

Deficyt funkcji wykonawczych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

Deficit of executive functions in the offspring of patients with bipolar affective illness

Agnieszka Permoda-Osip¹, Alina Borkowska², Janusz Rybakowski¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Neuropsychologii Klinicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 3-4: 145–149

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Permoda-Osip
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 847 50 87, faks +48 61 848 03 92
e-mail: a.a.p@wp.pl

Streszczenie

Wstęp: Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) wykazują zaburzenia funkcji wykonawczych stwierdzane również w okresie remisji. Odnotowano także, że deficyt w zakresie tych funkcji może występować również u ich potomstwa. Celem badania była ocena funkcji wykonawczych mierzonych za pomocą *Testu sortowania kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)* u dzieci pacjentów z ChAD w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych szczegółowo dobraną do grupy eksperymentalnej pod względem wieku i płci.

Materiał i metody: Badaniem objęto 50 osób (33 kobiety, 17 mężczyzn) w wieku 18–52 lat (30 ± 7), będących potomstwem pacjentów chorujących na ChAD. Wśród nich, dwie osoby miały w wywiadzie epizody depresji, natomiast kolejne osiem uzyskało pozytywny wynik w *Kwestionariuszu zaburzeń nastroju (The Mood Disorder Questionnaire – MDQ)*. Dla każdej osoby badanej dobrano zdrową osobę kontrolną tej samej płci i wieku. Stosowano komputerową wersję WCST mierzącą następujące domeny: liczbę błędów perseweracyjnych (WCST-P), liczbę błędów nieperseweracyjnych (WCST-NP), liczbę poprawnie ułożonych kategorii (WCST-CC), procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (WCST-%conc) i liczbę kart wykorzystanych do ułożenia pierwszej kategorii (WCST-1st cat).

Wyniki: W całej grupie potomstwa w porównaniu z grupą kontrolną wyniki testu WCST były istotnie niższe. Dotyczyło to zwłaszcza kategorii błędów perseweracyjnych (WCST-P) i koncepcji logicznej (WCST-%conc), gdzie różnice te pozostały istotne statystycznie po korekcji testem Bonferroniego. Nie stwierdzono różnic pomiędzy potomstwem wykazującym cechy dwubiegunowości ($n = 10$) a potomstwem zdrowym ($n = 40$).

Wnioski: Wyniki badania autorów wykazują osłabienie funkcji wykonawczych, powiązanych z aktywnością kory przedczołowej (zwłaszcza WCST-P i WCST-

Abstract

Background: Patients with bipolar affective illness present disturbances of executive functions which are observed also during euthymia period. It has been found that a deficit of these functions can also occur in their offspring. The aim of this study was an assessing of executive functions measured by means of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), in children of patients with bipolar affective illness compared to control group of healthy persons carefully age- and gender matched with experimental group.

Material and methods: Fifty persons (33 female, 17 male), aged 18-52 (30 ± 7) years made the total adult offspring population of patients with bipolar affective illness. Among them, two had a history of depressive episodes, and another eight scored positively on Mood Disorder Questionnaire. The head-to-head age- and gender-matched healthy subjects were used as a comparison group. The computer version of WCST was used measuring the following domains of WCST: the percentage of perseverative errors (WCST-P), the percentage of non-perseverative errors (WCST-NP), the number of correctly completed categories (WCST-CC), the percentage of conceptual level responses (WCST-%conc), and the set to the first category (WCST-1st cat).

Results: The results of WCST in the total bipolar offspring group were inferior compared to matched control group. This was significant in the categories of perseverative errors (WCST-P) and conceptual responses (WCST-%conc) where the differences remained significant after Bonferroni correction. The offspring showing some affective morbidity ($n = 10$) did not show differences with forty healthy children.

Conclusions: The results of our study show the impairment of executive functions, connected with prefrontal cortex activity (especially WCST-P and

-%conc) u zdrowego potomstwa pacjentów z ChAD. Sugeruje to, że zaburzenie tych funkcji mogłoby stanowić endofenotyp poznawczy tej choroby.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, funkcje poznawcze, *Test sortowania kart Wisconsin*, potomstwo

WCST-%conc), in healthy offspring of bipolar patients. This may suggest that the disturbances of these functions could make a cognitive endophenotype of this illness.

Key words: bipolar disorder, cognitive functions, Wisconsin Card Sorting Test, offspring

Wstęp

Wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) wskazuje na występujące u tych chorych zaburzenia funkcji poznawczych. Zaburzenia te są stwierdzane zarówno w okresie ostrego epizodu manii i depresji, jak i w stanie remisji. Dotyczą one takich procesów poznawczych, jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze (Zubieta i wsp. 2001; Borkowska i Rybakowski 2001; Clark i wsp. 2002; Cavanagh i wsp. 2002, Martinez-Aran i wsp. 2004). Ostatnie badanie w tym zakresie wykonane przez badaczy hiszpańskich (Mur i wsp. 2007) wskazuje, że najbardziej istotnym zaburzeniem poznawczym u pacjentów z ChAD w okresie remisji jest deficyt w zakresie funkcji wykonawczych i zaburzenie hamowania emocjonalnego.

Wyniki ostatnich badań wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych mogą występować również u potomstwa pacjentów z ChAD. Zaburzenia te można zidentyfikować już w okresie dzieciństwa i stwierdzić również u osób, u których objawy ChAD nigdy nie wystąpią. W badaniu Bio i wsp. (2007) dzieci pochodzące od matek z ChAD osiągnęły istotnie gorsze wyniki w testach mierzących funkcje uwagi, pamięci i funkcje wykonawcze w porównaniu z dobranymi pod względem płci i wieku dziećmi pochodzącymi od matek zdrowych. W podobnym badaniu Gotlib i wsp. (2005) wykazali, że dzieci osób z ChAD wykazywały zaburzenia w zakresie uwagi i pamięci dotyczące bodźców emocjonalnych w porównaniu z grupą dzieci zdrowych. Chang i wsp. (2001) wykazali, że w rodzinach chorych z ChAD oraz ich potomstwa występuje mniejsza spójność i organizacja oraz dochodzi do większej liczby konfliktów, natomiast średni iloraz inteligencji u członków tych rodzin jest większy niż w populacji ogólnej.

Ferrier i wsp. (2004) stwierdzili, że zdrowi krewni pierwszego stopnia osób z ChAD wykazują gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych w sferach kontroli wykonawczej pamięci deklaratywnej (mierzone baterią testów

neuropsychologicznych Cambridge – CANTAB). Deficyt pamięci ograniczał się tylko do sfery wizualno-przestrzennej i był podobny do profilu deficytu zaobserwowanego u pacjentów z ChAD będących w stanie eutymii. Clark i wsp. (2005a,b) badali zaburzenia funkcji poznawczych u osób z ChAD, u ich krewnych I stopnia oraz w grupie osób zdrowych. U osób z ChAD stwierdzili oni szereg zaburzeń funkcji poznawczych, takich jak zaburzenia w zakresie utrzymywania uwagi (*sustained attention*), zaburzenia pamięci werbalnej oraz zaburzenia funkcji wykonawczych. Okazało się jednak, że tylko zaburzenia funkcji wykonawczych występowały u ich zdrowych krewnych I stopnia.

Występowanie danej nieprawidłowości u zdrowych krewnych I stopnia pacjentów z danym zaburzeniem psychicznym nawiązuje do koncepcji endofenotypu. Endofenotyp jako marker danego zaburzenia winien być dziedziczony, niezależny od nasilenia objawów i występować u zdrowych osób z rodziny chorego w większym nasileniu niż w populacji ogólnej (Gottesman i Gould 2003). Endofenotyp poznawczy związany z zaburzeniami czynności kory przedczołowej jest używany w badaniach nad schizofrenią (Rybakowski i Borkowska 2002).

Frantom i wsp. (2008) uważają, że nieprawidłowe wyniki testów neuropsychologicznych: *Test łączenia punktów (Trail Making Test – TMT)*, test Stroopa czy *Testu sortowania kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)*, można traktować jako neuropsychologiczny wskaźnik endofenotypowy predyspozycji do wystąpienia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Balanzá-Martínez i wsp. (2008) w przeprowadzonej metaanalizie stwierdzili, że istotne z punktu widzenia endofenotypu ChAD są zaburzenia werbalnej pamięci operacyjnej. Według badaczy australijskich (Bora i wsp. 2009) wskaźnikiem predyspozycji do zachorowania są zaburzenia czasu reakcji, nieprawidłowości w zakresie kontroli więcej niż jednego procesu i przełączania uwagi, a także funkcje wykonawcze.

Z pamięcią operacyjną i funkcjami wykonawczymi jest związana kora przedczołowa, głównie jej część grzbietowo-boczna. Pojęcie

funkcji wykonawczych obejmuje: planowanie strategiczne, elastyczność myślenia, samoregulację oraz zachowanie skierowane na osiągnięcie celów. Ostatnie badania neuroobrazowe wskazują na patologię kory przedczołowej u osób z ChAD, jak również u ich potomstwa (Harvey i wsp. 2005; Baxter i wsp. 1989; Hugdahl i wsp. 2004; Strakowski i wsp. 2005; Strakowski i wsp. 2008).

Do badania funkcji wykonawczych związanych z aktywnością kory przedczołowej służy m.in. WCST. Test ten jest używany w ośrodku autorów w kontekście badań zaburzeń genetyczno-molekularnych w schizofrenii i ChAD. Wykazali oni m.in., że polimorfizm genu *BDNF* determinujący predyspozycję do zachorowania na ChAD u osób z tą chorobą sprzyja lepszej sprawności wykonania testu WCST (Rybakowski i wsp. 2006).

Celem niniejszej próby było badanie funkcji wykonawczych za pomocą testu WCST u dzieci pacjentów z ChAD i dokonanie porównania z grupą osób zdrowych, gdy do każdej osoby z grupy eksperymentalnej dobrana była osoba zdrowa tej samej płci i wieku.

Materiał i metody

Osoby badane

Badaniem objęto 50 osób (33 kobiety, 17 mężczyzn) w wieku 18–52 lat, będących potomstwem chorych na ChAD. Wszyscy rodzice tych osób pozostawali w kuracji profilaktycznej węglanem litu pod kontrolą poradni przyklinicznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przez ponad 5 lat. Do każdej osoby z grupy eksperymentalnej dobrana została osoba zdrowa tej samej płci i w tym samym wieku. Osoby z grupy kontrolnej brały udział w programie badawczym weryfikacji testów neuropsychologicznych u osób zdrowych w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy.

Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Metodyka badań

U wszystkich osób z grupy potomstwa przeprowadzono szczegółowy wywiad kliniczny dotyczący ewentualnego występowania epizodów afektywnych w ciągu ich życia. Wykonano również badanie za pomocą *Kwestionariusza zaburzeń*

nastroju (*The Mood Disorder Questionnaire – MDQ*) (Hirschfeld i wsp. 2000). Kwestionariusz zawiera trzy grupy pytań. W grupie pierwszej pytania w liczbie trzynastu dotyczyły zachowań innych niż zazwyczaj, w drugiej – czasu, w którym te zdarzenia wystąpiły, w trzeciej natomiast – istotności problemu. U potomstwa z sumą pozytywnych odpowiedzi w pierwszej grupie równej siedem i powyżej kwalifikowano do spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

U wszystkich osób wykonano test WCST służący do badania pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych związanych z aktywnością kory przedczołowej. Przy interpretacji testu bierze się pod uwagę liczbę błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych, liczbę poprawnie ułożonych kategorii oraz liczbę kart wykorzystanych do ułożenia pierwszej kategorii. W badaniu użyto komputerowej wersji WCST opracowanej przez Heatona i wsp. (1993). Powszczególne domeny testu mierzą różne aspekty funkcji wykonawczych:

- 1) liczba błędów perseweracyjnych (WCST-P): niemożność zmiany reakcji z powodu odrzucenia istotnego bodźca,
- 2) liczba błędów nieperseweracyjnych (WCST-NP): niemożność uniknięcia rozproszenia uwagi,
- 3) liczba poprawnie ułożonych kategorii (WCST-CC): możliwość korzystania z nowych informacji i wcześniejszych doświadczeń,
- 4) procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (WCST-%conc): możliwość myślenia conceptualnego,
- 5) liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (WCST-1st cat): możliwość formułowania logicznych koncepcji.

Statystyka

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu *t*-Studenta, analizy wariancji (ANOVA) i testu Bonferroniego programu Statistica 7.0. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Dwie osoby z grupy eksperymentalnej miały w wywiadzie epizody depresji, zaś kolejne osiem uzyskało pozytywny wynik w MDQ.

Grupa badana była porównywana z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i płci. Obie grupy nie wykazywały różnic w zakresie edukacji (grupa badana 13 ± 3 lat edukacji, grupa kontrolna 15 ± 3 lat edukacji).

Tabela 1. Wyniki Testu sortowania kart Wisconsin (WCST) u potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną

Domena WCST	Chore potomstwo <i>n</i> = 10	Zdrowe potomstwo <i>n</i> = 40	Grupa kontrolna <i>n</i> = 50	ANOVA <i>One-way main effects p</i>	Potomstwo <i>n</i> = 50	Różnica pomiędzy potomstwem a grupą kontrolną (test <i>t</i> -Studenta) <i>p</i>
WCST-P	12 ±4	13 ±6	8 ±3	0,02	13 ±6	0,000002*
WCST-NP	11 ±5	10 ±5	9 ±4	0,15	10 ±5	0,081
WCST-CC	6 ±0	6 ±1	6 ±0	0,43	5,8 ±0,9	0,154
WCST-%conc	72 ±11	71 ±12	80 ±7	0,02	71 ±12	0,00002*
WCST-1 st CAT	13 ±3	14 ±4	14 ±6	0,911	14 ±4	0,823

*statystyczne różnice ($p < 0,05$) po korekcie testem Bonferroniego

WCST-P – liczba błędów perseweracyjnych, WCST-NP – liczba błędów nieperseweracyjnych, WCST-CC – liczba poprawnie ułożonych kategorii, WCST-%conc – procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną, WCST-1st cat – liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii

Wyniki testu WCST przedstawiono w tabeli 1. Potomstwo pacjentów z ChAD istotnie gorzej wykonywało test WCST w kategorii błędów perseweracyjnych (WCST-P) oraz udzieliło mniejszej liczby odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (WCST-%conc). Różnice te pozostały znamienne po korekcie testem Bonferroniego. Pomiędzy potomstwem wykazującym cechy dwubiegunowości ($n = 10$) a potomstwem zdrowym ($n = 40$) nie wykazano różnic w wykonywaniu testu WCST.

Omówienie

Głównym rezultatem badań autorów niniejszej pracy jest wykazanie, że zdrowe potomstwo osób z ChAD uzyskuje gorsze wyniki w teście WCST mierzącym sprawność funkcji wykonawczych w porównaniu ze ściśle dobranymi zdrowymi osobami kontrolnymi. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie wykonywania testu między potomstwem zdrowym a potomstwem wykazującym pewne cechy choroby afektywnej.

Uzyskane rezultaty potwierdzają wyniki badań wskazujące na zaburzenia funkcji poznawczych u potomstwa pacjentów z ChAD (Gotlib i wsp. 2005; Bio i wsp. 2007). Bora i wsp. (2009) w największej dotychczas metaanalizie stwierdzili, że najczęściej występującymi wskaźnikami predyspozycji do zachorowania w ChAD są zaburzenia czasu reakcji, nieprawidłowości w zakresie kontroli więcej niż jednego procesu i przełączania uwagi oraz funkcje wykonawcze. Clark i wsp. (2005a,b) wykazali natomiast, że spośród tych zaburzeń jedynie funkcje wykonawcze wykazują nieprawidłowości u zdrowych krewnych I stopnia pacjentów z ChAD.

Domenami testu WCST, w których osiągnięto największą znamienność, był procent błędów perseweracyjnych (WCST-P) oraz procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją (WCST-%conc). Szczególnie pierwszy wskaźnik jest uważany za marker zaburzeń czynności kory przedczołowej. W swojej ostatniej pracy, w której badano wpływ podawania soli litu na zachowanie sprawności funkcji poznawczych, autorzy wykazali, że te same dwie domeny funkcji wykonawczych (WCST-P oraz WCST-%conc) były zaburzone u osób, u których efekt profilaktyczny litu był niepomyślny (*lithium nonresponders*) (Rybakowski i wsp. 2009).

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że zaburzenia w wykonywaniu testu WCST (głównie nieprawidłowości w zakresie błędów perseweracyjnych i liczbie odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną) występują u zdrowych krewnych pierwszego stopnia z ChAD. Wskazuje to, że zaburzenia takie można by uznać za endofenotyp kognitywny ChAD.

Piśmiennictwo

- Balaná-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorders subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1426-1438.
- Baxter Jr LR, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243-250.
- Bio DS, Rocca CCA, Petresco S, et al. Neuropsychological evaluation in the offspring of parents with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8 (suppl.1): 100-101.
- 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; 4: 1-20.
- Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Dis* 2001; 3: 88-94.

6. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, et al. Casecontrol study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
7. Chang K, Blasey C, Ketter T, et al. Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3: 73-78.
8. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
9. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005a; 162: 1980-1982.
10. Clark L, Kempton MJ, Scarna 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* 2005b; 57: 183-187.
11. Ferrier I, Chowdhury R, Thompson J, et al. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6: 319-322.
12. Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 387-399.
13. Gotlib IH, Traill SK, Montoya RL, et al. Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 84-93.
14. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645.
15. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 2005; 26: 860-869.
16. Heaton R, Chelune G, Talley J, et al. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources. Odessa, Florida 1993.
17. Hirschfeld R, Williams J, Spitzer R, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1873-1875.
18. Hugdahl K, Rund BR, Lund A, et al. Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 286-293.
19. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychoter Psychosom* 2000; 69: 21.
20. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychoter Psychosom* 2002; 71: 39-46.
21. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-270.
22. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, et al. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1078-1086.
23. Rybakowski JK, Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002; 54: 105-110.
24. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, et al. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry* 2006a; 11: 122-124.
25. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 791-795.
26. Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, et al. MRI brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry* 2008; 2: 225-233.
27. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, et al. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1697-1705.
28. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, et al. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.