

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Evaluarea deficitelor cognitive în episoadele expansive (maniacale) din tulburarea afectivă bipolară**

---

Doctorand **Mădălina Ionelia Iordăchescu (căs. Vrabie)**

---

Conducător de doctorat **Prof.dr. Ioana Micluția**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	11
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Evaluarea capacității cognitive a pacienților cu tulburare afectivă bipolară, episod maniacal</b>	15
1.1. Aspecte clinico-evolutive în episodul maniacal	15
1.2. Domeniile cognitive deteriorate în episodul maniacal	20
<b>2. Factori asociați disfuncțiilor cognitive în tulburarea afectivă bipolară, episod maniacal</b>	26
<b>3. Funcționalitatea și tentativele de suicid la pacienții cu disfuncții cognitive și tulburare afectivă bipolară, episod maniacal</b>	28
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>4. Ipoteza de lucru/obiective</b>	35
<b>5. Metodologie generală</b>	36
<b>6. Studiul 1 – Identificarea și evaluarea domeniilor cognitive deteriorate la pacienții cu tulburarea afectivă bipolară, episod maniacal</b>	47
6.1. Ipoteza de lucru/obiective	47
6.2. Rezultate	47
6.2.1. Analiza comparativă lot control-lot bipolar	47
6.2.1.1. Caracteristicile socio-demografice ale loturilor	48
6.2.1.2. Analiza comparativă a scorurilor celor șase domenii cognitive evaluate	48
6.2.2. Analiza subploturilor de pacienți bipolari	52
6.2.2.1. Caracteristici socio-demografice ale subploturilor și caracteristici ale tulburării bipolare	53
6.2.2.2. Analiza comparativă a scorurilor domeniilor cognitive evaluate la subploturile de pacienți bipolari	55
6.2.3. Analiza comparativă a scorurilor celor 6 domenii evaluate la vizitele de studiu V2 și V3 în cadrul lotului bipolar	60
6.2.3.1. Evoluția episoadelor afective pe parcursul studiului	60
6.2.3.2. Evoluția scorurilor cognitive globale pe parcursul studiului	61
6.3. Discuții	66
<b>7. Studiul 2 – Identificarea factorilor asociați deficitelor cognitive în tulburarea afectivă bipolară, episod maniacal</b>	72
7.1. Ipoteza de lucru/obiective	71
7.2. Rezultate	71
7.2.1. Analiza corelațiilor dintre caracteristicile tulburării afective bipolare și domeniile cognitive evaluate	71

7.2.2. Analiza corelațiilor dintre episoadele afective predominante în antecedente și domeniile cognitive evaluate	85
7.3. Discuții	91
<b>8. Studiul 3 – Evaluarea funcționalității și relației dintre funcția cognitivă și istoricul de tentative de suicid la pacienții cu tulburarea afectivă bipolară, episod maniacal</b>	93
8.1. Ipoteza de lucru/obiective	93
8.2 Rezultate	93
8.2.1. Evaluarea funcționalității	93
8.2.2. Analiza VAS1-Credeți că aveți dificultăți cognitive?	100
8.2.3. Analiza VAS2-Aderența la tratament	103
8.2.4. Evaluarea tentativelor de suicid din antecedente și corelarea prezenței acestora cu domeniile cognitive evaluate în lotul bipolar	109
8.3. Discuții	109
<b>7. Concluzii generale</b>	115
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	119
<b>REFERINȚE</b>	121
<b>ANEXE</b>	

**Cuvinte cheie:** deficite cognitive, tulburare afectiva bipolară, maniacal.

Bateria de teste cognitive, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), folosită în studiu, mi-a fost oferită prin amabilitatea autorului acesteia, Prof. Dr. Richard Keefe (CEO și fondator NeuroCog Trials, Profesor la Duke University Medical Centre), împreună cu Duke University.

**Prezenta cercetare este cofinanțată prin Fondul Social European, Programul Operational Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/138776.**

## **Introducere:**

Pacienții cu tulburare afectivă bipolară prezintă deficite cognitive importante subevaluate și subdiagnosticate care nu apar doar în episoadele acute ale bolii ci se mențin pe tot parcursul acesteia. O evaluare complexă și amanunțită a bolnavului cu tulburare afectivă bipolară ar trebui să includă și evaluarea funcționării neurocognitive (atât la debutul bolii cât și pe parcursul acesteia). Deteriorarea cognitivă ar trebui considerată trasatură de baza a tulburării afective bipolare.

Cursul sever al tulburării afective bipolare (caracterizat de debut la vârste cât mai tinere, durată mai lungă a bolii, număr mai mare de spitalizări psihiatrice) influențează statusul cognitiv al pacienților bipolari în sens negativ. De asemenea, prezența în antecedente a unui număr mai mare de episoade maniacale pare să accentueze deteriorarea cognitivă mai mult decât prezența unui număr mai mare de episoade depresive.

Reducerea abilităților cognitive afectează semnificativ funcționarea psihosocială a pacienților bipolari. Deoarece deficitul formal neuropsihologic a fost documentat și la pacienții asimptomatici care nu se plâng de dificultăți cognitive, este posibil ca deteriorarea neuropsihologică să fie mult mai răspândită decât o sugerează experiența clinică. Conștientizarea existenței bolii, acceptarea acesteia și adaptabilitatea la boala sunt factori determinanți majori ai aderenței la tratament și ai recuperării funcționale. În ceea ce privește suicidul, studii neuropsihologice sugerează că, printre pacienții cu tulburări afective, suicidul ar putea fi asociat cu disfuncții executive.

## **Contribuția personală:**

### **Obiective:**

Obiectivul principal al acestui studiu este reprezentat de identificarea și evaluarea posibilei afectări cognitive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, în special cu episod maniacal.

Obiective secundare:

Identificarea factorilor asociați deficitelor cognitive prezente la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, în special cu episod maniacal.

Evaluarea funcționalității la pacienții bipolari cu deficite cognitive, în special cu episod maniacal.

Evaluarea riscului suicidar la pacienții bipolari cu deficite cognitive, în special cu episod maniacal.

## **Metodologie generală:**

Studiu longitudinal, analitic, observational, ce include pacienți cu Tulburare Afectivă Bipolară I internați/neinternați din baza de date a Spitalului Clinic de Psihiatrie Al. Obregia, București, în perioada 1 ianuarie 2012 - 1 iulie 2015.

Studiul include două loturi de subiecți (lotul bipolar – 137 pacienți și lotul de control – 62 subiecți sănătoși). Lotul bipolar (137) este împărțit în patru subploturi: subplotul maniacal (proportia acestora fiind statistic semnificativ mai mare comparativ cu cea a celorlalte subploturi) – 54 (39.4%); subplotul depresiv – 32 (23.4 %); subplotul eutimic – 30 (21.9%); subplotul mixt – 21 (15.3%); [ $p < 0.001$ ]. Subiecții au fost potriviți din punct de vedere al vârstei, sexului și nivelului de educație, loturile neînregistrând diferențe statistice semnificative la nici una dintre aceste măsurători. Toți subiecții incluși în acest studiu au îndeplinit toate criteriile de includere și nu au îndeplinit nici un criteriu de excludere pentru prezentul studiu și au semnat Consimțământul informat aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", înainte de aplicarea oricărei proceduri specifice vizitelor studiului.

Pacienții sunt eligibili pentru a fi incluși în studiu doar dacă îndeplinesc toate criteriile de includere și nu îndeplinesc nici un criteriu de excludere la vizitele de Screening și Baseline. Toti pacientii au fost evaluați clinic și cognitiv la vizita de Baseline și în dinamica, la vizitele următoare, conform calendarului studiului.

Criterii de includere: Bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani; Subiecți cu cel puțin 5 ani de educație școlară (Statusul educational este dat de durata educației școlare în ani); Subiecți bipolari – episod

depresiv (criterii DSM – IV – TR pentru episodul depresiv major); HAMD  $\geq$  17; Subiecți bipolari – episod maniacal/hipomaniacal (criterii DSM – IV – TR pentru episodul maniacal/hipomaniacal); YMRS  $\geq$  12; Subiecți bipolari – episod mixt (criterii DSM – IV – TR pentru episodul mixt); HAMD  $>$  8 și YMRS  $>$  6; Subiecți bipolari – eutimie (cel puțin 6 luni de remisiune); HAMD  $\leq$  8 și YMRS  $\leq$  6; Nu există criterii specifice referitoare la medicația psihiatrică pentru includerea pacienților bipolari în studiu; Înaintea setului întreg de teste cognitive, pacienții trebuie să rețină minim 5 cuvinte pe parcursul a 5 încercări la Testul de memorie verbala din BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia): Pacienții cu performanță scăzută vor fi excluși din studiu pentru că nu se vor putea angaja în efectuarea testelor neurocognitive într-o manieră în care testele să fie considerate valide; Pacienții trebuie să aibă un nivel de înțelegere suficient pentru îndeplinirea cerințelor testelor, examinărilor din studiu, să înțeleagă natura studiului, să semneze consimțământul informat.

Criterii de excludere: Halucinații și comportament dezorganizat la momentul examinării; Diagnostic (DSM – IV – TR) de dependență sau abuz actual/istoric de alcool, substanțe (excepție nicotina, cafeina); Comorbidități somatice și/sau psihiatrice cu potențial de afectare cognitivă în prezent/în istoric (ex: Boala Alzheimer, alte demențe, retard, AVC, intervenții chirurgicale laborioase cu anestezie generală, traumatisme cranio-cerebrale cu/fără pierdere de cunoștință, sângerări masive, intoxicație voluntară/involuntară cu oxid de carbon, etc); Terapie electroconvulsivantă în ultimul an; Tratamente medicamentoase somatice cunoscute pentru potențialul lor de afectare neurocognitivă (cortisol, antihistaminice, etc); Înțelegerea scăzută a cerințelor testelor psihometrice ar putea atât să împiedice subiectul să finalizeze toate testele cât și să determine subiectul să renunțe la sarcinile de lucru, fiind o eroare serioasă pentru studiu.

Lot control: Subiecți sănătoși cu vârsta 18-50 ani (inclusiv) potriviți cu lotul de studiu în ceea ce privește vârsta, sexul, nivelul intelectual; Subiecți cu cel puțin 5 ani de educație școlară; Fără tulburări psihiatrice/neurologice actuale/în istoric, fără comorbidități somatice și/sau psihiatrice cu potențial de afectare cognitivă; Fără rude de gradul I cu tulburare bipolară/tulburare psihotică; Fără diagnostic (DSM – IV – TR) de dependență sau abuz actual/istoric de alcool, substanțe (excepție nicotina, cafeina).

Scale de evaluare:

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) pentru evaluarea simptomatologiei psihotice (prezența acesteia fiind criteriu de excludere din prezentul studiu). YMRS (Young Mania Rating Scale) și HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression); au fost efectuate pentru includerea pacienților bipolari în subgrupuri.

GAF (Global Assessment of Functioning) a fost efectuată pentru evaluarea funcționalității globale a pacienților bipolari: 41 – 50 orice deteriorare serioasă în funcționarea socială, ocupațională, școlară (de ex: fără prieteni, incapabil de a păstra un serviciu, nu poate munci); 51 – 60 dificultăți moderate în funcționarea socială, ocupațională, școlară (de ex: puțini prieteni, conflicte cu alte persoane sau cu colegii de serviciu); 61 – 70 câteva dificultăți în funcționarea socială, ocupațională, școlară (de ex: chiul ocazional, furt din gospodărie) dar în general funcționare destul de bună, prezintă câteva relații interpersonale semnificative.

VAS 1 (Visual Analog Scale) cu întrebarea “Credeți că aveți dificultăți cognitive?” a fost folosită pentru evaluarea deficitului cognitiv raportat de pacient. Pacienții ai căror răspunsuri au fost între gradațiile 0-50, au fost încadrați în grupul NU. Pacienții ai căror răspunsuri au fost cuprinse între gradațiile 51-100, au fost încadrați în grupul DA.

VAS 2 (Visual Analog Scale) cu întrebarea “De când v-a fost prescris primul tratament psihiatric, l-ați urmat zilnic, conform indicațiilor medicului dumneavoastră?” pentru evaluarea aderenței la tratamentul medicamentos psihiatric, raportată de pacient. Pacienții ai căror răspunsuri au fost între gradațiile 0-33, au fost considerați nonaderenți la tratamentul medicamentos, cei ale căror răspunsuri au fost între gradațiile 34-66 au fost considerați parțial aderenți, iar pacienții ai căror răspunsuri au fost între gradațiile 67-100, au fost au fost considerați aderenți la tratamentul medicamentos. Pacienții parțial aderenți și cei aderenți au fost încadrați în grupul DA, iar cei nonaderenți încadrați în grupul NU.

Evaluarea neurocognitivă: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) în limba română, ce evaluează funcția executivă/raționamentul și rezolvarea de probleme, atenția, memoria verbală, memoria de lucru, fluența verbală, viteza psihomotorie.

De asemenea, s-a calculat scorul cognitiv global al fiecărui pacient, la fiecare vizită, obținut prin adunarea scorurilor la toate cele 6 teste cognitive aplicate. Scorul cognitiv global s-a folosit pentru compararea funcției cognitive între cele 3 vizite de studiu.

În prima etapă s-a realizat comparația din punct de vedere cognitiv între grupul bipolar și grupul de control sănătos. Apoi, funcția cognitivă a fost comparată între subgrupurile de pacienți: maniacali, depresivi, eutimici și cei cu episod mixt. Următoarea analiză a identificat și evaluat relația dintre funcția cognitivă, polaritatea predominantă anterioară a episoadelor și cursul anterior al bolii (caracterizat de durata bolii, vârsta la debut, numărul de spitalizări la psihiatrie). Grupul bipolar a fost împărțit (în funcție de polaritatea predominantă a episoadelor anterioare) în două subgrupuri: cu episoade anterioare predominant maniacale (numărul de episoade maniacale anterioare este mai mare decât numărul de episoade depresive anterioare) și cu episoade anterioare predominant depresive (numărul de episoade depresive anterioare este mai mare decât numărul de episoade maniacale anterioare). Evaluarea cognitivă a fost efectuată atât transversal cât și în dinamică. Evoluția tulburării afective bipolare (de la debut până în prezent) a fost studiată retrospectiv (astfel, date complete despre istoricul tratamentului medicamentos și despre perioadele în care pacienții nu au urmat tratament medicamentos nu sunt disponibile). Din aceste motive, acest studiu a fost condus în cadrul obișnuit al tratamentului. Nu a avut loc nici o analiză specială în ceea ce privește medicația. Rezultatele privind relația dintre medicație și funcția cognitivă ar trebui să fie considerate exploratorii și necesită investigații ulterioare și nu fac obiectul acestui studiu.

## **Rezultate studiul 1:**

Pacienții bipolari au prezentat deficite în toate cele 6 domenii cognitive evaluate, comparativ cu grupul de control. Cel mai mic scor a fost obținut la testul fluentei verbale. După ajustarea pe tipul episodului curent, pacienții maniacali au prezentat deficite cognitive mai pronunțate ale memoriei verbale și de lucru, funcției executive/raționament și rezolvarea de probleme comparativ cu pacienții depresivi, eutimici sau cu episoade mixte. Performanța neurocognitivă scăzută a fost asociată în mod direct cu predominantă episoadelor maniacale în istoric și cu un curs sever al tulburării bipolare. Numărul crescut de episoade maniacale în istoric a fost cel mai puternic corelat cu rezultatele cele mai slabe la testele memoriei verbale. Alți factori corelați cu scorurile scăzute ale memoriei verbale în subgrupul maniacal au fost: vârsta la debutul bolii (corelație pozitivă), durata bolii și numărul de spitalizări (corelații negative).

În lotul bipolar, scorurile cognitive globale nu au fost diferite semnificativ la V2 față de cele obținute la V1 deși proporția episoadelor afective în lotul de studiu a variat de la o vizită la alta (la V1 predominantă a fost proporția maniacalilor iar la V2 a eutimicilor). La V3 scorurile cognitive globale au scăzut atât comparativ cu V1 cât și comparativ cu V2, deși proporția pacienților eutimici a fost aproximativ de 60% la V3 (cea mai mare comparativ atât cu V1 cât și cu V2). Scorurile memoriei verbale au crescut la V2 față de V1 și apoi au scăzut iar, ajungând în final la V3, similare celor de la V1. Scorurile vitezei psihomotorii, memoriei de lucru, atenției și vitezei de procesare a informației precum și scorurile funcției executive/raționament și rezolvarea de probleme au avut valori similare la V1 și la V2, dar au scăzut semnificativ la V3. Fluența verbală este singurul domeniu ale cărui scoruri nu s-au modificat semnificativ de-a lungul studiului, în cadrul lotului bipolar.

## **Rezultate studiul 2:**

În acest studiu, deteriorarea funcției cognitive s-a corelat cu vârsta tânără la debutul bolii, cu durata lungă a acesteia precum și cu numărul mare de internări la psihiatrie. Deși dovezile pentru o legătură între

debutul precoce și evoluția mai severă a bolii sunt convingătoare, trebuie să existe precauție atunci când se utilizează studii transversale pentru a distinge efectele dăunătoare ale bolii de așa-numitele caracteristici ale "subtipului clinic". Astfel, rezultatele slabe ale pacienților cu debut precoce, ar putea fi rezultatul duratei mai lungi a bolii, mai degrabă decât o caracteristică fenotipică.

Durata tulburării bipolare s-a corelat negativ cel mai puternic cu scorurile memoriei verbale în sublotul maniacal, cu scorurile memoriei de lucru în sublotul depresiv și cu scorurile atenției și vitezei de procesare a informațiilor în sublotul eutimic și în cel cu episoade mixte. Sublotul maniacal a prezentat atât corelația negativă cea mai robustă între durata bolii și scorurile memoriei verbale, cât și cele mai mici scoruri ale memoriei verbale, comparativ cu celelalte subloturi. Durata mai lungă a bolii s-a corelat cu scorurile scăzute ale memoriei verbale și în lotul bipolar, dar cel mai mult s-a corelat însă cu scorurile scăzute ale vitezei psihomotorii. Numărul de spitalizări la psihiatrie s-a corelat negativ cel mai puternic cu scorurile memoriei verbale în sublotul maniacal, cu scorurile memoriei de lucru în sublotul depresiv și cu scorurile atenției și vitezei de procesare a informațiilor în sublotul eutimic și în cel cu episoade mixte.

Evaluarea funcției cognitive în corelație cu polaritatea episoadelor afective anterioare a arătat că pacienții bipolari cu episoade afective anterioare predominant maniacale au obținut scoruri semnificativ mai mici comparativ cu bipolarii cu episoade anterioare predominant depresive, la testele ce evaluează memoria verbală, memoria de lucru, atenția și viteza de procesare a informațiilor, precum și la testul ce evaluează funcția executivă/raționament și rezolvarea de probleme. Numărul mare de episoade maniacale în istoric a fost asociat cel mai frecvent cu performanță scăzută la testul ce evaluează memoria verbală.

### **Rezultate studiul 3:**

La nivelul întregului lot, scorurile mici înregistrate la evaluarea funcționalității globale s-au corelat cu performanța scăzută obținută la testele cognitive, cea mai robustă asocierie fiind cu scorurile mici ale fluenței verbale. Scorurile mici ale funcționalității globale s-au asociat cel mai bine cu performanța scăzută la evaluarea funcției executive/raționament și rezolvare de probleme în cazul pacienților maniacali, cu performanță slabă la evaluarea memoriei de lucru în cazul depresivilor, cu scorurile scăzute ale atenției și vitezei de procesare a informației în cazul pacienților cu episoade mixte.

Pacienții maniacali și cei cu episoade mixte au procentele de angajare similare, dar mai mici de 50%, iar cel mai mic procent de angajare îl înregistrează pacienții în episoade depresive (40%). La pacienții maniacali, statutul de pensionat medical și de neangajat s-a asociat cu scoruri scăzute la evaluarea memoriei verbale și funcției executive/raționament și rezolvarea de probleme. Chiar dacă pacienții cu episoade depresive, au fost găsiți cu statusul ocupațional cel mai slab, funcționalitatea globală cea mai mică s-a înregistrat în acest studiu la pacienții cu episoade maniacale și mixte. Aceștia s-au încadrat la scor GAF 41-50 în timp ce majoritatea pacienților depresivi s-a încadrat la scor GAF 51-60. Pacienții depresivi, asociați cu statusul ocupațional cel mai slab, prezintă deficitele cele mai mari în domeniile cognitive fluența verbală și viteza psihomotorie. Chiar dacă pacienții eutimici s-au încadrat în majoritate la GAF 61-70, în ceea ce privește funcționalitatea globală, totuși, nici unul dintre pacienții eutimici nu a depășit acest interval GAF.

Durata lungă a bolii, numărul mare de internări la psihiatrie precum și debutul timpuriu al bolii, au fost corelate direct cu scoruri mici ale funcționării globale, putând concluziona cu ajutorul rezultatelor acestui studiu că un curs sever al tulburării bipolare este în legătură cu funcționalitatea globală scăzută.

În ceea ce privește autoevaluarea cognitivă, procentul pacienților bipolari care au fost încadrați la răspunsul NU la evaluarea VAS1 (cu întrebarea "Credeți că aveți dificultăți cognitive?") (66.4%) este chiar mai mare și mai îngrijorător decât procentul raportat în literatură. Pacienții aflați în episoade afective (maniacale, depresive și mixte) s-au încadrat la răspunsul NU în procente cuprinse între 70-80% iar pacienții eutimici s-au încadrat la răspunsul Nu doar în procent de 40%.

În lotul bipolar, cazurile care s-au încadrat la răspuns NU la VAS1 (cu întrebarea "Credeți că aveți dificultăți cognitive?") se asociază mai frecvent cu scorurile scăzute ale memoriei verbale, funcției

executive/raționamentul și rezolvarea de probleme dar mai ales cu scorurile mici ale memoriei de lucru precum și cu numărul crescut de spitalizări la psihiatrie. Asocierea răspunsurilor NU la VAS1 cu scoruri scăzute ale memoriei de lucru s-a menținut și la pacienții cu episoade curente maniacale, în timp ce la pacienții depresivi și eutimici cea mai puternică asociere a răspunsurilor NU la VAS1 a fost cu scorurile scăzute ale funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme.

Aproximativ jumătate dintre pacienții bipolari s-au încadrat în categoria nonaderenți și parțial aderenți la tratamentul prescris de către medicul psihiatru încă de la începutul tulburării bipolare, același lucru observându-se și la subtipurile cu episoade maniacale și mixte. Pacienții cu episoade anterioare predominant maniacale și cei cu un curs mai sever al tulburării bipolare (cu număr mare de internări la psihiatrie, cu durată a bolii crescută, cu debut al tulburării la vârste tinere) au fost cei care s-au încadrat mai frecvent în categoria pacienților bipolari nonaderenți și parțial aderenți la tratamentul medicamentos de-a lungul bolii.

Majoritatea pacienților din lotul bipolar nu au prezentat tentative de suicid în antecedente. La nivelul întregului lot, cea mai puternică corelație a fost găsită între antecedentele de suicid și scorurile fluenței verbale. Prezența tentativelor de suicid s-a asociat cu performanță scăzută a fluenței verbale.

## Concluzii generale

1. Pacienții cu tulburare afectivă bipolară prezintă deficite cognitive de diferite grade, comparativ cu subiecții sănătoși la evaluarea memoriei verbale și de lucru, vitezei psihomotorii, fluenței verbale, atenției și vitezei de procesare a informațiilor, funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme.
2. Deficitele cognitive sunt prezente atât în episoadele afective ale tulburării bipolare cât și în perioadele de eutimie. Chiar dacă performanțele cognitive se îmbunătățesc în eutimie, ele rămân totuși scăzute comparativ cu cele ale subiecților sănătoși. Susținem astfel idea că eutimia nu este o perioadă de remisie completă.
3. Pacienții maniacali, au înregistrat cele mai mici scoruri la testele ce evaluează memoria verbală și de lucru și funcția executivă/raționamentul și rezolvarea de probleme. Depresivii bipolari au avut cele mai scăzute performanțe la testele fluenței verbale și vitezei psihomotorii. Pacienții cu episoade mixte au obținut cele mai slabe rezultate la evaluarea memoriei de lucru, funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme precum și la evaluarea atenției și vitezei de procesare a informațiilor.
4. Unele deficite s-au dovedit a fi mai persistente, deși nu este clar dacă o îmbunătățire cognitivă, pur și simplu urmează normalizării simptomelor afective. Evoluția în timp a deteriorării cognitive în tulburarea bipolară nu este suficient studiată și necesită studii suplimentare.
5. Susținem idea existenței unei corelații între disfuncția cognitivă și unele caracteristici ale cursului tulburării bipolare (vârsta tânără la debutul bolii, durata lungă a acesteia, numărul mare de internări la psihiatrie).
6. Pacienții bipolari cu episoade afective anterioare predominant maniacale au prezentat disfuncții ale memoriei de lucru, atenției și vitezei de procesare a informațiilor, funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme și cel mai frecvent ale memoriei verbale.
7. În ceea ce privește funcționalitatea, la nivelul întregului lot de pacienți bipolari, am evidențiat o asociere direct proporțională, între categoriile de scoruri GAF și scorurile de evaluare a tuturor celor 6 domenii cognitive evaluate. Funcționalitatea globală cea mai mică s-a înregistrat la pacienții cu episoade maniacale și mixte, aceștia prezentând și cele mai pronunțate disfuncții executive/raționamentul și rezolvarea de probleme și ale memoriei verbale și de lucru.
8. Aproximativ jumătate dintre pacienții lotului bipolar nu sunt încadrați în câmpul muncii (neangajați sau pensionați medical). La pacienții maniacali, statutul de pensionat medical și de neangajat s-a asociat cu scoruri scăzute la evaluarea memoriei verbale și funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme.
9. Susținem că un curs sever al tulburării bipolare (durata lungă a bolii, numărul mare de internări la psihiatrie precum și debutul timpuriu al bolii) este în legătură cu funcționalitatea globală scăzută.



10. În ceea ce privește autoevaluarea cognitivă, pacienții bipolari cu disfuncție cognitivă, nu își dau seama, în marea lor majoritate, de deficitul cognitiv pe care le-au, acest fapt ducând la scăderea aderenței la tratament urmată inevitabil de înrăutățirea cursului bolii.

11. Aproximativ jumătate din pacienții bipolari s-au încadrat în categoria nonaderenți și parțial aderenți la tratamentul prescris de către medicul psihiatru încă de la începutul tulburării bipolare (în special pacienții cu episoade maniacale și mixte curente, aceștia prezentând și cele mai slabe performanțe la evaluarea memoriei verbale și de lucru și funcției executive/raționamentul și rezolvarea de probleme, pacienții cu episoade anterioare predominant maniacale și cei cu un curs mai sever al tulburării bipolare).

12. Prezența tentativelor de suicid s-a asociat cu performanță scăzută a fluenței verbale.

Studiul prezent își dorește să tragă un semnal de alarmă asupra existenței deficitului cognitiv la pacienții bipolari (poate chiar mai extins și mai des întâlnit decât credem). Important nu este doar deficitul cognitiv existent ci și factorii asociați acestuia. Acești factori ar trebui luați în considerare la realizarea planurilor de management împreună cu evaluarea deficitului cognitiv încă de la debutul tulburării bipolare. Mai mult, deficitul cognitiv pare a fi în relație cu funcționalitatea pacienților bipolari pe toate planurile, atât în timpul episoadelor acute cât și în perioadele de euforie.

## Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Prin îndeplinirea obiectivelor prezentei cercetări, scopul studiului reprezintă îmbunătățirea funcționalității și calității vieții pacienților bipolari cu deteriorare cognitivă (ex. obținerea/ menținerea reintegrării socio-ocupationale). De asemenea am urmarit identificarea ariilor disfuncționalității (ex. cognitive) pentru adaptarea tratamentului în scopul optimizării funcționalității și a calității vieții pacienților bipolari cu deteriorare cognitivă.

Remisiunea este definită pe scale de evaluare a simptomatologiei, fără a pune accent și pe funcționalitatea pacienților bipolari, astfel că scorurile scalelor de evaluare a simptomatologiei nu reflectă recuperarea pacienților. Astfel, îndeplinirea obiectivelor studiului ne-ar ajuta la o mai bună evaluare a relației dintre remisiune și deteriorare cognitivă în cazul pacienților cu tulburare afectivă bipolară (remisiune incompletă datorată deficitului cognitiv). Urmărim să aducem în prim plan importanța deteriorării neurocognitive și funcționale, acest lucru nefiind de cele mai multe ori în practica clinică unul din scopurile diagnosticului și tratamentului pacienților cu tulburare afectivă bipolară.

Există o relație biunivocă între deteriorarea cognitivă și expunerea la tratamente de-a lungul timpului. Deteriorarea modifică complianța pacientului la tratamentul medicamentos în sens defavorabil. Tratamentele medicamentoase pot ameliora aspectele clinice fără să influențeze aspectele cognitive, pot îmbunătăți statusul cognitiv sau dincontră, pot aduce o anumită deteriorare a statusului cognitiv prin reacții adverse.

**Impactul proiectului în domeniul științific:** Este un domeniu insuficient studiat, care evidențiază o sursă importantă de suferință, de evoluție nefavorabilă și de răspuns nesatisfăcător la tratament. Demonstrarea deficitelor, a gradului de afectare ar putea duce la ameliorarea planurilor de management ale tulburării afective bipolare. De multe ori, literatura cuprinde observații privind afectarea cognitivă dar nu și mărimea efectului. Odată constat, acesta trebuie să constituie un obiectiv separat și important al unor programe având ca țintă finală îmbunătățirea funcționalității și calității vieții pacienților bipolari cu deteriorare cognitivă. În literatură găsim descrise tablouri clinice generale fără legătură uneori cu experiența personală a pacientului. Demersul cercetării e și în încercarea de a înțelege mai bine realitatea tulburării nu doar în termeni de simptome clinice ci și al funcționării cognitive și ce înseamnă pentru pacient această afectare. Nu întotdeauna datele disponibile sunt și singurele date relevante. Pacientul afectat cognitiv nu are capacitatea de a-și evalua corect starea, statusul socioocupational, funcționalitatea pe toate planurile.

---

SUMMARY OF THE Ph.D. THESIS

# **Assessment of cognitive deficits in bipolar affective disorder, manic episodes**

Ph.D. Student **Mădălina Ionelia Iordăchescu (căs. Vrabie)**

---

Ph.D. Scientific Coordinator Prof.dr. **Ioana Micluția**

---

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	11
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Assessment of cognitive function in bipolar affective disorder, manic episode</b>	15
1.1. Clinic and evolutionary aspects in manic episode	15
1.2. Cognitive domains impaired in manic episode	20
<b>2. Factors related to cognitive deficits in bipolar affective disorder, manic episode</b>	26
<b>3. Functionality and suicide attempts in bipolars with manic episodes and cognitive deficits</b>	28
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>4. Working hypothesis /objectives</b>	35
<b>5. General methodology</b>	36
<b>6. Study 1 – Identification and assessment of impaired cognitive domains in bipolar affective disorder, manic episode</b>	47
6.1. Working hypothesis/objectives	47
6.2. Results	47
6.2.1. Comparative analysis between control and bipolar samples	47
6.2.1.1. Socio-demographic characteristics of the samples	48
6.2.1.2. Comparative analysis of the 6 evaluated cognitive domains scores	48
6.2.2. Analysis of the bipolar subsamples	52
6.2.2.1. Socio-demographic characteristics of the subsamples and characteristics of the bipolar affective disorder	53
6.2.2.2. Comparative analysis of the 6 evaluated cognitive domains scores in subsamples	55
6.2.3. Comparative analysis of the 6 evaluated cognitive domains scores at study visits V2 and V3 in bipolar samples	60
6.2.3.1. Change of the episodes type during the study course	60
6.2.3.2. Change of the global cognitive scores during the study course	61
6.3. Discussions	66
<b>7. Study 2 – Identification of factors related to cognitive deficits in bipolar affective disorder, manic episode</b>	72
7.1. Working hypothesis/objectives	71
7.2. Results	71
7.2.1. Analysis of correlations between characteristics of bipolar affective disorders and cognitive domains	71
7.2.2. Analysis of correlations between polarity of previous episodes	85

and cognitive domains	
7.3. Discussions	91
<b>8. Study 3 – Assessment of functionality and relationship between cognitive function and suicide attempts in bipolar affective disorder, manic episode</b>	93
8.1. Working hypothesis/objectives	93
8.2 Results	93
8.2.1. Assessment of functionality	93
8.2.2. The VAS1 Analysis-Do you think you have cognitive deficits?	100
8.2.3. The VAS2 Analysis-Treatment adherence	103
8.2.4. Assessment of suicide attempts history and relationship between suicide attempts and cognitive domains evaluated in bipolar sample	109
8.3. Discussions	109
<b>7. General conclusions</b>	115
<b>8. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	119
<b>REFERENCES</b>	121
<b>ANNEX</b>	

**KEY WORDS:** cognitive deficits, bipolar affective disorder, manic.

Prof. Dr. Richard Keefe has approved the free licensee for this research. Duke University holds the copyright for the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, and it is licensed through NeuroCog Trials, Inc.

**"This paper is published under the frame of European Social Fund, Human Resources Development Operational Programme 2007-2013, project no. POSDRU/159/1.5/S/138776".**

## **INTRODUCTION:**

Patients with bipolar affective disorder present undervalued and underdiagnosed significant cognitive deficits that appear not only in acute episodes of illness but also remain throughout it. A complex and detailed evaluation of the patient with bipolar affective disorder should also include the assessment of neurocognitive functioning (both at onset and during it). Cognitive impairment should be considered a basic feature of bipolar affective disorder.

The severe course of the bipolar affective disorder (characterized by onset at early ages, longer duration of disease, greater number of psychiatric hospitalizations) influences in a negative way the cognitive status of bipolar patients. Likewise, the presence of a history regarding a greater number of manic episodes seems to exacerbate the cognitive impairment more than the presence of a greater number of depressive episodes.

Reducing cognitive abilities significantly affects the psychosocial functioning of bipolar patients. Because the formal neuropsychological deficit was also documented in asymptomatic patients that don't complain about cognitive difficulties, neuropsychological deterioration is likely to be more widespread than is suggested by clinical experience. Awareness of the disease existence, acceptance of it and adaptability to it are major determinant factors of adherence to treatment and of the functional recovery. Regarding suicide, neuropsychological studies suggest that, among patients with affective disorders, suicide may be associated with executive dysfunctions.

## **AIMS:**

The primary objective of this study is to identify and assess possible cognitive impairments in patients with bipolar affective disorder, especially with manic episode.

Secondary objectives:

Identification of factors associated with cognitive deficits present in patients with bipolar affective disorder, especially with manic episode.

Functionality evaluation of the bipolar patients with cognitive deficits, in particular with manic episode.

Evaluation of suicidal risk in bipolar patients with cognitive deficits, especially with manic episode.

## **General methodology:**

Longitudinal, analytic, observational study which include patients with Bipolar I Disorder, recorded at 'Al. Obregia' Clinical Hospital of Psychiatry Bucharest, Romania, during January 1<sup>st</sup>, 2012 – January 1<sup>st</sup>, 2015. This study includes 2 groups of subjects (bipolar group – 137 patients and control group – 62 healthy subjects). The bipolar group (137) consists of four subgroups: manic subgroup 54 (39.4%), depressive subgroup 32 (23.4%), euthymic subgroup 30 (21.9%) and mixed subgroup 21 (15.3%); [ $p < 0.001$ ]. Control subjects were matched with bipolar patients in terms of age, gender and education level. Both patients and controls who were included in this study met all inclusion criteria and signed the informed consent approved by the Ethics Committee from The University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, before performing any study procedures. Patients were eligible to be included in the study if they met all the inclusion criteria and no exclusion criteria.

The inclusion criteria: Both male and female patients aged 18 – 50, with a diagnosis of Bipolar I Disorder and at least 5 years of formal education (educational status is given as duration of education in years) were considered eligible. The patients subgroups were characterised by the following requirements: depressive episode (DSM – IV – TR criteria for Major Depressive Episode, -HAMD  $\geq$  17), manic/hypomanic episode (DSM – IV – TR criteria for Manic/Hypomanic Episode, YMRS  $\geq$  12), euthymia (at least 6 months of remission, HAMD = 8, YMRS = 6), mixed (DSM – IV – TR criteria for Mixed Episode, HAMDscore  $>$  8 and YMRSscore  $>$  6). Prior to the full set of the cognitive battery, patients were required to retain at least 5 words over 5 trials on the 'List Learning' (subtest of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Those

patients with low performance at this test were excluded from the study due to the fact that the neurocognitive battery would have not been valid. No requirements in terms of psychiatric medication were made in the inclusion criteria. In order for the tests to be considered reliable, subjects had to prove a level of understanding which would allow them to perform all the examinations required by the protocol.

The exclusion criteria: hallucinations and disruptive behaviour at the moment of examination; low understanding of psychometric tasks; substance abuse or dependence (except nicotine and caffeine) in the present or in the past; past or current somatic and/or psychiatric comorbidities which may affect cognitive status of the bipolar patients: Alzheimer's Disease, other dementias, retardation, stroke; lengthy surgical intervention with general anesthesia; head trauma with/without loss of consciousness; massive bleeding; voluntary/involuntary poisoning with carbon monoxide and other; electroconvulsive therapy in the last year; somatic treatment with drugs known to affect cognitive status (cortisol, antihistamines, etc.).

The control sample: healthy subjects aged 18-50 years; at least 5 years of formal education; no past or current psychiatric or neurologic disorders; absence of somatic and/or psychiatric comorbidities which may affect their cognitive status; no relatives with bipolar disorder or psychotic disorder; no substance abuse or dependence (except nicotine and caffeine) in the present or in the past.

Clinical assessment scale: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) for assessment of psychotic symptomatology (hallucinations and disruptive behaviour at the moment of examination- exclusion criteria). YMRS (Young Mania Rating Scale) and HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression); were performed for including patients in subgroups.

GAF (Global Assessment of Functioning) was performed to assess the overall functionality of bipolar patients: 41-50 any serious deterioration in social, occupational, school functioning (e.g.: no friends, unable to keep a job, unable to work); 51-60 moderate difficulties in social, occupational, school functioning (e.g.: few friends, conflicts with other persons or coworkers); 61-70 some difficulties in social, occupational, school functioning (e.g.: occasional truancy, household theft), but generally a pretty good functioning, with some meaningful interpersonal relationships.

VAS 1 (Visual Analog Scale) with the question "Do you think you have cognitive difficulties?" it was used to assess the cognitive deficit reported by the patient. Patients whose answers were between 0-50 gradations were enclosed into the group NO. Patients whose answers ranged from 51-100 gradations were enclosed into the group YES.

VAS 2 (Visual Analog Scale) with the question "Did you taken your first prescribed psychiatric treatment every day, as instructed by your doctor?" to assess adherence to psychiatric drug treatment, reported by the patient. Patients whose responses were between 0-33 gradations were considered nonadherent to drug treatment, those whose responses were between 34-66 gradations were considered partially adherent and patients whose responses were between 67-100 gradations were considered adherent to drug treatment. Partially adherent and adherent patients were enclosed into the group YES and the nonadherent ones were enclosed into the group NO.

Neurocognitive assessment: Cognitive battery – romanian version of Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) has been applied in order to assess verbal memory, working memory, psychomotor speed, verbal fluency, attention and speed of information processing, executive function.

Also the global cognitive score of each patient at each visit was calculated, being obtained by adding the scores from all six cognitive tests applied. The global cognitive scores were used for analyzing of cognitive function between the 3 study visits.

First, comparison in cognitive function between the bipolar group and control group was performed. Afterwards cognitive function was compared between the subgroups of bipolar patients: manic subgroup vs. depressive subgroup vs. euthymic subgroup vs. mixed subgroup. Next analysis identified and assessed correlation between cognitive function, predominant polarity of previous episodes and previous course of bipolar disorder (characterised by illness length, age at illness onset and number of psychiatric hospitalisations). The bipolar group was divided (according to the main polarity of the previous episodes) in

two subgroups: one with previous mainly manic episodes (number of previous manic episodes exceeded the number of previous depressive episodes) and another one with previous mainly depressive episodes (the number of previous depressive episodes was greater than the number of previous manic episodes). The cognitive assessment was performed in cross-sectional and longitudinal manner while the disorder's evolution (from onset to present) was studied retrospectively (complete data related to the history of medication and the periods when the patients were untreated were not available). Therefore, this study was conducted in a naturalistic treatment setting. No special analysis has endorsed to medication. Findings regarding the correlation between medication status and the cognitive function should be considered exploratory, might require further investigation and do not make the object of this study.

## **Results of study 1:**

Bipolar patients showed cognitive deficits in all six evaluated domains when compared to controls. The lowest scores were obtained for the verbal fluency test. After adjusting for current episode, manic subgroup showed greater cognitive impairment in verbal and working memory, executive function/reasoning and problems solving, compared to depressive, mixed and euthymic subgroup. Low neurocognitive performance was directly associated with a predominance of manic episodes and severe course of bipolar illness. An increased number of past manic episodes was the strongest correlated event with the poorest outcomes in verbal memory testing. Other factors correlated with poor verbal memory scores in manic subgroup were: age at illness onset (positive correlation), illness length and hospitalizations (negative correlations).

In the bipolar group, the global cognitive scores for V2 were not significantly different to those obtained in V1, although the proportion of affective episodes in the study group ranged from one visit to another (at V1 predominant was the manics proportion and at V2 the euthymic proportion). At V3 the global cognitive scores decreased as compared with both V1 and V2, although the proportion of euthymic patients was about 60% for V3 (the largest as compared to both V1 and V2). Verbal memory scores increased from V1 to V2 and then fell again, finally reaching V3, similar to those of V1. Scores of psychomotor speed, working memory, attention, information processing speed and scores of executive function/reasoning and problem solving have had similar values for V1 and V2, but decreased significantly in V3. Verbal fluency is the only field whose scores were not significantly changed throughout the study, in the bipolar group.

## **Results of study 2:**

In this study, cognitive function deficit was correlated to the young age at onset, to its long duration and also to the large number of psychiatric hospitalizations. Although the evidence for a link between early onset and more severe disease course are compelling, there must be caution when using cross-sectional studies to distinguish between harmful effects of the disease and the so-called "clinical subtype" characteristics. Thus, the poor performance of patients with early onset may be the result of longer disease duration, rather than a phenotypic characteristic.

The length of bipolar disorder was the most powerful negatively correlated to the verbal memory score of manic subgroup, to the working memory scores of the depressive subgroup and to the scores of attention and speed of information processing in the euthymic subgroup and in the one of mixed episodes. The manic subgroup presented both the most robust negative correlation between disease duration and verbal memory scores, and also the lowest scores of verbal memory, in comparison to the other subgroups.

The longer length of the disease was correlated to the lower scores in verbal memory and in the bipolar group, but mostly was correlated to the low scores of psychomotor speed.

The number of psychiatric hospitalizations was most strongly negatively correlated to the scores of verbal memory in the manic subgroup, with the working memory in the depressive subgroup and with the attention and speed of information processing in the euthymic subgroup and the one with mixed episodes.

Assessment of cognitive function in correlation to the polarity of previous affective episodes has shown that bipolar patients with previous mainly manic episodes have obtained significantly lower scores compared to bipolars with previous episodes that are predominantly depressive, at tests assessing verbal memory, working memory, attention and speed of information processing, and also at the test that evaluates the executive function/reasoning and problem solving. The large number of manic episodes in history was most frequently associated with the low performance at the test that evaluates verbal memory.

### **Results of study 3:**

At the level of the entire group, recorded lower scores in assessing the overall functionality were correlated to poor performance on cognitive tests, the most robust association being the one with the lower scores of verbal fluency.

The low scores of overall were functionality paired best with poor performance in assessing executive function/reasoning and problem solving in manic patients, with poor performance of assessing working memory when it comes to the depressed, with low scores of attention and speed processing of information in patients with mixed episodes.

Manic patients and the ones with mixed episodes have similar percentages of employment, but less than 50%, and the lowest percentage of employment is recorded by patients with depressive episodes (40%). For the manic patients, the medical retired and unemployed status was associated with lower scores in assessing verbal memory and in executive function/reasoning and problem solving.

Although patients with depressive episodes were found with the lowest occupational status, the lowest overall functionality was recorded in this study in patients with manic and mixed episodes. They were within the GAF 41-50 score while the majority of depressed patients was assigned to GAF 51-60 score. Depressed patients, associated with the lowest occupational status, have the largest deficits in cognitive domains, verbal fluency and psychomotor speed. Even if most of the euthymic patients were within GAF 61-70, regarding the overall functioning, however, none of the euthymic patients did not exceed this GAF range. The long duration of the disease, the large number of psychiatric hospitalizations and the early onset of the disease were directly correlated to low scores of overall functioning, thus we may conclude, using this study's results, that a severe course of bipolar disorder is related to the low overall functionality.

Regarding the cognitive self-evaluation, the percentage of bipolar patients that encased the answer NO to the VAS1 evaluation (with the question "Do you think you have cognitive difficulties?") (66.4%) is even higher and worrying than the percentage reported in the literature. Patients in affective episodes (manic, depressive and mixed) were employed to answer NO in percentages between 70-80% and euthymic patients enclosed the answer NO with only 40%.

In the bipolar group, the cases employed in answered NO to VAS1 (with the question "Do you have cognitive difficulties?") is associated more frequently with the low scores of verbal memory, executive function/reasoning and problem solving, but especially with the low scores of working memory as well as the increased number of hospitalizations in psychiatry. The pairing of answers NO to VAS1 with the low scores of working memory was maintained in patients with episodes of current manic, while for depressed and euthymic patients the strongest association of answers NO to VAS1 was with the low scores of executive function/reasoning and problem solving.

About half of the bipolar patients were enclosed in the category of non-adherents and partial adherents to the treatment prescribed by the psychiatrist since the beginning of the bipolar disorder, the same thing being observed in the subtypes with manic and mixed episodes. Patients with previous episodes that are predominantly manic and the ones with a more severe course of bipolar disorder (with a large number of psychiatric hospitalizations, with longer disease duration and onset of disorder at a young age) were the ones to frequently were enclosed in the category of non-adherents and partially adherents to medication treatment during illness.



Most patients in the bipolar group had no history of suicide attempts. In the entire group, the strongest correlation was found between the history of suicide antecedents and verbal fluency scores. The presence of suicide attempts was associated with the low performance of verbal fluency.

## **General conclusions**

1. Patients with bipolar affective disorder show different degrees of cognitive deficits compared to healthy subjects regarding the evaluation of verbal and working memory, psychomotor speed, verbal fluency, attention and information processing speed, executive function/reasoning and problem solving.
2. Cognitive deficits are present both in the affective episodes of the bipolar disorder and in the euthymic periods. Even though the cognitive performances improve in euthymic, they still remain low compared to those of healthy subjects. We support, therefore, the idea that euthymic is not a period of complete remission.
3. Manic patients had the lowest scores on tests assessing verbal and working memory and executive function/reasoning and problem solving. Bipolar depressives had the lowest performances on tests of psychomotor speed and verbal fluency. Patients with mixed episodes have obtained the lowest results at the evaluation of the working memory, executive function/reasoning and problem solving, and also at the evaluation of attention and speed of information processing.
4. Some deficiencies were found to be more persistent, although it is unclear whether a cognitive improvement simply follows the normalization of affective symptoms. The evolution of cognitive deterioration in bipolar disorder is not sufficiently studied and requires further studies.
5. We support the idea of a correlation existence between the cognitive dysfunction and some features of the bipolar disorder course (younger age at onset, long duration of it, large number of psychiatric hospitalizations).
6. Bipolar patients with previous affective episodes that are predominantly manic have shown dysfunction regarding the working memory, attention and information processing speed, executive function/reasoning and problem solving and, most frequently, regarding verbal memory.
7. In terms of functionality, the entire group of bipolar patients has shown an association directly proportional between the categories of GAF scores and the scores of evaluation regarding all the six cognitive domains that were assessed. The lowest overall functionality was seen in patients with manic and mixed episodes, these being the ones to present the most pronounced executive dysfunctions/reasoning and solving of verbal and working memory problems.
8. About half of the bipolar group patients have not been included in the employment field (unemployed or medically retired). For the manic patients, the medical status of retirement and unemployment was associated with lower scores in assessing verbal memory and executive function/reasoning and problem solving.
9. We support the idea that a severe course of the bipolar disorder (long duration of disease, large number of psychiatric hospitalization and the early onset of the disease) is in relation to the low overall functionality.
10. Regarding cognitive self-evaluation, the vast majority of bipolar patients with cognitive dysfunction do not realize their cognitive deficits, this leading to decreased adherence to treatment inevitably followed by worsening of the disease's course.
11. About half of bipolar patients were classified as non-adherents and partial adherents to the treatment prescribed by the psychiatrist since the beginning of bipolar disorder (especially patients with manic and mixed current, these also presenting the lowest performance in the evaluation of verbal and working memory and of the working executive/reasoning and problem solving, patients with previously episodes that are manic and the ones with a more severe course of bipolar disorder).
12. The presence of suicide attempts was associated with the low verbal fluency performance.

The present study aims to draw attention on the existence of a cognitive deficit in bipolar patients (maybe even more widespread and common than we think). Important is not only the existing cognitive

deficit but also its associated factors. These factors should be taken into consideration in the management plans with the assessment of cognitive deficit since the onset of bipolar disorder. Furthermore, cognitive deficit seems to be in relation to the functionality of bipolar patients on all levels, both during acute episodes and periods of euthymia.

## **The originality and innovative contributions of the thesis**

By fulfilling this research's objectives, the purpose of the study is to improve the functionality and quality of life of bipolar patients with cognitive impairment (e.g. obtain/maintain socio-occupational reintegration). We also wanted to identify areas of malfunction (e.g. cognitive) in order to adapt the treatment to optimize the functionality and quality of life of patients with bipolar cognitive impairment.

Remission is defined on symptomatology evaluation scales without putting emphasis on functionality bipolar patients, therefore the scores of symptom assessment scales do not reflect the recovery of patients. Thus, achieving the study's objectives would help us to better assess the relationship between remission and cognitive impairment in patients with bipolar affective disorder (incomplete remission due to cognitive deficit). We aim to bring to the forefront the importance of neurocognitive and functional damage, most often this not being in the clinical practice of the purposes regarding the diagnosis and treatment of patients with bipolar affective disorder.

There is a bi-univocal relationship between cognitive impairment and exposure to treatments over time. Damage modifies patient's adherence to drug therapy in an unfavorably way. Drug treatments can improve clinical aspects without affecting cognitive aspects, may improve cognitive status or, in reverse, they can bring some deterioration of the cognitive status by side effects.

**Project's impact in the science field:** It is a poorly studied area, which highlights an important source of suffering, of unfavorable evolution and unsatisfactory response to treatment. Demonstration of deficits, of the damage degree could lead to the improvement of management plans for the bipolar affective disorder. Often, the literature contains comments on cognitive impairment but not on the effect size. Once noted, it must be a separate and important objective of the programs that have the final purpose the improvement of the functionality and quality of life of patients with cognitive bipolar impairment. Not always the only available data is the only relevant data. The patient with cognitive disorder is unable to properly assess his/her condition, the socio-occupational status and the functionality on all levels.