Artykuł oryginalny/*Original article*

Przestrzenna pamięć operacyjna u leczonych litem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji

Spatial working memory in euthymic lithium-treated patients with bipolar disorder

Aleksandra Suwalska, Janusz Rybakowski

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

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 3-4: 137–144

Adres do korespondencji:
dr n. med. Aleksandra Suwalska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 23/33, 60-572 Poznań
e-mail: asuwalska@umed.poznan.pl

Streszczenie

Cel pracy: Celem badania była ocena przestrzennej pamięci operacyjnej przy zastosowaniu testów z baterii CANTAB (*Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery*): testu przestrzennej pamięci operacyjnej (*Spatial Working Memory* – SWM) oraz testu pojemności pamięci przestrzennej (*Spatial Span* – SSP) – u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych profilaktycznie węglanem litu, będących w okresie remisji.
Materiał i metody: Badaniami objęto 60 osób z ChAD będących w remisji od co najmniej 4 mies. oraz 84 zdrowe osoby z grupy kontrolnej. Czas trwania choroby wynosił co najmniej 5 lat, czas leczenia litem – co najmniej 2 lata. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria remisji, osiągając w *Skali depresji Hamiltona* wynik < 8 pkt i *Skali manii Younga* wynik < 6 pkt.
Wyniki: U pacjentów stwierdzono istotnie gorsze wykonanie testu SWM w zakresie liczby błędów i wykorzystania strategii oraz testu SSP, w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również związek między jakością wykonania testów a efektem profilaktycznego podawania litu. Pacjenci, u których lit nie przyniósł poprawy, istotnie gorzej wykonali test SWM w porównaniu z grupą kontrolną. Osoby z bardzo dobrym efektem działania litu wykonały test SSP podobnie jak grupa kontrolna, natomiast pozostałe grupy chorych wykonały ten test istotnie gorzej niż osoby zdrowe. Liczba błędów w SWM wykazywała związek z wiekiem badanych, poziomem wykształcenia oraz długością choroby, natomiast wykorzystanie strategii w SWM i wynik SSP wykazywały związek z długością choroby oraz liczbą nawrotów.
Wnioski: Wyniki badania wskazują na obecność zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej u pacjentów z ChAD w remisji oraz związek tych zaburzeń z jakością efektu profilaktycznego litu.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, remisja, funkcje poznawcze, przestrzenna pamięć operacyjna, lit

Abstract

The aim of the study was to assess spatial working memory using Spatial Working Memory Test (SWM) and Spatial Span (SSP) from Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in a group of euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy.
Material and methods: Sixty bipolar patients in remission lasting for at least 4 months and 84 healthy controls entered the study. Duration of illness was at least 5 years and prophylactic treatment lasted for at least 2 years. Mental state of patients was assessed used using Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and Young Mania Rating Scale (YMRS). All included bipolar patients met criteria of remission defined as HAMD < 8 and YMRS < 6 points.
Results: Bipolar patients performed significantly worse on SWM for between search errors and strategy as well as on SSP compared to healthy controls. The association between tests results and lithium prophylactic efficacy was also found. Lithium non-responders scored significantly worse on SWM than healthy controls. Excellent lithium responders showed similar results on SSP to those of controls, and remaining patients groups scored significantly worse than controls. Between search errors correlated with the patients' age, education level and duration of illness, and SWM strategy use and SSP scores were associated with duration of illness and number of affective episodes.
Conclusions: The results point to the deficits in spatial working memory in euthymic bipolar patients and to the association of these deficits with lithium prophylactic efficacy.

Key words: bipolar disorder, euthymia, cognitive functions, spatial working memory, lithium

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że większość pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) wykazuje zaburzenia czynności poznawczych również w okresie remisji objawów afektywnych (Bearden i wsp. 2001; Martinez-Aran i wsp. 2002, 2004a, 2004b; Savitz i wsp. 2005). Przegląd piśmiennictwa przeprowadzony przez Torresa i wsp. (2007) wskazuje na gorsze wykonanie testów mierzących czynność uwagi, szybkość przetwarzania, pamięć i czynności wykonawcze w grupie pacjentów z ChAD w remisji w porównaniu z osobami zdrowymi.

W wielu badaniach wykonanych u chorych na ChAD stwierdzono zaburzenia pamięci operacyjnej (van Gorp i wsp. 1998; Ferrier i Thompson 2002; Borkowska i wsp. 2005, 2006; Robinson i wsp. 2009). Pamięć operacyjną definiuje się jako system wieloczynnikowy obejmujący aktywne przechowywanie i manipulowanie przechowywanymi informacjami w celu planowania i kierowania zachowaniem (Borkowska i wsp. 2006). Większość modeli teoretycznych pamięci operacyjnej rozróżnia procesy manipulowania i przechowywania informacji. Podłożem manipulowania są obszary grzbietowobocznej kory przedczołowej oraz górne okolice ciemieniowe, natomiast za przechowywanie informacji odpowiadają obszary brzusznobocznej kory przedczołowej (D'Esposito i wsp. 1999). Część tych modeli, jak ten zaproponowany przez Baddeleya (1996), wyróżnia również modalności zmysłowe informacji (słuchowa werbalna i wzrokowo-przestrzenna).

W badaniach przestrzennej pamięci operacyjnej u osób z ChAD stosuje się testy typu papier-ołówek, np. *Test łączenia punktów* (*Trail Making Test* – TMT), oraz testy komputerowe. Sweeney i wsp. (2000) badali zaburzenia czynności poznawczych w grupie 35 pacjentów z ChAD (21 osób z depresją i 14 ze stanem mieszanym lub manią) oraz 58 pacjentów z depresją (nie w przebiegu ChAD) i 51 osób z grupy kontrolnej przy zastosowaniu baterii testów CANTAB. Pacjenci w manii wykonali test przestrzennej pamięci operacyjnej *(Spatial Working Memory* – SWM – liczba błędów oraz zastosowanie strategii) oraz test pojemności pamięci przestrzennej (*Spatial Span* – SSP) istotnie gorzej niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej i pacjenci z depresją. Roiser i wsp. (2009) przeprowadzili badanie w grupie 49 nieleczonych pacjentów z depresją w przebiegu ChAD i 55 zdrowych osób, stwierdzając zaburzenia wykonania testów zależnych od emocji (m.in. *Cambridge Gamble Task*) oraz tylko jednego testu niezależnego od emocji – SSP. Autorzy angielscy (Taylor Tavares i wsp. 2007) przeprowadzili porównanie nieleczonych pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) i ChAD. Do badania zakwalifikowano 22 pacjentów z ChAJ, 17 z ChAD II i 25 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Pacjenci z depresją w przebiegu ChAJ wykazywali zaburzenia przestrzennej pamięci operacyjnej, natomiast osoby z ChAD nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Borkowska i Rybakowski (2001) stwierdzili natomiast, że pacjenci z ChAD mieli gorsze niż chorzy z ChAJ wyniki testów, w tym testu Wisconsin mierzącego pamięć operacyjną oraz tendencję do gorszego wykonywania testu TMT będącego miarą przestrzennej pamięci operacyjnej. W badaniu Younga i wsp. (2004) u pacjentów z ChAD z rezydualnymi objawami depresyjnymi podawanie mifepristonu wiązało się z istotną poprawą nastroju i wykonania testu SWM. W badaniu przy zastosowaniu baterii CANTAB u chorych z manią stwierdzono, że zaburzenia planowania i pamięci operacyjnej wykazywały mniejsze nasilenie niż zaburzenia ciągłości uwagi i uczenia werbalnego (Clark i wsp. 2001). W badaniu autorów amerykańskich (Larson i wsp. 2005) nie stwierdzono zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej mierzonej przy zastosowaniu *Delayed Response Task* w grupie 18 pacjentów w manii i 18 w remisji w przebiegu ChAD w porównaniu z grupą kontrolną.

Kilka badań przestrzennej pamięci operacyjnej przeprowadzono u pacjentów z ChAD będących w okresie remisji. Thompson i wsp. (2005) stwierdzili obecność istotnych zaburzeń neurokognitywnych w grupie pacjentów z ChAD w remisji w porównaniu z dobraną grupą kontrolną. Zaburzenia te obejmowały m.in. wykonanie testów przestrzennej pamięci operacyjnej. Dysfunkcje poznawcze nie wynikały z hiperkortyzolemii czy rezydualnych objawów afektywnych. Podobnie w innych badaniach tej grupy (Thompson i wsp. 2006, 2007) i w opublikowanej niedawno pracy Barretta i wsp. (2008) stwierdzano zaburzenia przestrzennej pamięci operacyjnej u pacjentów z ChAD w remisji. Trivedi i wsp. (2008) nie stwierdzili natomiast istotnych zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej u stabilnych pacjentów z ChAD. W populacji polskiej badanie przestrzennej pamięci operacyjnej u pacjentów z ChAD i ChAJ w częściowej remisji przy zastosowaniu testu TMT przeprowadzili Jaracz i wsp. (2008), stwierdzając istotnie gorsze wykonanie testu przez pacjentów z chorobami afektywnymi niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej.

Cel badania

Celem niniejszego badania jest ocena czynności przestrzennej pamięci operacyjnej przy zastosowaniu testów z baterii CANTAB u pacjentów z ChAD w remisji, leczonych węglanem litu, oraz poszukiwanie ewentualnych związków pomiędzy skutecznością terapeutyczną litu i zaburzeniami przestrzennej pamięci operacyjnej.

Materiał i metody

Osoby badane

Grupa pacjentów z ChAD obejmowała 60 chorych w remisji trwającej przynajmniej 4 mies., leczonych węglanem litu.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:
- wiek 18–75 lat,
- rozpoznanie ChAD zgodnie z kryteriami ICD-10 (1998),
- nasilenie objawów depresji w *Skali depresji Hamiltona* – HDRS < 8 pkt (Hamilton 1960) i objawów manii w *Skali manii Younga* – YMRS < 6 pkt (Young i wsp. 1978),
- czas trwania ChAD przynajmniej 5 lat,
- czas trwania kuracji profilaktycznej – przynajmniej 2 lata.

Grupa kontrolna obejmowała 84 osoby dobrane pod względem wieku, płci i poziomu wykształcenia.

Kryteria wykluczenia z badania były następujące:
- ciężka i/lub niestabilna choroba somatyczna,
- rozpoznanie zaburzeń psychicznych (grupa kontrolna),
- rozpoznanie schizofrenii, ChAD, ChAJ i zaburzeń schizoafektywnych 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 uzyskaniu pełnej informacji o badaniu pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W badanej grupie chorych 13 osób nie miało nawrotów afektywnych w trakcie profilaktyki węglanem litu (*excellent lithium responders* – ER), u 26 osób wystąpiła poprawa przebiegu choroby, czyli przynajmniej 50-procentowa redukcja wskaźnika epizodów w porównaniu z okresem sprzed kuracji litem (*partial responders* – PR), oraz 21 nie wykazało istotnej poprawy przebiegu choroby (*non responders* – NR).

Charakterystykę kliniczną i demograficzną grupy chorych i grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 1.

Grupa osób z ChAD i grupa kontrolna nie różniły się istotnie pod względem wieku i poziomu wykształcenia. Mimo że nasilenie objawów depresji w obu grupach było niewielkie, różnica wyniku *Skali depresji Hamiltona* była istotna statystycznie.

Metody badania

1. Test przestrzennej pamięci operacyjnej (CANTAB *Spatial Working Memory* – SWM) (Bedard i wsp. 2004, Owen i wsp. 1990).

Jest to zadanie, które mierzy zdolność ciągłego aktualizowania/odświeżania informacji dotyczących lokalizacji przestrzennych w pamięci operacyjnej, przechowywania informacji i mani-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy [wartości średnie (SD)] – test Manna-Whitneya

Parametr	Pacjenci z ChAD	Grupa kontrolna	Statystyka
wiek	52,6 (10,2)	50,6 (14,7)	$p = 0{,}328$
płeć: kobiety : mężczyźni	35 : 25	59 : 25	$p = 0{,}139$*
wykształcenie (liczba lat edukacji)	13,7 (3,5)	13,2 (2,4)	$p = 0{,}368$
długość choroby	22,2 (10,8)	–	–
długość profilaktyki	12,7 (8,9)	–	–
liczba nawrotów afektywnych	13,3 (8,1)	–	–
nasilenie objawów depresji (*Skala depresji Hamiltona*)	2,6 (1,8)	0,8 (1,5)	$p = 0{,}001$
nasilenie objawów manii (*Skala manii Younga*)	0,6 (0,9)	0,3 (0,7)	$p = 0{,}401$

**test chi-kwadrat*

pulowania nimi w pamięci operacyjnej. W tym zadaniu uczestnicy przeszukują pudełka na ekranie, aby znaleźć ukryty żeton. Osobom badanym podaje się informację, że gdy znajdą żeton, ten kwadrat nie zostanie użyty do schowania kolejnego żetonu. Kiedy osoba badana odnajdzie żeton, rozpoczyna się nowa próba. Po próbach treningowych osoby badane wykonują 4 próby testowe z 4, 6 i 8 kwadratami. W kolejnych próbach zmienia się lokalizacja i kolor kwadratów w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zastosowania stereotypowych strategii przeszukiwania. Wykonanie testu ocenia się zgodnie z wykładnikami popełnionych błędów, które oznaczają niepowodzenie procesu aktualizowania informacji. Powrót do pustego kwadratu, który zawierał żeton w czasie poprzedniej próby stanowi błąd typu *between search error* (BSE). Badanie obejmuje 4 próby na każdym z poziomów: 4, 6 i 8 kwadratów. Wynik badania stanowi liczba błędów BSE. Ocenia się również umiejętność zastosowania skutecznej strategii przeszukiwania (Owen i wsp. 1990). Szczególnie skuteczną strategię stanowi stosowanie stałej sekwencji przeszukiwania rozpoczynającej się zawsze od tego samego kwadratu z powracaniem do tego kwadratu i kolejności po odnalezieniu żetonu. Stopień zastosowania strategii ocenia się na podstawie liczby sekwencji rozpoczynających się od nowego kwadratu na najtrudniejszych poziomach 6 i 8 kwadratów. Suma tych wyników daje pomiar strategii stosowanej przez osobę badaną, przy czym wysoki wynik (wiele sekwencji rozpoczynających się od nowego kwadratu) wskazuje na słabe stosowanie strategii.

2. Test pojemności pamięci przestrzennej (*Spatial Span* – SSP) mierzy głównie zdolność przechowywania informacji w pamięci operacyjnej.

Jest oparty na teście Corsiego (Milner 1971). Test mierzy pamięć sekwencji lokalizacji prezentowanych na ekranie (Owen i wsp. 1990). W każdej próbie osoba badana obserwuje zestaw białych kwadratów, które jeden po drugim zmieniają kolor. Zadaniem osoby badanej jest odtworzenie tej sekwencji przez dotknięcie kwadratów w tej samej kolejności, w jakiej zmieniały kolor. Test rozpoczyna się od zadania na poziomie dwóch kwadratów i następnie zwiększa stopień trudności do zadania, w którym osoba badana zapamiętała przynajmniej jedną sekwencję kwadratów (na każdym poziomie dostępne są trzy próby). Wynik w tym teście oznacza najdłuższą sekwencję kwadratów zapamiętaną prawidłowo przez osobę badaną, może wynosić od 0 do 10. Jeśli osobie badanej nie uda się powtórzyć prawidłowo sekwencji, następna próba pozostaje na tym samym poziomie trudności. Zadanie to wymaga powtarzania wprost, ocenia zatem zdolność utrzymywania/przechowywania (*maintenance*), (Owen 2000). Kolejność i kolor podświetlenia ulegają zmianie w kolejnych sekwencjach w celu zminimalizowania interferencji.

Analiza statystyczna danych

Sprawdzono dystrybucję rozkładu przy zastosowaniu testu Shapiro-Wilka. Dane nie spełniały warunku normalności rozkładu, zatem do analizy zastosowano testy nieparametryczne: test Manna-Whitneya i ANOVA Kruskala-Wallisa. Test Kruskala-Wallisa przy odrzuceniu hipotezy zerowej nie wskazuje konkretnie, które z grup różnią się między sobą istotnie. Zastosowano test analizy kontrastów – test Dunna, który zawiera specjalne czynniki korekcyjne minimalizujące prawdopodobieństwo uzyskania przypadkowych różnic przy dużej liczbie porównań (Moczko i wsp. 1998). Przyjęto jako istotny poziom $p \leq 0{,}05$. Związki pomiędzy danymi demograficznymi i klinicznymi a wynikami testów neuropsychologicznych badano przy zastosowaniu współczynnika korelacji Spearmana.

Wyniki

Porównanie czynności przestrzennej pamięci operacyjnej w grupie pacjentów i grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 2.

Pacjenci z ChAD wykazywali istotne zaburzenia pamięci operacyjnej – zrobili istotnie więcej błędów w teście SWM i wykazywali istotnie gorsze zastosowanie strategii, udzielili mniej prawidłowych odpowiedzi w teście pojemności pamięci przestrzennej.

Przeprowadzono również analizę wykonania testów w podgrupach chorych z różnym efektem terapeutycznym węglanu litu (tab. 3.).

Wykonanie testu pojemności pamięci przestrzennej było istotnie gorsze w grupie pacjentów z częściową poprawą i bez poprawy niż w grupie pacjentów z bardzo dobrą poprawą i grupie kontrolnej. Wyniki pacjentów z bardzo dobrą poprawą i osób zdrowych nie różniły się istotnie.

W zakresie liczby błędów w SWM oraz wykorzystania strategii wyniki pacjentów z bardzo dobrą poprawą i częściową poprawą nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, natomiast wyniki pacjentów bez poprawy były istotnie gorsze od wyników osób zdrowych.

Tabela 2. Porównanie wyników pacjentów z ChAD leczonych litem i osób zdrowych [wartości średnie (SD)]

	Pacjenci z ChAD leczeni litem (*n* = 60)	Grupa kontrolna (*n* = 84)	Test Manna-Whitneya
SSP liczba prawidłowych odpowiedzi	5,0 (1,1)	5,4 (1,2)	*p* = 0,014
SWM strategia	37,3 (4,3)	35,2 (4,8)	*p* = 0,015
SWM liczba błędów	46,8 (19,7)	36,5 (18,7)	*p* = 0,002

Tabela 3. Porównanie wyników badania przestrzennej pamięci operacyjnej w podgrupach chorych z różnym efektem działania profilaktycznego węglanu litu

	ER (*n* = 13)	PR (*n* = 26)	NR (*n* = 21)	Grupa kontrolna (*n* = 84)	ANOVA Kruskala-Wallisa
wiek	51,3 (12,1)	55,2 (8,5)	50,1 (10,7)	50,6 (14,7)	*p* = 0,447
nauka	15,1 (2,4)	13,0 (4,6)	13,6 (2,6)	13,2 (2,4)	*p* = 0,515
SSP liczba prawidłowych odpowiedzi	5,8 (1,1)	4,8 (1,0)[1]	4,7 (0,9)[2, 3]	5,4 (1,2)[3, 4]	*p* = 0,021
SWM strategia	36,5 (3,7)	36,5 (5,1)	38,9 (3,2)	35,2 (4,8)[4]	*p* = 0,035
SWM liczba błędów	40,4 (14,9)	44,7 (24,8)	53,4 (12,8)	36,5 (18,7)[4]	*p* = 0,022

[1]p < 0,05 – różnica między ER i PR (test Dunna)
[2]p < 0,05 – różnica między ER i NR (test Dunna)
[3]p < 0,05 – różnica między PR i grupą kontrolną (test Dunna)
[4]p < 0,05 – różnica między NR i grupą kontrolną (test Dunna)
ER – excellent lithium responders
PR – partial responders
NR – non responders

Tabela 4. Korelacje wyników testów neuropsychologicznych i czynników demograficznych i klinicznych w grupie pacjentów w remisji ChAD (współczynnik korelacji *r* Spearmana)

Parametr	SSP – liczba prawidłowych odpowiedzi	SWM – strategia	SWM – liczba błędów
wiek	–0,14	0,14	0,34*
liczba lat edukacji	0,27	–0,11	–0,46*
długość choroby	–0,29*	0,33*	0,39*
liczba nawrotów	–0,46*	0,30*	0,27

**p < 0,05*

Wyniki analizy związku czynności pamięci operacyjnej oraz wieku, wykształcenia i przebiegu choroby przedstawiono w tabeli 4.

W grupie pacjentów z ChAD wynik SSP oraz zastosowanie strategii w teście SWM wykazywały związek z długością choroby i liczbą epizodów afektywnych, natomiast liczba błędów BSE w SWM wykazywała związek z wiekiem i poziomem wykształcenia badanych osób oraz długością choroby.

Omówienie

W niniejszym badaniu przeprowadzonym u osób z ChAD będących w okresie remisji wykazaliśmy gorsze wykonanie testów przestrzennej pamięci operacyjnej zarówno w zakresie błędów BSE i wykorzystania strategii w SWM, jak i pojemności pamięci operacyjnej (SSP) w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice pomiędzy grupą chorych a osobami zdrowymi były istotne sta-

tystycznie i mogą mieć znaczenie dla funkcjonowania pacjentów z ChAD. Wyniki badań autorów potwierdzają rezultaty uzyskane przez innych badaczy. Barrett i wsp. (2008) przy zastosowaniu testu SWM z baterii CANTAB stwierdzili istotnie gorsze wykorzystanie strategii i większą liczbę błędów w grupie chorych. W badaniu Thompson i wsp. (2005) w teście SWM pacjenci popełnili istotnie więcej błędów typu BSE, a w zakresie wykorzystania strategii nie różnili się istotnie od grupy kontrolnej, natomiast mieli istotnie gorsze wyniki w teście SSP w porównaniu z grupą kontrolną. Ci sami autorzy przy zastosowaniu testu przestrzennej pamięci operacyjnej wykazali, że pacjenci zrobili istotnie więcej błędów niż osoby zdrowe, jak również wykazali zaburzenia wykonania testu Corsiego (zbliżonego do testu SSP w baterii CANTAB) (Thompson i wsp. 2006, 2007). Autorzy indyjscy (Trivedi i wsp. 2008) wykazali natomiast u pacjentów z ChAD istotnie gorsze wykonanie *Testu sortowania kart Wisconsin* (*Wisconsin Card Sorting Task* – WCST) i nieco gorsze niż w grupie kontrolnej (różnica nieistotna statystycznie) wykonanie testu przestrzennej pamięci operacyjnej oraz *Testu ciągłego wykonywania*. Autorzy zastosowali jednak inny, łatwiejszy test przestrzennej pamięci operacyjnej, a liczba badanych (15 z ChAD i 15 zdrowych) była niewielka. Glahn i wsp. (2007) wykazali, że pacjenci z ChAD i objawami psychotycznymi w wywiadzie mieli większe zaburzenia czynności wykonawczych i przestrzennej pamięci operacyjnej w porównaniu z chorymi bez objawów psychotycznych. Badcock i wsp. (2005) stwierdzili, że zarówno pacjenci z ChAD, jak i chorzy na schizofrenię wykazywali zaburzenia wykonania testu SSP, natomiast tylko pacjenci ze schizofrenią mieli zaburzenia w zakresie błędów BSE w SWM.

Zaburzenia przestrzennej pamięci operacyjnej obserwowano również u zdrowych krewnych pacjentów z ChAD. Ferrier i wsp. (2004) wykazali, że krewni I stopnia pacjentów z ChAD mieli istotne zaburzenia wykonania podtestu powtarzania cyfr wspak, SPP oraz SWM w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano zaburzeń psychomotorycznych i werbalnej pamięci deklaratywnej, podobnie jak czynności wykonawczych niezwiązanych z pamięcią operacyjną. Permoda-Osip i wsp. (2009) w artykule opublikowanym w tym numerze *Neuropsychiatrii i Neuropsychologii* opisują deficyty neuropsychologiczne w zakresie pamięci operacyjnej u zdrowego potomstwa osób z ChAD, gdzie wyniki *Testu sortowania kart Wisconsin*, zwłaszcza kategorii błędów perseweracyjnych i koncepcji logicznej, były istotnie gorsze niż w grupie kontrolnej. Autorzy sugerują, że deficyty pamięci operacyjnej mogłyby stanowić markery endofenotypowe podatności genetycznej na ChAD (Ferrier i wsp. 2002, 2004; Permoda-Osip i wsp. 2009).

W badanej grupie autorzy niniejszej pracy stwierdzili różnice wykonania testów zależne od efektu profilaktycznego węglanu litu. W teście pojemności pamięci przestrzennej (SSP) pacjenci z bardzo dobrym wynikiem profilaktyki litem (ER) osiągnęli wyniki podobne jak grupa kontrolna, natomiast chorzy z częściową poprawą (PR) oraz pacjenci bez poprawy (NR) w wyniku profilaktyki litem wykonali test istotnie gorzej niż zdrowe osoby.

W zakresie testu SWM zarówno liczba błędów, jak i wykorzystania strategii w grupie pacjentów *excellent* i *partial responders* nie różniły się istotnie od wyników grupy kontrolnej, natomiast pacjenci bez poprawy wykazali większą liczbę błędów i gorsze wykorzystanie strategii niż osoby zdrowe. Wyniki te są zgodne z rezultatami innych badań prowadzonych w ośrodku poznańskim. Badania Rybakowskiego i wsp. (2009) wskazują, że pacjenci z ChAD bez poprawy w trakcie profilaktyki litem (NR) osiągnęli znacząco gorsze wyniki w zakresie liczby błędów perseweracyjnych i koncepcji logicznej w *Teście sortowania kart Wisconsin*, w porównaniu z pacjentami z poprawą w wyniku stosowania litu oraz grupą osób zdrowych. W badaniu ciągłości uwagi u pacjentów z ChAD (Suwalska i wsp. 2008) pacjenci z bardzo dobrym wynikiem stosowania litu (ER) wykazali istotnie lepszą detekcję sygnału niż pozostali chorzy z ChAD otrzymujący lit. Sugeruje to, że korzystny efekt profilaktyczny litu może wiązać się z działaniem ochronnym na czynności poznawcze u osób z ChAD (Rybakowski i wsp. 2009).

U podstaw tych wyników mogą leżeć czynniki neurobiologiczne. W badaniu stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) w grupie pacjentów z ChAD leczonych długotrwale węglanem litu autorzy niniejszego opracowania również stwierdzili różnice związane z efektem profilaktycznym litu. Stężenie BDNF w grupie pacjentów z poprawą (ER i NR) było podobne jak w grupie kontrolnej, natomiast pacjenci bez poprawy przebiegu choroby w trakcie profilaktyki litem wykazywali istotnie mniejsze stężenie BDNF w porównaniu z grupą kontrolną (Suwalska i wsp., wysłane do *Neuropsychobiology*).

W niniejszym badaniu nasilenie zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej wykazywało

związek z przebiegiem choroby – czasem jej trwania i liczbą nawrotów afektywnych. Potwierdza to wyniki badań innych autorów, w których stwierdzono, że pacjenci z cięższym przebiegiem choroby i większą liczbą nawrotów epizodów afektywnych wykazują większe zaburzenia czynności poznawczych (Kessing 1998; van Gorp i wsp. 1998; Denicoff i wsp. 1999). W badaniu Thompson i wsp. (2005) odnotowano związek zaburzeń czynności poznawczych i przebiegu choroby – czasu trwania choroby, liczby hospitalizacji, co obserwowali również inni autorzy (Tham i wsp. 1997; Denicoff i wsp. 1999; Rubinsztein i wsp. 2000). Również w badaniu Jaracza i wsp. (2008) obserwowano korelację między wynikami testów pamięci operacyjnej i czasem trwania choroby afektywnej i wiekiem chorych. Martinez-Aran i wsp. (2009) badali związek między współpracą w procesie leczenia a czynnościami poznawczymi u 103 pacjentów z ChAD, z których 61 wykazywało dobrą, a 42 złą współpracę. Pacjenci źle współpracujący uzyskali gorsze wyniki w zakresie hamowania interferencji oraz w zakresie przestrzennej pamięci operacyjnej. Koresponduje to z rezultatami badań pacjentów leczonych długotrwale węglanem litu, w których pacjenci bez poprawy (*non-responders*) mieli większą liczbę nawrotów i gorszy przebieg choroby.

Podsumowując, wyniki badania wskazują na obecność zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej u pacjentów z ChAD w remisji oraz związek tych zaburzeń z jakością efektu profilaktycznego litu.

Piśmiennictwo

1. Badcock JC, Michiel PT, Rock D. Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia and bipolar I disorder. Cortex 2005; 41: 753-763.
2. Baddeley AD. Human Memory: Theory and Practice revised. Allyn & Bacon, New York 1996.
3. Barrett SL, Kelly C, Bell R, et al. Gender influences the detection of spatial working memory deficits in bipolar disorder. Bipolar Disord 2008; 10: 647-654.
4. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. Bipolar Disord 2001; 3: 106-150.
5. Bedard AC, Martinussen R, Ickowicz A, et al. Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 260-268.
6. Borkowska A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Kapelski P, et al. Zaburzenia ruchów oczu i deficyt pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Psychiatr Pol 2005; 39: 481-495.
7. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. Bipolar Disord 2001; 3: 88-94.
8. Borkowska A, Wiłkość M, Tomaszewska M, et al. Pamięć operacyjna: zagadnienia neuropsychologiczne i neurobiologiczne. Psychiatr Pol 2006; 40: 383-399.
9. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. Am J Psychiatry 2001; 158: 1605-1611.
10. 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.
11. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, et al. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. Brain Cogn 1999; 41: 66-86.
12. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, et al. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. Bipolar Disord 2004; 6: 319-322.
13. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. Br J Psychiatry 2002; 180: 293-295.
14. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. Biol Psychiatry 2007; 62: 910-916.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
16. Jaracz M, Cierpiałkowska L, Borkowska A. Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych w okresie częściowej remisji objawów depresji w chorobach afektywnych. Psychiatria 2008; 5: 23-29.
17. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. Psychol Med 1998; 28: 1027-1038.
18. Larson ER, Shear PK, Krikorian R, et al. Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Int Neuropsychol Soc 2005; 11: 163-172.
19. Martinez-Aran A, Scott J, Colom F, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2009; 70: 1017-1023.
20. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord 2004a; 6: 224-232.
21. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. Neuropsychobiology 2002; 46 Suppl 1: 16-21.
22. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004b; 161: 262-270.
23. 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.
24. Milner B. Interhemispheric differences following the localization of psychological processes in man. Brit Med Bull 1971; 27: 272-277.
25. Moczko J, Bręborowicz GH, Tadeusiewicz R. Statystyka w badaniach medycznych. Springer PWN, Warszawa 1998.
26. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. Bipolar Disord 2004; 6: 550-564.
27. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, et al. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. Neuropsychologia 1990; 28: 1021-1034.

28. Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. Cereb Cortex 1996; 6: 31-38.
29. Owen AM. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. Exp Brain Res 2000; 133: 33-43.
30. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. Brain 1997; 120: 1823-1843.
31. Permoda-Osip A, Borkowska A, Rybakowski J. Deficyt funkcji wykonawczych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Neuropsychiatr Neuropsychol 2009; 3-4:???.
32. Robinson JL, Bearden CE, Monkul ES, et al. Fronto-temporal dysregulation in remitted bipolar patients: an fMRI delayed-non-match-to-sample (DNMS) study. Bipolar Disord 2009; 11: 351-360.
33. Roiser JP, Cannon DM, Gandhi SK, et al. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. Bipolar Disord 2009; 11: 178-189.
34. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, et al. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychol Med 2000; 30: 1025-1036.
35. 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.
36. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. Bipolar Disord 2005; 7: 216-235.
37. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, et al. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. Psychol Med 2002; 32: 503-515.
38. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry 2005; 10: 105-116.
39. Suwalska A, Łojko D, Janik J, et al. Sustained attention deficits in euthymic bipolar patients. Int J Neuro-psychopharmacol 2008; 11 (suppl. S1): 228.
40. Suwalska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy (wysłane do Neuropsychobiology 2009).
41. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biol Psychiatry 2000; 48: 674-684.
42. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. Biol Psychiatry 2007; 62: 917-924.
43. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, et al. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. J Clin Psychiatry 1997; 58: 26-29.
44. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 2005; 186: 32-40.
45. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, et al. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord 2007; 9: 478-489.
46. 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.
47. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007; 434: 17-26.
48. Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, et al. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: an Indian study. Cogn Neuropsychiatry 2008; 13: 135-147.
49. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 41-46.
50. Young AH, Gallagher P, Watson S, et al. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 1538-1545.
51. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Brit J Psychiatry 1978; 133: 429-435.