

DYNAMIKA KOGNITIVNÍHO DEFICITU U BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

souborný článek

Monika Sisrová^{1,2}
Iva Zikmundová³
Libor Ustohal²

¹Psychologické oddělení
Thomayerovy nemocnice, Praha

²Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

³1. neurologická klinika LF MU a FN
u sv. Anny v Brně

Kontaktní adresa:

Mgr. Monika Sisrová
Psychologické oddělení
Thomayerovy nemocnice
Václavská 800
140 59 Praha 4
e-mail: monika.sisrova@gmail.com

SOUHRN

Sisrová M, Zikmundová I, Ustohal L.
Dynamika kognitivního deficitu u bipolární afektivní poruchy

V současnosti je již široce akceptováno, že bipolární afektivní porucha je spojena s kognitivním poškozením v akutních fázích onemocnění. Pacienti s bipolární poruchou vykazují kognitivní deficit v celé řadě kognitivních domén, který přetrvává i v období euthymie. U bipolární afektivní poruchy je kognitivní deficit považován za jádrový příznak. Kognitivní poškození ovlivňuje psychosociální fungování a kvalitu života pacientů s touto diagnózou. Studie se nejvíce shodnou na poškození verbální paměti, exekutivních funkcí a pozornosti. Stále častěji panuje shoda, že kognitivní poškození je přítomno již před nástupem onemocnění. Není zatím jasné, zda kognitivní deficit progreduje s opakovanými epizodami v průběhu onemocnění. V tuto chvíli jsou dostupná zjištění o kognitivním profilu a dynamice stále poměrně nekonzistentní. Heterogenita kognitivního výkonu může být odrazem klinické heterogenity, která je pro bipolární afektivní poruchu charakteristická. Zda je kognitivní deficit v průběhu onemocnění stabilní, zůstává i nadále ve fázi hypotéz. K potvrzení vztahu mezi progresí kognitivního deficitu a klinického průběhu bipolární afektivní poruchy jsou nezbytné další longitudinální studie.

Klíčová slova: bipolární afektivní porucha, kognitivní funkce, kognitivní deficit, progresse, klinický průběh.

SUMMARY

Sisrová M, Zikmundová I, Ustohal L.
Progression of cognitive deficit in bipolar disorder

It is widely accepted that bipolar disorder is associated with cognitive impairment during acute phases of the illness. Individuals with bipolar disorder show a cognitive deficit in different cognitive domains that persists even in euthymic phases. Cognitive deficit is a core feature of bipolar disorder. The importance of cognitive deficits is associated with lower psychosocial functioning and quality of life in patients with bipolar disorder. There is some evidence that cognitive deficits are generalized rather than specific. Cognitive impairments are most consistently found in verbal memory, executive function and attention domain. There is a growing consensus that cognitive impairment is already present before the onset of bipolar disorder. It is not entirely clear whether cognitive deficits progress following recurrence of episodes. The available evidence on the neuropsychological profile and trajectory of cognitive function is still inconsistent. The heterogeneity of cognitive performance could be a reflection of the clinical heterogeneity of bipolar disorder. The findings that cognitive deficits are static over the course of bipolar disorder are still in a phase of hypotheses. Longitudinal trajectory of cognitive deficits remains unclear. Future longitudinal studies are necessary to confirm the relationship between the progression of cognitive deficits and the clinical course in bipolar disorder.

Key words: bipolar disorder, cognitive functions, cognitive deficit, progression, clinical course.

ÚVOD

Bipolární afektivní porucha (BAP) je psychické onemocnění, které je charakteristické značnou heterogenitou klinického obrazu. Typické jsou opakující se epizody poruchy nálady s prodromálními a perzistujícími reziduálními symptomy. Často bývá doprovázeno komorbidním onemocněním.¹ Kognitivní funkce jsou v současnosti důležitou součástí klinického popisu bipolární afektivní poruchy vzhledem k dopadu kognitivního deficitu na psychosociální fungování a kvalitu života pacientů s touto diagnózou. Kognitivní deficit u BAP představuje téma, kterému v minulosti nebyla věnována dostatečná pozornost. Po dlouhou dobu byla bipolární afektivní porucha považována za onemocnění, u kterého jsou kognitivní funkce zachovány. Vlna odborného zájmu o tuto oblast zesílila za poslední dvě dekády. Během několika let se z opomíjeného tématu stal kognitivní deficit oblastí, která má důležitou roli v psychopatologii a klinické konceptualizaci bipolární poruchy.

V současnosti je již široce akceptováno, že bipolární afektivní porucha je spojena s kognitivním deficitem, který je přítomen nejen v akutních fázích onemocnění, ale přetrvává i v období euthymie.^{2–7} Kognitivní deficit je u BAP považován za trait marker nezávislý na symptomech onemocnění.⁸ Současné studie poukazují na skutečnost, že klinicky významný kognitivní deficit se vyskytuje u 30–62 % bipolárních pacientů. Rozdílně udávaná prevalence kognitivního deficitu v jednotlivých studiích má pravděpodobně důvod v nejednotných kritériích pro definování klinicky významného kognitivního deficitu. Přibližně 38 % pacientů nevykazuje klinicky signifikantní kognitivní deficit, zatímco 40 % vykazuje poškození v jedné až dvou kognitivních doménách a 22 % ve třech nebo více doménách.⁹ Mezi nejvíce postižené kognitivní domény patří verbální paměť, pozornost a exekutivní funkce.^{10–13}

V průběhu posledních let se zájem jednotlivých studií posouvá od otázek po přítomnosti a profilu kognitivního deficitu u BAP k více specifickým otázkám, kdy se řada publikovaných prací zaměřuje na vztah kognitivního výkonu a klinických proměnných, jako je například přítomnost psychotických symptomů v anamnéze, počet afektivních epizod nebo věk nástupu onemocnění. Naším záměrem je poskytnout přehled publikovaných prací věnujících se zatím o něco méně zkoumanému a v závěrech ne zcela konzistentnímu tématu, a to dynamice kognitivního deficitu u bipolární afektivní poruchy.

Charakteristiky kognitivního deficitu u BAP

Studie se shodují na přítomnosti kognitivního deficitu v rámci exekutivních funkcí, verbálního učení a paměti, vizuální paměti a pozornosti.^{8,10–13} Narušení intelektu není spojeno s deficitem v žádné ze zkoumaných kognitivních domén.⁶

Studie u BAP dokládají, že kognitivní deficit je průkazný i během euthymie a přispívá k horšímu psychosociálnímu fungování. I když řada metaanalýz potvrzuje přítomnost kognitivního deficitu v období euthymie,^{10,11,13,14} existují rozpory ohledně velikosti effect size (ES) ve srovnání se zdravými kontrolami.⁵ Heterogenita ve výsledných

ES jednotlivých studií může odrážet odlišnou metodologii a design výzkumu, odlišnosti ve výzkumných vzorcích nebo klinickou heterogenitu, která je pro bipolární afektivní poruchu charakteristická.¹³ V euthymní fázi pacienti vykazují kognitivní deficit napříč různými doménami, jako jsou exekutivní funkce, verbální paměť, vizuální paměť, trvalá pozornost a rychlost zpracování informací.⁵ Jedná se spíše o globální kognitivní deficit než o parciální poškození kognitivních funkcí.¹³ Kognitivní deficit je u pacientů s BAP výraznější v rámci verbální paměti, zejména verbálního učení a oddáleného vybavení, exekutivních funkcí a rychlosti zpracování.^{10,12} Poměrně nedávná studie zjistila, že 30 % ze vzorku bipolárních pacientů v euthymii bylo v oblasti kognitivních funkcí nerozeznatelných od zdravých jedinců, zatímco dalších 30 % pacientů vykazovalo závažnější deficit, než je obvykle uváděn v literatuře.¹⁵ Další z novějších studií identifikovala tři odlišné neurokognitivní podskupiny stabilních pacientů s BAP a přiblížila jejich specifické kognitivní profily: 1. skupinu s výkonem srovnatelným se zdravými kontrolami; 2. skupinu s mírným parciálním kognitivním deficitem v rámci rychlosti zpracování, pozornosti, verbálního učení a sociální kognice, kdy ostatní domény vykazovaly výkon v normě; 3. skupinu se závažným globálním kognitivním deficitem srovnatelným s kognitivním poškozením u schizofrenie.¹⁶

U pacientů v akutní fázi BAP bylo prokázáno výrazné narušení zejména verbální paměti, psychomotorického tempa, exekutivních funkcí a v menší míře vizuální paměti a pozornosti.^{12,17,18} Řada studií uvádí vztah mezi počtem manických epizod a kognitivním deficitem, kdy výsledky konzistentně poukazují na poškození v testech verbální paměti a exekutivních funkcí.⁸ Některé z nich se shodnou na vztahu mezi počtem manických epizod a horším výkonem ve verbální paměti, zvláště ve vztahu mánie a horší oddálené verbální paměti.^{19,20} Zubieta et al. ve své studii potvrdili vztah počtu manických epizod a sníženého výkonu exekutivních funkcí.²¹ Clark et al. shledali zhoršení trvalé pozornosti se vzrůstající zátěží manických epizod.¹⁹ Vztah mezi počtem depresivních epizod a kognitivním výkonem je ve studiích prokázán nekonzistentně a studie na tento vztah poukazují výrazně méně ve srovnání s počtem prodělaných manických epizod. U hypomanických i depresivních pacientů se prokázalo poškození exekutivních funkcí, paměti a pozornosti. U pacientů v depresivní fázi se navíc prokázalo poškození jemné motoriky.²²

Bipolární afektivní porucha s psychotickými příznaky může představovat neurobiologicky odlišnou skupinu tohoto onemocnění.^{17,23} Přítomnost psychózy v anamnéze postihuje specifické kognitivní domény, jako je verbální paměť,²⁴ dále prostorovou pracovní paměť a exekutivní funkce.¹⁷ Bora et al. ve své metaanalýze poukázali na skutečnost, že BAP s anamnézou psychotických příznaků je spojena se závažnějším kognitivním deficitem, a to ve 4 ze 6 kognitivních domén (plánování a usuzování, pracovní paměť, verbální paměť a rychlost zpracování) ve srovnání s bipolárními pacienty bez psychotických příznaků v anamnéze.²³ Naopak Selva et al. neshledali významné rozdíly v kognitivním výkonu mezi bipolárními pacienty typu I s psychotickými příznaky a bez psychotických příznaků v rámci paměti, pozornosti, verbální fluence a exekutivních funkcí.²⁵

DYNAMIKA KOGNITIVNÍHO DEFICITU U BAP

Podle teorie neuroprogrese průběh bipolární afektivní poruchy zahrnuje relapsy, vzrůstající závažnost klinických příznaků a komorbidity.²⁶ To znamená, že zkušenost s opakovanými epizodami poruchy nálady může vést k postupnému úbytku kognitivních funkcí.²⁷

Některé průřezové studie nacházejí vztah mezi klinickým průběhem BAP a závažností kognitivního deficitu.⁵ Byly nalezeny korelace mezi kognitivním deficitem a dobou trvání onemocnění^{8,18} a také počtem předchozích epizod.^{8,27} Nejtěsnější vztah je udáván mezi počtem manických epizod a poškozením verbální paměti,^{8,18–20} exekutivních funkcí^{7,8,21} a trvalou pozorností.^{7,19} López-Jaramillo et al. ve své studii uvedli, že rekurence manických epizod byla u pacientů spojena s kognitivním deficitem zvláště v oblasti exekutivních funkcí, epizodické paměti a psychomotorického tempa.⁷ Jiní autoři však tato zjištění nepotvrdili, např. rozsáhlá metaanalýza neprokázala vztah mezi průběhem nemoci a kognitivním deficitem u pacientů s bipolární poruchou.¹² Vывozování závěrů o dlouhodobém průběhu onemocnění z průřezových studií s sebou samozřejmě nese jistá omezení. Pro tyto účely jsou vhodnější longitudinální studie.

Několik studií se longitudinálně zabývalo průběhem kognitivních funkcí u BAP s rozdílnými závěry.^{28–33} Podle některých autorů je u starších pacientů s BAP rychlejší pokles kognitivních funkcí ve srovnání se zdravými kontrolami.³⁰ Jiní autoři nezjistili progresi kognitivního deficitu^{28,29} nebo sledovali progresi pouze v určitých doménách.^{32,33} Ve většině studií je doba sledování obvykle omezena na dva tři roky,^{28,29,31} což je interval, který nemusí být dostačující pro odhalení změn v oblasti kognitivních funkcí.⁵ Metodologické otázky, jako je velikost vzorku, doba trvání sledování, složení kognitivní baterie a absence kontrolní skupiny, by mohly vysvětlit některé nesrovnalosti v těchto zjištěních. Navíc některé studie používají k hodnocení kognice pouze screening nebo se výběrově zaměřují pouze na určité kognitivní funkce.⁵

PREMORBIDNÍ FÁZE BAP

Konzistentnější výsledky poskytují studie zaměřené na premorbidní intelektovou úroveň u jedinců, u kterých byla později diagnostikována BAP. Většina studií se shoduje, že v premorbidní fázi je u bipolárních pacientů úroveň obecné inteligence srovnatelná se zdravými kontrolami.³⁴ Reichenberg et al. uvádějí, že zdraví adolescenti, u kterých se později rozvinula BAP, vykazovali IQ v normě ve srovnání s běžnou populací. Na rozdíl od jedinců, u kterých se později projevila schizofrenie, ti vykazovali nižší premorbidní intelekt.³⁵ Tyto výsledky jsou v souladu s metaanalýzami u dospělých pacientů s BAP, které v rámci premorbidního intelektu nevykazovaly žádné rozdíly ve srovnání s kontrolami.^{10–13,36} Ke stejným výsledkům u obecné inteligence došli i metaanalýzy provedené u příbuzných prvního stupně pacientů s BAP.^{12,36}

Výsledky studií naznačují, že obecná inteligence je v premorbidní fázi u pacientů s BAP bez deteriorace, což

nutně neznamená, že bipolární pacienti mají před nástupem onemocnění zachovalou úroveň kognitivních funkcí. Je nutné brát v úvahu, že se deficit specifických kognitivních domén nemusí výrazněji odrazit v rámci testování intelektu. Bohužel zatím je stále málo údajů o profilu kognitivních funkcí v premorbidní fázi bipolární poruchy. Dostupná zjištění u dospělých pacientů s BAP nebo u jejich zdravých příbuzných poukazují na přítomnost deficitu ve verbální paměti, pozornosti a exekutivních funkcích bez ohledu na zachovanou úroveň premorbidního intelektu.^{10–13,36}

I přes absenci závažných deficitů v kognitivním a akademickém fungování u dětí, u kterých se později rozvinula BAP, mohou být u těchto dětí přítomny mírné kognitivní abnormality. Testování exekutivních funkcí u adolescentů s rizikem rozvoje afektivních poruch ukázalo, že významně více dětí, u kterých se později rozvinula BAP, vykazovalo ve WCST (Wisconsinský test třídění karet) deficit, ve srovnání s těmi, u kterých se později rozvinula unipolární deprese nebo vůbec nedošlo k rozvoji afektivní poruchy.³⁷ Ratheesh et al. ve své studii zaznamenali u dětí později diagnostikovaných BAP nižší výkon v rámci rychlosti zpracování a pozornosti, vizuospeciálních schopností a obecné inteligence ve srovnání se zdravými kontrolami. Tato studie je ovšem zatížena řadou metodologických omezení.³⁸ Bora se domnívá, že je vývojová trajektorie kognitivního deficitu u mnoha pacientů s BAP podobná té u schizofrenie a premorbidní kognitivní deficit je u těchto pacientů spíše důsledkem problémů v nabývání kognitivních schopností než úbytkem kognitivních funkcí.³⁹

K jinému názoru docházejí Kapczynski et al., kteří se na teoretickém podkladě modelu klinických stadií u BAP domnívají, že v premorbidní fázi se kognitivní poškození nevyskytuje. Kognitivní deficit přichází až s progresí v pozdějších stadiích BAP.²⁶

Z hlediska kognice je opět nutné uvažovat o možnosti existence skupiny pacientů, pro kterou nebude platit obecný vzorec, kdy inteligence je zachována a specifické kognitivní funkce v premorbidní fázi vykazují poškození, které zůstává i po první epizodě.³⁴ Různé studie uvádějí prevalenci 40–70 % dospělých pacientů bez klinicky významného kognitivního deficitu.⁹ Pak lze tedy brát v úvahu, že heterogenita v kognitivním fungování zaznamenaná u pacientů s BAP může být pozorována rovněž v premorbidní fázi i u pacientů během první epizody.³⁴

PRVNÍ EPIZODA U BAP

U bipolární afektivní poruchy některé studie uváděly, že kognitivní deficit se objevuje po nástupu onemocnění.⁴⁰ Rovněž se uvažovalo o nepřítomnosti kognitivního deficitu nebo v případě přítomnosti deficitu o velmi mírném poškození u první epizody BAP.⁴¹ Zvažovalo se, že by se mohlo jednat o klíčový rozdíl mezi bipolární afektivní poruchou a schizofrenií. V poslední době se realizovala řada neuropsychologických studií u prvních epizod a většina těchto studií nepotvrdila zachování kognice.³⁹ Řada studií zabývajících se první epizodou u BAP udává kognitivní deficit v rámci pracovní paměti, exekutivních funkcí, verbální paměti, pozornosti a rychlosti zpracování.³⁴

U studií, které dodržovaly kritéria pro euthymii, se prokázal kognitivní deficit pouze v pracovní paměti,⁷ či rozsáhlejší poškození včetně exekutivních funkcí, pozornosti, verbální paměti a vizuospeciálních schopností.^{3,42} Tato zjištění jsou shodná s poměrně nedávnou metaanalýzou kognitivního fungování u prvních epizod BAP, která zjistila středně velký až velký ES deficit v rámci pracovní paměti, kognitivní flexibility, pozornosti a psychomotorického tempa, zatímco malý až středně velký u verbálního učení a paměti, přepínání pozornosti a verbální fluence. Nejistilo se, že by závažnost kognitivního deficitu byla spojena s fází poruchy nálady, tedy s výjimkou inhibice, která byla nalezena pouze u symptomatických prvních epizod, kdy se deficit této funkce neprokázal v euthymii.⁶ Ze závěrů této metaanalýzy vyplývá, že kognitivní deficit u prvních epizod nelze vysvětlit pomocí afektivních příznaků.³⁹ Dle autorů výsledky studie ukazují, že kognitivní profil u BAP může představovat kombinaci pozdních neurovývojových a zároveň neurodegenerativních procesů s rozsáhlým snížením kognitivních schopností v době nástupu první epizody nemoci.⁶ Goodwin et al. ve své práci uvažují spíše nad neurodegenerativním modelem než nad neurovývojovým.⁴⁰

Výsledky studií naznačují, že kognitivní deficit je přítomen již v průběhu první epizody poruchy a následně i v euthymii. Zbývá objasnit, zda profil a velikost kognitivního deficitu je srovnatelný s tím, který je přítomen v pozdějších stadiích bipolární poruchy.

KOGNITIVNÍ FUNKCE U DLOUHODOBÉHO PRŮBĚHU BAP

Na otázky progresu kognitivního deficitu mohou nepřímou odpověď studie, které se zabývají srovnáním kognitivních profilů a závažností deficitu u mladých a starších pacientů s BAP.⁴³ Potenciálním vlivem progresu onemocnění na kognitivní funkce se zabývala studie, která srovnávala kognitivní funkce mezi bipolárními pacienty ve věku 40 let a mladších se skupinou pacientů ve věku 60 let a starších. Přestože trvání nemoci bylo u starší skupiny pacientů téměř čtyřikrát delší než u mladých pacientů, nebyly v kognitivním fungování zjištěny žádné významné rozdíly mezi věkovými skupinami.⁴⁴ V souladu s tímto jsou i zjištění z longitudinálních^{28,31,45,46} a průřezových^{47,48} studií, které ukazují stabilní kognitivní poškození, případně minimální změny v souvislosti s chronickou onemocnění. Schouws et al. během pětiletého sledování starších pacientů s bipolární poruchou zjistili, že tito pacienti vykazují kognitivní deficit ve srovnání se zdravými staršími jedinci, ale během sledování neprokázali větší úbytek kognitivních funkcí. Zdá se tedy, že kognitivní deficit u starších pacientů s BAP je v průběhu času poměrně stálý. Autoři této studie se domnívají, že u pacientů s bipolární poruchou není pokles kognitivních funkcí v pozdějším věku rychlejší než u zdravých starších jedinců. Kognitivní deficit u pacientů s BAP může být přítomen souběžně s kognitivním vývojem v rámci běžného stárnutí, jakmile pacienti dosáhnou vyššího věku.⁴ Další studie věnující se starším pacientům s BAP u nich prokázala horší kognitivní výkon než u zdravých kontrol, a to jak na začátku, tak i po dvou letech sle-

dování. Nicméně se u kognitivních schopností neprokázal jejich rychlejší pokles. Tato zjištění jsou sice z krátkého časového rozmezí, ale nepodporují neurodegenerativní proces u starších pacientů s BAP.³¹ Depp et al. předpokládají, že pokles kognitivního výkonu starších dospělých s BAP je především výsledkem normálního kognitivního stárnutí.²⁹ Ve starším věku u BAP neuroprogresivní procesy pokračují, ale zdá se, že mají menší dopad ve srovnání s kognitivním stárnutím.³¹

Vedle těchto zjištění stojí studie porovnávací pacienty s první epizodou a ty s více epizodami v anamnéze, která zjistila, že pacienti s první epizodou vykazovali významně horší výkon v testech exekutivních funkcí, trvalé pozornosti a percepčně motorických funkcí.³

Naopak jiné práce ve svých závěrech poukazují na kognitivní pokles jako na důkaz progresu onemocnění.^{26,27} Cardoso et al. ve svém systematickém přehledu dokládají, že kognitivní deficit u BAP je negativně spojen se znaky progresu onemocnění, jako je počet epizod, průběh onemocnění a počet hospitalizací. Kognitivní deficit se zvyšuje během akutních fází onemocnění a zhoršuje se v průběhu BAP.² Tento pohled podporují i výsledky starších prací, ve kterých je kognitivní poškození u BAP spojeno s dobou trvání nemoci a průběhem onemocnění.^{8,19} Dle Robinson et al. se výraznější kognitivní deficit vztahuje více k vyššímu počtu epizod než k přibývajícím dobám trvání onemocnění.¹⁰ Ovšem ve starší studii byl výkon v psychomotorickém tempu a set shiftingu spojen s dobou trvání deprese, kdy byl signifikantně horší výkon prokázán při delším trvání deprese. Naopak vliv počtu depresivních epizod na výkon nebyl signifikantně významný.⁴⁹ S podobnými výsledky přichází poměrně nedávná metaanalýza, kde měl počet manických epizod dopad na výkon ve verbálním paměťovém testu; na rozdíl od počtu depresivních epizod, kde nebyl nalezen žádný vztah k neuropsychologickému výkonu.¹⁴ Podle některých studií dochází u starších pacientů s bipolární poruchou k postupnému zhoršení kognitivního deficitu a jsou vystaveni zvýšenému riziku demence.⁵⁰ Kessing et al. ve své pozdější práci upozorňují na vzrůstající riziko demence v souvislosti s navyšujícím se počtem proběhlých epizod.⁵¹ Větší počet proběhlých manických a depresivních epizod je spojen se zvýšenou kognitivní dysfunkcí, kdy 2–4 epizody deprese zvýšily riziko diagnózy demence ve starším věku.²⁷

Ovšem dle některých autorů, v jejichž studiích se obecně neprokázal rychlejší kognitivní úbytek, nelze vyloučit možnost, že existuje skupina bipolárních pacientů, u nichž kognitivní deficit není stabilní v čase.⁴⁴ Pacienti s pozdním nástupem onemocnění mohou zastupovat tu část pacientů, kteří jsou disponovaní ke kognitivnímu poklesu.⁴⁷ Tyto studie berou v úvahu heterogenitu, jakou představuje starší populace bipolárních pacientů, která zahrnuje nejen pacienty, jejichž onemocnění se projevilo v dospívání či mladším dospělém věku, ale i jedince, kteří první epizodu prožili až ve starším věku. Pacienti s pozdním nástupem onemocnění mají rozsáhlejší a závažnější kognitivní deficit než ti s časným nástupem BAP. Pacienti s časným nástupem BAP vykazují ve srovnání se zdravými kontrolami horší kognitivní výkon v rámci verbální paměti a exekutivních funkcí, zatímco pacienti s pozdním nástupem BAP vykazovali horší výkon ve všech doménách.⁵²

KOGNITIVNÍ VÝKON U PACIENTŮ BEZ PSYCHOFARMAKOLOGICKÉ LÉČBY

Jen velmi málo studií, které se zabývají kognitivním poškozením u bipolární afektivní poruchy, do výzkumného vzorku zařadilo pacienty bez psychofarmakologické léčby. Torrent et al. se zaměřili na kognitivní výkon u 68 euthymních pacientů léčených atypickými antipsychotiky a u 16 euthymních pacientů bez medikace. Tito pacienti byli neuropsychologicky testováni ve srovnání se zdravými kontrolami. U bipolárních pacientů bez medikace výsledky ukázaly signifikantně lepší výkon v sémantické fluenci a v rámci rekognice u verbální paměti ve srovnání s pacienty s medikací. Ve srovnání se zdravými kontrolami vykazují euthymní pacienti bez medikace horší výkon v oblasti pracovní paměti.⁵³ Naopak v další studii srovnání euthymních pacientů typu I neukázalo signifikantní rozdíl v kognitivním výkonu u pacientů s medikací a bez medikace.⁵⁴ Podobně v rozsáhlé metaanalýze nebyl prokázán signifikantní vliv medikace na neuropsychologický výkon s výjimkou domény verbální paměti, v rámci které měla konkrétně antipsychotika nízký vliv na výkon krátkodobé verbální paměti. Bipolární pacienti bez medikace prokázali oproti pacientům s medikací lepší výkon právě v rámci krátkodobé verbální paměti a ve schopnosti oddáleného vybavení z verbální paměti.¹⁴ Výsledky studie s bipolárními pacienty typu II ve fázi deprese, kteří neměli psychofarmaka, vykazovali intaktní výkon ve škále neuropsychologických testů zahrnujících mnestické funkce, exekutivní funkce a rozhodování.⁵⁵ Ani v otázkách vlivu medikace na kognitivní výkon nejsou výsledky studií kon-

zistentní. Při závažnosti bipolární afektivní poruchy bude k dispozici jen velmi malý vzorek pacientů bez medikace, který vzhledem k mírné symptomatice nevyžadující psychofarmakoterapii pravděpodobně vytváří atypickou podskupinu bipolárních pacientů.

ZÁVĚR

Kognitivní deficit je u bipolární afektivní poruchy přítomen jak v akutních fázích onemocnění, tak přetrvává i v období euthymie. Studie se shodují, že kognitivní deficit se nejvíce týká domény pozornosti, verbální paměti a exekutivních funkcí. Dosavadní studie se přiklánějí k názoru, že inteligence je zachována, ale specifické kognitivní funkce již v premorbidní fázi vykazují poškození, které zůstává i po první epizodě. Kognitivní poškození je shledáno i u zdravých příbuzných pacientů. V odpovědích na otázky ohledně dalšího vývoje kognitivního deficitu jsou výsledky jednotlivých prací protichůdné. Řada studií dochází k závěrům podporujícím progresivní kognitivní deficit ve vztahu k průběhu onemocnění, zatímco jiní autoři svými závěry podporují stabilní formu kognitivního deficitu po celý čas onemocnění. Nermalou měrou k tomu přispívá odlišný design studií a metodologické nedostatky, které si s sebou jednotlivé studie nesou. Současná data nejsou aktuálně dostačující k adekvátní odpovědi na otázku, zda je kognitivní deficit u BAP stabilní či progredující, a tedy k vytvoření jednotného modelu vývoje kognitivních funkcí. Otázkou je, do jaké míry je možné při tak značné heterogenitě, která je pro BAP příznačná, podat generalizované zmapování vývoje kognitivních funkcí, jak je tomu u jiných onemocnění.

LITERATURA

- Látalová K. Bipolární afektivní porucha. Praha: Grada 2010: 256.
- Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 75.
- Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2006; 93: 185–192.
- Schouws S, Comijs HC, Dols A, Bekman TF, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016; 18: 148–154.
- Santos JL, Aparicio A, Bagney A et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16: 722–731.
- Lee Sc, Hermens DF, Scott J et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2014; 57: 1–11.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010; 12: 557–567.
- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103–116.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109: 149–156.
- 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.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 17–26.
- 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): 1–20.
- Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011; 13: 334–342.
- Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 149–162.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E et al. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014; 167: 118–124.
- Burdick KE, Russo M, Frangou S et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder.

- der: clinical implications. *Psychol Med* 2014; 44: 3083–3096.
17. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 910–916.
 18. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.
 19. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313–319.
 20. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262–270.
 21. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9–20.
 22. Mahli GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114–125.
 23. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2010; 127: 1–9.
 24. Martínez-Arán A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without a history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 233–239.
 25. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007; 41: 265–272.
 26. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (7): 957–966.
 27. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 561–573.
 28. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113–119.
 29. Depp CA, Savla GN, Moore DJ et al. Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 684–690.
 30. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 736–738.
 31. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med* 2013; 43: 801–811.
 32. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med* 2013; 43: 1187–1196.
 33. Torrent C, Martínez-Arán A, Bonnin CM et al. Longterm outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 899–905.
 34. Martino DJ, Samamé C, Ibanez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Res* 2015; 226: 23–30.
 35. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and non-psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2027–2035.
 36. 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.
 37. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA. A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004; 16: 461–476.
 38. Ratheesh A, Lin A, Nelson B et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania – an exploratory study. *J Affect Disord* 2013; 147: 441–445.
 39. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 158–168.
 40. Goodwin GM, Martínez-Arán A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? AN ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 787–793.
 41. Demjaha A, MacCabe JH, Murray RM. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2012; 38: 209–214.
 42. Torres IJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1234–1242.
 43. Szmulewicz AG, Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An updated review on the neuropsychological profile of subject with bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry* 2015; 42 (5): 139–146.
 44. Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: A comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord* 2013; 150: 1188–1191.
 45. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 373–381.
 46. Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord* 2012; 14: 749–755.
 47. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 508–515.
 48. Delaloye C, Moy G, Baudois S et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord* 2009; 11: 735–743.
 49. Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41–46.
 50. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 176–185.
 51. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1662–1666.
 52. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 28: 142–148.
 53. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry* 2011; 52: 613–622.
 54. Goswami U, Sharma A, Varma A et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 456–463.
 55. Tavares J, Clark L, Cannon D et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 917–924.