

Zaburzenia ciągłości uwagi u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji

Sustained attention deficits in euthymic bipolar patients

Aleksandra Suwalska, Dorota Łojko, Justyna Janik, Janusz Rybakowski

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

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 2: 81–89

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Suwalska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitalna 23/33, 60-572 Poznań
e-mail: asuwalska@umed.poznan.pl

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia ciągłości uwagi pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) uważane są za zależne od stanu (*state dependent*) i związane z chorobą jako cechą (*trait*). Wyniki badań zaburzeń uwagi u tych chorych nie są jednoznaczne. Większość pacjentów była badana w ostrej fazie choroby. Niektórzy autorzy opisują deficyty ciągłości uwagi u chorych jako rdzenną/kluczową cechę (*core feature*) ChAD, inni natomiast nie stwierdzili takich zaburzeń.

Cel badania: Ocena ciągłości uwagi przy zastosowaniu *Rapid Visual Information Processing* (RVIP) – testu z baterii CANTAB (*Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery*) u chorych z ChAD w okresie remisji.

Materiał i metody: Badaniem objęto 98 chorych na ChAD (rozpoznanie zgodnie z kryteriami ICD-10) będących w remisji od co najmniej 4 miesięcy oraz 90 osób zdrowych. Choroba trwała co najmniej 5 lat, czas leczenia normotymicznego – co najmniej 2 lata. Litem leczono 60 pacjentów, 38 otrzymywało inne leki normotymiczne. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria remisji, osiągając w *Skali depresji Hamiltona* wynik poniżej 8 pkt i *Skali manii Younga* wynik poniżej 6 pkt.

Wyniki: Osoby badane wykazały znacząco gorszą wrażliwość na sygnał (*target sensitivity A'*) i dłuższy czas reakcji niż osoby zdrowe. Zarówno pacjenci leczeni litem, jak i pacjenci leczeni innymi lekami wykazywali gorszą zdolność różnicowania sygnału i szumu oraz dłuższy czas reakcji niż osoby zdrowe. U osób, którym podawano lit, jego stężenie w surowicy wykazywało korelację dodatnią z czasem reakcji i korelację ujemną z ogólną liczbą trafień i liczbą prawidłowych odrzuceń. Wrażliwość na sygnał wykazywała korelację ujemną z długością choroby, natomiast czas reakcji – związek z wiekiem pacjentów i czasem trwania choroby oraz liczbą nawrotów afektywnych.

Wnioski: Wyniki badania wskazują na utrzymywanie się zaburzeń ciągłości uwagi w remisji ChAD. Pacjenci z ChAD leczeni węglanem litu w kombinacji z innymi lekami wykazywali gorsze wykonanie testu RVIP niż pozostali chorzy.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, funkcje poznawcze, ciągłość uwagi, *Rapid Visual Information Processing*, lit

Abstract

Background: Sustained attention deficits are proposed to be both state and trait indicators of bipolar disorder. The results of studies evaluating attention of bipolar patients are inconsistent. Most of them assessed patients in acute episodes of affective illness. In euthymic bipolar patients some authors reported attention deficits and regarded them as one of core features of bipolar disorder (BD), others have not reported attention disturbances.

The aim of this study was to assess sustained attention in patients with bipolar disorder in remission using Rapid Visual Processing Test (RVIP) from Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB).

Material and methods: Ninety-eight patients with bipolar disorder in remission lasting for at least 4 months diagnosed according to ICD-10 criteria and ninety healthy controls entered the study. Duration of illness was at least 5 years and prophylactic treatment lasted for at least 2 years. Sixty patients were treated with lithium and 38 with other mood stabilizers. Mental state of patients was assessed using Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), and Young Mania Scale (YMS). All included bipolar patients met criteria of remission – HAMD < 8 and YMS < 6.

Results: Bipolar patients showed significantly worse sensitivity to the target (A') and longer reaction time than healthy controls. Lithium treated patients and patients taking other mood stabilizers showed worse differentiation between signals and noise and longer time of reaction than controls. In the lithium group serum level of lithium showed positive correlation with time of reaction and negative correlation with total hits number and total correct rejections. A target sensitivity was negatively correlated with a duration of illness and mean latency was positively correlated with the age of patients, a duration of illness as well as a number of recurrences.

Conclusions: The results of the study point to the persistence of sustained attention deficits in remission of bipolar disorder. Bipolar patients treated with lithium in combination with other drugs scored less in RVIP than remaining patients.

Key words: bipolar disorder, cognitive functions, sustained attention, Rapid Visual Information Processing, lithium

Wstęp

Zaburzenia czynności poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) obejmują zaburzenia uwagi, podejmowania decyzji, giętkości poznawczej, fluencji słownej i pamięci oraz szybkości psychomotorycznej (Bearden i wsp. 2001). Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że deficyty poznawcze występują w okresie epizodu depresji, manii i stanu mieszanego w ChAD (Martinez-Aran i wsp. 2004; Malhi i wsp. 2007), stwierdza się je również w okresie remisji (Ferrier i wsp. 1999; Clark i wsp. 2002; Martinez-Aran i wsp. 2004; Thompson i wsp. 2006; Kessing 1998; Denicoff i wsp. 1999; van Gorp i wsp. 1999; Harmer i wsp. 2002).

Częsty objaw w chorobach afektywnych stanowią zaburzenia selektywności uwagi i niezdolność do utrzymania przedłużonej koncentracji uwagi, czyli zaburzenia ciągłości uwagi (Bearden i wsp. 2001). Około 70% pacjentów w manii i 90% pacjentów w depresji wykazuje zaburzenia uwagi (Goodwin i Jamison 1990), obejmują one deficyty selektywności i ciągłości uwagi w testach, takich jak test Stroopa i *Test ciągłego wykonywania (Continuous Performance Test – CPT)* (Coffman i wsp. 1990; Goodwin i Jamison 1990; Goldberg i wsp. 1993). Zaburzenia ciągłości uwagi występują zarówno w manii (Sax i wsp. 1999; Clark i wsp. 2001), jak i w depresji (Rund i wsp. 1992; Hart i wsp. 1998). W manii często obserwuje się zwiększenie liczby błędów i czasu reakcji w testach ciągłości uwagi (Sax i wsp. 1995; Addington i Addington 1997; Sax i wsp. 1999), i niektórzy uważają te zaburzenia za wykładniki zaburzeń poznawczych stanu manii (Liu i wsp. 2002). Część badaczy sądzi, że zaburzenia ciągłości uwagi są obecne jedynie w czasie ostrych epizodów afektywnych (Kerry i wsp. 1983; Sapin i wsp. 1987; Tham i wsp. 1997; Sax i wsp. 1998).

Wyniki innych badań wskazują jednak, że zaburzenia ciągłości uwagi utrzymują się również w remisji ChAD (Waddington i wsp. 1989; Clark i wsp. 2002; Harmer i wsp. 2002). W remisji opisywano poprawę dotyczącą liczby błędów przy utrzymujących się zaburzeniach w zakresie czasu reakcji (Wilder-Willis i wsp. 2001; Strakowski i wsp. 2004). Zaburzenia ciągłości uwagi w okresie remisji wiążą się z postępem choroby i nie są wynikiem zaburzeń pamięci operacyjnej (Clark i wsp. 2002; Harmer i wsp. 2002). W badaniu Clarka i wsp. (2002) spośród licznych zaburzeń czynności po-

zawczych jedynie zaburzenia ciągłości uwagi pozostały istotne statystycznie po uwzględnieniu wpływu rezydualnych zaburzeń nastroju o niewielkim nasileniu. Zaburzenia te obserwowano również w podgrupie młodych pacjentów na początku choroby afektywnej, co sugeruje, że zaburzenia ciągłości uwagi mogą być związane z podatnością na zachorowanie. Niewyjaśnione pozostaje zatem, czy deficyt uwagi w ChAD zależy od stanu (*state dependent*), tzn. czy występuje jedynie w okresie nawrotów czy związany z chorobą jako cechą (*trait dependent*) stanowi przetrwały objaw występujący również w okresach bezobjawowych. Wpływ objawów i leczenia nie został jednoznacznie określony. Nie wiadomo, czy deficyt uwagi jest rdzenną/kluczową cechą (*core feature*) ChAD czy też artefaktem związanym z objawami lub leczeniem (Wilder-Willis i wsp. 2001).

Do oceny procesów uwagi stosuje się CPT (Rosvold i wsp. 1956). Test ten służy do badania ciągłości i selektywności uwagi oraz czujności. Istnieje wiele wersji CPT (Rosvold i wsp. 1956; Swann i wsp. 2003). We wszystkich zadaniach osoba badana monitoruje ciąg bodźców wzrokowych celem wykrycia rzadko występujących i niewyróżniających się sygnałów (bodźców eksperymentalnych), które stanowi uprzednio określona sekwencja cyfr lub liter. Ocenia się tu zdolności osoby badanej do reakcji na istotne bodźce eksperymentalne lub na sekwencję takich bodźców i jednoczesną umiejętność ignorowania bodźców uprzednio określonych jako nieistotne. Zadaniem osoby badanej jest monitorowanie ciągu bodźców (najczęściej liter lub cyfr) i odpowiedź (przez naciśnięcie przycisku), kiedy pojawi się istotny bodziec eksperymentalny.

Celem badania była ocena ciągłości uwagi pacjentów z ChAD w remisji, poszukiwanie związku czynności uwagi z czynnikami klinicznymi oraz porównanie tych funkcji u chorych leczonych litem i otrzymujących inne leki psychotropowe.

Materiał i metody

Osoby badane

Grupa pacjentów z ChAD obejmowała 98 chorych w remisji trwającej przynajmniej 4 miesiące.

Kryteria włączenia obejmowały:

- wiek 18–75 lat,
- rozpoznanie ChAD zgodnie z kryteriami ICD-10 (1998),
- nasilenie objawów depresji w *Skali depresji Hamiltona* < 8 pkt (Hamilton 1960) i objawów

manii w *Skali manii Younga* < 6 pkt (Young i wsp. 1978),

- czas trwania ChAD – przynajmniej 5 lat,
- czas trwania kuracji profilaktycznej – przynajmniej 2 lata.

Grupa kontrolna obejmowała 90 osób dobrych pod względem wieku, płci i poziomu wykształcenia.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- ciężką i/lub niestabilną chorobę somatyczną,
- rozpoznanie zaburzeń psychicznych (grupa kontrolna),
- rozpoznanie schizofrenii, ChAD, choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) i zaburzeń schizofrenicznych u krewnych I stopnia (grupa kontrolna),
- choroby ośrodkowego układu nerwowego (choroby neurozwyrodnieniowe, padaczka, stany po urazie głowy),
- zależność od leków lub alkoholu (kryteria spełnione w ciągu ostatniego pół roku przed włączeniem).

Po otrzymaniu pełnej informacji o badaniu pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Charakterystykę kliniczną i demograficzną grupy chorych i grupy kontrolnej przedstawio-

no w tabeli 1. Wśród chorych wyodrębniono dwie podgrupy – pacjentów otrzymujących węglan litu i pacjentów nieprzyjmujących litu, leczonych innymi lekami. Chorzy z drugiej wymienionej grupy otrzymywali karbamazepinę (14 osób), pochodne kwasu walproinowego (14 osób), leki przeciwdepresyjne (7 osób) i lamotryginę (3 osoby). W grupie osób leczonych litem wyodrębniono dwie podgrupy – chorych leczonych wyłącznie litem i chorych leczonych litem w kombinacji z innymi lekami (lit + karbamazepina – $n = 13$, lit + walproinian – $n = 4$, oraz lit + inne leki – $n = 8$). Średnie stężenie litu w całej grupie chorych, którzy pobierali ten lek, wynosiło $0,64 \pm 0,10$ mmol/l, w grupie leczonej litem w monoterapii $0,62 \pm 0,11$ mmol/l, w grupie leczonej litem w kombinacji z innymi lekami było nieco wyższe – $0,67 \pm 0,09$ mmol/l, różnica ta nie była istotna statystycznie. Osoby z grupy kontrolnej dobrane pod względem płci, wieku i poziomu wykształcenia. Nie stwierdzono również istotnych różnic w tym zakresie pomiędzy pacjentami leczonymi litem i pacjentami otrzymującymi inne leki. W grupie pacjentów przyjmujących lit obserwowano istotnie wyższy odsetek chorych z ChAD typu I.

Dane na temat przebiegu choroby przedstawiono w tabeli 2. Pacjenci leczeni litem wykazy-

Tabela 1. Dane kliniczne i demograficzne grupy chorych (pacjenci) i grupy kontrolnej [średnia (SD)]

	Pacjenci (n = 98)	Grupa kontrolna (n = 90)	p	Leczeni litem (n = 60)	Leczeni innymi lekami (n = 38)	p
wiek	52,9 (11,6)	50,2 (15,3)	NS	52,6 (10,2)	53,5 (13,7)	NS
wykształcenie	13,6 (3,4)	13,3 (2,4)	NS	13,7 (3,4)	13,4 (3,5)	NS
płeć M : K	31 : 67	25 : 65	NS	21 : 39	10 : 28	NS
ChAD I : ChAD II	56 : 42	–	–	41 : 19	15 : 23	0,01

NS – nieistotne statystycznie

Tabela 2. Dane na temat przebiegu choroby pacjentów leczonych litem i grupy chorych nieleczonych litem [średnia (SD)]

	Pacjenci (n = 98)	Leczeni litem (n = 60)	Leczeni innymi lekami (n = 38)	Li vs non-Li istotność różnicy p
wiek początku choroby	32,8 (11,8)	29,9 (11,2)	37,1 (11,5)	0,01
długość choroby	19,0 (11,9)	21,1 (11,1)	15,9 (12,5)	0,05
długość nieleczonej choroby	9,7 (15,7)	9,6 (9,0)	9,9 (22,9)	NS
długość profilaktyki	9,1 (8,3)	12,4 (8,9)	4,1 (3,4)	0,001
liczba depresji	7,5 (4,7)	7,9 (5,1)	6,8 (3,7)	NS
liczba manii	5,2 (5,2)	6,1 (6,0)	3,6 (3,1)	0,05
liczba epizodów ogółem	12,7 (8,7)	14,0 (9,8)	10,4 (6,1)	0,06
liczba hospitalizacji	2,5 (3,6)	2,9 (3,8)	2,2 (3,5)	NS

NS – nieistotne statystycznie

wali cięższy przebieg choroby niż pozostałe osoby – dłuższy czas trwania choroby, więcej epizodów manii, zaznaczył się również trend do większej liczby epizodów ogółem w tej grupie.

Metoda badania

W niniejszej pracy ciągłość uwagi oceniano, stosując *Rapid Visual Information Processing* (RVIP) – test z baterii CANTAB (*Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery*) (Sahakian i wsp. 1989; Coull i wsp. 1995). W teście tym osoba badana ma wykrywać i reagować na sekwencje trzech cyfr (3–5–7), (2–4–6) i (4–6–8) w ciągu cyfr prezentowanym na ekranie komputera w ciągu 7 min. Cyfry są pokazywane na ekranie z częstotliwością 100 cyfr na minutę. Sekwencje cyfr są wyświetlane po prawej stronie ekranu w trakcie badania, aby zmniejszyć wymagania pamięci operacyjnej. Osoba badana odpowiada na sekwencje docelowe, naciskając specjalny przycisk (*press pad*) połączony z portem równoległym komputera. Prawidłowe detekcje („trafienia”) rejestrowano w czasie ostatniej cyfry sekwencji oraz podczas następnych 1800 ms. Testy prezentowano na komputerze wyposażonym w ekran dotykowy. Osoby badane siedziały w odległości ok. 0,5 m od ekranu; wyjaśniono im, że ich zadaniem będzie odpowiedź na bodźce prezentowane na ekranie przez ich dotykanie.

W analizie wyników testu ciągłości uwagi stosuje się teorię detekcji sygnałów (Grier 1971; Nęcka i wsp. 2006). Osoba badana powinna reagować na sygnał (reakcja typu trafienie) i ignorować szum lub dystraktory. Istnieją cztery możliwe skutki próby detekcji sygnału:

- trafienie – prawidłowe rozpoznanie obecności sygnału – osoba badana (OB) naciska przycisk, gdy sygnał jest obecny;
- prawidłowe odrzucenie – prawidłowa identyfikacja braku sygnału – OB prawidłowo nie nacisnęła, gdy nie ma sygnału;
- fałszywy alarm (FA) – nieprawidłowa identyfikacja sygnału, którego w rzeczywistości nie ma – OB nacisnęła przycisk, gdy nie ma sygnału;
- ominięcie (OM), czyli chybienie – błędny brak detekcji istniejącego sygnału – OB nie zauważyła sygnału (Sternberg 2001; Nęcka i wsp. 2006).

Poprawne wykonanie zadania oznacza, że osoba badana dobrze odróżnia sygnały od szumu i dystrakcji; świadczy o tym duża liczba trafień (a zatem mała liczba błędów ominięcia) i mała liczba fałszywych alarmów. W analizie wyników pomiaru trafień i fałszywych alarmów

przekształca się w zmienne detekcji sygnału: wrażliwość na sygnał (*target sensitivity A'*) i tendencję (lub strategię) odpowiedzi [*response bias (B')*] (Grier 1971; Nęcka i wsp. 2006).

Wrażliwość na sygnał jest wskaźnikiem rozróżniania sygnału od szumu (od 0 do 1), natomiast tendencja odpowiedzi wskazuje tendencję do odpowiedzi niezależnie od tego, czy jest obecny bodziec docelowy (od -1 do +1). Teoria detekcji sygnału zakłada, że popełniając błędy, obserwator może przyjąć różne strategie wykonania zadania, skłaniać się raczej ku fałszywym alarmom niż ominięciom lub odwrotnie. Pierwsza strategia może być korzystna wtedy, gdy konsekwencje fałszywego alarmu są mniejsze niż konsekwencje ominięcia ważnego sygnału. Odwrotna strategia pojawia się wówczas, gdy konsekwencje ominięcia sygnału nie są dramatyczne. Osoba badana ustawia sobie odpowiedni próg wyzwalania reakcji, zwany też progiem reaktywności lub kryterium decyzyjnym: im niższy, tym większe prawdopodobieństwo zauważenia sygnału, ale również większe ryzyko fałszywego alarmu (Nęcka i wsp. 2006). Wskaźnik przyjętej przez osobę badaną strategii, czyli *B'* lub beta, można wyliczyć z proporcji trafień i fałszywych alarmów. Wartości beta mniejsze od 1 świadczą o tendencji reagowania „na wszelki wypadek” (osoba badana woli „popełnić” fałszywy alarm, niż ominiąć sygnał), podczas gdy wartości większe od 1 – o tendencji przeciwnej, czyli skłonności do unikania fałszywych alarmów, nawet kosztem ominięcia ważnego sygnału. Im bardziej wartość beta odbiega od 1 w którąkolwiek stronę, tym silniejsza jest jedna lub druga tendencja. Gdy natomiast beta równa się 1, system nie przejawia żadnej tendencji, czyli traktuje oba rodzaje błędów jako równie kosztowne. Wskaźniki *d'* i beta są wzajemnie niezależne. Zdolność do odróżnienia (dyskryminacji) sygnału od szumu (*d'*) nie zależy od tendencji do preferowania błędów FA lub OM. Przyjęcie jednej z dwóch strategii nie zależy od ogólnej sprawności w rozróżnianiu sygnałów od szumu. Zatem *d'* informuje o ogólnej sprawności systemu jako detektora sygnałów, natomiast beta – o przyjętej przezeń strategii działania (Nęcka i wsp. 2006).

Wyniki testu obejmują:

- czas reakcji (czas do wystąpienia prawidłowej reakcji na sygnał) (*mean latency*),
- ogólną liczbę trafień (prawidłowych reakcji na bodziec) (*total hits*),
- ogólną liczbę fałszywych alarmów (reakcji na szum lub dystraktor) (*total false alarms*),

- liczbę poprawnych odrzuceń (*total correct rejections*),
- prawdopodobieństwo trafienia (*probability of hit*),
- prawdopodobieństwo fałszywego alarmu (*probability of false alarm*),
- RVP A' – zdolność różnicowania sygnału i szumu/dystraktora,
- RVP B'' – strategię odpowiedzi.

Metoda obliczeń statystycznych

Dystrybucję rozkładu sprawdzono, stosując test Shapiro-Wilka. Do analizy zastosowano testy nieparametryczne: test Manna-Whitneya i ANOVA Kruskalla-Wallis. Przyjęto jako istotny poziom $p \geq 0,05$. Związki pomiędzy danymi demograficznymi i klinicznymi a wynikami testów neuropsychologicznych badano przy zastosowaniu współczynnika korelacji Spearmana.

Wyniki

Porównanie ciągłości uwagi w grupie chorych z ChAD w remisji i grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 3. Pacjenci z ChAD w remisji cechowali się istotnie gorszą zdolnością różnicowania sygnałów od szumu oraz dłuższym czasem reakcji niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Wykazali również odmienną strategię odpowiedzi niż osoby zdrowe. Osoby zdrowe miały skłonność do reagowania na wszelki wypadek, aby nie ominąć sygnału, natomiast chorzy wykazywali większą skłonność do unikania fałszywych alarmów, nawet kosztem braku reakcji na bodziec eksperymentalny.

Porównanie wyników testu RVIP w grupie chorych leczonych wyłącznie litem, litem w kom-

binacji i innymi lekami przedstawiono w tabeli 4. Pacjenci leczeni litem w kombinacji z innymi lekami wykazywali więcej błędów ominięcia i mniejszą liczbę trafień niż pozostali chorzy.

Przeprowadzono również analizę związku stężenia litu w surowicy i wyników testów czynności uwagi u pacjentów z ChAD w remisji (tab. 5.). U osób leczonych litem stężenie litu w surowicy wykazywało korelację dodatnią z czasem reakcji i korelację ujemną z ogólną liczbą trafień i liczbą prawidłowych odrzuceń.

Analizę związku wykonania testu RVIP, czynników klinicznych i demograficznych przedstawiono w tabeli 6.

Zdolność różnicowania sygnału i szumu wykazywała korelację ujemną z długością choroby, natomiast czas reakcji – związek z wiekiem pacjentów i czasem trwania choroby oraz liczbą nawrotów afektywnych.

Omówienie

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badania ciągłości uwagi przy zastosowaniu RVIP – testu ciągłości uwagi wzrokowej, czulego na dysfunkcję płata ciemieniowego i czołowego, stanowiącego również miarę ogólnego funkcjonowania. Stwierdzono istotnie gorszą zdolność różnicowania sygnałów od szumu oraz dłuższy czas reakcji u pacjentów z ChAD w remisji w porównaniu ze zdrowymi osobami dobranymi pod względem płci, wieku i poziomu wykształcenia. Wyniki opisywanego badania są zgodne z przeglądem piśmiennictwa dokonanego przez MacQueen i Younga (2003), z którego wynika, że u części pacjentów z ChAD stwierdza się zaburzenia pamięci, uwagi i przetwarzania informacji wzrokowych. Zaburzenia

Tabela 3. Porównanie ciągłości uwagi w grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji i grupie kontrolnej [średnia (SD)]

Zmienna	Pacjenci (n = 98)	Grupa kontrolna (n = 90)	p
A' – zdolność różnicowania sygnału i szumu	0,84 (0,05)	0,88 (0,05)	0,0001
czas reakcji	594,5 (146,6)	482,9 (124,8)	0,0001
ogólna liczba trafień	11,9 (6,2)	14,5 (5,3)	NS
ogólna liczba błędów ominięcia	15,1 (6,2)	12,3 (5,1)	0,06
ogólna liczba fałszywych alarmów	3,4 (8,7)	4,1 (11,3)	NS
ogólna liczba prawidłowych odrzuceń	237,5 (14,5)	240,3 (20,8)	NS
prawdopodobieństwo trafienia	0,44 (0,24)	0,23 (0,20)	NS
prawdopodobieństwo fałszywego alarmu	0,01 (0,02)	0,04 (0,04)	NS
B'' – strategia odpowiedzi	0,90 (0,17)	0,86 (0,34)	0,0001

NS – nieistotne statystycznie

Tabela 4. Porównanie wyników testu RVIP w grupie chorych leczonych wyłącznie litem, litem w połączeniu z innymi lekami i oraz pacjentami leczonymi innymi lekami [średnia (SD)]

Test	Pacjenci leczeni			Statystyka		
	wyłącznie litem (L)	litem w kombinacji z innym lekiem (LC)	innym lekiem (Non-L)	L vs LC	L vs Non-L	LC vs Non-L
A' – zdolność różnicowania sygnału i szumu	0,84 (0,04)	0,83 (0,06)	0,84 (0,05)	NS	NS	NS
czas reakcji	614,0 (158,2)	591,6 (110,1)	577,4 (158,1)	NS	NS	NS
ogólna liczba trafień	11,8 (5,2)	7,5 (3,5)	13,4 (6,8)	0,05	NS	0,05
ogólna liczba błędów ominięcia	15,1 (5,1)	19,5 (3,5)	13,6 (6,8)	0,05	NS	0,05
ogólna liczba fałszywych alarmów	1,9 (2,1)	2,0 (2,8)	1,8 (1,7)	NS	NS	NS
ogólna liczba prawidłowych odrzuceń	235,5 (14,8)	223,0 (2,8)	242,3 (13,7)	NS	NS	0,08
B'' – strategia odpowiedzi	0,89 (0,22)	0,91 (0,13)	0,92 (0,08)	NS	NS	NS

NS – nieistotne statystycznie

Tabela 5. Związek stężenia litu w surowicy i wyników testów czynności uwagi u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji

Korelacja stężenia litu w surowicy i:	Współczynnik korelacji
A' – zdolność różnicowania sygnału i szumu	NS
czas reakcji	0,307*
ogólna liczba trafień	-0,701**
ogólna liczba błędów ominięcia	NS
ogólna liczba fałszywych alarmów	NS
ogólna liczba prawidłowych odrzuceń	-0,701**
prawdopodobieństwo trafienia	NS
prawdopodobieństwo fałszywego alarmu	NS

* $p = 0,02$ ** $p = 0,05$

NS – nieistotne statystycznie

te pogarszają się wraz z postępem choroby i mogą wywierać wpływ na funkcjonowanie chorych.

W powyższym badaniu pacjenci z ChAD w remisji wykazywali również odmienną strategię odpowiedzi niż osoby zdrowe. Osoby zdrowe miały skłonność do reagowania na wszelki wypadek, aby nie ominąć sygnału, natomiast chorzy wykazywali większą skłonność w odróżnieniu od osób zdrowych do unikania fałszywych alarmów, nawet kosztem braku reakcji na bodziec eksperymentalny. Takich różnic nie obserwowali inni badacze, wydaje się, że może to wynikać z większej liczebności badanej przez

autorów grupy, co zapewniło większą siłę różnic statystycznych.

Podobnie jak w badaniu Clarka i wsp. (2002) oraz Harmera i wsp. (2002) zaburzenia ciągłości uwagi autorzy niniejszej pracy obserwowali zarówno u pacjentów leczonych litem, jak i otrzymujących inne leki. W badaniu Clarka i wsp. (2002) wykonanie RVIP nie różniło się pomiędzy pacjentami w remisji przyjmującymi lit ($n = 19$) i przyjmującymi inne leki, natomiast wyniki podgrupy pacjentów nieleczonych litem były istotnie gorsze od osób zdrowych. W badaniu, które wykonali Harmer i wsp. (2002), w remisji ChAD 11 spośród 19 pacjentów otrzymywało węglan litu, 2 w kombinacji z walproinianami i 2 z karbamazepiną. Pacjenci leczeni litem i leczeni innymi lekami wykonywali podobnie *Test ciągłości uwagi*, a grupa pobierająca inne leki wykazywała istotne zaburzenia w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu wykonanym przez Wilder-Willis i wsp. (2001) uczestniczyło 14 pacjentów w remisji ChAD i 12 osób zdrowych, u których zastosowano uproszczoną wersję CPT. Pacjenci wykazywali istotnie dłuższy czas reakcji niż grupa kontrolna i obserwowano u nich również tendencję do gorszej zdolności odróżniania sygnału od szumu. Wydłużenie czasu reakcji nie wykazywało związku z nasileniem objawów czy stosowanym leczeniem.

W kilku pracach nie obserwowano istotnego pogorszenia ciągłości uwagi u pacjentów

Tabela 6. Związek wykonania testów czynności poznawczych z czynnikami klinicznymi w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji – współczynniki korelacji rang Spearmana i ich poziomy istotności (w nawiasach)

	RVIP A'	Liczba trafień	Prawdopodobieństwo trafienia	Czas reakcji
wiek	-0,137 (0,183)	-0,303 (0,118)	-0,303 (0,117)	0,379 (< 0,001)
Skala depresji Hamiltona	-0,230 (0,134)	-0,066 (0,807)	-0,066 (0,807)	0,157 (0,308)
Skala manii Younga	-0,025 (0,869)	0,259 (0,315)	0,247 (0,340)	-0,111 (0,467)
wiek początku choroby	0,077 (0,507)	-0,002 (0,992)	-0,002 (0,992)	0,122 (0,292)
długość choroby	-0,247 (0,031)	-0,324 (0,152)	-0,324 (0,152)	0,360 (0,001)
liczba depresji	0,023 (0,833)	-0,037 (0,856)	-0,039 (0,849)	0,150 (0,173)
liczba manii	-0,128 (0,245)	-0,085 (0,679)	-0,082 (0,689)	0,198 (0,071)
liczba faz ogółem	-0,052 (0,639)	-0,100 (0,626)	-0,099 (0,629)	0,221 (0,043)
liczba hospitalizacji	-0,164 (0,255)	-0,414 (0,125)	-0,414 (0,125)	0,088 (0,542)
długość choroby przed profilaktyką	0,018 (0,880)	-0,289 (0,217)	-0,289 (0,217)	0,142 (0,219)
długość profilaktyki	-0,173 (0,125)	-0,292 (0,187)	-0,292 (0,187)	0,205 (0,068)

z ChAD w remisji. Zubieta i wsp. (2001) stwierdzili jedynie trend do gorszego wykonania *Testu ciągłego wykonywania*, podkreślić jednak należy, że wskutek problemów technicznych test ten przeprowadzono jedynie w grupie 11 pacjentów i 7 osób z grupy kontrolnej.

W badaniu autorów niniejszej pracy pacjenci leczeni litem popełniali istotnie więcej błędów ominięcia i mieli mniejszą liczbę trafień niż osoby zdrowe, wykazywali też trend do mniejszej liczby prawidłowych odrzuceń niż pacjenci leczeni innymi lekami. Ten wynik może być związany z gorszym przebiegiem choroby u pacjentów leczonych litem lub z działaniem litu na czynności poznawcze. Przegląd piśmiennictwa, jakiego dokonali Honig i wsp. (1999), sugeruje, że lit negatywnie wpływa na pamięć i szybkość przetwarzania informacji często bez subiektywnych skarg pacjentów. Wyniki badań w tym zakresie są jednak niespójne. Joffe i wsp. (1988) wykazali, że lit nie wywiera istotnego wpływu na pamięć, uwagę i czynności wzrokowo-motoryczne. Z kolei w opinii Squire'a i wsp. (1980) u pacjentów leczonych litem zaburzenia dotyczą zazwyczaj szybkości psychomotorycznej, a nie funkcji wykonawczych, autorzy ci obserwowali spowolnienie czasu reakcji w części testów, lecz nie zaburzenia pamięci.

U pacjentów leczonych litem jego stężenie w surowicy wykazywało dodatnią korelację z czasem reakcji i ujemną z ogólną liczbą trafień i liczbą prawidłowych odrzuceń. W badaniu Clarka (2002) wykonanie RVIP nie wykazywało natomiast związku z dawką litu i długością podawania litu. Pacjenci przyjmują-

cy lit i pacjenci nieleczeni litem mieli zbliżone wyniki RVIP, natomiast pacjenci, którzy nie stosowali litu, wykazywali istotnie gorsze wykonanie RVIP w porównaniu z grupą kontrolną. W opinii Clarka przetrwały deficyt RVIP remisji nie jest związany z leczeniem litem. Również Van Gorp i wsp. (1998) nie stwierdzili związku pomiędzy stężeniem litu i wykonaniem testów uczenia werbalnego i pamięci oraz czynności wykonawczych u pacjentów z ChAD w remisji.

Osoby przyjmujące lit w kombinacji z innymi lekami popełniały więcej błędów ominięcia i miały mniejszą liczbę trafień niż pozostali chorzy. W innych badaniach nie obserwowano takich różnic (Wilder-Willis i wsp. 2001; Clark i wsp. 2002; Harmer i wsp. 2002).

W badaniu autorów niniejszej pracy zdolność różnicowania sygnału i szumu wykazywała korelację ujemną z długością choroby, natomiast czas reakcji – związek z wiekiem pacjentów i czasem trwania choroby oraz liczbą nawrotów afektywnych. Podobnie w badaniu Clarka i wsp. (2002) wykonanie testu ciągłości uwagi wykazywało związek z progresją choroby mierzoną liczbą epizodów manii i depresji oraz długością choroby. Bora i wsp. (2006) nie obserwowali natomiast takiego związku. Stwierdzony w niniejszym badaniu brak związku wykonania testu ciągłości uwagi i nasilenia rezydualnych objawów depresji i manii jest zgodny z danymi z piśmiennictwa (Clark i wsp. 2002, 2005; Bora i wsp. 2006).

Wciąż nie jest jasne, czy zaburzenia ciągłości uwagi stanowią deficyty związane z ChAD

(*trait marker*) czy też ze stanem manii i depresji (*state marker*). Najt i wsp. (2005) przeprowadzili badanie przy zastosowaniu jednej z wersji CPT *Identical Pairs Continuous Performance Test* (CPT-IP), który stanowi czułe narzędzie do pomiaru zaburzeń czynności uwagi jako cechy choroby (*trait abnormality*). Badano 27 pacjentów z ChAD (22 typu I, 5 typu II) i 25 dobranych osób zdrowych. Wykonanie CPT w grupie ChAD było istotnie gorsze niż w grupie kontrolnej. Pacjenci wykazali mniej trafień, dłuższy czas reakcji, a także gorszą zdolność różnicowania sygnałów i szumu oraz strategię odpowiedzi niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Nasilenie manii i depresji nie wykazywało związku z żadnymi wynikami CPT. Wyniki sugerowały, że dysfunkcja uwagi może stanowić deficyt związany z ChAD.

Fleck i wsp. (2005) wysunęli hipotezę, że wzorzec ciągłości uwagi u chorych z ChAD jest zgodny z teorią sprawności przetwarzania (związek pomiędzy zdolnością przetwarzania ośrodkowego a wykonaniem). Badano 25 pacjentów z manią, 23 w remisji i 28 zdrowych przy zastosowaniu CPT. U pacjentów w manii stwierdzono istotne zaburzenia w zakresie wrażliwości na bodźce i obniżenie liniowe wykonania w czasie, zgodne z zaburzeniami ciągłości uwagi. Grupa pacjentów w remisji wykazywała wydłużenie czasu reakcji na bodźce eksperymentalne. Gdy w analizie uwzględniono to wydłużenie, wykonanie było zbliżone u pacjentów w remisji i zdrowych. Zgodnie z teorią sprawności przetwarzania pacjenci w remisji podtrzymują uwagę poprzez zwiększenie wysiłkowej kontroli kosztem sprawności przetwarzania, natomiast w manii obserwuje się zmniejszenie zdolności kontroli i zaburzenie ciągłości uwagi. Zaburzenia sprawności przetwarzania mogą zatem stanowić cechę ChAD związaną z chorobą, a nie stanem psychicznym.

Powstaje pytanie, czy stwierdzane w niniejszej pracy zaburzenia ciągłości uwagi mają znaczenie dla funkcjonowania chorych z ChAD. Określenie funkcjonowania poznawczego pacjentów z ChAD jest istotne, ponieważ obecność przetrwałych deficytów poznawczych może być związana z funkcjonowaniem społecznym i zawodowym, jak to ma miejsce np. w schizofrenii. Związek pomiędzy objawami klinicznymi a zaburzeniami funkcjonowania jest przeceniany przez większość klinicystów, podczas gdy lepszym czynnikiem predykcyjnym mogą być zaburzenia funkcji poznawczych (Martinez-Arán i wsp. 2001).

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

Piśmiennictwo

- Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 23: 197-204.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150, discussion 151-153.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1097-1102.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1605-1611.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
- Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, et al. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 183-187.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188-1196.
- Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, et al. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 120: 322-332.
- 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.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246-251.
- Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 49-57.
- Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1355-1362.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press, Oxford 1990.
- Grier J. Nonparametric indexes for sensitivity and bias: computing formulas. *Psychol Bull* 1971; 75: 424-429.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Harmer CJ, Clark L, Grayson L, et al. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1586-1590.
- Hart RP, Wade JB, Calabrese VP, et al. Vigilance performance in Parkinson's disease and depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 111-117.
- Honig A, Arts BM, Ponds RM, et al. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 167-171.
- Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 425-428.
- Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, et al. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care* 2007; 45: 545-552.

21. Kerry RJ, McDermott CM, Orme JE. Affective disorders and cognitive performance. A clinical report. *J Affect Disord* 1983; 5: 349-352.
22. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-1038.
23. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 975-982.
24. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5 Suppl 2: 53-61.
25. Malhi 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.
26. 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.
27. 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.
28. Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. The myth of the absence of cognitive dysfunctions in bipolar disorder. W: *Bipolar Disorders. Clinical and Therapeutic Progress*. Vieta E (red.). Editorial Medica Panamericana, Madrid 2001; 49-82.
29. 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.
30. Najt P, Glahn D, Bearden CE, et al. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 2005; 379: 122-126.
31. Nęcka E, Orzechowski J, Szymura B. *Psychologia poznawcza*. Wydawnictwo Naukowe PWN i Wydawnictwo SWPS Academica, Warszawa 2006.
32. Beck LH, Bransome ED, Mirsky AF, et al. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956; 20: 343-350.
33. Rund BR, Orbeck AL, Landrø NI. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 207-212.
34. Sahakian B, Jones G, Levy R, et al. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 797-800.
35. Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, et al. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 979-986.
36. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr, et al. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 784-786.
37. Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, et al. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 420-423.
38. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, et al. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 139-141.
39. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, et al. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1042-1046.
40. Sternberg RJ. *Psychologia poznawcza*. WSiP, Warszawa 2001.
41. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, et al. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1734-1740.
42. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, et al. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 105-111.
43. Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, et al. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 26-29.
44. Thompson JM, Hamilton CJ, Gray JM, et al. Executive and visuospatial sketchpad resources in euthymic bipolar disorder: Implications for visuospatial working memory architecture. *Memory* 2006; 14: 437-451.
45. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 525-531.
46. 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.
47. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, et al. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 58-62.
48. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
49. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil R, et al. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.