

Bipolárna afektívna porucha a kognitívne dysfunkcie

MUDr. Dagmar Breznoščáková^{1,2}, Jana Hanispáková²

¹1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

²Lekárska fakulta UPJŠ Košice

Článok ponúka stručný prehľad súčasných výskumov, smerovanie štúdií a ich aktuálnych poznatkov z oblasti kognitívnych dysfunkcií ako sľubných „vnútorných fenotypov“ pre bipolárnu afektívnu poruchu. Kognitívne deficity sú nepopierateľne prítomné nielen u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, ale aj u ich zdravých príbuzných, a teda tieto nedostatky nevznikli sekundárne vplyvom poruchy. Preto by sme ich mali považovať za zdroj hodnotných informácií o možnosti predispozície pre bipolárnu afektívnu poruchu.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, kognitívne exekutívne funkcie, endofenotyp.

Bipolar disorder and cognitive dysfunctions

The article provides a brief overview of the current research, the direction of the trials and their current knowledge from the field of cognitive dysfunctions as promising „inside phenotypes“ for bipolar disorder. Cognitive deficits are unquestionably present not only in patients with bipolar disorder, but also for their healthy relatives and thus these deficiencies are not secondary effects of failure. Therefore, we should be regarded as a source of valuable information on the possibilities of the predisposition for the bipolar disorder.

Key words: bipolar disorder, cognitive, executive functions, endophenotype.

Psychiatr. prax; 2012; 13(2): 54–56

Úvod

Väčšina súčasných psychických porúch je definovaná deskriptívne, podľa čisto opisného hľadiska existujúcich príznakov, ktoré sú považované za patologické. V skutočnosti ide o behaviorálne príznaky (niekedy aj o príznaky kognitívne, emočné a somatické), ktoré sú vo svojej definitívnej podobe väčšinou výrazne ovplyvnené prostredím. Z tohto dôvodu sa javí vhodné hľadať psychické (psychologické) markery jednotlivých duševných porúch, ktoré možno do istej miery objektívne merať a porovnávať. Pri mnohých duševných poruchách, ktorých klinická manifestácia sa líši, sú prítomné podobné zmeny týchto „psychologických markerov“ a môžeme ich považovať za známku narušeného vývoja mozgu a jeho funkcií. Nakoniec, podobné nešpecifické výsledky prinášajú aj dokonalejšie štrukturálne i funkčné zobrazovacie metódy mozgu. Napriek tomu, že pri rôznych psychických poruchách sa nachádzajú nesporné zmeny stavby a funkcie mozgu oproti duševne zdravým jedincom, nie sú tieto zmeny dostatočne špecifické pre jednotlivé psychiatrické diagnostické jednotky.

Bipolárna afektívna porucha a genetika

Bipolárna afektívna porucha (BAP) je psychická porucha, u ktorej je podiel dedičnosti nepopierateľný, avšak ešte stále absentuje jednoznačný marker, ktorý by zabezpečil a zjednodušil správnu diagnostiku čo najčastejšie,

čím by sa obmedzili komplikácie vyplývajúce zo zlej diagnostiky (napr. suicidálne pokusy). Ako je totiž známe, skoro tretina pacientov je spočiatku vedená ako unipolárne depresívna, a teda im nie je poskytnutá adekvátna liečba, a práve úspešné definovanie špecifických endofenotypov by pomáhalo znížiť počet takýchto omylov. Kognitívne funkcie, presnejšie povedané ich zmeny, predstavujú vhodný endofenotyp vzhľadom na neinvazívnosť i relatívnu jednoduchosť sledovania a zaznamenávania pozorovaných zmien.

BAP sa vyskytuje u 1 – 3 % populácie, takmer s najvyšším podielom dedičnosti (0,85) zo všetkých psychických porúch (1). Príbuzní prvej generácie majú 10 až 20-krát vyššie riziko v porovnaní s jedincami v bežnej populácii (2). Aj napriek týmto pomerne vysokým číslam sa doteraz nepodarilo presne definovať gén resp. gény, ktoré sa podpisujú pod vznik poruchy. Zložitosť takéhoto zistenia spočíva najmä v tom, že dedičnosť BAP nie je mendelovská, oligo- alebo polygénna a konkrétne gény (varianty alel) sa nepovažujú za kauzálne, ale len za rizikové faktory pre vznik ochorenia. Inak povedané, varianty alel spôsobujú subtílny zmeny štruktúry alebo funkcie mozgu, ktoré potom v interakcii s prostredím alebo ďalšími génmi zvyšujú riziko rozvoja BAP (3). Za „marker náchylnosti“ sa považuje endofenotyp, ktorý je úzko špecifikovaný a je definovaný ako „vnútorný fenotyp“, ktorý je merateľný, dedičný a predstava prepojenie medzi ochorením a génmi. Je

to špeciálny typ fenotypu, ktorý ma užší vzťah k biologickým procesom, ktoré sa podieľajú na kulminácii chorobných dejov (4). Endofenotypy podľa pôvodu delíme na neurofyziologické, biochemické, endokrinologické, neuroanatomické a kognitívne.

Kognitívne funkcie

Predpokladá sa, že kognitívne funkcie môžu byť v genetických štúdiách pri psychických poruchách vhodnejším fenotypom než samotný klinický obraz, ktorý je viac ovplyvnený faktormi prostredia (5). Napr. kým u pacientov s BAP a ich príbuzných je úroveň neurokognitívnej dysfunkcie všeobecne nižšia ako narušenie spôsobené schizofréniou, je možné úroveň kognitívneho deficitu pri BAP s anamnézou psychotickej epizódy porovnávať s deficitom pri schizofrénii (6). Čo sa týka kognitívnych funkcií, neexistuje jasná a vyčerpávajúca definícia tohto spojenia. Kognitívne (poznávacie) procesy patria spolu s emočnými a vôľovými procesmi k základným psychickým procesom prostredníctvom ktorých sa odohráva interakcia jedinca s okolitým svetom (7). Patrí medzi ne úroveň intelektu, pozornosť, vnímanie, pamäť a jej jednotlivé komponenty, myslenie, reč, exekutívne funkcie a motorika. Pretože kognitívne funkcie nie sú pri bežnom klinickom vyšetrení celkom zjavné, môžeme ich nazvať „vnútornými fenotypmi“, teda endofenotypmi.

Vzhľadom na vysokú dedičnosť by mala byť prítomnosť endofenotypov v populácii vyjadre-

ná dostatočne (8), a preto zdraví prvogenerační príbuzní predstavujú výborných adeptov na rozpoznanie kognitívneho deficitu, ktorý by odrážal vlastnosť alebo stav istého markeru, ktorý je prítomný už u diagnostikovaných bipolárnych pacientov (9). Ak by boli takéto kognitívne deficity zistené u zdanlivo zdravých príbuzných, predstavovali by marker familiárnej náchylnosti pre potenciálnu poruchu (10).

Aktuálne modely pre BAP sa sústreďajú na dysfunkcie v prefrontálnej kortikálnej oblasti a hyperaktivitu podkôrových oblastí zodpovedných za afektívne správanie (11, 12). Avšak, neurokognitívne aj zobrazovacie metódy skúmania mozgu jednoznačne poukazujú na ďalšie neuronálne deficity v oblasti pamäte a exekutívnych funkcií (13, 14, 15, 16). Tieto abnormality spôsobujú zhoršenú kognitívnu kontrolu správania prostredníctvom zvýšenej či nevhodnej aktivity regiónov zodpovedných za emočné procesy (17, 16).

Ďalšie alternatívne vysvetlenie pre prítomnosť kognitívnych porúch pri BAP predstavuje fakt, že niektoré kognitívne deficity sa zdajú byť ovplyvnené rovnakými génmi, ktoré predurčujú poruchu (18), čo naznačuje úzke prepojenie kognitívnych nedostatkov s etiológiou BAP (19). Opodstatnenosť tohto spojenia dokazujú tiež štúdie, v ktorých sa zistili neurokognitívne dysfunkcie prítomné počas manickej ale aj počas depresívnej fázy a následne potvrdili prítomnosť takýchto deficitov aj u eutýmnych pacientov. Tým sa zvýšila pravdepodobnosť, že kognitívne poruchy v spojitosti s kľúčovým patofyziologickým procesom ochorenia skôr nepredstavujú sekundárne ale primárne symptómy poruchy (20, 21).

Jedným z nádejných kognitívnych endofenotypov, ktoré sú potvrdené mnohými štúdiami, sú práve exekutívne funkcie, ktoré na rozdiel od iných neurokognitívnych funkcií ostávajú deficitné aj v eutýmnom období (22).

Exekutívne funkcie

Schopnosť riešenia problému

Určuje sa pomocou Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Predstavuje mieru výkonových funkcií potrebných pre schopnosť rozvinúť a zachovať primeranú stratégiu na vyriešenie problému a v podmienkach meniacich sa podnetov následne dosiahnuť správny výsledok (23). Pri tomto teste Trivedi preukázal významné rozdielne hodnoty v počte dokončených úloh aj vytrvalostných chýb; celkovo zdravá kontrolná skupina ukončila viac kategórií (6 : 4) a dosiahla

menej omylov (5,5 : 17,5) ako skupina príbuzných pacientov s BAP (8). Test realizovaný v skupine eutýmnych pacientov, u pacientov s jednou prekonanou epizódou, u pacientov s niekoľkými prekonanými epizódami a v zdravej kontrolnej skupine, dokázal rovnako ako v Trivediovom výskume, že zdravá kontrolná skupina dosiahla v teste najlepšie výsledky. O čosi nižšie skóre dosiahla skupina eutýmnych pacientov, avšak rozdiel medzi týmito dvoma skupinami nebol dostatočne významný. Oproti týmto zisteniam, pri porovnávaní výsledkov eutýmnych pacientov so skupinou pacientov po niekoľkých prekonaných epizódach, ako aj pacientov po jednej epizóde, sa jednoznačne dokázal výrazný rozdiel v dosiahnutých výsledkoch v prospech pacientov s BAP v eutýmnej fáze. Tieto výsledky potvrdzujú teóriu, že dysfunkcia exekutívnych kognitívnych funkcií nezávisí od chronicity ochorenia a aj napriek dokázanej spojitosti medzi dosiahnutými výsledkami v WCST a aktuálnou náladou pacientov, môže predstavovať citlivý marker pre BAP (24).

Ďalšie informácie v WCST vytvorili možnosť existencie modelu bimodálnej distribúcie výsledkov, ktorý navrhuje rozdelenie pacientov s BAP do dvoch skupín. Prvú tvoria pacienti s BAP s normálnou výkonnosťou a druhú pacienti s postihnutými výkonnými funkciami. Výskum, ktorý bol tvorený na základe takéhoto predpokladu bimodálneho modelu pacientov s BAP, rozdelil eutýmnych pacientov podľa GAF (Global Assessment of Functioning) do dvoch skupín, a to pacientov s nízkym dosiahnutým GAF (55 – 70) a pacientov s vysokým GAF (85 – 95). Porovnanie výsledkov WCST takýchto dvoch skupín navzájom dokázalo významné rozdiely, čo korešpondovalo s modelom, ktorý tvorili pacienti s BAP bez zjavného deficitu výkonných funkcií so zdravou vzorkou, kde sa preukázali porovnateľné hodnoty dosiahnutého skóre (25).

Priestorová pracovná pamäť

Vo výskume, ktorého sa zúčastnilo 36 rodín (v ktorých sa nachádzali pacienti s BAP a zdraví príbuzní) porovnávali ich s kontrolnou skupinou sa preukázal nevýznamný rozdiel v priestorovej pracovnej pamäti (26). Tieto výsledky korešpondujú so záverom, ku ktorému došiel vo svojom výskume aj Art, ktorý využil dve odlišné metódy (backwards digit span a SWMT) (27). Skúmal sa tiež vzťah pracovnej pamäte a BAP pomocou SWMT. Tento test spočíva v zisťovaní schopnosti určiť priestorovú lokalizáciu. V porovnávaní výsledkov medzi zdravou

kontrolnou skupinou a zdravými príbuznými pacientov s BAP neboli dokázané významné rozdiely (8). Spolu s Boraovou metaanalýzou, ktorá dospela k rovnakému výsledku (28), tieto výskumy viac-menej vyvracajú predpoklad možnosti, že priestorová pracovná pamäť predstavuje kandidátneho endofenotyp pre BAP (26).

Schopnosť rozhodovania

Iowa gambling task využil Adida v štúdiu, ktorá skúmala aj rozdiely jednotlivých fáz BAP a bolo v nej zapojených 45 pacientov s BAP v manickej fáze, 32 depresívnych bipolárnych pacientov, 90 eutýmnych pacientov a 150 zdravých kontrolných subjektov. V štúdiu, kde skúmali rozdiely v rozhodovaní pacientov v rozličných fázach BAP, bola porucha schopnosti rozhodovania dokázaná vo všetkých troch skupinách bipolárnych pacientov, bez ohľadu na aktuálny stav. Avšak skóre pacientov s BAP bolo významne nižšie ako výsledky zdravých kontrolných subjektov. Takéto rizikové správanie je diagnostickou charakteristikou pre manických aj depresívnych pacientov. Pacienti vykazujú problémy v rozhodovaní aj v každodennom živote. Tieto výsledky naznačujú možnosť úzkej spojitosti BAP a neschopnosti sa rozhodovať (29). Okrem toho dokumentovali narušenú schopnosť rozhodovať sa aj u eutýmnych pacientov, ktorá bola zaznamenaná aj v Christodoulouovom výskume, v ktorom sa u eutýmnych pacientov výsledky približovali hodnotám depresívnych bipolárnych pacientov (30).

Nadalej však ostáva niekoľko nezrovnalostí, ktoré môžu ovplyvňovať dôveryhodnosť výsledkov štúdií. Jednou z nich je znalosť z predošlých výskumov dokazujúcich, že horší výsledok je spojený so závislosťou od alkoholu. A teda, vo všeobecnosti kognitívne zlyhanie možno považovať za hlavnú črtu BAP alebo aspoň pre istú podskupinu pacientov s BAP (31).

Porucha rozhodovania korelovala s nízkou úrovňou vzdelania, vysokým depresívnym skóre, užívaním benzodiazepínov, neužívaním SNRI a vysokou rodinnou záťažou. Preto je aktuálne preferovaný názor, že rozhodovacia kapacita ľudí s BAP je ovplyvnená IQ, dosiahnutým vzdelaním a tiež liečbou (29). V niekoľkých štúdiách sa dokázal negatívny vplyv antipsychotickej liečby na exekutívne funkcie (26, 32). Je tiež diskutabilné, či je skutočne prítomnosť kognitívnych deficitov u pacientov s BAP II výrazne nižšia ako u pacientov s BAP I, alebo je tento výsledok spôsobený len nedostatkom výskumov zaoberajúcich sa výhradne BAP II (33). V neposlednom rade, relatívne nízka skupina rozdielov medzi zdravými

subjektmi a pacientmi s BAP vyvoláva otázku, či sú pacienti jednoznačnou neurokognitívnu podskupinou (25).

Záver

V posledných rokoch sa výskum endofenotypov pre BAP posunul výrazne dopredu. Európske aj svetové štúdie sa tejto téme venujú z mnohých pohľadov; od genetickej zodpovednosti, ktorú v niekoľkých výskumoch rieši okrem iných aj Susanne Erk, cez anatomické a funkčné zmeny mozgu opísané pánom Adlerom či Hájkom, po dysfunkcie v oblasti kognitívnych funkcií dokázané Greenom a Boraom. Aj keď skúmanie kognitívnych endofenotypov vyvoláva stále mnoho otázok, sú dôležitou súčasťou komplexu, ktorý spolu s funkčnými a neuroanatomickými zmenami dotvára celkový obraz predispozície pre vznik BAP.

Literatúra

- Erk S, et al. Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67: 803–811.
- Green MJ, et al. Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011; 124: 307–316.
- Hájek T. Bipolární afektivní porucha – tušení stínů a souvislostí. *Bulletin* 2006; 5: 2–9.
- Rao C, et al. Genetic dissection of complex traits, 2008.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003; 60: 636–645.
- Dragašek J, Breznoščáková D. Čo dnes spája a rozdeľuje bipolárnu afektívnu poruchu? *Psychiatr. prax* 2009; 10(6): 259–264.
- Thagard P. Úvod do kognitívnej vedy. Praha: Portál 2001.
- Trivedi JK, et al. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2008; 68: 190–196.
- Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 69–72.
- Zalla T, Joyce C, Szoke A et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 2004; 121: 207–217.
- Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 105–116.
- Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007; 103: 29–42.
- Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 434: 17–26.
- Drapier D, et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological Psychiatry* 2008; 64: 513–520.
- Stefanopoulou E, et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *International Review of Psychiatry* 2009; 21: 336–356.
- Thermenos HW, et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B* 1552-485X, 2010; vol. 153B: 120–131.
- Chang K, et al. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61: 781–792.
- Glahn DC, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67: 168–177.
- Chaves OC, et al. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar disorders* 2011; 13: 118–123.
- Glahn DC, et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar disorders* 2004; 6: 171–182.
- Mur M, et al. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1078–1086.
- Martínez-Arán A, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 2004; 6(3): 224–232.
- Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*: Odessa, FL, Psychological Assessment Resources, Inc.
- Fleck DE, et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar disorders* 2008; 10(4): 539–545.
- Strakowski SM, et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2010; 12(3): 285–297.
- Schulze KK, et al. Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives. *Bipolar Disorders* 2011; 13: 208–216.
- Art B, et al. Metaanalyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine* 2008; 38: 771–785.
- 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. *Journal of Affective Disorders* 2009; 113: 1–20.
- Adida M, et al. Trait-Related Decision-Making Impairment in the Three Phases of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 2011; 70: 357–365.
- Christodoulou T, et al. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European Psychiatry* 2006; 21: 270–273.
- Green MJ, et al. Cognitive Impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal clinical psychiatry* 2006; 67(9): 3–9.
- Frangou, et al. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 58: 838–839.
- Sobczak S, et al. Cognition following acute tryptophan depletion: Differences between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychological Medicine* 2002; 32: 503–515.

MUDr. Dagmar Breznoščáková

1. psychiatrická klinika
LF UPJŠ a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
dagmar.breznoscakova@upjs.sk



František Koukolík:

LIDSKÝ MOZEK

Třetí, přepracované a doplněné vydání

Kniha vznikla jako rozšířené vydání monografie *Lidský mozek* (2000, 2002), protože vědecký vývoj obsah předchozích vydání již z valné části překonal. Nové vydání, poprvé bohatě ilustrované, popisuje funkční systémy lidského mozku obecně, zrakové, sluchové a taktilní poznávání, paměť, jazyk, praxi, lateralitu, emoce, vědomí a pozornost; závěrečnou kapitolou jsou řídicí funkce. Monografie vznikla na základě autorových přednášek o vztahu mozku a chování, které již téměř dvacet let probíhají na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Kniha je adresována především lékařům, psychologům, filozofům zájímavým se o vývoj kognitivní a afektivní neurovědy, se zájmem ji jistě budou číst i vzdělání lidé z jiných oborů.

Autor v předmluvě upozorňuje, že kniha je náročná, text hutný, četba namáhavá. Určitě se však vyplatí pochopit nejsložitější systém ve vesmíru – lidský mozek.

Praha : Galén 2012, *Třetí, přepracované a doplněné vydání*, ISBN 978-80-7262-771-4, 400 s.

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz



www.galen.cz