
TEZĂ DE DOCTORAT (REZUMAT)

Tulburările cognitive în tulburarea afectivă bipolară. Episoadele depresive și episoadele de eufimie

Doctorand: Ramona Liana Boia (căs. Păunescu)

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Ioana Micluția



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Tulburările cognitive în episoadele depresive și perioadele de eutimie din tulburarea afectivă bipolară	5
1.1. Tulburarea afectivă bipolară - încadrarea diagnostică	5
1.2. Funcțiile cognitive în depresia bipolară și eutimie	7
1.2.1. Atenția	9
1.2.2. Memoria	14
1.2.3. Funcțiile executive	14
2. Caracteristicile profilelor cognitive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară tip I și II	21
3. Relația dintre variabilele clinice și funcționarea neurocognitivă în tulburarea afectivă bipolară	25
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	31
2. Metodologie generală	32
3. Studiul 1 - Evaluarea performanțelor cognitive la pacienții bipolari în episodul depresiv și eutimie	41
3.1. Introducere	41
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	41
3.3. Material și metodă	41
3.4. Rezultate	42
3.5. Discuții	66
3.6. Concluzii	72
4. Studiul 2 - Diferențe ale profilelor cognitive între pacienții eutimici cu TAB I și TAB II	73
4.1. Introducere	73
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	73
4.3. Material și metodă	73
4.4. Rezultate	73
4.5. Discuții	83
4.6. Concluzii	86
5. Studiul 3- Relația dintre variabilele clinice și funcționarea cognitivă la pacienții bipolari depresivi și eutimici	87
5.1. Introducere	87
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	87
5.3. Material și metodă	87
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	111
5.6. Concluzii	120

6. Concluzii generale (sinteză)	122
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	123
REFERINȚE	124

Cuvinte cheie: tulburare afectivă bipolară, testare neurocognitivă, atenție, memorie, funcții executive

1.INTRODUCERE: Tulburarea afectivă bipolară este o afecțiune psihiatrică cronică, recurentă caracterizată prin prezența episoadelor maniacale, hipomaniacale, mixte și depresive succedate de perioade de remisiune de eutimie. Tulburarea afectivă bipolară afectează aproximativ 4.4% din populația generală¹ reprezentând a șasea cauză de dizabilitate la nivel mondial conform Organizației Mondiale a Sănătății.²

Funcționarea neuropsihologică nu este un proces unitar ci constă din diferite domenii cognitive cum sunt atenția, memoria de lucru, memoria verbală, funcția executivă. Cu toate că deficitul cognitiv din cadrul psihozelor au fost asociate în mod clasic cu schizofrenia, există date clinice care confirmă existența acestor deficite pentru pacienții cu tulburare afectivă bipolară atât în episoadele acute de boală cât și în perioadele de remisiune.³

2.STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Funcțiile cognitive umane pot fi definite ca abilități mentale implicate în procesul cunoașterii, abilități ce includ aspecte legate de conștientizare, percepție, raționament și luarea de decizii.⁴ Domeniile cognitive sunt reprezentate de: atenție, memorie, fluența verbală, viteză de reacție psihomotorie, funcții executive, etc. Structurile neuroanatomice care stau la baza domeniilor cognitive sunt: locus coeruleus, lobul parietal posterior, cortexul prefrontal anterior și cortexul cingular anterior—în cazul atenției; hipocampus, cortexul prefrontal și joncțiunea temporoparietală stau la baza memoriei; memoria verbală și memoria de lucru sunt controlate de la nivelul lobului parietal superior și a cortexului prefrontal; ganglionii bazali și subcorticali sunt responsabili de viteza și abilitățile psihomotorii iar funcțiile executive sunt controlate de cortexul temporal și frontal stâng, ganglioni bazali și cerebel. ⁵

Atenția reprezintă baza pentru toate procesele cognitive. Aceasta constă din mai multe subcomponente și reprezintă un important domeniu de interes deoarece integritatea sa este esențială tuturor abilităților cognitive superioare. Mecanismele implicate în procesul atenției sunt: vigilența, orientarea și detectarea. În tulburarea afectivă bipolară pacienții prezintă dificultăți de performare în domeniile legate de atenție cel mai frecvent în ceea ce privește viteza de procesare vizuo-motorie, acuratețea și timpul de reacție la teste de susținere a atenției care necesită identificarea unor ținte. Vigilența și capacitatea de a susține atenția sunt afectate la pacienții cu tulburare afectivă bipolară atât în episodul maniacal cât și în episoadele depresive. ⁶ În timp ce unele studii clinice au raportat absența deficitelor cognitive legate de atenție la pacienții cu tulburare afectivă bipolară în perioadele de eutimie, altele susțin că acest deficit persistă chiar și la șase luni după un episod depresiv.

Memoria este funcția cognitivă care asigură achiziția, stocarea și rememorarea unor informații sau evenimente trecute. Din perspectiva procesării informației au fost definite trei stadii ale memoriei: codificarea, stocarea și reactualizarea. Au fost descrise multiple subtipuri și modele de memorie. Astfel, în cadrul memoriei de scurtă durată, se definește memoria de lucru, ca stocarea de o manieră eficientă și pe o durată medie a informației necesare executării unei sarcini. ⁷ Memoria de lungă durată este subclasificată în memorie explicită și implicită. Deficitul memoriei verbale declarative sunt printre cele mai frecvent observate la pacienții eutimici suferind de tulburare afectivă bipolară. ⁸ Deoarece aceste deficite au fost observate și la membrii familiilor pacienților bipolari s-a presupus că tulburările memoriei declarative sunt un factor de vulnerabilitate pentru bipolaritate.

Funcțiile executive sunt reprezentate de acele procese corticale care coordonează alte funcții cerebrale. Sub denumirea de funcții executive sunt incluse flexibilitatea cognitivă, inhibiția, planificarea, rezolvarea de probleme, învățarea, anumite subcomponente ale atenției și ale memoriei de lucru. Mai multe studii au indicat faptul că afectarea funcțiilor executive este cel mai constant deficit neurocognitiv raportat la pacienții bipolari. După controlul unor variabile ca vârsta, funcția intelectuală, și simptomele afective subclinice, cercetările au demonstrat afectări la nivelul diferitelor aspecte ale funcției executive.

Studiile clinice recente au investigat funcționarea cognitivă comparativ la pacienții diagnosticați cu TAB I și TAB II, în scopul de a demonstra dacă cele două forme ale bolii prezintă profile neurocognitive similare sau diferite. Studiul lui Xu și colab. a inclus 4 loturi de subiecți, astfel: un lot de pacienți cu TAB I (n=92), un lot de pacienți cu TAB II (n = 131), un lot format din 293 pacienți depresivi unipolari și un de lot control format din 202 subiecți sănătoși. Pacienții depresivi cu TAB I au obținut scoruri semnificativ statistic mai mici la probele de fluență verbală și funcții executive în comparație cu pacienții cu TABII și cei cu TDR. Între pacienții cu TAB II și TDR singura diferență semnificativă stabilită a fost legată de memoria vizuală. După 6 săptămâni de tratament, pacienții bipolari au mai prezentat deficite cognitive doar la probele de viteză psihomotorie și memorie vizuală, performând similar cu lotul de control la restul evaluărilor.⁹

Cercetările din domeniul cogniției în tulburarea afectivă bipolară au identificat o serie de caracteristici clinice care influențează performanțele cognitive la pacienții bipolari. Printre variabilele clinice cel mai frecvent asociate cu afectarea neurocognitivă se numără tipul de episod afectiv (manie/depresie), durata totală a bolii, numărul de spitalizări, vârsta de debut, simptomatologia psihotică, tratamentul medicamentos, etc. Severitatea bolii este asociată cu deficitele cognitive, fapt relevat de mai multe studii clinice care au raportat afectare cognitivă la pacienții cu multiple episoade de boală și spitalizări.^{10,11} Durata bolii pare să interfereze cu procesele atenționale și în consecință cu capacitatea de concentrare a pacientului. Simptomele psihotice au fost descrise ca un alt factor cu impact asupra cogniției la pacienții bipolari, chiar și la cei aflați la primul episod de boală.¹² În studiul lui Bourne și colab., vârsta de debut a fost un factor de predicție pentru testele de evaluarea ale memoriei și învățării verbale, pacienții cu debut precoce obținând scoruri mai mici la aceste teste decât cei cu debut mai tardiv. Numărul de spitalizări a fost corelat cu afectarea memoriei vizuale, spațiale și verbale, a fluenței verbale, vitezei psihomotorii și a funcțiilor executive.^{13,14} Studiile clinice care au investigat efectul medicației psihotrope asupra cogniției la pacienții bipolari au oferit date inconstante.

3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Evaluarea performanțelor cognitive la pacienții bipolari în episodul depresiv și eutimie

Scopul acestui studiu a fost de a evalua longitudinal performanțele cognitive ale pacienților bipolari pornind de la o primă evaluare în episod depresiv și urmată de o a doua evaluare la 6 luni de la momentul inițial, în eutimie.

Acest studiu a pornit de la 3 ipoteze de lucru:

1. Pacienții diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară obțin în timpul episodului depresiv rezultate mai slabe la probele cognitive aplicate.
2. Pacienții bipolari eutimici (în perioadele de remisiune) obțin rezultate similare cu cele ale lotului martor la probele cognitive.
3. Pacienții bipolari obțin între cele două momente ale evaluării (depresie și eutimie) îmbunătățirea semnificativă a performanțelor cognitive.

Metodă: Studiul a inclus 63 de pacienți bipolari care au fost evaluați în două momente: 1. prima evaluare a fost în contextul internării în Clinica Psihiatrie Cluj-Napoca pentru un episod depresiv; 2. a doua evaluare a fost făcută la 6 luni de eutimie, respectiv de absență a simptomelor afective.

Pentru ambele evaluări scorurile pacienților au fost comparate cu cele ale unui lot martor sănătos format din 40 de participanți.

Obiectivele urmărite au fost identificarea deficitelor cognitive din depresia bipolară, remiterea sau persistența acestora în eutimie și gradul de recuperare cognitivă între cele 2 momente ale testării.

Cuantificarea severității depresiei a fost făcută clinic și cu ajutorul chestionarelor de depresie (Scala de depresie Hamilton –HAM-D și Inventarul de depresie Beck-BDI).

Funcțiile cognitive au fost investigate cu următoarele baterii de teste:

Memoria verbală-proba de memorie verbală din cadrul BACS (Brief Assessment of Cognition in

Schizophrenia)

Memoria de lucru-testul secvenței numerice din cadrul BACS

Atenția și viteza de procesare- testul codificării simbolurilor din cadrul BACS

- Testul Trail Making A (TMT-A)

Fluența verbală: 1. Fluența semantică – testul categoriilor din cadrul BACS

2. Fluența semantică – testul literei din cadrul BACS

Viteza și coordonarea psihomotorie- testul jetoanelor din cadrul BACS

Funcții executive – turnul Londrei din cadrul BACS

-Testul Trail Making B (TMT-B)

- Testul de sortare al cărților Wisconsin (WCST)

Rezultate: Informațiile privind datele demografice au fost obținute anamnestic și completate cu cele din foaia de observație clinică.

În lotul de pacienți au fost incluși 18 pacienți de sex masculin (28,57%) și 45 de paciente (71,42%). Lotul de control a fost format din 10 bărbați (25%) și 30 de femei (75%).

Vârsta medie a lotului de studiu a fost de 48,87 ani, cu o valoare minimă de 22 de ani și maximă de 60 de ani. Media de vârstă pentru lotul de control a fost de 44,70 ani cu o valoare minimă de 26 de ani și maximă de 60 de ani. Analiza statistică a scorurilor nu a demonstrat diferențe semnificative statistic din punct de vedere al vârstei pentru pacienți și control. ($p=0,087$). În ceea ce privește nivelul de educație, persoanele sănătoase și cele bolnave au avut grade similare de școlarizare, înregistrându-se, în medie, 11,55 ani de studiu, respectiv 11,86. Analiza statistică a scorurilor nu a demonstrat diferențe semnificative statistic din punct de vedere al nivelului de școlarizare pentru pacienți și control. ($p=0,609$). Pacienții au provenit în proporție de 76,19% din mediul urban (48 de pacienți) și de 23,8% (15 pacienți) din mediul rural. Populația urbană din lotul de control a fost reprezentată de 80 % (32 de persoane), iar cea rurală de 20%. În lotul de pacienți 47 de persoane au fost căsătorite (74,6%), restul fiind fără partener-16 pacienți (25,39%). Lotul martor a fost compus din 31 de persoane căsătorite (77,5%) și 9 necăsătorite (22,5%).

În prima parte a studiului, compararea funcțiilor cognitive ale pacienților bipolari depresivi cu cele ale lotului de control a arătat performanțe semnificativ statistic mai reduse pentru lotul de studiu. Cele mai afectate domenii cognitive au fost memoria verbală și funcțiile executive ($p<0,001$). Pentru memoria de lucru nu s-au constatat diferențe semnificative între cele două loturi analizate ($p=0,58$), în timp ce pentru restul funcțiilor analizate diferența statistică dintre cele 2 grupuri a fost semnificativă la pragul de 5%.

Repetarea testării cognitive în eutimie a arătat rezultate comparabile pentru cele două loturi la testele de evaluare a atenției, memoriei verbale și memoriei de lucru. Singurele diferențe semnificative statistic la pragul de 5% au fost pentru fluența fonemică și funcțiile executive evaluate cu testele Turnul Londrei din BACS (rezolvarea problemelor), TMT-B (alternanță a sarcinilor cognitive) și WCST (formulare de concepte, planificare și flexibilitate cognitivă).

În cazul ultimei ipoteze din cadrul acestui studiu, rezultatele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic ($p<0,001$) a performanțelor cognitive ale pacienților bipolari, între evaluarea inițială din episodul depresiv și cea de la 6 luni de eutimie pentru aproape toate domeniile cognitive analizate. Singura funcție pentru care pacienții au obținut scoruri similare în cele două momente a fost viteza și coordonarea psihomotorie reflectată prin testul jetoanelor din BACS ($p=0,192$).

Studiul 2. Diferențe ale profilelor cognitive între pacienții eutimici cu TAB I și TAB II

Acest studiu a urmărit analizarea similitudinilor și diferențelor între performanțele cognitive ale pacienților diagnosticați cu TAB I și TAB II și a plecat de la următoarele ipoteze de lucru:

1. Pacienții diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară I și tulburare afectivă bipolară tip II prezintă profile cognitive diferite în absența episoadelor acute de boală.

2. Pacienții bipolari tip I eutimici performează mai slab din punct de vedere cognitiv decât cei cu TAB II

atunci când sunt comparați cu lotul de control.

Metodă: În acest studiu lotul de 63 de pacienți a fost eșantionat în funcție de tipul de TAB conform criteriilor DSM IV-TR. Astfel, 45 de pacienți au fost diagnosticați cu TAB I și 18 pacienți au întrunit criteriile pentru TAB II. Diferența de talii dintre eșantioane a fost cauzată de prevalențele diferite ale celor 2 forme de tulburare afectivă bipolară, acest aspect fiind menționat în partea de limitări ale studiului.

În cadrul studiului au fost comparate profilele cognitive ale pacienților bipolari eutimici cu TAB I vs. lotul de control; TAB II vs lot de control și TAB I vs TAB II. Lotul de control a fost format din 40 de participanți sănătoși. Testele cognitive utilizate au fost : BACS, TMT A și B și WCST.

Rezultate: Rezultatele acestui studiu au demonstrat performanțe cognitive comparabile pentru pacienții eutimici diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară tip I și II și lotul de control. În absența unui episod acut de boală, ambele loturi de pacienți au avut un comportament similar la testele de memorie verbală, memorie de lucru și atenție cu cel al lotului de control. Atât pacienții cu TAB I cât și cei cu TAB II au obținut rezultate mai slabe la testele de fluentă verbală, evidențiind deficite ale fluentei semantice și fonemice, deficite care au fost ușor mai exprimate la pacienții cu TAB II. Pentru funcțiile executive deficitele au fost prezente pentru un număr limitat de teste care au vizat viteza de procesare cognitivă și alternanța între sarcinile cognitive.

Compararea rezultatelor obținute la testare cognitivă cu cele trei baterii de teste neurocognitive pentru pacienții bipolari eutimici cu TAB I și TAB II a arătat faptul că între cele două forme de diagnostic nu a existat, pentru majoritatea funcțiilor cognitive evaluate, diferențe semnificative statistice.

Rezultatele obținute au fost discutate cu cele raportate de studii anterioare și au fost relevate aspectele asemănătoare și diferite dintre cercetarea de față și alte cercetări axate pe această temă.

Studiul 3. Relația dintre variabilele clinice și funcționarea cognitivă la pacienții bipolari depresivi și eutimici

Ultimul studiu al tezei a plecat de la ipoteza conform căreia o serie de variabile clinice asociate tulburării afective bipolare influențează negativ performanțele cognitive ale acestor pacienți.

Metodă: În partea de metodologie, am comparat rezultatele obținute de pacienți la evaluările din depresie și eutimie, în funcție de următorii parametri clinici:

1. Prezența sau absența antecedentelor heredocolaterale de boală psihică la rudele de gradul I
2. Prezența sau absența simptomelor psihotice pe parcursul evoluției bolii
3. Pacienți diagnosticați cu episod depresiv moderat vs. pacienți cu episod depresiv sever la evaluarea inițială
4. Pacienți cu maxim 2 internări vs. pacienți cu mai mult de 2 internări
5. Pacienți cu un singur episod depresiv anterior vs. pacienți cu multiple episoade depresive anterioare
6. Tratamentul medicamentos urmat (antipsihotic+timostabilizator vs. antidepressiv + timostabilizator vs. antidepressiv+antipsihotic+timostabilizator).

Rezultate: Rezultatele acestui studiu au arătat o influență negativă semnificativă asupra performanțelor cognitive a antecedentelor familiale de boală psihică, a numărului mai mare de spitalizări și episoade depresive, o relație moderată între simptomele psihotice și cogniție și absența unei relații semnificative statistice între severitatea depresiei și rezultatele la testele cognitive. Analiza în funcție de medicație a sugerat că asocierea dintre un antipsihotic și un timostabilizator ar fi mai benefică din punct de vedere al cogniției decât asocierea dintre un antidepressiv și un timostabilizator și respectiv dintre cele 3 clase de medicație, însă eșantioanele de talii reduse și heterogenitatea claselor de medicație au reprezentat o limită a acestui studiu.

Concluzii generale

1. Pacienții diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară prezintă la evaluarea cognitivă extensivă din cadrul unui episod depresiv deficite cognitive marcate pentru domeniile cognitive reprezentate de memorie, atenție, limbaj, coordonare psihomotorie și funcții executive.

2. Repetarea longitudinală a testării cognitive la un interval de 6 luni după evaluarea inițială arată o recuperare semnificativă pentru majoritatea funcțiilor cognitive testate la pacienții bipolari aflați în remisiune clinică.

3. Pacienții bipolari eutimici comparați din punct de vedere cognitiv cu lotul de control obțin scoruri comparabile la testele aplicate, cu excepția unei diferențe semnificative persistente în cazul testelor de evaluare a coordonării psihomotorii, arie cognitivă care pare să fie influențată de mai mulți factori.

4. Pacienții bipolari diagnosticați cu TAB I și TAB II prezintă profile cognitive similare în comparație cu lotul de control, rezultate mai slabe fiind evidente pentru pacienți doar în cazul fluenței verbale, a scanării vizuo-motorii și a alternanței între sarcinile cognitive.

5. Compararea directă ale pacienților cu TAB I și TAB II demonstrează profile cognitive similare pentru cele două loturi analizate, exceptând anumite teste de evaluare a planificării cognitive la care pacienții cu TAB I au obținut rezultate mai mici.

6. Unii factorii clinici asociați tulburării afective bipolare par să influențeze performanțele cognitive ale pacienților: antecedentele heredocolaterale de boală psihică și numărul total de internări par să aibă cel mai important impact asupra funcționării cognitive; numărul mai mare de episoade depresive și simptomele psihotice au o influență medie asupra cogniției iar severitatea episodului depresiv nu pare să determine diferențe cognitive între pacienții diagnosticați cu episod depresiv mediu și cei cu episod depresiv sever.

DOCTORAL THESIS (SUMMARY)

Cognitive Disorders in Bipolar Affective Disorder. Depressive Episodes and Euthymic Episodes

Doctoral Researcher: Ramona Liana Boia (married Păunescu)

Doctoral Coordinator: Prof. Dr. Ioana Micluția



TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT LEVEL OF KNOWLEDGE	
1. Cognitive disturbances in depressive episodes and in periods of euthymia in Bipolar Affective Disorder	5
1.1. Bipolar Affective Disorder - diagnosis	5
1.2. Cognitive Functions in the bipolar depression and euthymia	7
1.2.1. Attention	9
1.2.2. Memory	14
1.2.3. Executive functions	
2. The profile of cognitive characteristics of patients with Bipolar Affective Disorder type I and II	21
3. The relation between clinical variables and the neurocognitive function in Bipolar Affective Disorder	25
PERSONAL RESEARCH	
1. Working hypothesis / objectives	31
2. General methodology	32
3. Study 1 - Evaluation of cognitive performances of bipolar patients during a depressive and euthymic episode	41
3.1. Introduction	41
3.2. Working hypothesis/ objectives	41
3.3. Materials and methods	41
3.4. Results	42
3.5. Discussions	66
3.6. Conclusions	72
4. Study 2 - Difference in the cognitive profiles of euthymic patients with BD type 1 and BD type 2	73
3.1. Introduction	73
3.2. Working hypothesis/ objectives	73
3.3. Materials and methods	73
3.4. Results	73
3.5. Discussions	83
3.6. Conclusions	86
5. Study 3- The relationship between clinical variables and cognitive functioning in depressive and euthymic bipolar patients	87
3.1. Introduction	87
3.2. Working hypothesis/ objectives	87
3.3. Materials and methods	87
3.4. Results	88
3.5. Discussions	111
3.6. Conclusions	120

6. General conclusions (synthesis)	122
7. Novelty and innovative contributions of the thesis	123
REFERENCES	124

Key words: bipolar affective disorder, neurocognitive testing, attention, memory, executive functions

1. INTRODUCTION: Bipolar affective disorder is a chronic, recurrent psychiatric disorder characterised by the presence of mania, hypomania, mixed and depressive episodes followed by a period of remission and euthymia. Bipolar affective disorder affects approximately 4.4% of the general population¹, representing a sixth cause of global disability, according to World Health Organisation.²

The neuropsychological function is not a unitary process but is comprised of different cognitive domains such as attention, working memory, verbal memory, and executive function. Even though cognitive deficiencies have classically been associated with schizophrenia, clinical data confirms the existence of such deficiencies in patients with bipolar affective disorder both in acute episodes of the disease as well as in remission periods.³

2. CURRENT LEVEL OF KNOWLEDGE:

Human cognitive functions can be defined as mental abilities implicated in the process of knowledge, abilities which include aspects related to awareness, perception, reasoning and decision making.⁴ The cognitive domains are represented by: attention, memory, verbal fluency, psychomotor reaction speed, executive functions, etc. The neuroanatomical structures which constitute the basis of the cognitive domains are: locus coeruleus, posterior parietal lobe, anterior prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex – in the case of attention. The hippocampus, prefrontal cortex, and the temporoparietal junction create the basis of memory; verbal memory and working memory are controlled from the level of the superior parietal lobe and the prefrontal cortex; basal and subcortical ganglia are responsible for the speed and the psychomotor abilities and the executive functions are controlled by the left frontal and temporal cortex, basal ganglia and the cerebellum.⁵

Attention represents the basis of all cognitive processes. This consists of multiple components and represents an important field of interest because its integrity is essential for all superior cognitive processes. The mechanisms implicated in the attention processes are: vigilance, orientation and detection. In the bipolar affective disorder, patients have performance difficulties in areas connected to attention, the most common being the visual-motor processing speed, accuracy and the reaction time in attention maintenance testing which require the identification of a target. Vigilance and the capacity to maintain attention are affected in patients with bipolar affective disorder in both the manic and in the depressive episodes.⁶ While some clinical studies reported the absence of cognitive deficiencies related to attention in patients with bipolar affective disorder during the euthymic period, other studies show that the deficits persist even 6 months after a depressive episode.

Memory is the cognitive function which assures the acquisition, storage and memorization of information or of past events. From the perspective of information processing, three stages of memory were defined: coding, storage and readjustment. Multiple subtypes and models of memory were described. Therefore, in short term memory, we include working memory as an efficient way of information storage over a medium amount of time, necessary for the termination of a task.⁷ Long term memory is sub-classified as explicit and implicit memory. Deficiencies in verbal declarative memory are amongst the most commonly observed deficiencies in bipolar patients during a euthymic episode.⁸ Because such deficiencies were observed in family members of bipolar patients, it is presumed that deficiencies in declarative memory represent a risk factor for bipolar disorder.

Executive functions are represented by cortical processes which coordinate other cerebral functions. Executive functions include cognitive flexibility, inhibition, planning, problem solving, learning and some subcomponents of attention and working memory. When it comes to bipolar patients, studies showed the fact that the impairment of executive functions is the most constant neurocognitive deficiency. After the adjustment of variables such as age, intellectual functioning, and subclinical affective symptoms, current

research demonstrates impairment in different aspects and levels of executive functions.

Recent clinical studies investigated the cognitive functioning comparing the patients diagnosed with BD I and BD II, with the purpose of demonstrating if the two forms of the disorder present similar or different neurocognitive profiles. The study of Xu et al. included 4 groups of patients: one group with BD I (n=92), one group of patients with BD II (n= 131), one group of 293 patients with unipolar depression and one control group formed by 202 healthy subjects. The depressive patients with BD I obtained significantly lower scores when verbal fluency and executive functions were tested, in comparison with patients having BD II and patients having MDD. The only established significant difference between BD II and MDD is related to visual memory. After 6 weeks of treatment, bipolar patients still presented cognitive deficiencies only for psychomotor speed and visual memory testing, having similar performances for the rest of the examinations when compared to the control group.⁹

Research in the domain of cognition in bipolar affective disorder identified a series of clinical characteristics which influence the cognitive performances in bipolar patients. Clinical variables most frequently associated with neurocognitive impairment are: the type of affective episode (mania/depression), total duration of disease, number of hospital admissions, age of onset, psychotic symptoms, drug treatment, etc. The severity of the disease is associated with the cognitive deficits, fact proven by multiple clinical studies which reported cognitive impairment in patients with multiple episodes of the disease and hospital admissions.^{10,11} The duration of the disease seems to interfere with the attention processes and consequently with the concentration capacity of the patient. Psychotic symptoms were described as having an impact over the bipolar patient's cognition, even in the case of patients having the first episode of the disease.¹² In Bourne et al.'s study, the onset age was a predictive factor for the memory and verbal learning evaluation tests. Patients with an early onset obtained lower scores in the respective tests when compared with the patients having a late onset of the disease. The number of hospital admissions was correlated with the impairment of visual, spatial and verbal memory, verbal fluency, psychomotor speed and executive function.^{13,14} Clinical studies investigating the effect of psychotropic medication on the cognition of bipolar patients offer inconsistent data.

3. PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Assessment of cognitive performances of bipolar patients in a depressive episode and during euthymia

The aim of this study was to longitudinally assess the cognitive performances of bipolar patients, from a first assessment in a depressive episode to a second evaluation after 6 months from the initial one, during euthymia.

This study started from 3 work hypotheses:

1. Patients diagnosed with bipolar disorder obtain lower cognitive scores on cognitive tasks during a depressive episode.
2. Bipolar euthymic patients (during remission states) obtain similar cognitive results as the healthy controls.
3. Bipolar patients achieve between the two assessments (depression and euthymia) a significant improvement of cognitive performances.

Method: The study included 63 bipolar patients which were assessed in two moments: 1. first assessment was during admission to the Psychiatric Clinic Cluj Napoca for a depressive episode; 2. second assessment was performed after 6 months of euthymia, respectively in the absence of affective symptoms. For both assessments, patients' scores were compared to those obtained by the control group composed of 40 healthy participants.

The main objectives of this study were the identification of cognitive deficits during bipolar depression, their remittance or persistency in euthymia and the degree of cognitive improvement during those two

moments of evaluation.

The quantification of depression's severity was performed clinically and with the help of depression questionnaires (Hamilton Depression Rating Scale-HAM-D and Beck Depression Inventory-BDI).

Cognitive functions were assessed with the following test batteries:

Verbal memory-List learning test (within Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS)

Working memory-Digit sequencing test (within Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS)

Attention and processing speed-Symbol coding test (within BACS)

- Trail making test A (TMT-A)

Verbal fluency: 1. Semantic fluency -Category instances test (within BACS)

2. Phonemic fluency - Controlled oral word association test (within BACS)

Motor speed and coordination-Token motor test (within BACS)

Executive functions- Tower of London (within BACS)

- Trail making test B (TMT-B)

- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Results: Information on demographic data was obtained from anamnesis and completed from the clinical observation form.

The patients' group included 18 (28, 57%) males and 45 females (71, 42%). The control group was formed of 10 males (25%) and 30 females (75%). The mean age of study group was 48, 87 years with a minimum value 22 years of and a maximum value of 60 years. The mean age for the control group was 44, 77 years with a minimum value of 22 years and a maximum value of 60. The statistical analysis did not show significant age differences between patients and controls ($p=0,087$).

Healthy participants and patients had similar levels of education with an average value of 11,55 and respectively 11,86 years of schooling. The statistical analysis did not show significant education levels differences between patients and controls ($p=0,609$).

76,19% (48 patients) from patients came from an urban area while 23,8 (15 patients) were from rural areas. Urban population in control group was represented by 80% (32 participants) and rural population consisted of 20% (8 participants). 47 patients (74,6%) were married and 16 patients (25,39) had no life partner. The control group consisted of 31 married participants (77, 5%) and 9 participants who did not have a life partner (22,5%).

In the first part of this study, the comparison of cognitive functions between bipolar patients and controls revealed statistically significant lower performances for the study group. The most impaired cognitive domains were verbal memory and executive functions ($p<0,001$). For working memory there were no significant differences for the two groups analyzed ($p=0,58$), while for the rest of cognitive functions, differences were present and significant at the statistic threshold of 5% .

Repeated cognitive measures in euthymia showed comparable results for the two groups for tests assessing attention, verbal and working memory. The only significant differences at the 5% threshold were present for phonetic fluency and executive functions assessed with the Tower of London test within BACS (problem solving), TMT-B (cognitive tasks shifting) and WCST (concept formulating, planning and cognitive flexibility).

For the last hypothesis tested within this study, results proves a statistically significant improvement ($p<0,001$) of cognitive performances for bipolar patients between the initial assessment during a depressive episode and the one after 6 months of euthymia for almost all cognitive areas investigated. The only function for which the patients obtained similar scores between the two moments was motor speed and coordination reflected by token motor test within BACS ($p=0,192$).

Study 2. Differences of cognitive profiles between euthymic bipolar patients with BD I and BD

II

The aim of this study was to analyze the similarities and the differences between cognitive performances of bipolar patients diagnosed with bipolar disorder type I (BD I) and bipolar disorder type II (BD II). The study had the following work hypothesis:

1. Patients diagnosed with bipolar disorder type I and bipolar disorder type II have different cognitive profiles in the absence of acute disorder episodes.
2. Bipolar patients type I have a poorer cognitive performance than BD II patients when they are compared to a control group.

Method: In this study, the 63 initially included, were divided according the type of bipolar disorder in concordance with DSM IV-TR diagnosis criteria. Thus, 45 patients were diagnosed with BD I and 18 patients met criteria for BD II. The difference between the samples sizes was caused by different prevalence for the two subtypes of BD, aspect that was mentioned as a limitation for the present study.

In this study we compared cognitive profiles of euthymic patients with BD I vs. controls; BD II vs. controls and BD I vs. BD II. The control group consisted of 40 healthy participants. Cognitive tests utilized were BACS, TMT-A and B and WCST.

Results: The results of this study showed comparable cognitive profiles for euthymic bipolar patients diagnosed with BD I, BD II and healthy controls. In the absence of an acute mood episode, both patients groups had similar results with those obtained by the control group for tests assessing verbal memory, working memory and attention. Both BD I and BD II patients had poorer results for verbal fluency tests, showing phonemic and semantic deficits, deficits which were more expressed for BD II patients. For executive functions the deficits were present for a limited number of tests addressing cognitive processing speed and cognitive tasks shifting.

The comparison of results obtained at cognitive assessment with the three cognitive batteries for euthymic BD I and BD II patients, showed that for the two subtypes of bipolar disorder, there were no significant differences for the most cognitive domains tested.

The results from this study were discussed with those reported by researches focused on the same theme and similar and different aspects were presented.

Study 3. The relationship between clinical variables and cognitive functioning in bipolar depressed and euthymic patients

The last study of this thesis started from the assumption that a series of clinical variables associated with bipolar affective disorder negatively influence the cognitive performances of those patients. From this perspective, in the methodology section, we compared the evaluation results obtained by patients with depression and euthymia according to the following clinical parameters:

1. The presence or the absence of a family history of mental illness in first the degree relatives.
2. The presence or the absence of psychotic symptoms during disease evolution.
3. Patients diagnosed with a mild depressive episode vs. patients diagnosed with a severe depressive episode on the initial evaluation.
4. Patients with maximum 2 admissions vs. patients with more than 2 admissions.
5. Patients with one depressive episode vs. patients with previous multiple depressive episodes.
6. Drug treatment (antipsychotic + mood stabiliser vs. antidepressant + mood stabilizer vs. antidepressant + antipsychotic + mood stabilizer).

The results of this study showed that a significant negative impact on the cognitive performances is comprised by the presence of psychiatric disorders in the family history and by a higher number of hospital admissions. There is a moderate correlation between psychotic symptoms and cognition and no statistically valid correlation between the severity of the depression and the results from the cognitive testing.

The analysis of the drug treatment suggests that the association between an antipsychotic and a mood stabilizer may be superior when compared to the association between an antidepressant and a mood stabiliser or the association of all 3 classes of drugs, when it comes to cognition. But the small number of patients in each group and the differences in medication from each class of drugs represent the limiting factors of this part of the study, limitation which was presented in the thesis.

General Conclusions

1. In patients diagnosed with bipolar affective disorder, their extensive cognitive evaluation during a depressive episode shows widespread cognitive deficiencies in cognitive areas represented by memory, attention, language, psychomotor coordination and executive functions.

2. Longitudinal repetition of the cognitive testing 6 months after the initial evaluation, in patients with clinical remission, shows a significant recovery for the majority of the cognitive functions which were tested.

3. When comparing cognitive functions in euthymic bipolar patients with the control group, the scores are similar with the exception of a significantly persistent difference in psychomotor coordination testing, cognitive area which appears to be influenced by multiple factors.

4. Bipolar patients diagnosed with BD I and BD II present similar cognitive profiles when compared with the control group. Poor performances are evident for patients in the case of verbal fluency, visual-motor scanning, and in the case of alternating between cognitive tasks.

5. The direct comparison between patients with BD 1 and BD 2 demonstrates similar cognitive profiles of the two analysed groups of patients, with the exception of evaluation tests for cognitive planning, where patients with BD 1 obtained lower test scores.

6. Some clinical factors associated with bipolar affective disorder seem to influence the cognitive performances of the patients: the presence of psychiatric disorders in the family history and the total number of hospital admissions seem to have an important impact over the cognitive functions; a higher number of depressive episodes and the presence of psychotic symptoms have a moderate influence over the cognitive functions and the severity of the depressive episode does not seem to determine cognitive differences between patients diagnosed with a mild depressive episode and patients diagnosed with a severe depressive episode.

Referințe/References:

- 1 Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
- 2 Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
- 3 Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):475-82.
- 4 Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2008.
- 5 Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neurological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1998.
- 6 Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, et al. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett*. 2005;379:122-6.
- 7 Dharani K. *The Biology of Thought. A Neuronal Mechanism in the Generation of Thought - A New Molecular Model*. 1st ed. London: Academic Press; 2015.
- 8 Rodríguez L, de la Vega I, Torrijos S, Barabash A, Ancín I, Peláez JC, et al. A study of verbal memory in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(5):257-65.
- 9 Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*. 2012 ;136(3):328-39.
- 10 Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res*. 2004;38(2):137-44.
- 11 Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*. 1998;28(5):1027-38.
- 12 Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):226-37.
- 13 Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2000;30(5):1025-36.
- 14 Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):262-70.