr* (Brzeziński i Hornowska 1998; Pąchal-ska 2007). Podtest *Słownik* traktuje się jako miarę werbalnej skryzalizowanej wiedzy, *Powtarzanie cyfr* jako miarę pamięci operacyjnej/uwagi, *Symbole cyfr* jako miarę szybkości przetwarzania informacji, *Klocki* jako miarę rozwiązywania problemów (Depp i wsp. 2007; Pawelczyk i Pawelczyk 2007).

### Analiza statystyczna danych

Sprawdzono dystrybucję rozkładu przy zastosowaniu testu Shapiro-Wilka, rozkład danych był rozkładem normalnym. Do analizy zastosowano testy parametryczne. Różnice między grupami były oceniane testem t dla dwóch prób niezależnych. Przyjęto jako istotny poziom  $p \leq 0,05$ . Związki pomiędzy danymi demograficznymi i klinicznymi a wynikami testów neuropsychologicznych badano przy zastosowaniu współczynnika korelacji Pearsona.

### Wyniki

Dane kliniczne i demograficzne badanej grupy przedstawiono w tabeli 2.

Grupy pacjentów i kontrolna były dobrane pod względem płci, wieku i poziomu wykształcenia. Mimo że nasilenie depresji w grupie chorych było niewielkie, obserwowano istotną różnicę w skali HAM-D pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną.

Porównanie wyników skali WAIS-R przedstawiono w tabeli 3.

Pacjenci uzyskali istotnie gorsze wyniki w skali pełnej i bezsłownej niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej, wyniki w zakresie skali słownej nie różniły się istotnie. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną, głównie w zakresie podtestów niewerbalnych, tj. *Symbole cyfr*, *Klocki*, *Braki w obrazkach*.

W zakresie funkcji werbalnych różnice dotyczyły wyłącznie testu *Podobieństwa*, osoby chore wykonały to zadanie istotnie gorzej.

Przeprowadzono również porównanie wykonania testów w grupie pacjentów leczonych profilaktycznie węglanem litu i innymi lekami (tab. 4.).

Nie stwierdzono istotnych różnic wyników skali WAIS-R pomiędzy pacjentami leczonymi profilaktycznie węglanem litu i pacjentami leczonymi innymi lekami.

Przeprowadzono również analizę związku wyników skali WAIS-R i czynników klinicznych w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (tab. 5.).

W grupie pacjentów z CHAD związek z wiekiem wykazywał jedynie wynik podtestu *Porządkowanie obrazków*.

Stwierdzono również związek wyników skali inteligencji z poziomem wykształcenia – IQ skali słownej oraz większość jej podtestów (z wyjątkiem powtarzania cyfr), a także *Układanki* i *Symbole cyfr* oraz skala pełna wykazywały korelację z liczbą lat edukacji.

Nie stwierdzono związku wyników skali WAIS-R z wiekiem początku choroby, długością choroby i długością profilaktyki. Wyniki podtestu *Porządkowanie obrazków* wykazywały związek z łączną liczbą depresji i liczbą epizodów ogółem, a wyniki skali bezsłownej i IQ skali bezsłownej wykazywały związek z łączną liczbą epizodów depresyjnych.

### Omówienie i dyskusja

Dokonane pomiary IQ u chorych z CHAD w okresie remisji w porównaniu z osobami zdrowymi wykazały, że pacjenci uzyskali istotnie gorszy wynik w zakresie IQ skali pełnej i skali bezsłownej niż zdrowe osoby z grupy kontrol-

**Tabela 2.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy (test t dla prób niezależnych, zmienna płeć – test  $\chi^2$ )

	Pacjenci (n=15)	Grupa kontrolna (n=15)	Statystyka
wiek (średnia $\pm$ SD)	53,1 $\pm$ 11,0	53,5 $\pm$ 11,1	NS
płeć M : K	4:11	4:11	NS*
edukacja (lata) (średnia $\pm$ SD)	13,0 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 2,8	NS
aktywność zawodowa: emerytura/renta	6 : 9	10 : 5	NS*
MMSE (średnia $\pm$ SD)	28,8 $\pm$ 1,2	29,4 $\pm$ 1,2	NS
HAMD (średnia $\pm$ SD)	3,6 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,4	p<0,01
skala Younga (średnia $\pm$ SD)	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,0	NS
czas trwania choroby (średnia $\pm$ SD)	20,9 $\pm$ 9,8		
liczba epizodów afektywnych (średnia $\pm$ SD)	8,9 $\pm$ 3,0		

HAMD – Skala depresji Hamiltona, MMSE – Mini Mental State Examination (Test krótkiej oceny stanu psychicznego)

\* test  $\chi^2$ 

NS – różnica nieistotna statystycznie

**Tabela 3.** Porównanie wyników skali WAIS-R w grupie pacjentów i zdrowych osób z grupy kontrolnej (test t dla prób niezależnych)

	Pacjenci (n=15) (średnia $\pm$ SD)	Grupa kontrolna (n=15) (średnia $\pm$ SD)	Statystyka
Wiedomości	10,8 $\pm$ 3,2	12,8 $\pm$ 2,8	NS
Powtarzanie cyfr	10,2 $\pm$ 3,2	11,6 $\pm$ 2,7	NS
Słownik	12,3 $\pm$ 3,2	12,4 $\pm$ 3,9	NS
Arytmetyka	11,1 $\pm$ 3,8	12,2 $\pm$ 3,1	NS
Rozumienie	11,7 $\pm$ 2,6	13,0 $\pm$ 3,1	NS
Podobieństwa	11,1 $\pm$ 3,0	13,4 $\pm$ 3,0	p<0,05
Braki w obrazkach	10,0 $\pm$ 4,2	12,9 $\pm$ 3,0	p<0,05
Porządkowanie obrazków	9,8 $\pm$ 2,5	11,3 $\pm$ 3,2	NS
Klocki	10,3 $\pm$ 2,7	13,3 $\pm$ 3,6	p<0,05
Układanki	10,3 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 3,5	p=0,05
Symbole cyfr	9,9 $\pm$ 2,7	13,3 $\pm$ 3,3	p<0,01
IQ skala słowna	107,1 $\pm$ 16,5	116,4 $\pm$ 13,8	NS
IQ skala bezsłowna	100,7 $\pm$ 14,3	117,6 $\pm$ 20,1	p<0,05
różnica VIQ i PIQ	6,4 $\pm$ 10,2	-1,2 $\pm$ 14,7	NS
IQ skala pełna	103,7 $\pm$ 14,6	117,3 $\pm$ 15,7	p<0,05

NS – różnica nieistotna statystycznie

nej, natomiast wyniki w zakresie IQ skali słownej nie różniły się istotnie. Pacjenci uzyskali średnio IQ skali pełnej 103, a zdrowi mieli średnio IQ=117. Wynik w skali bezsłownej pacjentów wyniósł średnio 100, natomiast zdrowych 117 punktów. Stwierdzone istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną, głównie w zakresie testów niewerbalnych (*Symbole cyfr*, *Klocki* i *Braki w obrazkach*), wskazują, że u chorych są upośledzone funkcje wzrokowo-przestrzenne oraz organizacja per-

cepcyjna. W zakresie funkcji werbalnych różnice dotyczyły wyłącznie podtestu *Podobieństwa*, co może wskazywać na słabszą zdolność myślenia abstrakcyjnego osób z grupy badanej. Różnica między IQ skali słownej i skali bezsłownej była większa w grupie chorych niż u zdrowych, ale nie była duża (6 punktów).

W nielicznych badaniach porównujących IQ chorych z CHAD ze zdrowymi osobami uzyskano sprzeczne wyniki. Różnic nie stwierdzili Coffman i wsp. (1990) w przeprowadzonym bada-

**Tabela 4.** Porównanie wyników skali WAIS w grupie pacjentów leczonych profilaktycznie węglanem litu i chorych leczonych innymi lekami

	Pacjenci leczeni litem (n=9) (średnia ±SD)	Pacjenci leczeni innymi lekami (n=6) (średnia ±SD)	Statystyka
wiek	51,7±9,4	55,2±13,9	n.z.
liczba lat edukacji	13,4±3,3	12,3±3,2	n.z.
Wiadomości	11,1±3,2	10,3±3,4	n.z.
Powtarzanie cyfr	10,8±3,1	9,3±3,4	n.z.
Słownik	12,4±3,2	12,0±3,5	n.z.
Arytmetyka	12,0±2,6	9,7±5,2	n.z.
Rozumienie	12,0±2,1	11,3±3,3	n.z.
Podobieństwa	10,7±2,2	11,7±4,1	n.z.
Skala słowna	69,0±13,6	64,3±21,3	n.z.
Braki w obrazkach	10,6±2,2	9,2±6,2	n.z.
Porządkowanie obrazków	9,9±2,0	9,7±3,4	n.z.
Klocki	10,9±2,8	9,5±2,3	n.z.
Układanki	10,2±2,9	10,3±3,1	n.z.
Symbole cyfr	10,1±2,7	9,5±2,8	n.z.
skala bezsłowna	51,0±7,3	49,8±15,8	n.z.
IQ skala słowna	109,0±13,6	104,3±21,3	n.z.
IQ skala bezsłowna	101,3±9,5	99,8±20,7	n.z.
różnica VIQ i PIQ	7,7±11,1	4,5±9,5	n.z.
IQ skala pełna	104,6±9,9	102,5±20,9	n.z.

**Tabela 5.** Związek wyników WAIS-R i czynników demograficznych oraz przebiegu choroby w grupie pacjentów z CHAD (n=15) (współczynnik korelacji Pearsona)

	Wiek	Liczba lat nauki	Wiek początku choroby	Długość choroby	Długość profilaktyki	Liczba depresji ogółem	Liczba manii ogółem	Liczba epizodów ogółem
Wiadomości	0,21	<b>0,90*</b>	-0,07	0,04	-0,13	-0,20	-0,04	-0,17
Powtarzanie cyfr	-0,03	0,47	-0,21	0,21	0,20	-0,56	0,03	-0,42
Słownik	0,07	<b>0,82*</b>	-0,04	-0,10	-0,19	0,00	0,21	0,09
Arytmetyka	0,26	<b>0,75*</b>	-0,02	0,17	0,11	-0,39	0,14	-0,24
Rozumienie	0,09	<b>0,78*</b>	-0,27	0,21	0,10	-0,14	0,29	0,02
Podobieństwa	0,24	<b>0,74*</b>	0,16	0,10	-0,23	-0,06	0,27	0,07
Braki w obrazkach	0,25	0,43	0,00	0,23	0,03	-0,55	-0,09	-0,46
Porządkowanie obrazków	<b>0,53</b>	0,17	0,54	-0,10	-0,01	<b>-0,75*</b>	-0,23	<b>-0,69*</b>
Klocki	0,00	0,53	-0,17	-0,04	-0,01	-0,32	0,40	-0,07
Układanki	0,21	<b>0,66*</b>	0,31	-0,29	-0,40	-0,34	-0,25	-0,38
Symbole cyfr	0,11	<b>0,57*</b>	-0,33	0,46	0,18	-0,48	0,15	-0,31
IQ skala słowna	0,17	<b>0,85*</b>	-0,08	0,12	-0,03	-0,27	0,16	-0,14
IQ skala bezsłowna	0,29	0,53	0,22	-0,06	-0,15	<b>-0,63*</b>	-0,05	-0,51
IQ skala pełna	0,22	<b>0,74*</b>	0,05	0,03	-0,06	-0,41	0,04	-0,30

\* – współczynnik korelacji istotny,  $p < 0,05$

niu WAIS-R u pacjentów z CHAD w remisji (ale z psychozą w wywiadzie). Podobnie jak w badaniu autorów niniejszej pracy, Dalby i Williams (1986) stwierdzili, że 15 pacjentów hospitalizowanych z powodu CHAD miało istotnie niższe IQ w skali wykonawczej i pełnej, ale nie w skali werbalnej. Robertson i Taylor (1985) w populacji więźniów przy zastosowaniu skróconej wersji WAIS stwierdzili wyższą inteligencję werbalną u pacjentów z CHAD. Na ten wynik prawdopodobnie wpływ miało lepsze wykształcenie w grupie chorych. Morice (1990) badał pacjentów w okresie ustępowania okresów manii. Pacjenci z CHAD wykazywali tendencje do niższych wyników w większości podtestów skali wykonawczej, nie stwierdzono jednak istotnych różnic ogólnych wyników IQ. W Maudsley Bipolar Disorder Project badano 43 pacjentów z CHAD I przy zastosowaniu m.in. WAIS-R. Pacjenci leczeni neuroleptykami mieli niższe wyniki w skali inteligencji, gorsze ogólne wyniki pamięci i gorsze wyniki pamięci operacyjnej. Obciążenie rodzinne chorobami afektywnymi wiązało się z wyższymi wynikami w skali inteligencji, nie wiązało się natomiast z czynnością pamięci i pamięci operacyjnej. Leczenie neuroleptykami, długość choroby i obciążenie rodzinne stanowiły najważniejsze czynniki predykcyjne inteligencji i czynności pamięci u pacjentów z CHAD (Donaldson i wsp. 2003; Frangou 2005). Podobnie Abrams i wsp. (1981) opisali negatywny związek pomiędzy stosowaniem neuroleptyków i poziomem inteligencji pacjentów z CHAD I. Część deficytów w CHAD może być wynikiem zmniejszenia szybkości przetwarzania informacji wywołanego neuroleptykami.

Ograniczenia stosowania WAIS-R powodują, że trudno skalę wykorzystać do badań longitudinalnych, by porównywać IQ chorych w trakcie depresji, manii i w remisji. W dwóch badaniach, w których użyto wcześniejszych wersji skali Wechslera, potwierdzono wyższe IQ w eutymii i hipomanii, a niższe w depresji (Donnelly i wsp. 1982; Henry i wsp. 1973). Zaburzenia poznawcze, które utrzymują się w okresie bez objawów klinicznych mogą być traktowane jako deficyty charakterystyczne dla chorych na CHAD (trait) (Quraishi i Frangou 2002). Nie można w badaniach zaburzeń kognitywnych wykluczyć wpływu wielu czynników w trakcie trwania choroby, które też upośledzają funkcje poznawcze. Są to czynniki bezpośrednio związane z chorobą (typ i przebieg choroby, leczenie, urazy, substancje psychoaktywne, stres), ale i inne, takie jak choroby somatyczne

(nadciśnienie, zaburzenia hormonalne, urazy itd). Znaczenie deficytów kognitywnych nie jest wyjaśnione, sugeruje się, że mogą one wywierać negatywny wpływ na funkcjonowanie społeczne pacjentów i być przynajmniej w części odpowiedzialne za niską jakość remisji funkcjonalnej u znacznego odsetka chorych (Atre-Vaidya i wsp. 1998; Martinez-Aran i wsp. 2002; Zarate i wsp. 2000).

Badania intelektu i poszczególnych funkcji poznawczych prowadzono również u krewnych pacjentów z CHAD. Osoby spokrewnione z chorymi, które same nigdy nie chorowały wykazują również zaburzenia funkcji poznawczych (Balanza-Martinez i wsp. 2008). W badaniu polskim dorosłe dzieci pacjentów z CHAD gorzej wykonały *Test sortowania kart Wisconsin* niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej (Rybakowski i wsp. 2008). W badaniu ilorazu inteligencji u zdrowych dzieci osób chorych na CHAD gorsze wyniki dzieci te uzyskały w skali bezsłownej niż skali słownej (Decina i wsp. 1983). Inne badanie nie wykazało żadnych różnic między dziećmi rodziców z CHAD (Worland i wsp. 1979). W metaanalizie neuropsychologicznych badań chorych z CHAD w eutymii i ich krewnych (Bora i wsp. 2008) zauważono, że można w ten sposób próbować wskazać na poznawcze endofenotypy choroby dwubiegunowej. Mimo że badania krewnych nie są jednoznaczne, autorzy hiszpańscy (Balanza-Martinez i wsp. 2008) wskazali na werbalne uczenie/pamięć oraz werbalną pamięć operacyjną jako prawdopodobne endofenotypy poznawcze (ang. *endophenotypes*).

Wyniki badań u pacjentów z CHAD wskazują na różnicę w zakresie nasilenia zaburzeń poznawczych w zależności od stanu klinicznego chorych i zastosowanych metod, jednak większość autorów wskazuje na zaburzenia czynności wykonawczych i pamięci werbalnej (Robinson i wsp. 2006). W badaniu Deppa i wsp. (2007) w grupie 67 klinicznie stabilnych pacjentów w średnim wieku i starszych z CHAD stwierdzono istotne zaburzenia neurokognitywne, których wzorzec był inny niż ten u pacjentów ze schizofrenią. Deficyty te nie wiązały się z ciężkością i czasem trwania zaburzeń psychicznych. Autorzy zastosowali m.in. podtesty WAIS-R. Pacjenci z CHAD wykazywali gorsze wykonanie większości testów w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic w zakresie *Słownika z WAIS-R*. Pacjenci wykazywali również zaburzenia w zakresie przetwarzania informacji (*Powtarzanie cyfr*), wykonanie tego testu wykazywało związek z jakością życia cho-

rych. W badaniu autorów japońskich (Inoue i wsp. 2004) nie stwierdzono różnic poziomu inteligencji ocenianego na podstawie dwóch podtestów skali WAIS-R (*Wiadomości i Braki w obrazkach*) w grupie 50 pacjentów w remisji po przebyciu depresji w przebiegu chorób afektywnych i zdrowych osób kontrolnych. Poziom inteligencji w grupie pacjentów był zbliżony do uzyskanego w badaniu autorów niniejszej pracy i wynosił średnio 107 punktów.

W swoim badaniu autorzy stwierdzili niższe wyniki IQ skali bezsłownej u pacjentów z CHAD w remisji niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej, co może wskazywać na zaburzenia czynności prawej półkuli, która odgrywa istotną rolę w procesach wzrokowo-przestrzennych i organizacji percepcyjnej funkcjonowania intelektualnego. Jest to zgodne z hipotezą, którą sformułowali Flor-Henry i Yeudall (1979), że choroby afektywne są związane z dysfunkcją prawej półkuli. Niższe wyniki w zakresie funkcji wykonawczych mogą być również związane z obustronnym rozlanym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, które wywiera silniejszy wpływ na testy mierzące czynność prawej półkuli niż na testy związane z funkcją lewej półkuli. W badaniach porównujących IQ osób z uszkodzeniami mózgu (prawostronnym, lewostronnym lub rozlanym) i osób z CHAD okazało się, że profil wyników u osób z CHAD najbardziej przypominał ten uzyskiwany przez osoby z obustronnym rozlanym uszkodzeniem mózgu (Kluger i Goldberg 1990). Być może w CHAD występuje nie dysfunkcja prawej półkuli, ale rozlane zaburzenia czynności obu półkul (Bearden i wsp. 2001).

Wyniki skali inteligencji i poszczególnych podtestów wykazywały związek z przebiegiem choroby. Stanowi to potwierdzenie wyników badań innych autorów. Kessing (1998) badał czynności poznawcze pacjentów, którzy byli hospitalizowani przed 19–25 latami z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych i którzy spełniali kryteria CHAJ (118 osób) lub CHAD (28 osób) w remisji oraz 58 zdrowych osób kontrolnych. W analizie uwzględniono poziom wykształcenia i subkliniczne objawy depresyjne i lękowe. W grupie pacjentów liczba poprzedzających epizodów afektywnych wiązała się z funkcjonowaniem poznawczym. Zaburzenia poznawcze u pacjentów ambulatoryjnych z CHAD i CHAJ są zatem związane z liczbą epizodów afektywnych.

Większość badań wskazuje na istotną korelację ujemną pomiędzy liczbą epizodów manii i czynnościami poznawczymi. Liczba manii wiązała się z zaburzeniami wykonania zadań pamię-

ci werbalnej (zwłaszcza w zakresie odtwarzania odroczonego) i czynności wykonawczych (tworzenia koncepcji) (Cavanagh i wsp. 2002; Clark i wsp. 2002; Deckersbach i wsp. 2004b; Martinez-Aran i wsp. 2004; van Gorp i wsp. 1998; Zubieta i wsp. 2001). Jedynie w badaniu Thompson i wsp. (2005) wykonanie testów poznawczych wykazywało pozytywny związek z obciążeniem epizodami manii w wywiadzie. W jednym badaniu stwierdzono związek liczby manii i zaburzeń wykonania zadania pamięci wzrokowej (Deckersbach i wsp. 2004a), natomiast w dwóch badaniach nie odnotowano takiej zależności (MacQueen i wsp. 2001; Rubinshtein i wsp. 2000). Wyniki badań wskazują na istotny negatywny związek pomiędzy liczbą epizodów depresji a wynikami testów neurokognitywnych. Jednak odsetek badań wskazujących na taki związek oraz siła korelacji są mniejsze niż dla liczby manii. Najważniejsze wyniki to związek liczby depresji i wykonanie testów czynności wykonawczych (Clark i wsp. 2002; Thompson i wsp. 2005; Zubieta i wsp. 2001), uczenia werbalnego (Clark i wsp. 2002; Deckersbach i wsp., 2004b). W dwóch badaniach stwierdzono zależność liczby depresji i pamięci wzrokowej (Deckersbach i wsp. 2004a; MacQueen i wsp. 2001) i w jednym – przestrzennej pamięci operacyjnej (Clark i wsp. 2002). W badaniu Van Gorpa (1998) nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy liczbą depresji i odroczonego odtwarzaniem werbalnym. W trzech badaniach nie stwierdzono związku depresji i uczenia werbalnego (Cavanagh i wsp. 2002; Martinez-Aran i wsp. 2004a; Thompson i wsp. 2005). Jedno badanie opisywało brak związku z deficytami czynności wykonawczych (van Gorp i wsp. 1998). El-Badri i wsp. (2001) stwierdzili negatywny związek liczby epizodów i funkcji wykonawczych i pamięci wzrokowej, natomiast Krabbendam i wsp. (2000) i Kieseppa (2005) nie stwierdzili istotnych związków ogólnej liczby epizodów i wyników testów neuropsychologicznych.

Robinson i Ferrier (2006) dokonały przeglądu literatury na temat zależności pomiędzy zaburzeniami poznawczymi i przebiegiem choroby i wynikami leczenia u pacjentów z CHAD oraz czynności poznawczych zdrowych krewnych I stopnia (ang. *first-degree relatives* – FDRs) pacjentów z CHAD. Wyniki ich badania sugerują, że bardziej nasilone zaburzenia poznawcze są związane z gorszym poprzedzającym badanie przebiegiem choroby, zwłaszcza z liczbą epizodów manii, liczbą hospitalizacji i długością choroby. Najczęściej obserwowany jest negatywny



związek pomiędzy liczbą epizodów manii i wykonaniem zadań werbalnej pamięci deklaratywnej. U zdrowych krewnych I stopnia obserwowano zaburzenia werbalnej pamięci deklaratywnej i niektórych czynności wykonawczych. W opinii Ferrier i Robinson (2006) zaburzenia czynności poznawczych mogą być cechą podatności (ang. *trait vulnerability factor*) CHAD, obecną przed wystąpieniem choroby i pogarszającą się wraz z postępem choroby. Dysfunkcje poznawcze mogą więc być przejawem fenotypu choroby i nie wykazywać bezpośrednich związków z zaburzeniami nastroju. W badaniach nad czynnościami poznawczymi w CHAD należy brać również pod uwagę inne czynniki, takie jak stosowanie leków, obecność subklinicznych zaburzeń nastroju (Clark i wsp. 2002; Ferrier i wsp. 1999) i możliwość, że pacjenci wykazują zmiany neuroanatomiczne wynikające z poprzednich epizodów (Ali i wsp. 2001; Denicoff i wsp. 1999; Glahn i wsp. 2004).

Ograniczenie badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy stanowi fakt, że grupa badana jest nieliczna i niejednorodna, obejmuje chorych leczonych litem i innymi lekami. Nie uwzględniono wielu czynników, które mogą wpływać na funkcjonowanie poznawcze chorych. Mimo to, wydaje się, że udało się wykazać istnienie deficytu poznawczego w remisji choroby afektywnej dwubiegunowej.

*Praca wykonana w ramach grantu KBN No 2P05B 044 30.*

## Piśmiennictwo

- Abrams R, Redfield J, Taylor MA. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 190-194.
- Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. 2001. Relationship between prior course of illness and neuroanatomic structures in bipolar disorder: a preliminary study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 227-232.
- Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, et al. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-569.
- Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, et al. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 120-126.
- Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1426-38.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
- 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* 2008 Aug 4. [Epub ahead of print].
- Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3: 88-94.
- Brzeziński J, Hornowska E. Skala inteligencji Wechslera WAIS-R. PWN, Warszawa 1998.
- Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188-1196.
- Dalby JT, Williams R. Preserved reading and spelling ability in psychotic disorders. *Psychol Med* 1986; 16: 171-175.
- Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S, et al. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 548-553.
- Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, et al. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 2004a; 34: 823-832.
- Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, et al. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 2004b; 6: 233-244.
- Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 56: 67-73.
- Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007; 101: 201-209.
- Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, et al. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 86-93.
- Donnelly EF, Murphy DL, Goodwin FK, et al. Intellectual function in primary affective disorder. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 633-636.
- El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 79-87.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 246-251.
- First M, Spitzer R, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Research Version. Biometrics Research, New York 1997.
- Flor-Henry P, Yeudall LT. Neuropsychological investigations of schizophrenia and manic-depressive psychoses. In: Gruzeliel J and Flor-Henry P (eds) *Hemisphere Asymmetries of Function in Psychopathology* Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam the Netherlands 1979; 341-362.
- Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 4: 19-25.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 171-182.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press Oxford 1990.

28. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, et al. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 623-629.
29. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
30. Hawkins KA, Hoffmann RE, Quinlan DM, et al. Cognition negative symptoms and diagnosis: a comparison of schizophrenic bipolar and control Samales. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 81-89.
31. Henry GM, Weingartner H, Murphy DL. Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning and memory. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 966-971.
32. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, et al. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 403-409.
33. Iverson GL, Woodward TS, Green P. Base rates of WAIS-R VIQ-PIQ differences in 1593 psychiatric inpatients. *J Clin Psychol* 2001; 57: 1579-1587.
34. Jones BP, Duncan CC, Mirsky AF, et al. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology* 1994; 8: 55-64.
35. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-1038.
36. Kieseppa T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, et al. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar I disorder and the role of information-processing speed. *Psychol Med* 2005; 35: 205-215.
37. Kluger A, Goldberg E. IQ patterns in affective disorder lateralized and diffuse brain damage. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 182-194.
38. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 10: 274-280.
39. Kraepelin E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburgh 1913.
40. MacQueen GM, Young LT, Galway TM, et al. Backward masking task performance in stable euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2001; 31: 1269-1277.
41. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression hypomania and eutymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114-125.
42. Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 39-46.
43. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004a; 6: 224-232.
44. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004b; 161: 262-270.
45. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103-113.
46. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10 Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne (tłumaczenie polskie). Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Kraków, Warszawa 1998.
47. McGrath J, Scheldt S, Welham J, et al. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997; 26: 127-137.
48. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50-54.
49. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 748-754.
50. Pawełczyk A, Pawełczyk T. Metody neuropsychologicznej oceny deficytów poznawczych w schizofrenii – przegląd narzędzi oraz wybrane aspekty metodologiczne ich zastosowania. *Psychiatr Psychol Klin* 2007; 7: 182-197.
51. Pąchalska M. Neuropsychologia kliniczna. PWN, Warszawa 2007.
52. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
53. Robertson G, Taylor PJ. Some cognitive correlates of affective disorders. *Psychol Med* 1985; 15: 297-309.
54. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103-116.
55. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-115.
56. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, et al. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30: 1025-1036.
57. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium may be associated with an improvement of executive cognitive functions. *Wystąpienia do Eur Neuropsychopharmacol*.
58. Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, et al. Medial factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 979-986.
59. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
60. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41-46.
61. Waddington JL, Brown K, O'Neill J, et al. Cognitive impairment, clinical course and treatment history in out-patients with bipolar affective disorder: relationship to tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1989; 19: 897-902.
62. Wechsler DA. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Test manual. Psychological Corporation, New York 1981.
63. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, et al. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 58-62.
64. Wolfe J, Granholm E, Butters N, et al. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987; 13: 83-92.
65. Worland J, Lander H, Hesselbrock V. Psychological evaluation of clinical disturbance in children at risk for psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1979; 88: 13-26.
66. Young R, Biggs J, Ziegler V, et al. A rating scale for mania: Reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
67. Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000; 71: 309-329.
68. Zubieta JK, Huguélet P, O'Neil RL, et al. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.