

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program  
**Psychiatrie**

**Vliv metabolických parametrů na kognitivní výkon  
pacientů s bipolární poruchou léčených thymoprofylaktiky**

**The impact of metabolic parameters on cognitive functions  
in bipolar patients treated with mood stabilizers**

**MUDr. Jan Hubeňák**

**Školitel: MUDr. Ivan Tůma, CSc.**

Hradec Králové, 2015

Obhajoba dne: .....

## **Prohlášení autora**

---

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 14. 6. 2015**

**MUDr. Jan Hubeňák**

## **Poděkování**

Dovoluji si tímto poděkovat svému školiteli prim. MUDr. Ivanu Tůmovi, CSc. za jeho vedení v průběhu postgraduálního studia a cenné rady při zpracování všech výstupů mého výzkumu. Děkuji svému kolegovi Mgr. Janu Bažantovi, který mi byl velmi nápomocen při získávání a zpracování dat výzkumu. Rád bych také poděkoval zdravotním sestřám ambulance pro afektivní poruchy Psychiatrické kliniky v Hradci Králové, Zdeně Lukášové a Janě Blahové, za jejich ochotnou pomoc s odběry laboratorních a tělesných parametrů v souboru sledovaných nemocných.

## Obsah

1.	Literární přehled současné problematiky	8
1.1	Úvod	8
1.2	Kognitivní postižení u bipolární poruchy	8
1.2.1	Meta-analytická data	9
1.2.2	Kognitivní postižení jako endofenotyp bipolární poruchy	12
1.2.3	Kognitivní funkce a psychofarmaka	14
1.2.3.1	Lithium	16
1.2.3.2	Antikonvulziva	17
1.2.3.3	Antipsychotika	18
1.2.4	Další prediktory kognitivního postižení	18
1.2.5	Vývoj kognitivního postižení v čase	20
1.2.6	Vztah kognitivní poruchy a funkčních schopností	20
1.3	Neurobiologie, změny imunity a kardiometabolická rizika u bipolární poruchy	21
1.3.1	Imunologické změny u bipolární poruchy	23
1.3.2	Výskyt kardiometabolických rizikových faktorů u bipolární poruchy	25
1.4	Dosavadní poznatky o vlivu metabolických parametrů na kognici	28
1.4.1	Arteriální hypertenze a kognitivní funkce	28
1.4.2	Obezita a kognitivní funkce	29
1.4.3	Poruchy metabolismu glukózy a kognitivní funkce	31
1.4.4	Lipidový metabolismus a kognitivní funkce	31
1.4.5	Metabolické faktory a poznávací funkce u bipolární poruchy	32
2.	Cíle disertační práce	33
3.	Soubor nemocných a statistická analýza	33
3.1	Uspořádání studie a soubor	33
3.2	Hodnocení tělesných a metabolických parametrů	35
3.3	Neuropsychologické hodnocení	36
3.4	Statistická analýza	36
4.	Vlastní výsledky	37
4.1	Vstupní vyšetření (Vizita 1)	37
4.2	Vyšetření po jednom roce (Vizita 2)	45
5.	Diskuse	53

5.1	Vizita 1	53
5.2	Vizita 2	55
6.	Závěry	57
7.	Použitá literatura	59
8.	Přílohy	82
8.1	Informovaný souhlas pacienta s účastí ve studii	82
8.2	Vlastní práce autora s impakt faktorem	83

## **Použité zkratky a symboly**

† - invertovaná hodnota T skóru

‡ - míra sloučené odchylky od T skóru 50

11β-HSD - 11β-hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AD - demence u Alzheimerovy nemoci

anti-TPO - autoprotilátky proti mikrozomům (syn. protilátky proti tyreoidální peroxidáze)

ATP - adenosin trifosfát

BDNF - brain-derived neurotrophic factor

BMI – Body Mass Index

BP I – bipolární porucha I. typu dle DSM-IV

BP II – bipolární porucha II. typu dle DSM-IV

CD - cluster of differentiation, označuje buňky se stejným epitopem

CNS – centrální nervová soustava

CPT – Continuous Performance Test

CRH – kortikoliberin

CRP – C reaktivní protein

CVLT – California Verbal Learning Test

DM2 - diabetes mellitus 2. typu

DS - Digit Span

DSM-IV – Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 4. revize

DSM-V - DSM-IV – Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. revize

FAST - Functioning Assessment Short Test

fMRI – zobrazování funkční magnetickou rezonancí

FOXP3 - forkhead box P3, označení pro bílkovinu scurfín, regulátor genové transkripce

GABA - kyselina gama-aminomáselná

GAF - Global Assessment of Functioning

GSK-3 – Glykogen-syntáza kináza 3

HbA1c – glykovaný hemoglobin

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

H-H-N – osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky

HOMA-IR - index inzulinové rezistence podle Homeostatic Model Assessment

HS - hrubý skór

ICD-9 – Mezinárodní klasifikace nemocí, 9. revize  
IDO - indolamin 2,3-dioxygenáza  
IL - interleukin  
INF  $\alpha$  – interferon  $\alpha$   
INF  $\gamma$  - interferon  $\gamma$   
INF I. - interferony I. třídy  
MAPK - mitogenem aktivované proteinkinázy  
MCI – mild cognitive impairment, mírná kognitivní porucha  
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize  
MMSE – Mini Mental State Examination  
MRI – Magnetic resonance imaging, zobrazování magnetickou rezonancí  
N/A – není k dispozici  
NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III  
NMDA receptor - N-methyl-D-aspartátový receptor  
N.S. – nesignifikantní  
NF $\kappa$ B - nukleární faktor kappa B  
OGTT – orální glukózový toleranční test  
RAAS – renin-angiotensin-aldosteronový systém  
RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test  
RCF – Rey Complex Figure test, Reyova komplexní figura  
RČ - reakční čas  
SD – směrodatná odchylka  
SE - směrodatná chyba  
SS - Spatial Span  
SV - stupně volnosti  
T - T skór  
Th 1- subset pomahačských (helper) T-lymfocytů  
TK – krevní tlak  
TMT-A - Trail Making Test část A  
TMT-B – Trail Making Test část B  
TNF  $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$  neboli protein kachektin, prozánětlivý cytokin  
TOL – Tower of London test  
WCST – Wisconsin Card Sorting Test  
YMRS – Young Mania Rating Scale

## **1. Literární přehled současné problematiky**

### **1.1 Úvod**

Narůstající zájem o studium kognitivního postižení spojeného s bipolární afektivní poruchou lze pozorovat až zhruba v posledních deseti letech. Důvody, proč byl výzkum v této oblasti dříve opomíjen, lze hledat v historii. Psychiatrie v 19. století uznávala teorii jednotné psychózy, kterou představil Zeller (174). Pod vlivem E. A. Zellera tuto koncepci přijal i jeho žák Wilhelm Griesinger. Koncepce pak byla také označována jako Zeller-Griesingerova jednotná psychóza. Do jednotné psychózy tehdy byla zahrnuta většina duševních poruch, jež se mohou projevit psychotickými symptomy a které jsou dnes samostatnými diagnostickými jednotkami (tj. depresivní porucha, bipolární porucha, schizofrenie, schizoafektivní porucha). Všechny tyto dnes rozpoznávané nemoci považoval Zeller jen za příznaky různých stádií jednotné psychózy. Koncept nebral v úvahu rozdílné symptomy, průběh ani následky nemocí. Emil Kraepelin publikoval na přelomu 19. a 20. století svou klasifikaci nemocí (85) a v ní provedl dichotomické rozdělení jednotné psychózy na maniodepresivní onemocnění a dementia praecox. V jeho skupině maniodepresí byly zahrnuty nemoci dnes známé jako depresivní porucha a bipolární porucha. Dementia praecox zahrnovala nemoci dnes rozeznávané jako skupina schizofrenií. Jedním z důvodů jeho dichotomického přístupu byla celkově lepší prognóza pacientů, jimž přisuzoval maniodepresi, oproti pacientům s dementia praecox (7). Od tohoto období bylo na skupinu schizofrenií nahlíženo jako na nemoci zanechávající postižení poznávacích a funkčních schopností i v klidových stádiích. Zatímco maniodepresivní skupině nemocí žádný reziduální efekt na kognici a funkčnost pacientů ve stádiích remise přičítán nebyl. Pacienti bez akutních příznaků poruchy nálady tak byli považováni za zcela zdravé a přílišná pozornost se jim nevěnovala. Až počátkem nového milénia byly publikovány zásadní přehledové práce (16; 99) shrnující dosavadní poznatky o kognici u bipolární afektivní poruchy a hlavně dokládající existenci jejího narušení i u pacientů v remisi bipolární poruchy.

### **1.2 Kognitivní postižení u bipolární poruchy**

Zájem o kognitivní funkce u bipolární afektivní poruchy logicky navazuje na předchozí úsilí věnované stejné oblasti u schizofrenie. Zřejmým impulzem byl rok 1998 a uveřejnění přehledové práce o poznávacích schopnostech schizofrenních pacientů (72), která hodnotila více než dvě stě studií z let 1980 až 1997. Tehdy bylo popsáno globální kognitivní postižení u



těchto pacientů ve srovnání se zbytkem populace a průměrná hodnota effect size (tzn. velikosti efektu) schizofrenie na celkový kognitivní výkon v neuropsychologických testech byla stanovena na 0,92 směrodatné odchylky. Čím je hodnota effect size vyšší, tím je testový výkon pacientů oproti kontrolám horší. Negativní, záporné, hodnoty effect size by tak znamenaly lepší výkon pacientů oproti kontrolám. Ve sféře zájmu o poznávací funkce bipolární poruchy nebylo sporu, že deprese nebo mánie významně kognici ovlivňují. Přesné stanovení rozdílné míry postižení mezi fázemi navzájem ale chybělo. V roce 2004 byla publikována první studie (102), která postižení mezi fázemi deprese, mánie a remise (tj. euthymní fáze) porovnála. Autoři vyšetřili 30 pacientů v depresivní fázi, 34 manických nebo hypomanických pacientů a 44 euthymních subjektů. Euthymii definovali jako skóre  $\leq 8$  bodů na škále HDRS a  $\leq 6$  bodů na škále YMRS. Srovnávací skupinou bylo 30 duševně zdravých probandů. Ve všech třech fázích nemoci byla nalezena dysfunkce ve verbální paměti a exekutivních funkcích. Nízký výkon v neuropsychologických testech byl spojen s poklesem funkčních schopností (tzn. samostatnost v rozhodování, schopnost péče o finance, udržování mezilidských vztahů, plánování volnočasových aktivit atd.). Zjistili také, že narušení verbální paměti koreluje s délkou trvání nemoci, počtem manických epizod, hospitalizací a suicidálních pokusů v anamnéze. Od roku 2006 byly k tématu kognice u bipolární poruchy postupně zveřejňovány meta-analýzy, z nichž zásadních je osm (11; 21; 22; 24; 88; 97; 137; 154).

### 1.2.1 Meta-analytická data

Robinson et. al. (137) zpracovali 26 studií publikovaných mezi lety 1980 a 2005, které celkově zahrnovaly 689 pacientů a 721 zdravých kontrol. Ve všech použitých testových metodách pro domény IQ, exekutivní funkce, verbální učení a paměť i pozornost a psychomotorická rychlost vykazali pacienti významně horší výkon oproti kontrolám ( $p < 0,004$ ). Největší postižení bylo nalezeno v exekutivních funkcích a verbálním učení. Méně byly narušeny pozornost, psychomotorická rychlost a okamžitá paměť. Testy exekutivních funkcí pro kategorickou fluenci vykazaly největší effect size bipolární poruchy ( $d \geq 0,8$ ). Střední velikost effect size ( $0,5 \leq d < 0,8$ ) měly inhibice odpovědi ve Stroopově testu, řešení problému ve WCST a kognitivní flexibilita v TMT-B a WCST. Jen malý effect size ( $0,2 \leq d < 0,5$ ) měla verbální fluence. V testech verbální paměti a učení měla velký effect size ( $d = 0,9$ ) subškála suma vybavení v 1. až 5. pokusu v CVLT. Výsledky v testech pozornosti a psychomotorické rychlosti měly střední velikost efektu. Výsledky meta-analýzy nebyly zkresleny rozdíly v IQ ani počtu let vzdělání, které byly mezi pacienty a kontrolami zanedbatelné. Přestože v meta-analýze zpracované studie

pocházely z kulturně odlišných oblastí po celém světě, všechny shledaly významný kognitivní deficit u bipolární poruchy. Slabinou meta-analýzy je fakt, že zahrnuté práce používaly různá kritéria euthymie (tzn. různé hodnoty na afektivních škálách) a reziduální příznaky poruchy nálady tak mohly zhoršovat kognici vyšetřovaných pacientů. Nebylo také možno statisticky odfiltrovat potenciálně zkreslující vliv psychofarmakoterapie.

Torres et al. (154) zahrnuli do meta-analýzy publikace z let 1980 až 2005. V tomto případě to bylo 39 studií s 948 pacienty a 1128 zdravými kontrolami. V testech pozornosti byl effect size střední až vysoký (hodnoty 0,62 až 0,79). V testech verbální paměti a učení měla velký effect size ( $d = 0,81$ ) opět subškála suma vybavení v 1. až 5. pokusu v CVLT. Ostatní subškály měly effect size střední až nízký (hodnoty 0,43 až 0,74). V testech exekutivních funkcí bylo dosaženo středních effect size (hodnoty 0,54 až 0,71). Autoři meta-analýzy naznačují, že pozorovaný kognitivní deficit by mohl být patognomickým rysem (tzv. trait markerem) bipolární poruchy, jelikož nálezy kognitivních deficitů byly mezi zahrnutými pracemi relativně homogenní. Přitom u sledovaných pacientů nebyly nalezeny významné poruchy IQ nebo slovní zásoby, které by mohly výsledek zkreslovat. Ani tato meta-analýza neměla možnost zohlednit vliv psychofarmakoterapie na kognici. I zde je zmiňován potenciálně zkreslující faktor v heterogenitě kritérií euthymie mezi hodnocenými studii, kdy subklinické afektivní příznaky mohly ovlivnit kognitivní výkon.

Arts et al. (11) v meta-analýze zhodnotili 28 prací publikovaných v letech 1985 až 2006. Do hodnocení zařadili studie, které euthymii definovaly jako hodnotu menší než 8 bodů na YMRS i HDRS, aby tak vyloučili zkreslující vliv reziduálních afektivních příznaků. Pacienti vykázali horší výsledky oproti kontrolám ve všech neuropsychologických doménách kromě IQ a vizuokonstrukčních schopností (hodnoceno Rey Osterriethovou komplexní figurou). Největší effect size (hodnota  $d > 0,8$ ) byla nalezena pro některé exekutivní funkce (pracovní paměť, exekutivní kontrola a verbální fluence) a pro verbální paměť. Střední velikost effect size ( $0,5 < d < 0,8$ ) byla popsána pro další aspekty exekutivních funkcí (schopnost přizpůsobení změně konceptu), pro psychomotorické tempo, vizuální paměť a udržení pozornosti. Nejmenší effect size ( $d < 0,5$ ) byl v meta-analýze nalezen pro vizuální percepci.

Bora et al. (22) v meta-analýze hodnotili 45 studií s celkem 1446 euthymními pacienty a 1524 zdravými kontrolami. Jednalo se o práce publikované mezi lety 1995 a 2007. Nebyl přítomen významný rozdíl ve věku, délce vzdělání ani IQ mezi skupinami. Prakticky ve všech doménách kognice pacienti opět vykázali významně horší výkon. Střední až velký effect size byl stanoven pro výkon v testech exekutivních funkcí, verbální paměti, pozornosti a psychomotorické rychlosti. Autoři zvažovali, že neuroanatomickým podkladem kognitivní

dysfunkce by mohlo být postižení lokalizované ve ventrálním prefrontálním kortexu, který je funkčně spojován s testem inhibice odpovědi. Postižen by mohl být i dorzální prefrontální kortex, který je spojován s kognitivní flexibilitou.

Kurtz a Gerraty (88) v meta-analýze zahrnuli i pacienty v akutních fázích bipolární poruchy, ale výsledky pro celkem 1197 euthymních pacientů ze 42 studií ve srovnání s kontrolami zmiňují zvlášť. V euthymii byl nejvyšší effect size zaznamenán pro poruchu verbálního učení ( $d = 0,81$ ) a oddálenou verbální paměť ( $d = 0,78$ ). V testech pozornosti byl effect size malý až střední ( $0,41 < d < 0,69$ ) a v testech exekutivních funkcí střední ( $0,4 < d < 0,75$ ). Postižení však bylo opět nalezeno prakticky ve všech doménách kognice s typicky dominující poruchou verbálního učení a paměti. Zajímavé je srovnání s výkony pacientů v akutních fázích. Pacienti v manické či smíšené fázi vykazovali střední až vysoký effect size ( $0,79 < d < 0,9$ ) v testech pozornosti a došlo ke zvýšení effect size v testech verbální paměti a učení ( $1,05 < d < 1,43$ ). Effect size pro exekutivní funkce byl střední ( $0,64 < d < 0,72$ ). Pacienti v depresivní fázi měli vysoký effect size ( $d = 1,13$ ) pro poruchu verbálního učení a střední effect size pro poruchu pozornosti ( $d = 0,7$ ) a exekutivní funkce ( $d = 0,55$ ). Práce tak dobře demonstruje, že kognitivní deficit v euthymii přetrvává a mění se v akutních fázích nemoci.

Mann-Wrobel et al. (97) v meta-analýze shrnují výsledky z 20 studií s celkem 1026 pacienty a 1384 zdravými kontrolami. S cílem získat maximálně konzistentní a nezkreslené výsledky, zahrnuli jen ty práce, které používaly komplexní neuropsychologické baterie a testovaly nejméně tři domény kognice. Použili také pouze ta data, jež vycházela ze studií definujících euthymii jako skóre menší než osm v HDRS a YMRS. Postiženy byly opět všechny domény kognice. Průměrný effect size za všechny domény kognice při srovnání se zdravými kontrolami stanovili jako  $d = 0,6$ . Narůstající délka vzdělání v letech zmenšovala narušení kognice. To může být vysvětleno tím, že pacienti s pozdním rozvojem nemoci nebo jejím lehčím průběhem mohou dosáhnout vyššího vzdělání než ti, kterým nemoc začala v raném věku nebo měla těžký průběh. V kontrastu s očekáváním autoři zjistili, že kognitivní porucha se zmírňovala s věkem a délkou trvání nemoci. Jako možnou příčinu zlepšení zvažovali zlepšující se adaptaci pacientů na nemoc úměrně s délkou jejího trvání a také eventualitu, že se tíže nemoci s časem zmírňuje.

Bourne et al. (24) publikovali meta-analýzu založenou na datech pro každého jednotlivého pacienta, která získali od autorů původních prací z let 2007 až 2010. Autoři také získali data z publikací teprve ke zveřejnění připravovaných. Podařilo se jim tak získat soubor 1267 euthymních pacientů a 1609 zdravých kontrol. I zde pacienti vykázali významně horší výkon ve všech sledovaných doménách kognice oproti kontrolám. Dosahovaný effect size byl

ale střední až nízký. Největší effect size byl zaznamenán pro TMT-B ( $d = 0,63$ ) a nejmenší pro WCST ( $d = 0,26$ ). Skóre pro depresivní příznaky na afektivních škálách souviselo s horšími výkony v kognitivních testech, ale effect size byl jen malý. Skóre pro mánie kognitivní výkon nijak neovlivňovalo. Práce konstatuje, že i po korekci výpočtu pro reziduální afektivní příznaky a vliv psychofarmak zůstává podstatná část kognitivní poruchy nevysvětlena a je tak zřejmým rysem nemoci samotné.

Bora a Pantelis (21) uveřejnili meta-analýzu srovnávající kognitivní výkon bipolárních pacientů po prodělané první epizodě nemoci s pacienty po první epizodě schizofrenie a zdravými kontrolami. Zaměřili se na období let 1990 až 2014. Zhodnotili 15 studií s celkem 533 pacienty a 1417 zdravými kontrolami. Bipolární skupina byla významně horší ve všech doménách kognice s malým až středním effect size ( $d = 0,26 - 0,66$ ). Při hodnocení 14 studií s 605 bipolárními subjekty vůči 822 schizofrenním subjektům bylo zjištěno, že bipolární pacienti významně převyšují schizofrenní v rychlosti zpracování informací ( $d = 0,33$ ), verbální fluenci ( $d = 0,50$ ), verbální paměti ( $d = 0,47$ ), and pracovní paměti ( $d = 0,35$ ). V testech pozornosti a vizuální paměti významně lepších výkonů bipolární skupina vůči schizofrenní nedosáhla. Autoři práci uzavírali se závěrem, že kognitivní deficit po první epizodě bipolární poruchy je obdobně velký jako publikované nálezy u pacientů s chronickým průběhem bipolární poruchy. Meta-analýza také potvrdila domněnku, že kognitivní postižení bipolárních pacientů je zhruba poloviční ve srovnání s deficitem kognice u pacientů se schizofrenií.

Výše uvedená meta-analytická data tak ukazují, že kognice bipolárních pacientů je postižena globálně a je narušena již v úvodu onemocnění. Ve většině prací dosahuje neblahý vliv bipolární poruchy středního effect size na celkový kognitivní výkon v porovnání se zdravými kontrolami. Z jednotlivých domén kognice jsou nejčastěji nalézány poruchy verbální paměti a učení, exekutivních funkcí a pozornosti, u kterých je dosahováno středního až velkého effect size. Nicméně, závažnost postižení nedosahuje hloubky kognitivního deficitu u schizofrenie.

### **1.2.2 Kognitivní postižení jako endofenotyp bipolární poruchy**

Vyšetřování nemocných ve fázi euthymie, v remisi onemocnění, je významné pro rozpoznání neurokognitivních trait markerů nemoci, příznaků, jež patří k jádrovému postižení, které je trvale přítomno v relapsu nemoci a nezlepšuje se ani v období remise. Jádrové kognitivní postižení je pak často pozorováno u duševně zdravých příbuzných bipolárních pacientů. Význam těchto trvalých fenotypových znaků spočívá v možnosti jejich užití pro genetický

výzkum. Zda endofenotypem skutečně může být kognitivní postižení, se zabývalo několik prací.

Již zmíněná meta-analýza Arts et al. (11) zahrnula celkem 14 studií, které současně posuzovaly kognitivní výkon i u příbuzných prvního stupně bipolárních pacientů. Příbuzní ve shodě s pacienty vykazovali horší kognitivní výkon při srovnání se zdravými kontrolami. Hodnoty effect size byly nicméně nižší než při porovnání pacientů s kontrolami. Pro test oddálené verbální paměti byl effect size středně vysoký ( $d = 0,56$ ). Pro testy exekutivních funkcí byly effect size nižší (Stroopův test  $d = 0,49$  a TMT-B  $d = 0,37$ ). Výsledky vyšetření příbuzných prvního stupně jsou cenné i vzhledem k tomu, že u těchto probandů nehrají roli nejčastější zkreslující faktory, mezi něž patří užívání psychofarmak a přítomnost patologických afektivních příznaků.

Další meta-analýza (22) zpracovala 17 studií sledujících kognici bipolárních pacientů a výsledky vyšetření 443 příbuzných prvního stupně ve srovnání se 797 zdravými kontrolami. Nejvíce byla u bipolárních pacientů oproti kontrolám postižena inhibice odpovědi ve Stroopově testu a v tomto případě bylo dosaženo středního effect size ( $d = 0,76$ ). Nízký effect size mělo snížení výkonu v testech exekutivních funkcí TMT-B ( $d = 0,38$ ) a počtu perseverativních chyb ve WCST ( $d = 0,36$ ). Nízký effect size byl také shledán v testu pozornosti, tj. počtu opomenutí v CPT, i v testech verbálního učení a okamžitého vybavení verbální paměti. Při srovnání příbuzných a kontrol měla inhibice odpovědi effect size střední ( $d = 0,51$ ), a protože to byla nejvyšší dosažená hodnota velikosti efektu ve srovnání těchto dvou skupin, stala se tak nejpravděpodobnějším kandidátem pro kognitivní endofenotyp bipolární poruchy.

V oblasti kognitivního postižení příbuzných bylo po uvedení meta-analýz publikováno ještě několik novějších originálních prací, které hodnotily již menší počty pacientů. Quraishi et al. (128) porovnali výkon 38 bipolárních probandů, jejich 49 duševně zdravých příbuzných prvního stupně a 44 kontrol. Podobně jako u pacientů, bylo i u příbuzných nalezeno, ve srovnání s kontrolami, narušení verbálního učení a nejvíce signifikantní byla porucha okamžitého ( $p < 0,001$ ) a oddáleného vybavení ( $p = 0,004$ ) ve verbální paměti.

Glahn et al. (62) vyšetřili 709 příslušníků latinsko-amerických rodin s výskytem bipolární poruchy. Z nich 161 subjektů mělo bipolární poruchu I. typu dle DSM IV (4), 243 bylo zdravých příbuzných prvního stupně a zdravých kontrol bylo 108. Příbuzní opět vykázali podobný profil poruchy poznávacích funkcí jako bipolární subjekty a postiženy byly domény pracovní paměť, rychlost zpracování informací a deklarativní paměť. Ve srovnání se zdravými kontrolami bylo v těchto doménách dosaženo effect size malého až středního (hodnoty 0,39 až 0,76).

Indická práce (86) porovnávala poznávací funkce 30 příbuzných prvního stupně s 30 zdravými kontrolami. Příbuzní skórovali významně hůře v testech exekutivních funkcí a zejména v TOL bylo dosaženo effect size až 1,65. Měli také signifikantně horší verbální učení a paměť v testu RAVLT s dosaženým effect size až 1,17.

Drysdale et al. (43) se zaměřili na skotskou rodinu s rizikovým haplotypem na chromozomu 4p15-16, jehož nosičství zvyšuje riziko onemocnění bipolární nebo depresivní poruchou čtyřicetinásobně. Vyšetřili kognici 15 členů této rodiny, z nichž 4 subjekty měly bipolární poruchu, 4 depresivní poruchu a 7 bylo duševně zdravých. Jejich výkon porovnali s 36 bipolárními pacienty nepříbuznými s touto rodinou a s 33 zdravými dobrovolníky. Příslušníci postižené rodiny s bipolární poruchou se od duševně zdravých příbuzných signifikantně nelišili v žádné z domén kognice. Ve srovnání se zdravými kontrolami měli bipolární příbuzní významně horší verbální učení i paměť v testu CVLT a horší byla i jejich verbální fluence. Tento náleznaznačuje, že kognitivní postižení zmíněných domén může být blízce spojeno s genetickou etiologií bipolární poruchy a mohlo by být považováno za její endofenotyp.

Zde uvedené studie s příbuznými bipolárními pacientů nepřimo či přímo ukazují, že kognitivní postižení, podobně jako bipolární porucha samotná, může mít genetický podklad. V případě, že na chromosomech existují rizikové lokusy spojené se vznikem bipolární poruchy a s ní spojeného deficitu poznávacích funkcí, pak by vyšetřování kognice mohlo být užitečným nástrojem pro genomové studie hledající další rizikové geny pro vznik bipolární poruchy. Dokázalo by totiž zvýšit pravděpodobnost odlišení skutečně rizikových genetických nálezů, které způsobují bipolární poruchu samotnou, od nález méně významných.

### **1.2.3 Kognitivní funkce a psychofarmaka**

Psychofarmaka často vyvolávají nežádoucí sedaci a z ní vycházející psychomotorické zpomalení, poruchu pozornosti, paměti i exekutivních funkcí. Z toho důvodu je psychofarmakoterapie významným činitelem v otázce kognitivního postižení bipolárních pacientů. Přehled nejčastěji užívaných stabilizátorů nálady s posouzením, zda pro jejich užití v dané fázi bipolární poruchy je či není dostatek literárních důkazů, byl v české literatuře publikován například v roce 2011 (103) a je uveden v tabulce (Tab. 1). S ohledem na pacienty v euthymní fázi nemoci jsou nejvíce důležitá ta farmaka, která jsou užívána v profylaxi a jejichž negativní vliv na kognici může k poruše poznávacích funkcí pacientů přispět. Jako první volba v profylaktické léčbě bipolární afektivní poruchy jsou v současné době uznávána farmaka:

lithium, valproát, lamotrigin, olanzapin, quetiapin, aripiprazol a dlouhodobě působící injekční risperidon (170).

**Tab. 1 Nejčastěji užívané thymostabilizéry s uvedením přítomnosti či nepřítomnosti dostatečných důkazů pro léčebnou účinnost v dané fázi bipolární poruchy dle (103).**

Thymostabilizér	Akutní léčba		Profylaxe	
	mánie	deprese	mánie	deprese
<b>Lithium</b>	ano	ne	ano	ano
<b>ANTIKONVULZIVA</b>				
<b>Valproát</b>	ano	ne	ano	ne
<b>Karbamazepin</b>	ano	ne	ne	ne
<b>Lamotrigin</b>	ne	ne	ne	ano
<b>ANTIPSYCHOTIKA</b>				
<b>Olanzapin</b>	ano	ne (ano s fluoxetinem)	ano	ano
<b>Quetiapin</b>	ano	ano	ano	ano
<b>Aripiprazol</b>	ano	ne	ano	ne
<b>Risperidon</b> (dlouhodobě působící injekční)	ne	ne	ano	ne

Legenda: ano - lék má dostatečné důkazy pro užití v uvedené indikaci, ne - lék nemá dostatečné důkazy pro užití v uvedené indikaci.

Literární zdroje nabízí několik meta-analýz věnujících se vlivu stabilizátorů nálady na poznávací funkce bipolárních pacientů. V jedné z nich (22) se ukázalo, že čím vyšší byl podíl antipsychotik v medikaci pacientů, tím vyšší byl pozorován effect size bipolárního onemocnění pro poruchu psychomotorické rychlosti a počet opomenutí v testu pozornosti. Stejně tak i užívání antidepresiv vedlo ke snížení psychomotorické rychlosti i rychlosti zpracování informací (tj. prodloužení doby v TMT-A).

Novější meta-analýza (24) porovnávala vliv medikace na kognici bipolárních pacientů na větších počtech probandů. Lithium užívalo 652 pacientů, 337 pacientů užívalo

antikonvulziva (tj. valproát, karbamazepin či lamotrigin), 209 pacientů antidepresiva a dalších 209 užívalo antipsychotika. Ani lithium, ani antidepresiva neovlivnili žádnou z kognitivních domén. Antikonvulziva měla malý vliv na exekutivní funkce (tzn. výkon ve WCST) a antipsychotika vykazovala nízký vliv na snížení výkonu v paměťovém testu učení, který měří verbální paměť a učení. Pacienti bez medikace oproti pacientům s medikací nicméně vykazovali lepší výkon v paměťovém testu učení ( $d = -0,35$  až  $-0,39$ ). Je však otázkou, zda právě mírný průběh nemoci nevyžadující psychofarmakoterapii není pravým důvodem lepšího kognitivního výkonu než potenciálně negativní vliv farmak na poznávací funkce.

### 1.2.3.1 Lithium

Co se týče samotného lithia, Wingo et al. (163) publikovali v roce 2009 meta-analýzu hodnotící studie zveřejněné v období let 1950 až 2008 a našli celkem 12 prací s pacienty léčenými lithiem napříč různými afektivními poruchami. Do analýzy zahrnuli celkem 539 dospělých subjektů, z nichž 276 užívalo lithium a 263 subjektů bylo kontrolních. Průměrná doba léčby lithiem byla 3,9 (SD 3,5) let průměrná lithémie byla 0,82 mmol/l. V celém souboru trpělo afektivní poruchou 326 subjektů, z čehož bipolární porucha byla přítomna u 238 z nich (tj. 73,0%). Užívání lithia bylo spojeno s malou, ale signifikantní poruchou v oblasti okamžitého verbálního učení a paměti s effect size 0,24 a v oblasti kreativity s effect size 0,33. Okamžité verbální učení a paměť bylo hodnoceno testy: Buschke Selective Reminding Test, 30 Word-Pair Test, Word List Recall a Auditory Verbal Learning Test. Kreativita neboli asociační produktivita byla hodnocena testy: Associational Fluency a Verbal Association. Podskupina pacientů užívajících lithium dlouhodobě, 46,8 (SD 42,7) měsíců, měla významně narušen výkon v testech psychomotoriky, která byla hodnocena testy Finger Tapping Test a Minnesota Rate of Manipulation Test. Žádná významná porucha ve spojitosti s lithiem nebyla nalezena v těchto oblastech kognice: oddálené vybavení verbální paměti, vizuální paměť, pozornost, exekutivní funkce, rychlost zpracování informací. Lithium tedy vykazovalo jen minoritní negativní dopad na poznávací funkce. Po zmíněné meta-analýze bylo publikováno ještě několik novějších původních sdělení hodnotících efekt lithia na kognici euthymních bipolárních pacientů, ale klinicky významný vliv léku nezjistily (12; 94; 125). V některých pracích (75) bylo popsáno, že pacienti, kteří si spontánně stěžují na zpomalené myšlení, mají deficity paměti a rychlosti zpracovávání informací, ale ne vždy to lze přičíst léčbě lithiem. Příčinou subjektivních stesků jsou často reziduální depresivní příznaky (49) a zřejmě také distress následující po četných relapsech nemoci, počátku choroby v raném věku pacienta a při dlouhé



anamnéze nemoci (100).

Ani longitudinální studie hodnotící kognici u pacientů užívajících lithium nezjistily zásadní deficit. Engelsmann, et al. (49) provedli neuropsychologické testování paměti u 18 pacientů a zopakovali je po 6 letech, kdy je rozdělili na dvě skupiny užívající lithium v průměru 12,9 let u jedné skupiny a 5,2 let u druhé. Po dobu sledování nedošlo ke zhoršení kognice ani u jedné ze skupin a navzájem se skupiny v kognitivním výkonu nelišily. Mur et al. (114) hodnotili dvouletý vývoj kognitivních funkcí u skupiny 33 euthymních bipolárních pacientů a stejného počtu zdravých kontrol. Při úvodním vyšetření byla u pacientů nalezena porucha exekutivních funkcí a rychlosti zpracování informací v porovnání s kontrolami, ale po dvou letech nedošlo v bipolární skupině k žádné progresi deficitu.

Navíc, objevují se i sdělení svědčící pro neuroprotektivní funkci lithia (91; 96). Angst et al. (8) se snažili objasnit, zda takový účinek lithium v praxi prokazuje, a tak retrospektivně zhodnotili data 406 pacientů hospitalizovaných v letech 1959 až 1963 v univerzitní psychiatrické nemocnici v Curychu, kteří byli dále ambulantně sledováni v letech 1965 až 1985. Pacienti byli diagnostikováni dle ICD-9 (165) a v celé skupině bylo 220 bipolárních pacientů a 186 pacientů s depresivní poruchou. Podskupina uživatelů lithia zahrnovala 83 pacientů. Průměrná délka užívání lithia byla 7,4 let a průměrná lithémie 0,7 mmol/l. Demenci v průběhu sledovaného období rozvinulo 88 pacientů. Incidence demence souvisela pouze s věkem a nebyla zjištěna žádná spojitost mezi užíváním lithia a jejím rozvojem. Ukázalo se, že lithia a klopazinu příznivě korelovalo s poklesem tíže demence. Nunes et al. (118) porovnávali prevalenci Alzheimerovy nemoci u euthymních bipolárních pacientů starších 60 let. Lithium užívalo 66 pacientů a bez lithioterapie bylo 48 pacientů. Alzheimerova nemoc byla nalezena u 3 subjektů užívajících lithium a 16 subjektů bez lithia, což byl významný rozdíl ( $p < 0,001$ ) naznačující, že lithium by skutečně mohlo inhibovat patogenezi Alzheimerovy choroby. Pokles incidence demence s užíváním lithia dokládá i studie vycházející s dánského národního zdravotního registru (80). V případě amnestické mírné kognitivní poruchy, která je předstupněm demence u Alzheimerovy choroby, bylo ve dvanáctiměsíční randomizované kontrolované studii popsáno příznivé snížení koncentrace fosforylovaného tau proteinu v likvoru a zlepšení kognitivních funkcí (56). Neurotrofické a neuroprotektivní účinky lithia zřejmě úzce souvisí s aktivací mechanismů zahrnujících zvýšenou expresi proteinu BDNF a cytoprotektivního proteinu Bcl-2 a dále inhibici proteinkinázy C i GSK-3 (127).

### **1.2.3.2 Antikonvulziva**

Starší antikonvulziva (tj. karbamazepin, valproát) potencují GABA transmissi v CNS a vzestup inhibiční neurotransmise vede k sedaci spojené se zpomalením psychomotorického tempa, a narušením paměti i pozornosti (61; 81). V klinických studiích byl valproát i karbamazepin skutečně s takovým kognitivním deficitem spojen (42; 108). Jiné práce ale souvislost kognitivního deficitu s karbamazepinem či valproátem nenalezly (12). Lamotrigin, coby novější antikonvulzivum, má dopad na kognici příznivější. Respektive, nevyvolává zhoršení poznávacích funkcí ani ve studiích se zdravými dobrovolníky (2). Daban et al. (34) neuropsychologicky vyšetřili 15 pacientů s bipolární poruchou užívajících lamotrigin vůči 18 pacientům užívajícím starší antikonvulziva (karbamazepin nebo valproát). Pacienti s lamotriginem měli významně lepší výkon ve verbální fluenci. Objevují se studie hovořící pro zlepšení pracovní paměti a verbální paměti vlivem lamotriginu (122) a studie se subjektivním zlepšením kognice po léčbě lamotriginem (78), ale nejedná se o práce, kde by euthymie byla hodnocena a vliv akutní dekompenzace bipolární poruchy tak nelze vyloučit.

### 1.2.3.3 Antipsychotika

Antipsychotika typická i atypická mají vedlejší sedativní účinek a zpomalují psychomotorickou rychlost, rychlost zpracování informací a narušují pozornost, což ukazují studie na zdravých dobrovolnících (131; 140). Univerzální indikaci pro léčbu bipolární poruchy má quetiapin. Recentní studie (130) u euthymních bipolárních pacientů léčených quetiapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo poukázala na zhoršení verbální paměti, verbální fluence a pozornosti, ale na druhou stranu došlo ke zlepšení v testu exekutivních funkcí TOL. Torrent et al. (153) porovnávali kognitivní funkce u euthymních bipolárních pacientů užívajících quetiapin, olanzapin a risperidon. Uživatelé quetiapinu měli významně lepší výkon ( $p < 0,05$ ) v oblasti verbálního učení a paměti ve srovnání s uživateli ostatních antipsychotik. I v další studii (84) se ukázal příznivější kognitivní profil quetiapinu, když byli srovnány výkony pacientů léčených stabilizérem v kombinaci s quetiapinem a druhé skupiny léčené stabilizérem v kombinaci s risperidonem. Pacienti léčení kombinací s risperidonem měli signifikantně ( $p < 0,05$ ) horší pracovní paměť, kognitivní flexibilitu i verbální učení. Ale, jak již bylo popsáno výše, u posuzování vlivu antipsychotik na kognici, zejména v naturalistických studiích, je vždy nutno zohlednit tíži původních symptomů, které k indikaci léku vedly. Hodnocení kognice totiž může být zkresleno nepříznivým průběhem základní nemoci samotné a deficit poznávacích funkcí tak nemusí být vyvolán pouze farmakoterapií.

#### 1.2.4 Další prediktory kognitivního postižení

Některé práce se věnují souvislosti kognitivního deficitu euthymních bipolárních pacientů s demografickými a průběhovými proměnnými. Již citovaná meta-analýza (22) popisuje, že průměrný věk pacientů je nepřímo úměrný počtu opomenutí v CPT, což značí poruchu pozornosti. Časnější věk onemocnění bipolární poruchou je pak spojen s vyšším effect size pro verbální učení a rychlost zpracování informací vyjádřenou časem k dokončení TMT-A. Další práce (24) zjistila, že počet manických epizod v anamnéze pacientů s malým effect size ovlivňuje výkon v paměťovém testu učení i TMT-A. I celkový počet afektivních epizod ovlivňoval výkon v TMT-A. Počet depresivních epizod nijak kognici neovlivnil, ale počet hospitalizací pro depresivní epizody výkon v TMT-A ovlivnil. To, že kognici ovlivňuje celkový počet afektivních epizod bipolární poruchy, ilustruje i další práce (101), který srovnávala výkony v testech poznávacích funkcí u 40 euthymních bipolárních pacientů a 30 zdravých kontrol. Bipolární pacienti měli horší výsledky v testech paměti a exekutivních funkcí i přesto, že výpočet byl korigován pro věk a premorbidní IQ. Z analýzy dat vyplynulo, že porucha verbální paměti a je spojena s delším trváním nemoci, vyšším počtem manických epizod a anamnézou psychotických příznaků. Závažnější rekurence afektivních fází tedy zřejmě kognici u pacientů zhoršuje.

Většina studií se zbývala kognitivním deficitem u bipolární poruchy I. typu dle MKN-I. Jedna z prací (40) zjišťovala rozdíl poznávacích funkcí mezi pacienty s bipolárními poruchami I. a II. typu (4). Neuropsychologickou baterií vyšetřili 65 pacientů s BP I a 38 pacientů s BP II. Všichni nemocní byli nejméně jeden měsíc v euthymní fázi. Kontrolní skupinu tvořilo 62 zdravých dobrovolníků srovnatelných pohlavím, vzděláním a věkem. Skupiny pacientů se ve výsledcích kognitivního testového vyšetření navzájem nelišily. BP I pacienti se od zdravých kontrol lišili nižším psychomotorickým tempem a sníženými výkony v testech pracovní paměti, ve verbálním učení, oddáleném vybavení verbální paměti a v testech exekutivních funkcí. Pacienti BP II se od zdravých kontrol lišili ve stejných kognitivních doménách a navíc ve vizuálně konstrukční praxi. V obou skupinách nemocných souviselo psychomotorické tempo s věkem, kdy nemocní ve vyšším věku měli horší výkon. U BP II pacientů zhoršoval výkon v testech psychomotorického tempa i počet předchozích epizod nemoci. Meta-analýza z roku 2010 (23) shledala menší narušení verbální paměti a sémantické fluence u pacientů s BP II oproti pacientům s BP I. Jinak ale BP I i BP II pacienti vykazovali srovnatelný zhoršený výkon ve všech dalších doménách kognice ve srovnání se zdravými kontrolami.

### 1.2.5 Vývoj kognitivního postižení v čase

Dosud nepanuje však shoda v tom, zda kognitivní deficit má progredientní charakter podobně, jako je tomu v případě schizofrenie. Robinson a Ferrier (136) ve své přehledové práci zmiňují negativní dopad celkového počtu manických epizod na verbální paměť. Obdobná závislost byla popsána i v další práci (24), která dává do souvislosti zhoršení kognice s celkovým počtem manických epizod i počtem hospitalizací pro depresivní epizody. Dalším faktem podporujícím progresivní povahu deficitu kognice je skutečnost, že pacienti s bipolární poruchou mají větší riziko rozvoje demence ve srovnání se zbytkem populace. To demonstruje práce vycházející z dánského národního zdravotního registru (79). Tchajwanská studie (166) zahrnující více než devět tisíc bipolárních pacientů vycházela z registru zdravotního pojištění a přisuzuje bipolární poruše zhruba čtyřnásobně větší podíl pravděpodobnosti rozvoje demence v porovnání s jinými nemocemi, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze, chronické obstrukční plicní onemocnění atd.

Údaje o progresivitě deficitu poznávacích funkcí pochází z průřezových studií. Recentní meta-analýza (141), která shrnuje výsledky longitudinálních studií kognice, však v průběhu průměrné doby sledování 4,62 let významnou poruchu poznávacích funkcí neshledává. Torres et al. (155) popisují, že ačkoli bipolární pacienti podávali ve srovnání se zdravými kontrolami horší výkon, v jednoletém sledování vykázali zlepšení exekutivních funkcí. Aktuální souhrnná práce (146) deklaruje dosud nedostatečnou evidenci pro konstatování progresivní či stabilní povahy kognitivního deficitu u bipolární poruchy s tím, že vyšší riziko demence je pravděpodobně spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou bipolární populace na kardiometabolická onemocnění. Tato onemocnění pak mohou vést k vyšší incidenci demence hlavně mechanismem rozvoje aterosklerózy.

### 1.2.6 Vztah kognitivní poruchy a funkčních schopností

Pozornost autorů je stále častěji zaměřována na oblast každodenního fungování bipolárních pacientů a na to, jak je jejich funkčnost ovlivněna poruchou kognice. Depp et al. (38) v meta-analýze z roku 2012 hodnotili 22 původních prací z let 1990 až 2010 s 1344 pacienty, kteří byli vyšetřeni jednak bateriemi neuropsychologických testů a jednak škálami funkčních schopností (např. GAF, FAST). Autoři našli významnou korelaci mezi kognitivní výkonností a každodenním fungováním u pacientů. Effect size pro vliv sledovaných domén kognice na

funkční schopnosti byl střední až malý. Tse et al. (157) v meta-analýze z roku 2014 zahrnuli do hodnocení celkem 22 studií z let 2000 až 2011 s 6301 probandy. Zjistili, že pacienti s dobrou výkonností v zaměstnání mají lepší výkony v testech kognitivních funkcí a mají mírnější průběhové charakteristiky nemoci (tzn. méně psychiatrických hospitalizací, depresivních příznaků a projevují i menší závažnost osobnostní psychopatologie). Významná multicentrická studie (152) porovnávala efektivitu nově vytvořeného terapeutického programu remediace kognitivních funkcí s běžnou psychoedukací a pouhou psychofarmakoterapií. Zjistili velmi významné zlepšení funkčnosti pacientů v programu remediace oproti pouhé farmakoterapii. Zlepšení ve funkčnosti ve vztahu k zaměstnání mělo dokonce za následek, že 5,4% nemocných si po absolvování programu našlo zaměstnání. Pacienti v remediační skupině vykázali významné zlepšení verbální paměti oproti počátku programu, ale srovnání s ostatními skupinami při ukončení sledování statisticky významné nebylo.

### **1.3 Neurobiologie, změny imunity a kardiometabolická rizika u bipolární poruchy**

Původně byla etiologie metabolického syndromu u bipolární afektivní poruchy spatřována hlavně v behaviorálních faktorech (snížený pohyb, zvýšený kalorický příjem stravou) a nežádoucích účincích psychofarmak. Narůstají však poznatky (145), které postupně odhalují buněčný a molekulární podklad metabolické poruchy u bipolárního onemocnění. Byly nalezeny známky poškození astrocytů, gliových buněk dodávajících energetický substrát neuronům, v post-mortem studiích (65). U žijících pacientů pak byly zjištěny zvýšené hladiny astrocyty produkovaného proteinu S100B v manických a depresivních fázích (142). Jedná se o protein považovaný za marker integrity astrocytů a jeho vyšší hladina poukazuje na jejich poškození a dysfunkci. Pokud jsou astrocyty dysfunkční a nezajistí dostatečný přísun energie mozku při jeho zvýšené spotřebě (např. při akutní fázi bipolární poruchy), tím více vystoupí do popředí aktivace H-H-N, která vede ke zvýšenému příjmu potravy a hyperglykémii. Jsou shledávány i dysfunkce a změny počtu mitochondrií, které zajišťují energetický substrát pro neurony (6). Těsnou souvislost mitochondriální dysfunkce s bipolárním onemocněním dokládá i léčebný efekt lithia a valproátu na její částečnou úpravu (158).

Mansur et al. (98) se pokusili vysvětlit zvýšený výskyt neurobiologických změn a kardiometabolických rizik u bipolární poruchy pomocí teorie Selfish brain Achima Peterse, která byla publikována v roce 2004 (124). Teorie o tzv. sobeckém mozku vychází z předpokladu, že mozek, ač představuje jen 2% tělesné hmoty, spotřebuje celých 25% dosažitelné glukózy v těle a přitom nemá dostatečnou schopnost energii uchovávat. Jelikož ale

musí řídit metabolismus celého těla, musí také upřednostnit svou energetickou potřebu před ostatními orgány a třeba i na jejich úkor. To dosvědčují nálezy (123) u pacientů v těžké malnutrici, kdy hmotnost jejich orgánů (plíce, srdce, ledviny) poklesla až o 40%, ale hmotnost mozku se nesnížila. Energetický přísun pro neurony je podmíněn koncentrací ATP. Pokles koncentrace ATP v mozku vede k otevření ATP-dependentních draslíkových kanálů, depolarizaci membrán neuronů a zvýšenému uvolňování excitačního glutamátu. Ten jednak stimuluje vychytávání glukózy prostřednictvím astrocytů a současně se váže na receptory v limbickém systému, čímž aktivuje H-H-N, projeví se pocit hladu a zvýší se příjem potravy. Uvolněný kortizol pak inhibicí efektu inzulínu brání spotřebě glukózy v periférii a naopak zvyšuje její dostupnost a transport do mozku, který není inzulín dependentní. Dlouhodobé požadavky mozku na energetický přísun při jeho zátěži epizodou bipolární poruchy vedou nicméně k dlouhodobému přetížení periférie a posléze dojde k rozvoji tělesné nemoci (inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, obezita).

U bipolárních pacientů je v depresivních i manických fázích dokumentována snížená hladina neurotrofinu BDNF. Je to protein, který je klíčovým mediátorem pro arborizaci dendritů, růst axonů a plasticitu synapsí. Genová exprese BDNF v hypotalamu může být redukována snížením příjmu potravy a naopak zvýšena příjmem glukózy. Studie na myším modelu prokázala spojitost hyperfagie a obezity právě díky snížené expresi BDNF (98).

Chronická aktivace osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny je častým a opakovaným nálezem u bipolárních pacientů. Její příspěvek k metabolické poruše spočívá v tom, že zvýšená hladina kortizolu snižuje inzulínem stimulovaný transport glukózy například do kosterních svalů díky inhibici přesunu glukózového transportéru na buněčnou membránu a tím vede k hyperglykémii. Zvýšená vazba kortizolu ve viscerální oblasti stimuluje asimilaci triacylglycerolů do tukové tkáně, čímž vede k rozvoji obezity. Chronická aktivace osy H-H-N s vysokými hladinami kortizolu je nalézána jak v depresivních, tak i v manických epizodách (26). U nemocných s bipolární poruchou jsou zaznamenávány i další znaky narušení osy H-H-N. To se projevuje například non supresí v dexamethazonovém testu u více než 50% jedinců (138) či abnormní odpovědí osy na jiné tělesné nebo psychologické podněty. Narušen bývá i chronobiologický rytmus koncentrace kortizolu (149). Aktivace H-H-N začíná v hypotalamu, kde je uvolňován CRH, jehož produkce je následována zvýšením sekrece ACTH v hypofýze a kortizolu v nadledvinách. Studie na myším modelu prokázala vliv zvýšených hladin CRH v krevním oběhu na zvýšení příjmu potravy, nárůst hmotnosti a rozvoj inzulínové rezistence (29).

Z výše popsaných mechanismů vyplývá spojitost chronické aktivace H-H-N s obezitou. Hustota kortizol – glukokortikoidních receptorů je vyšší ve viscerálním tuku než v jiných

tukových tkáních. Vazba kortizolu ve viscerální oblasti stimuluje asimilaci triacylglycerolů do tukové tkáně (173). Reakce je umožněna intracelulárním enzymem 11 $\beta$ -HSD 1, který se přednostně vyskytuje ve viscerálním tuku. Jeho aktivita je u obézních jedinců zvýšena (58). Jeden z běžně se vyskytujících polymorfismů 11 $\beta$ -HSD 1, rs11119328, je spojen s vyšším rizikem rozvoje deprese (37). Zvýšená hladina kortizolu má vliv na enzym glykogensyntázu, což vede k inzulinové rezistenci ve svalové tkáni (74). Dysregulace osy H-H-N se tak může podílet na vzniku několika příznaků metabolického syndromu včetně inzulinové rezistence, abdominální obezity a dyslipidémie.

### 1.3.1 Imunologické změny u bipolární poruchy

Bipolární afektivní porucha může být považována za multisystémové onemocnění, protože se projevuje nejen poruchou nálady, kognice, funkčních schopností a metabolickými komplikacemi, ale i alterací v zánětlivé odpovědi organismu. Je spojována s vyšší incidencí autoimunitních onemocnění. Jedna z prací (44) popisuje spojitost anamnézy autoimunitní hepatitidy, Crohnovy nemoci a Guillain-Barrého syndromu se zvýšeným rizikem bipolární poruchy. Další práce popisují až šestinásobné zvýšení incidence systémového lupus erythematosus (13) a více než dvacetinásobné zvýšení prevalence roztroušené sklerózy (45) ve srovnání se zbytkem populace. U bipolárních pacientů je také pozorován zvýšený výskyt autoimunitní thyreoiditidy (87) i zvýšené hladiny protilátek anti-TPO (87), kterou nelze vysvětlit expozicí lithiem, jež je jinak s vyvoláváním thyreopatií běžně spojováno (14). Podobné nálezy zvýšených titrů protilátek jsou nalézány také u dětí bipolárních pacientů (73), což můžeme řadit k dalším důkazům genetického podkladu bipolární poruchy.

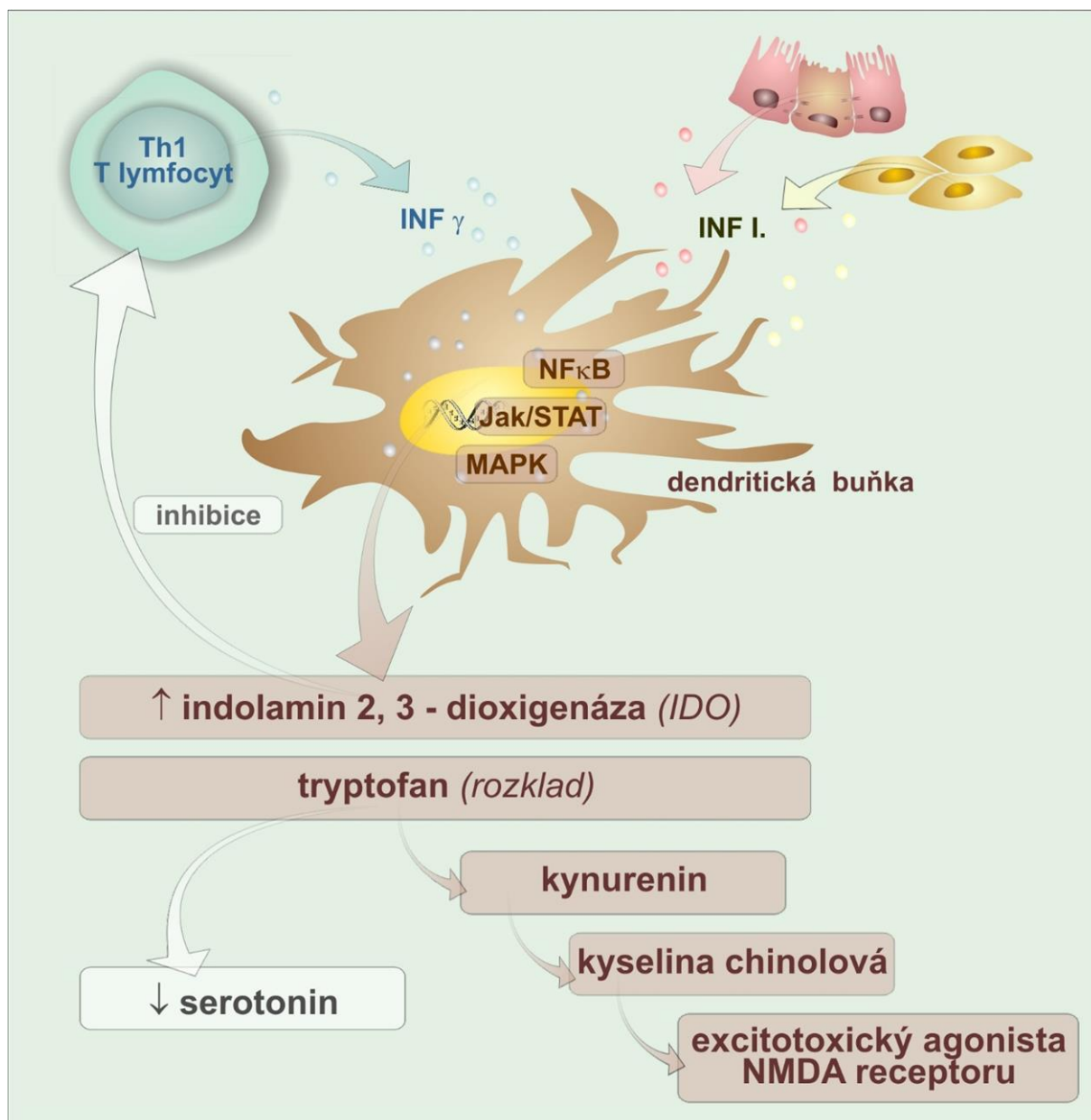
Na buněčné úrovni jsou poruchy imunity vyjádřeny například poklesem počtu neutrofilů v depresivní fázi bipolární poruchy (35) nebo redukcí celkového počtu lymfocytů v manické fázi (1). Metodou průtokové cytometrie je možné kvantifikovat buňky imunitního systému pomocí jejich CD znaků. Do Prado et al. (41) touto metodou vyšetřili 27 žen s bipolární poruchou typu I dle DSM-IV (4) a 24 zdravých dobrovolnic stejného věku. Zjistili, že ve srovnání s kontrolami je v bipolární skupině přítomno snížené množství regulačních T-lymfocytů CD4+CD25+FOXP3+ ( $p < 0,01$ ), které suprimují proliferaci dalších subsetů T lymfocytů a inhibují rozvoj autoimunitních nemocí. Současně také našli zvýšenou produkci cytokinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, INF  $\gamma$  a TNF  $\alpha$ . Jejich data tak svědčila pro vícečetnou poruchu imunity přítomnou u bipolárního onemocnění.

Zvýšená prevalence kardiometabolických rizik (tzn. inzulinové rezistence,

hyperglykémie, dyslipidémie, obezity a arteriální hypertenze) u bipolární poruchy je zčásti přičítána chronickému mírnému zánětu, jehož mediátory jsou cytokiny a jejich podskupina adipokiny (např. leptin, adiponektin), které jsou produkovány převážně v tukové tkáni (15; 18; 145). Leptin účinkuje v hypotalamu, což následně spustí pocit sytosti, omezení příjmu potravy a redukci tělesného tuku. Jeho efekt je ale inhibován glukokortikoidy, které, pokud jsou chronicky zvýšeny, mohou vyvolat leptinovou resistenci a rozvoj obezity, jak bylo pozorováno na subhumánním modelu (173). U bipolární poruchy jsou zvýšené hladiny leptinu nalézány (15; 156). Zvýšenou hladinu leptinu lze nalézt rovněž u pacientů s anamnézou deprese. Tento nález podle některých autorů predikuje další depresivní fáze v období nadcházejících pěti let (121). Adiponektin stimuluje tvorbu dalších protizánětlivých cytokinů, jako jsou IL-10 a antagonistu receptoru pro IL-1, prostřednictvím monocytů, makrofágů a dendritických buněk (164). Je syntetizován pouze v adipocytech. Jeho snížená hladina u obézních jedinců je vysvětlována dysfunkcí adipocytů při obezitě (145). Jeho podávání obézním zvířatům redukuje původní hyperglykémii a koncentraci volných mastných kyselin v oběhu současně se zlepšením senzitivity k inzulinu (17). Nálezy zvýšených hladin adiponektinu u bipolárních pacientů s obezitou či nadváhou mohou být chápány jako mechanismus kompenzující chronický mírný zánět (15; 47). Přímý vliv cytokinů na rozvoj afektivních (depresivních) příznaků dobře demonstruje léčba INF  $\alpha$ , zánětlivým cytokinem, který u mnoha nemocných vyvolává příznaky deprese (129). Tyto nežádoucí příznaky jsou redukovány předchozím podáním antidepresiva (paroxetinu), což bylo popsáno u pacientů s maligním melanomem a virovou hepatitidou typu C (115). Podobně i podání endotoxinu (například vakcína proti Salmonela typhi) je stimulatorem produkce prozánětlivých cytokinů TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6 a vyvolává depresivní příznaky (134).

Při depresi a podobně i během mánie jsou zvýšeny koncentrace IL-6 a C-reaktivního proteinu. Tato změna predikuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (135). V meta-analýze studií, do kterých bylo celkem zařazeno 160 309 osob, byl potvrzen vztah zvýšených hladin CRP a vaskulární morbidity a mortality (48). Fyziologicky lze spojitost mezi IL-6 a CRP vysvětlit zvýšeným vylučováním IL-6 z tukové tkáně a jeho stimulačním vlivem na uvolňování CRP v jaterní tkáni. IL-6 rovněž stimuluje CRH a tím stimuluje osu H-H-N. V poslední době byl studován vztah prozánětlivého cytokinu INF  $\gamma$  k depresi. Interferon- $\gamma$  indukuje enzym IDO, který konvertuje tryptofan na kynurenin (Obr. 1). To vede k redukcí hladiny tryptofanu jako prekurzoru serotoninu. Následkem vynucené konverze je nedostatek serotoninu.





**Obr. 1 Konverze tryptofanu na kynurenin indukci enzymu indolamin 2,3-dioxygenázy interferonem- $\gamma$ .** Jak/STAT: Signální dráha, která je stimulována receptory pro cytokiny. Jejím působením jsou aktivovány transkripční faktory STAT, které po translokaci do jádra stimulují přepis řady genů. Obrázek použit s laskavým souhlasem prof. RNDr. Jana Krejska, CSc., Ústav klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové.

### 1.3.2 Výskyt kardiometabolických rizikových faktorů u bipolární poruchy

Data ze skandinávských národních registrů ukazují, že se bipolární pacienti dožívají kratší délky života než zbytek populace. Kratší očekávanou délku života však nelze přičíst pouze

suicidiím. Nejčastějšími příčinami úmrtí pacientů s bipolární poruchou jsou kardiovaskulární nemoci a nádorová onemocnění. Jsou to stejné příčiny jako v populaci duševně zdravých (89). U bipolární afektivní poruchy je celková mortalita dvojnásobná při porovnání s duševně zdravými. Mortalita na diabetes mellitus je v této populaci až 3,5 násobná a na cévní mozkovou příhodu 2,5 násobná ve srovnání se zbytkem populace. Pro tuto skupinu pacientů je typický, podobně jako tomu je například u schizofrenní populace, nedostatečný záchyt kardiometabolických chorob za dobu života. Ačkoli tito pacienti mají po dobu svého života dvojnásobně více kontaktů se zdravotními službami než duševně zdraví, zvýšená prevalence kardiovaskulárních chorob u nich pozorována není. Příčinou toho je nedostatečná diagnostika jejich tělesných nemocí, které jsou posléze zjišťovány jako příčina úmrtí (25). Avšak u pacientů, kde je takové onemocnění včasné zjištěno a léčeno, příznivě klesá mortalita až na úroveň duševně zdravých (31).

Příčiny zvýšeného výskytu kardiometabolických rizikových faktorů jsou multifaktoriální. Vedlejší účinky psychofarmak zvyšují riziko kardiometabolických onemocnění, ale vysazení léků není řešením, protože tím dochází k nárůstu mortality celkové a suicidální mortalita stoupá až na dvojnásobek (32). Někdy je možné volit záměnu za metabolicky šetrnější farmaka, nicméně může dojít k léčebné non-responsi, snížení compliance či výskytu jiných vedlejších účinků (147). Další příčinou zvýšené morbiditě oběhových chorob je kouření. U bipolární poruchy je kouření třikrát častější než u psychicky zdravých a zvyšuje mortalitu těchto pacientů až 3,5 násobně (71; 148). Sedavý životní styl s nízkým výdejem energie a zejména celková denní doba sezení jsou významným prediktorem rozvoje metabolického syndromu. Belgická práce (161) poukazuje na 8,5 hodiny sezení nejčastěji před obrazovkou televize u schizofrenních pacientů oproti 6,2 hodinám u zdravých kontrol. Popisuje se, že hyperaktivace osy H-H-N je spojena se zvýšenou chutí a posléze také konzumací sladkých, tučných a energeticky bohatých potravin, čehož následkem je obezita (59).

Obezita je u pacientů s bipolární poruchou, podobně jako plně vyjádřený metabolický syndrom (133), dvakrát častější než u jedinců bez duševního onemocnění (63; 106). I její původ je multifaktoriální. Nejčastěji uváděným a nejvýznamnějším původcem obezity je psychofarmakoterapie zejména atypickými antipsychotiky (20). Nadváha i obezita jsou spojeny s bipolární poruchou ve vyšší míře než u jiných duševních onemocnění i u dosud psychofarmaky neléčených pacientů (95). Rozvoj a přetrvávání obezity při léčbě bipolární poruchy způsobuje non-adherenci k léčbě (51) a je spojeno s častějšími relapsy depresivních fází i častějšími suicidálními pokusy (52; 53). Dalšími příčinami obezity jsou již zmíněný nadměrný příjem karbohydrátů, omezená fyzická aktivita a také už popsané neuroendokrinní

abnormality (36). Pozitivními prediktory obezity jsou dále starší věk, anamnéza hospitalizace pro depresivní fázi a protražované depresivní epizody. Bylo ale opakovaně potvrzeno, že abúzus psychotropních látek je naopak významným negativním prediktorem obezity (63; 107).

Několik studií označuje bipolární poruchu za jeden z rizikových faktorů rozvoje diabetes mellitus (139; 149). Narušená glukózová tolerance a inzulinová rezistence je nalézána u nemocných s bipolární poruchou častěji než v obecné populaci. Patofyziologické spojení bipolární poruchy a diabetes mellitus dosud není vysvětleno. Teoreticky je zvažováno spolupůsobení genů pro tyrosin hydroxylázu – inzulin a inzulinový růstový faktor II na krátkém raménku chromozomu 11 u obou chorob (109). Rasgon et al. (132) vyšetřili 103 žen s bipolární poruchou a porovnali je s 36 duševně zdravými ženami stejného věku. Rodinná anamnéza onemocnění diabetes mellitus 2. typu byla u bipolárních subjektů spojena s horším profilem kardiometabolických ukazatelů (lačná inzulinémie a glykémie, HOMA-IR, BMI a obvod pasu) než tomu bylo u duševně zdravých protějšků se stejnou anamnézou.

Odhady prevalence jednotlivých kardiometabolických rizikových faktorů u bipolární poruchy ve srovnání s duševně zdravými byl ilustrativně uveden v americké práci z roku 2007 (28) společně s údaji pro schizofrenní populaci (Tab. 2).

**Tab. 2 Odhadovaná prevalence % (relativní riziko v porovnání se duševně zdravou populací) kardiometabolických rizikových faktorů u schizofrenie a bipolární afektivní poruchy dle (28).**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Schizofrenie</b>	<b>Bipolární porucha</b>
<b>Obezita</b>	45-55 (1,5-2)	21-49 (1-2)
<b>Kuřáctví</b>	50-80 (2-3)	54-68 (2-3)
<b>Diabetes mellitus</b>	10-15 (2)	8-17 (1,5-2)
<b>Arteriální hypertenze</b>	19-58 (2-3)	35-61 (2-3)
<b>Dyslipidémie</b>	25-69 ( $\leq 5$ )	23-38 ( $\leq 3$ )
<b>Metabolický syndrom</b>	37-63 (2-3)	30-49 (1,5-2)

## 1.4 Dosavadní poznatky o vlivu metabolických parametrů na kognici

### 1.4.1 Arteriální hypertenze a kognitivní funkce

Na spojení arteriální hypertenze a kognitivní dysfunkce se zaměřili Kilander et al. (82), kteří v longitudinálním dvacetiletém sledování vyšetřili 999 mužů ze švédského města Uppsala. Subjektům vyšetřovali krevní tlak, glykémii, inzulinémii a kognitivní funkce stanovovali s pomocí testů TMT-A, TMT-B a MMSE. Zjistili, že diastolický tlak ve věku 50 let negativně koreluje se výkonem v testech poznávacích funkcí o 20 let později. A tak muži, kteří měli v úvodu sledování nejnižší diastolický tlak,  $\leq 70$  mmHg, ve věku 70 let dosahovali nejlepšího výsledku v testech kognice. Podobně i vysoká inzulinémie v úvodním vyšetření vedla k nízkému kognitivnímu výkonu. Ve věku 70 let byla vysoká hodnota srdečního pulsu spojena se snížením poznávacích funkcí a neléčení pacienti s hypertenzí měli horší kognitivní skóre než pacienti s hypertenzí léčenou. Muži s diabetes mellitus diagnostikovaným pomocí OGTT měli opět horší kognitivní výkon než muži bez diabetu. Autoři tak shrnují, že hypertenze a porucha glukózového metabolismu ve středním věku predikují kognitivní poruchu v pozdním věku. Elias et al. (46) v průběžných výsledcích z Framinghamské studie ověřovali hypotézu souvislosti kognitivních funkcí s krevním tlakem na 1702 subjektech ve věku 55 ž 88 let. I po odstranění vlivu věku, vzdělání, kuřáctví, užívání alkoholu a pohlaví na statistickou analýzu byla přítomna negativní korelace hodnot krevního tlaku a výkonu v testech paměti a pozornosti.

Gifford et al. (60) v meta-analýze z roku 2013 shrnují data z celkem 12 studií s 4076 participanty věku 43 až 91 let. Analýza korigovala výpočet s cílem vyloučit vliv věku a vzdělání. Zjistili negativní korelaci mezi krevním tlakem a globálním kognitivním výkonem ( $n = 2\ 866$ ;  $r = -0,07$ ;  $p < 0,001$ ). Dalším zjištěním byla negativní korelace mezi krevním tlakem a epizodickou pamětí ( $n = 3331$ ;  $r = -0,18$ ;  $p < 0,001$ ). S malou významností, spíše trendem, pozitivně koreloval krevní tlak s pozorností ( $n = 1706$ ;  $r = 0,09$ ;  $p = 0,02$ ). Nebyly nalezeny významné korelace mezi krevním tlakem a exekutivními funkcemi ( $n = 3232$ ;  $r = -0,08$ ,  $p = 0,21$ ) či rychlostí zpracování informací ( $n = 2664$ ;  $r = -0,03$ ;  $p = 0,02$ ). Hodnoty diastolického krevního tlaku negativně korelovaly s výkonem v testech epizodické paměti silněji ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ) než hodnoty systolického tlaku ( $r = -0,09$ ;  $p < 0,001$ ). Autoři komentují výsledky analýzy s tím, že vyšší hodnoty krevního tlaku jsou spojeny s nižší kognitivní výkonností i přesto, že hodnocené subjekty netrpěly příznaky demence ani neměly anamnézu prodělané cévní mozkové příhody.

Recentní práce (113) podává zprávu o analýze historie arteriální hypertenze ve středním

věku ve vztahu k poznávacím funkcím, přítomnosti hypertenze a strukturálním abnormitám mozku v pozdním věku. Jedná se o islandskou studii AGES-Reykjavik, ve které bylo 4057 účastníků vyšetřeno ve věku  $50 \pm 6$  s provedením komplexního kardiovaskulárního screeningu, testováním kognitivních funkcí baterií testů a realizací MR mozku. Stejně subjekty byly následně vyšetřeny ve věku  $76 \pm 5$  let. Účastníci s anamnézou arteriální hypertenze ve střední věku měli oproti subjektům bez této anamnézy mozek významněji zasažen lézemi bílé hmoty, infarkty a mnohočetným mikroskopickým krvácením. Měli také horší výkon v testech exekutivních funkcí. Výsledky nebyly závislé na věku ani pohlaví a u subjektů nebyla přítomna demence.

Autoři studií zabývajících se spojitostí hypertenze a kognice ve většině prací souhlasně doporučují screening arteriální hypertenze a její včasnou léčbu již ve středním věku, protože výsledek v podobě vaskulárního poškození mozku a z něho vyplývající kognitivní porucha jsou zřejmé.

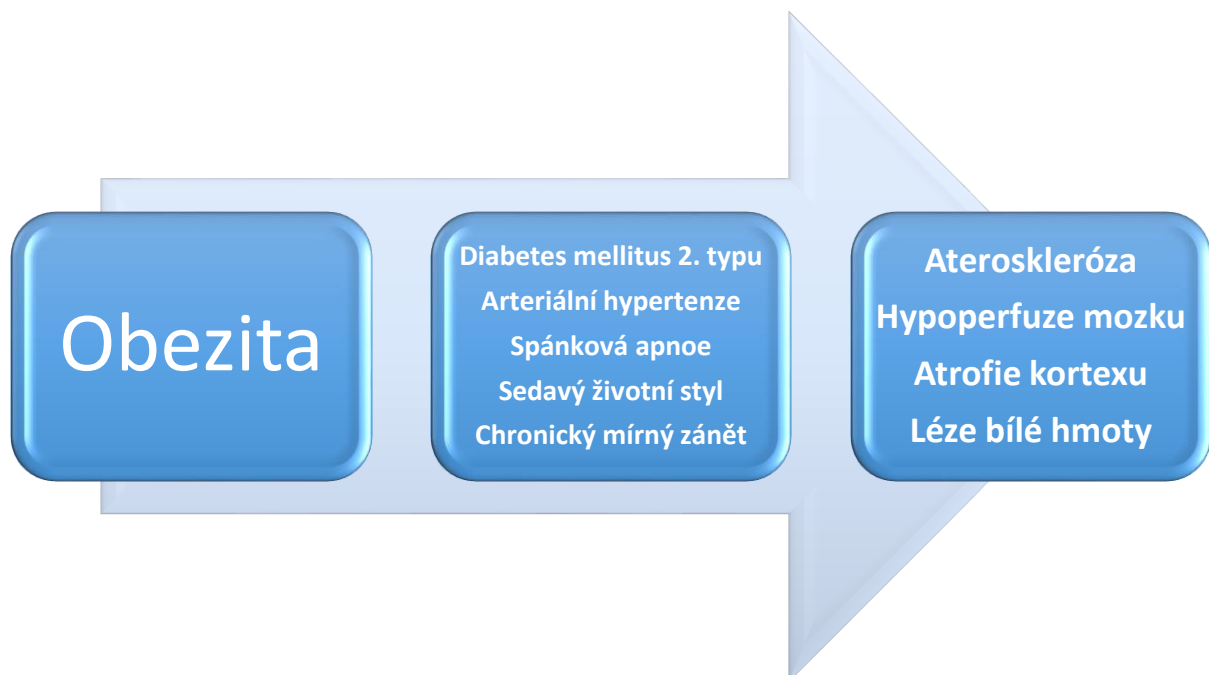
#### **1.4.2 Obezita a kognitivní funkce**

Ačkoli je spojitost obezity a bipolární afektivní poruchy nejspíše multifaktoriální, zvýšený výskyt obezity může mít také neurobiologický podklad, a to v narušeném systému odměny zprostředkovaném dopaminergní neurotransmisí. Signály odměny jsou projikovány dopaminergními neurony z ventrální tegmentální arey do některých částí limbického systému jako jsou amygdala či hippocampus. U bipolárních pacientů je konektivita mezi těmito oblastmi mozku narušena. Z toho důvodu je k dosažení pozitivního prožitku nutná více intenzivní a delší stimulace subjektivně příjemnými stimuly, mezi něž patří jídlo. Dlouhodobě zvýšený přísun potravy pak často vede k obezitě (92).

U dospělých subjektů s obezitou, tj.  $BMI \geq 30$ , je nalézána porucha psychomotorické rychlosti (50) a rychlosti zpracování informací (10; 30). Obézní pacienti také vykazují horší skóre v testech pozornosti (55; 77) ve srovnání s kontrolami srovnatelného věku a vzdělání, ale s normální tělesnou hmotností. Nejedná se ovšem o konzistentní nález. Jiné práce (10; 64) takový deficit nenacházejí. V porovnání se subjekty s normální váhou nebývají u obézních jedinců nalézány poruchy pracovní paměti (10; 64). Deficit byl nalezen při vyšetření vizuokonstrukčních schopností pomocí testu RCF (110) ve srovnání obézních subjektů s kontrolami srovnatelnými věkem a vzděláním (19; 93). U dvou prací lze nalézt hodnocení vizuální paměti obézních jedinců pomocí RCF. U jedné z nich nebyl nalezen žádný rozdíl mezi subjekty s obezitou, nadváhou a normální hmotností (64). U druhé práce pak byla data obézních

probandů porovnána s normativními hodnotami pro RCF a byla zjištěna porucha oddálené vizuální paměti (19). Některé studie hodnotily výkon v testech verbální paměti a učení ve vztahu k obezitě. Signifikantní poruchu ve verbálním učení a oddálené verbální paměti v porovnání obézních participantů se subjekty s normální hmotností srovnatelných věkem popisují dvě práce (30; 67). Další studie ale takový náleznereplikují (19; 64). Nepanuje shoda ani v nálezech exekutivní dysfunkce u bipolárních pacientů. Mírná většina prací popisuje takový deficit pomocí testování WCST (19; 54; 93). Jiná práce (10), která porovnávala obézní s kontrolami normální hmotnosti a korigovala analýzu pro věk, vzdělání a pohlaví, deficit exekutivních funkcí pomocí WCST neshledala.

Spojitosť samotné obezity a kognitivní dysfunkce je obtížně analyzovatelná, protože izolovaně a bez dalších příznaků metabolického syndromu se obezita nevyskytuje často. Spíše se většinou druzí s ostatními kardiometabolickými rizikovými faktory, které přispívají k poruše mozkových funkcí a vedou ke kognitivnímu poškození. Výsledky prací, které se o vyšetření kognice u obézních subjektů pokouší, jsou tak často těmito dalšími faktory ovlivněny (Obr. 2) a s tímto vědomím je nutno k nálezům přistupovat.



**Obr. 2** Spojení obezity s dalšími rizikovými faktory vedoucí k mozkové poruše.

### 1.4.3 Poruchy metabolismu glukózy a kognitivní funkce

Jak ukázaly výsledky Rotterdamské studie (120), významná spojitost poruch metabolismu glukózy a kognitivních poruch existuje. U 6370 subjektů bylo zjištěno, že přítomnost diabetes mellitus 2. typu zvyšuje riziko rozvoje demence u Alzheimerovy nemoci 1,9 krát. Pacienti, kteří pro DM2 museli být léčeni inzulinem, měli riziko AD dokonce 4,3 krát vyšší ve srovnání se zbytkem populace. Švédská práce (168) na více než tisíci subjektech zase prokázala schopnost DM2 urychlit progresi poruchy poznávacích funkcí z mírné kognitivní poruchy do demence o 3,18 let. Van den Berg et al. (159) se zaměřili na studie publikované v letech 1990 až 2008, které se zabývaly kognicí u DM2, aby zjistili, které domény kognice jsou u diabetu nejvíce postiženy. Poruchu rychlosti zpracování informací shledali u 63% studií, porucha pozornosti byla přítomna v 50% studií, poruchy paměti se vyskytovaly u 44% prací, kognitivní flexibilita jako součást exekutivních funkcí byla narušena v 38% studií. Medián pro effect size diabetu na kognitivní funkce ve srovnání s kontrolami byl  $-0,4$  pro rychlost zpracování informací,  $-0,5$  pro pozornost a  $-0,3$  pro paměť. Studie využívající MRI prokázala (117), že pacienti s DM2 mají ve srovnání s kontrolami bez diabetu pomalejší průtok krve mozkem a tato rychlost negativně koreluje s objemem lézí bílé hmoty mozku ( $p < 0,0001$ ). Obdobný vztah měla rychlost průtoku krve mozkem k HbA1c. Pozitivní korelace byla nalezena pro systolický TK a rychlost průtoku krve mozkem ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,0001$ ). Práce tak ilustrovala vztah diabetu a mozkových lézí, které jsou jedním z podkladů poruchy poznávacích funkcí. Autoři další práce (167) se zaměřili na porovnání pacientů s DM2 vůči kontrolám srovnatelným věkem, pohlavím a vzděláním. Subjekty vyšetřili funkční magnetickou rezonancí s analýzou nízkofrekvenčních fluktuací MRI signálu, které odráží spontánní neuronální aktivitu v klidovém stádiu mozku. Zjistili, že amplitudy těchto fluktuací jsou ve skupině diabetiků významně sníženy v mediálním temporálním gyru oboustranně, v levém fusiformním gyru, v levém mediálním okcipitálním gyru a v pravém spodním okcipitálním gyru, což značí poruchu mozkových funkcí. Amplitudy fluktuací v mediálním temporálním gyru negativně korelovaly s hodnotami HbA1c ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,016$ ) a hodnotou skóre dosaženou v TMT-B ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,026$ ) ve skupině pacientů s DM2, což ukazuje na možnou roli této anatomické oblasti v rozvoji kognitivní dysfunkce vázané na DM2.

### 1.4.4 Lipidový metabolismus a kognitivní funkce

Toro et al. (151) se v německé práci z roku 2014 zaměřili na skupinu 222 subjektů narozených

mezi lety 1930 až 1932, kterým byl od roku 1993 několikrát vyšetřen celkový cholesterol. U těchto probandů pak mezi lety 2005 až 2007 vyšetřili poznávací funkce pomocí baterie neuropsychologických testů. Zjistili, že vyšší hladiny celkového cholesterolu na počátku sledování významně predikovaly rozvoj mírné kognitivní poruchy nebo AD. Avšak u pacientů, kde později k rozvoji MCI nebo AD již došlo, hladiny celkového cholesterolu klesaly. U pacientů bez kognitivní poruchy zůstaly hladiny cholesterolu stabilní. Okusaga et al. (119) hodnotili poznávací funkce u 804 subjektů starších 65 let s použitím baterie testů. Hladiny celkového cholesterolu nekorelovaly s žádnou z položek neuropsychologických testů. Anstey et al. (9) v meta-analýze zabývající se vztahem cholesterolu a kognice shrnuli 18 prospektivních studií sledujících více než 10 000 pacientů po dobu 3 až 29 let. Vyšší hladiny celkového cholesterolu ve středním věku byly signifikantně spojeny s vyšším rizikem AD a ostatních typů demence. Zvýšené hladiny cholesterolu ve vyšším věku už s vyšším rizikem demence spojeny nebyly.

Cholesterol je stavebním kamenem buněčných membrán. Jeho zvýšené koncentrace ve středním věku mohou vést k ateroskleróze a postupně narůstající hypoperfúze mozku může zvyšovat riziko demencí. Absence vazby demence a vyšší hladiny cholesterolu v pozdním věku tak může ukazovat na jeho zvýšenou potřebu při reparaci tkání a pokles jeho hladiny může být ukazatelem snížené schopnosti reparační právě vlivem demence.

#### **1.4.5 Metabolické faktory a poznávací funkce u bipolární poruchy**

Do současnosti jsou známy tři studie (39; 143; 171), které se zabývaly vztahem kardiometabolických rizikových faktorů a poznávacích funkcí u bipolární afektivní poruchy. Yim, et al. (171) provedli post-hoc analýzu výsledků studie, které hodnotila užívání insulin v intranasální aplikaci jako terapeutické intervence pro poruchy poznávacích funkcí obecně. U euthymních bipolárních pacientů našli negativní korelaci pozornosti a rychlosti zpracování informací ve vztahu k BMI. Pacienti s nadváhou a obezitou měli významně nižší výkon v testu verbální fluence než subjekty s normální hmotností. Depp, et al. (39) provedli neuropsychologická vyšetření u skupin pacientů s bipolární poruchou a schizofrenií. Získaná data doplnili údaji ze sdělení pacientů týkajících se tělesné výška a hmotnosti, užívání antihypertenziv a antidiabetik. Zjistili, že obezita a arteriální hypertenze jsou spojeny s horším globálním kognitivním výkonem. Silveira, et al. (143) vyšetřili skupinu mladých pacientů ve věku 16 - 35 let, kteří se recentně zotavili z jejich první manické epizody. Použili baterii neuropsychologických testů a u subjektů vypočítali BMI. Nenalezli však žádnou korelaci mezi



doménami kognice a BMI.

## **2. Cíle disertační práce**

Výše popsaná data ukazují, že populace bipolárních pacientů je zatížena významným deficitem poznávacích funkcí, který přímo souvisí s jejich funkčními schopnostmi. Bipolární pacienti jsou nadto vystaveni zvýšenému riziku kardiometabolických onemocnění, která zvyšují mortalitu a zkracují očekávanou délku života v této populaci. Poznávací funkce je možno nacvičovat a udržovat různými formami kognitivního tréninku. Nabízí se však možnost v budoucnu příznivě ovlivňovat kognici bipolárních pacientů úpravou tělesných a metabolických parametrů. Samotná souvislost tělesných a metabolických parametrů s kognicí byla v této populaci prokázána jen nepřímo. Buď bylo hodnocení prováděno retrospektivně, nebo docházelo k neúplnému či nespolehlivému zjišťování tělesných a metabolických ukazatelů. Cílem této práce tak bylo zjistit, zda existuje spojitost poznávacích funkcí s tělesnými a metabolickými parametry u euthymních pacientů za předpokladu, že tyto parametry včetně kognice budou měřeny přímo. Sekundárním cílem bylo zhodnocení vlivu nejčastěji užívaných thymostabilizérů (lithium, valproát, karbamazepin) na kognici pacientů v euthymní fázi.

## **3. Soubor nemocných a statistická analýza**

### **3.1 Uspořádání studie a soubor**

Projekt byl připraven ve formě otevřené prospektivní studie s délkou sledování každého pacienta po dobu jednoho roku. Studie byla schválena lokální etickou komisí. Probíhala v letech 2008 až 2013. Do hodnocení byli zařazeni ambulantní pacienti Psychiatrické kliniky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří vyslovili souhlas s účastí ve studii a podepsali informovaný souhlas. Byla stanovena vstupní kritéria:

- diagnóza bipolární afektivní poruchy v současné době v remisi dle MKN-10 (144)
- remise současně vymezena bodovým hodnocením na škálách posuzujících afektivní příznaky, tzn. méně než 6 bodů ve škále YMRS (172) a méně než 9 bodů ve škále HDRS (69)
- muži i ženy ve věku 18 a více let
- thymoprofylaxe lithiem nebo karbamazepinem nebo valproátem s tím, že není povolena konkomitantní medikace dvěma nebo všemi třemi ze sledovaných stabilizérů

Vylučovací kritéria:

- změna stabilizátoru nálady nebo jeho vysazení v průběhu sledování
- relaps nemoci v průběhu plánovaného období druhého hodnocení po jednom roce
- rozvoj demence, cévní mozkové příhody nebo jiné nemoci způsobující léze mozku spojované s kognitivní dysfunkcí
- závislost s aktivním užíváním psychotropních látek
- neléčená thyreopatie

Testovaná primární nulová hypotéza:

- kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou není ovlivněn metabolickými parametry

Testované sekundární nulové hypotézy:

- metabolické parametry nejsou ovlivněny délkou thymoprofylaxe
- metabolické parametry nejsou závislé na typu thymoprofylaxe

Pacienti byli v průběhu studie hodnoceni celkem dvakrát. První hodnocení proběhlo v den zařazení do studie (Vizita 1) a konečné hodnocení proběhlo 365. den  $\pm$  14 dní (Vizita 2). Anamnestická data byla od pacientů získána jednak přímým dotazem a jednak z jejich zdravotnického záznamu na ambulanci Psychiatrické kliniky LFUK a FN v Hradci Králové, kde také probíhalo samotné vyšetření probandů. U pacientů byly zjišťovány demografické a klinické charakteristiky, tj. věk, pohlaví, délka vzdělání v letech, délka onemocnění bipolární poruchou, anamnéza thyreopatie a léčby pro arteriální hypertenzi, hyperglykémii či diabetes mellitus a pro dyslipidémii. Dále byla zjišťována délka profylaxe současně užívaným thymostabilizérem, tj. lithiem, karbamazepinem nebo valproátem. Psychopatologie byla hodnocena objektivními škálami pro depresi (HDRS) a pro mánii (YMRS).

Samotná euthymie nebo euthymní fáze nemá v diagnostických vodítcích pro výzkum podrobné vymezení symptomů včetně jejich délky a intenzity, jako je tomu v případě deprese nebo mánie. Její definice je uvedena glosářem odborných termínů v závěru knižního vydání DSM-IV (4) a ve stejné podobě i v recentní revizi, tj. DSM-V (5). V tomto glosáři je euthymie popsána jako nálada v normálním rozmezí, což je vyjádřeno nepřítomností depresivní nebo elatované nálady. O vymezení euthymie bodovým ohraničením v afektivních škálách se pokusili někteří autoři původních prací zaměřených na kognitivní funkce bipolárních pacientů. Například van Gorp et al. (160) arbitrárně stanovili euthymii jako rozmezí bodů menší než 7 v HDRS a menší než 6 v YMRS. Nicméně, nejvýznamnější práce o tématu kognice v euthymní

fázi od autorů Martinez-Aran, et al. (102) uvádí toto bodové rozmezí jako skóre v HDRS  $\leq 8$  a v YMRS  $\leq 6$ . Z důvodu, že posledně zmíněná práce je nejcitovanější a také jiné práce (153) přebírají stejné bodové hodnoty pro euthymii, byla pro výzkum a tuto disertační práci použita stejná rozmezí pro HDRS. Bodová hranice pro YMRS však byla zpřísněna snížením o jeden bod. Rozhovor s pacienty a odběr údajů pro afektivní škály včetně ostatních anamnestických údajů prováděl autor této práce u všech pacientů po celou dobu studie.

### 3.2 Hodnocení tělesných a metabolických parametrů

Pacientům byla v den neuropsychologického vyšetření změřena tělesná výška, hmotnost, obvod pasu a krevní tlak. Obvod pasu byl měřen krejčovským metrem u pacientů vestoje. Pacienti byli při měření vysvlečeni do půli těla a metr byl přiložen v polovině vzdálenosti mezi dolním žebrem a horním okrajem pánve. Byl vypočítán Body Mass Index. Byl proveden odběr krve na vyšetření celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, lačné glykémie a inzulinémie. Odběr krevního vzorku probíhal dle standardů platných pro takové odběry ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Odběr probíhal nalačno v ranních či dopoledních hodinách a pacienti byli požádáni, aby si případnou ranní dávku thymostabilizéru užili až po provedení odběru. Vzorky byly po získání neprodleně odeslány k hodnocení v laboratořích Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Compliance pacientů v psychofarmakoterapii stabilizátory nálady byla ověřena dotazem směřovaným přímo na ně a také stanovením koncentrace stabilizéru ve zmíněné laboratoři.

Zda jsou výsledky měření včetně laboratorních patologické či nikoli, bylo posuzováno podle kritérií pro metabolický syndrom dle NCEP ATP III Final Report (116) a reprodukováných v tabulce (Tab. 3). Plně vyjádřený metabolický syndrom je přítomen, pokud tři nebo více z parametrů překročí uvedené hranice hodnot (Tab. 3).

**Tab. 3 Kritéria metabolického syndromu dle NCEP ATP III z roku 2002 (116).**

HODNOCENÝ PARAMETR	NCEP ATP III
Triacylglyceroly	$\geq 1,7$ mmol/l
HDL cholesterol (muži / ženy)	$> 1,0 / 1,3$ mmol/l
Krevní tlak	$\geq 130/85$ mmHg

<b>Lačná glykémie</b>	$\geq 6,1$ mmol/l
<b>Obvod pasu (muži / ženy)</b>	$> 102 / 88$ cm

Pro rozmezí celkového cholesterolu (méně než 5,18 mmol/l) a LDL cholesterolu (méně než 3,34 mmol/l) byla použita kritéria platná ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, která odpovídají doporučeným hodnotám publikovaným ve výše citované zprávě NCEP ATP III. Z hodnot celkového a LDL cholesterolu bylo při druhé vizitě, tj. po jednom roce, doplněno stanovení indexu aterogenity podle Klimova (83) vzorcem (celkový cholesterol – HDL cholesterol)/HDL cholesterol. Výpočet indexu aterogenity byl totiž v době druhé vizity automaticky proveden a dodán spolu s výsledky požadovaných parametrů z laboratoří Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Byl vypočítán index inzulinové rezistence metodikou HOMA (105).

### 3.3 Neuropsychologické hodnocení

Ke stanovení kognitivního výkonu pacientů byly použity neuropsychologické testy měřící domény kognice nejčastěji poškozené u bipolární poruchy. Aby mohl být hodnocen celkový výkon, byly použity T skóry níže uvedených testů a výkon pacientů byl transformován na kompozitní skór kognitivního výkonu. Pacienti byli při obou vizitách vyšetřeni stejným atestovaným klinickým psychologem s více než pětiletou praxí v provádění neuropsychologických vyšetření. Zde uvádíme seznam užitých testů s citací zdrojů normativních dat:

- Rey Auditory Verbal Learning Test je testem verbálního učení a paměti (126)
- Subtesty Spatial Span and Digit Span z Wechsler Memory Scale-III hodnotí krátkodobou paměť a pozornost (162)
- Continuous Performance Test II měří pozornost (27)
- Tower of London DX je testem exekutivních funkcí, psychomotorického tempa a pozornosti (33)
- Wisconsin Card Sorting Test slouží k vyšetření exekutivních funkcí (70)

### 3.4 Statistická analýza

Statistické zpracování dat bylo provedeno s pomocí software Statistica (StatSoft, USA). V případě dat z první vizity byli pacienti dichotomicky rozděleni do dvou skupin podle přítomnosti či nepřítomnosti patologického tělesného a laboratorního parametru. Tyto dvě skupiny pak byly vůči sobě porovnávány pro každý hodnocený parametr. Pro zhodnocení vlivu thymoprolaktik na kognici a tělesné i metabolické parametry byli pacienti také rozčleněni do dvou skupin, a to na skupinu užívající lithium a skupinu užívající antikonvulziva (tj. valproát nebo karbamazepin). Následně byly kalkulovány korelace kompozitního skóru kognitivního výkonu a vybraných parametrů. Pro hodnocení normality distribuce dat byl použit Shapiro-Wilksův W test. Získané hodnoty inzulinémie byly logaritmičtě transformovány s cílem úpravy rozdělení hodnot a umožnění statistické analýzy. V případě normálního rozdělení byl použit dvou výběrový (nepárový) t-test a vypočítán Pearsonův korelační koeficient. V případě jiného rozdělení hodnot byl použit Mann-Whitneyův U test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Power-analýza byla provedena s kalkulací Cohenova d. K porovnání průměrných T skóre dosažených pacienty v jednotlivých položkách neuropsychologických testů vůči referenční hodnotě T skóre 50 byl použit jednovýběrový t-test. U dat z druhé vizity byl pro hodnocení normality distribuce hodnot užit také Shapiro-Wilksův W test. Ke zhodnocení změny průměrů získaných hodnot mezi vizitami byl použit t-test pro samostatné průměry a párový t-test.

## **4. Vlastní výsledky**

### **4.1 Vstupní vyšetření (Vizita 1)**

Do prvního hodnocení bylo zařazeno celkem 40 pacientů, z čehož bylo 25 žen a 15 mužů. Pacienti měli průměrný věk 55,4 let (SD 14,3). Průměrná délka vzdělání dosáhla hodnoty 15,1 let (SD 3,2). Průměrná délka onemocnění bipolární afektivní poruchou byla 23,6 let (SD 12,7). Pacienti před první vizitou absolvovali v průměru 4,5 hospitalizací (SD 3,0) pro relaps bipolární poruchy do akutní fáze. Metabolický syndrom byl nalezen u 37,5% pacientů a také další parametry byly přítomny s nepříznivě vysokou frekvencí. Hodnotu BMI vyšší než 25 mělo 75% subjektů. Hypertenzní hodnoty krevního tlaku byly přítomny u 60% probandů, 52,5% pacientů mělo abdominální obezitu vyjádřenou patologickým zvýšením hodnoty obvodu pasu. Frekvence tělesných a metabolických parametrů jsou uvedeny v tabulce (Tab. 4). Lithium užívalo 20 pacientů. Valproát užívalo 16 pacientů a 4 pacienti užívali karbamazepin. Kompozitní skóre kognitivního výkonu celého vzorku bipolárních pacientů byl 44,6 (SD 5,2).

To byla signifikantně nižší hodnota ( $t = -6,54$ ;  $SV = 39$ ;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s T skóre 50 v normativních datech pro průměrný kognitivní výkon zdravého jedince. Tento výsledek tak dobře demonstroval přítomnost kognitivní dysfunkce u bipolárních pacientů. Průměrné T skóre pacientů v testovaných položkách a jejich srovnání s referenční hodnotou T skóre 50 demonstruje tabulka (Tab. 4). Z výsledků je zřejmé, že bipolární pacienti selhávali ve všech neuropsychologických testech a kognitivní dysfunkce je tak globální napříč všemi zde testovanými doménami kognice. Průměrné hodnoty inzulinémie dosáhly hodnoty 78,0 pmol/l (SD 116,3) a průměrné hodnoty HOMA-IR 29,8 (SD 79,4).

**Tab. 4 Průměrný T skór v jednotlivých položkách neuropsychologických testů a jejich srovnání s referenční hodnotou T skóre 50.**

Název neuropsychologického testu	jednovýběrový t-test						
	N	T	SD	SE	t	SV	p
<b>RAVLT Okamžité vybavení</b>	40	43,5	9,7	1,5	-4,2	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Kapacita verbální paměti</b>	40	41,6	11,7	1,8	-4,6	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Interference</b>	40	45,9	9,4	1,5	-2,7	39	<b>0,010</b>
<b>RAVLT Krátkodobé vybavení</b>	40	41,9	10,9	1,7	-4,7	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Oddálené vybavení</b>	40	46,4	9,4	1,5	-2,5	39	<b>0,019</b>
<b>DS Celkový skór</b>	40	45,6	8,7	1,4	-3,2	39	<b>0,003</b>
<b>SS Celkový skór</b>	40	47,3	10,3	1,6	-1,7	39	0,107
<b>SS Popředu skór</b>	40	45,8	11,2	1,8	-2,4	39	<b>0,023</b>
<b>SS Pozadu skór</b>	40	50,2	10,2	1,6	0,1	39	0,902
<b>TOL Bezchybných řešení</b>	40	48,5	9,6	1,5	-1,0	39	0,329
<b>TOL Pohybový skór</b>	40	44,8	11,8	1,9	-2,8	39	<b>0,009</b>
<b>TOL Iniciační čas†</b>	40	45,2	8,8	1,4	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>TOL Prováděcí čas</b>	40	41,9	12,6	2,0	-4,1	39	<b>0,000</b>
<b>TOL Celkový čas</b>	40	41,0	11,7	1,9	-4,9	39	<b>0,000</b>

<b>TOL Překročení času</b>	40	40,3	13,6	2,1	-4,5	39	<b>0,000</b>
<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	40	41,9	14,6	2,3	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>CPT Opomenutí†</b>	40	41,8	14,8	2,3	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>CPT Nesprávné reakce†</b>	40	51,4	9,5	1,5	0,9	39	0,366
<b>CPT Reakční čas†</b>	40	40,3	14,2	2,2	-4,3	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Reakční čas SE†</b>	40	41,1	13,2	2,1	-4,3	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Variabilita RČ†</b>	40	43,0	14,2	2,2	-3,2	39	<b>0,003</b>
<b>CPT Detektibilita†</b>	40	52,1	8,7	1,4	1,5	39	0,142
<b>CPT Odpovědní styl‡</b>	40	36,7	10,8	1,7	-7,8	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Perseverace†</b>	40	40,7	15,4	2,4	-3,8	39	<b>0,000</b>
<b>CPT RČ změna po blocích†</b>	40	50,6	11,4	1,8	0,3	39	0,731
<b>CPT RČ SE změna po blocích†</b>	40	45,8	10,1	1,6	-2,6	39	<b>0,013</b>
<b>CPT RČ změna po intervalech†</b>	40	52,1	13,2	2,1	1,0	39	0,332
<b>CPT RČ SE změna po intervalech†</b>	40	51,2	15,6	2,5	0,5	39	0,645
<b>WCST Chybných pokusů</b>	40	42,6	8,6	1,4	-5,5	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Chybných pokusů</b>	40	42,8	8,5	1,3	-5,4	39	<b>0,000</b>
<b>WCST Perseverovaných odpovědí</b>	40	45,2	9,2	1,5	-3,3	39	<b>0,002</b>
<b>WCST % Perseverovaných odpovědí</b>	40	45,7	8,8	1,4	-3,1	39	<b>0,003</b>
<b>WCST Perseverovaných chyb</b>	40	45,3	9,3	1,5	-3,2	39	<b>0,002</b>
<b>WCST % Perseverovaných chyb</b>	40	45,4	8,8	1,4	-3,3	39	<b>0,002</b>
<b>WCST Neperseverovaných chyb</b>	40	41,0	9,1	1,4	-6,3	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Neperseverovaných chyb</b>	40	41,5	8,6	1,4	-6,3	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Konceptuálních odpovědí</b>	40	43,1	8,5	1,3	-5,2	39	<b>0,000</b>
<b>Kompozitní skór kognitivního výkonu</b>	40	44,6	5,2	0,8	-6,5	39	<b>0,000</b>

Při dichotomickém porovnání kompozitních skóre kognitivního výkonu skupiny pacientů s patologickou hodnotou tělesného či metabolického parametru vůči skupině pacientů s normální hodnotou parametru bylo zjištěno několik signifikantních výsledků. Významně nižší výkon ( $p = 0,011$ ) podávali pacienti s metabolickým syndromem (Graf 1). Horší výkon ( $p = 0,039$ ) byl přítomen u pacientů s abdominální obezitou vyjádřenou patologicky zvětšeným obvodem pasu (Graf 2). Subjekty s hypertenzními hodnotami krevního tlaku měly také významně horší ( $p = 0,003$ ) kognitivní výkon (Graf 3). Podobně i výkon pacientů s hyperglykemií dosahoval významně ( $p = 0,027$ ) inferiorních hodnot (Graf 4). Patologické hodnoty ostatních tělesných a metabolických parametrů s poklesem kognitivního výkonu spojeny nebyly (Tab. 5). Uživatelé lithia ( $T = 42,9$ ) měli ve srovnání s uživateli antikonvulziv, tj. valproátu nebo karbamazepinu, ( $T = 46,4$ ) kognitivní výkon nižší ( $t = 2,2$ ;  $p = 0,031$ ;  $SV = 38$ ). Další analýza dat odhalila podstatně delší dobu thymoprofylaxe současným lékem u subjektů s lithiem (582,5 měsíců) v porovnání s antikonvulziva užívající (237,5 měsíců) skupinou ( $U = 27,5$ ;  $Z = -4,7$ ;  $p < 0,001$ ). Probandi užívající lithium měli také značně větší průměrnou hodnotu délky onemocnění bipolární poruchou (495,5 měsíců) při srovnání s pacienty s antikonvulzivní (324,5 měsíců) medikací ( $U = 114,5$ ;  $Z = -2,3$ ;  $p = 0,021$ ).

Post-hoc effect size analýza pro vliv patologických hodnot parametrů na kompozitní skóre kognitivního výkonu odhalila nesignifikantní výsledky v případě přítomnosti metabolického syndromu ( $d = 0,74$ ) a abdominální obezity ( $d = 0,55$ ). Přítomnost hypertenzních hodnot krevního tlaku však dosáhla robustní hodnoty effect size ( $d = 0,87$ ). Subjekty s hypertenzními hodnotami tlaku vykazovaly horší kognitivní výkon prakticky ve všech testovaných doménách kognice při porovnání se subjekty s normálními hodnotami tlaku (Graf 5). Uživatelé lithia se ve srovnání s antikonvulzivní skupinou významně nelišili ani v hodnotách tělesných a metabolických parametrů ani v indexu inzulínové rezistence HOMA nebo ve frekvenci výskytu metabolického syndromu.

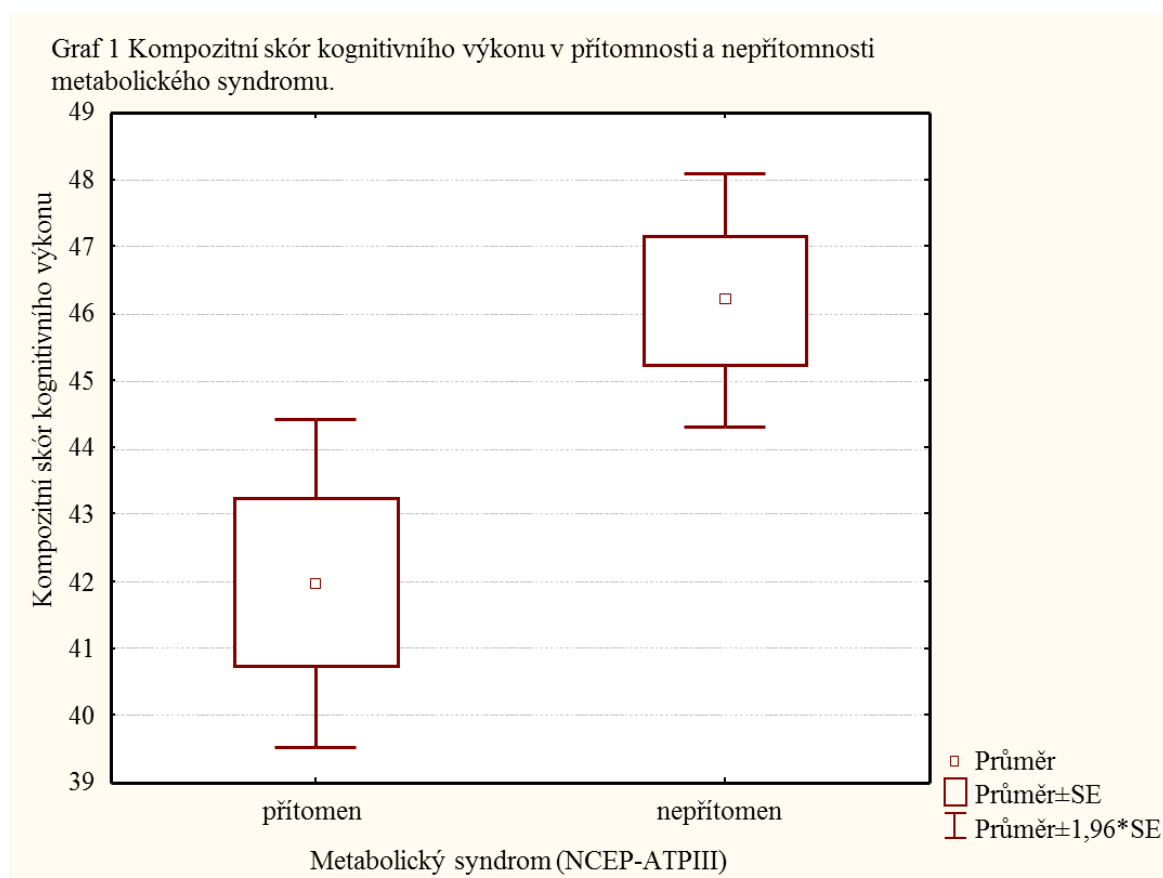
**Tab. 5 Dichotomické porovnání kompozitních skóre kognitivního výkonu pacientů s patologickou versus normální hodnotou tělesného či metabolického parametru s uvedením frekvence výskytu dané kvality parametru v celém ( $N = 40$ ) vzorku pacientů.**

Hodnocené parametry	Patologická hodnota / Přítomen		Normální hodnota / Nepřítomen		nepárový t-test		
	T	% (počet pacientů)	T	% (počet pacientů)	t	p	SV

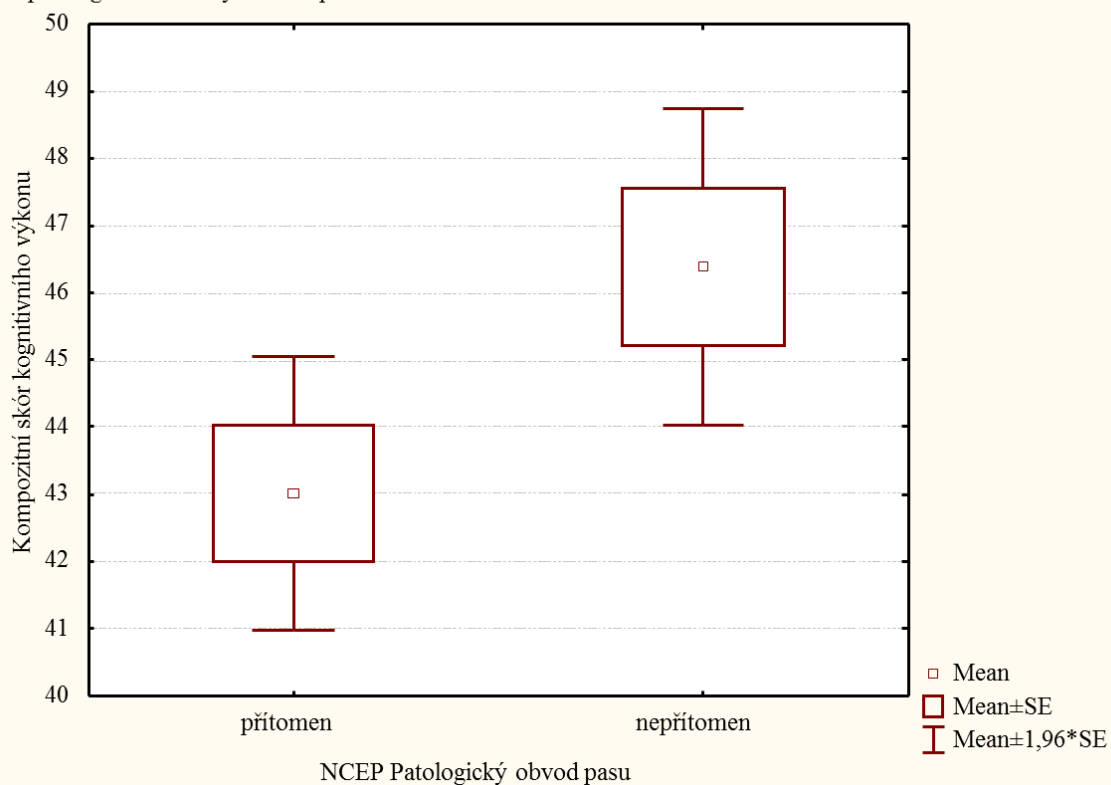


<b>Obvod pasu</b>	43,0	52.5% (21)	46,4	47.5% (19)	<b>-2,1</b>	<b>0,039</b>	38
<b>BMI</b>	43,8	75% (30)	46,9	25% (10)	-1,7	0,105	38
<b>Krevní tlak</b>	42,7	60% (24)	47,5	40% (16)	<b>-3,2</b>	<b>0,003</b>	38
<b>Celkový cholesterol</b>	43,9	50% (20)	45,3	50% (20)	-0,8	0,408	38
<b>LDL cholesterol</b>	46,3	32.5% (13)	43,8	67.5% (27)	1,5	0,146	38
<b>HDL cholesterol</b>	43,2	32.5% (13)	45,3	67.5% (27)	-1,2	0,253	38
<b>Triacylglyceroly</b>	45,0	32.5% (13)	43,9	67.5% (27)	0,6	0,528	38
<b>Lačná glykémie</b>	45,6	22.5% (9)	41,3	77.5% (31)	<b>2,3</b>	<b>0,027</b>	38
<b>Thyreopatie</b>	45,3	25% (10)	42,6	75% (30)	1,4	0,16	38
<b>Metabolický syndrom</b>	42,0	37.5% (15)	46,2	62.5% (25)	<b>-2,7</b>	<b>0,011</b>	38

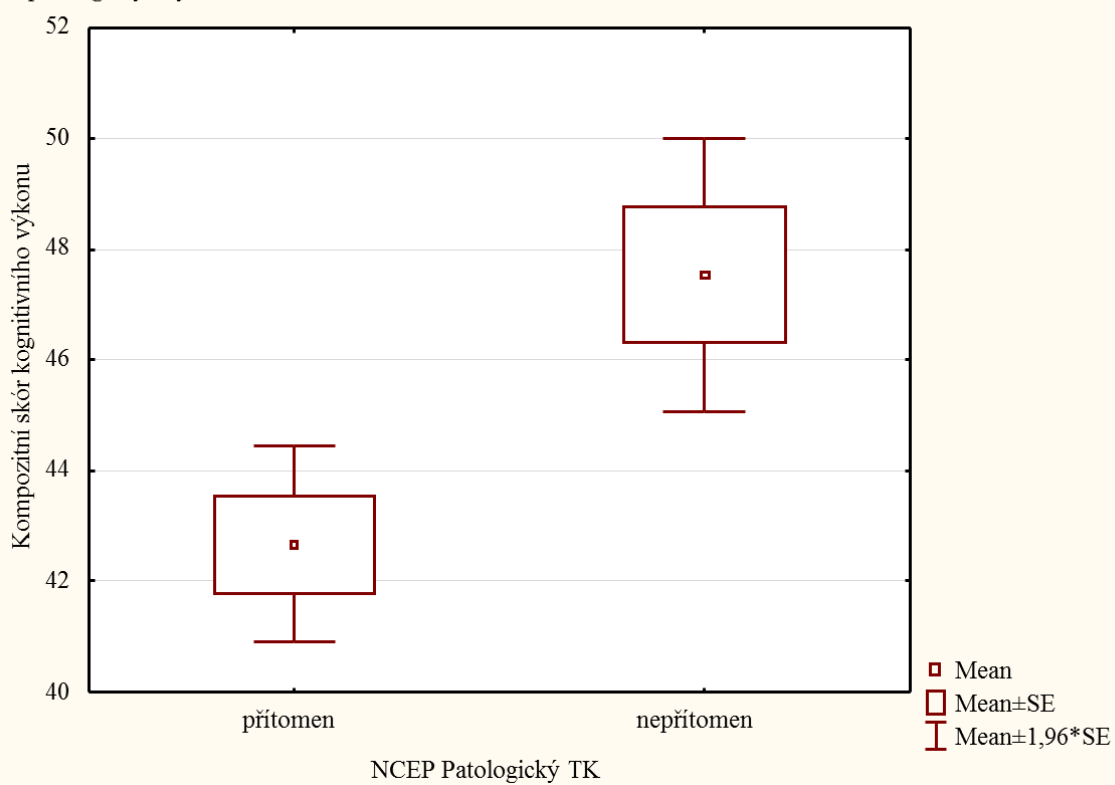
Legenda: Metabolický syndrom a thyreopatie jsou veličinami bez rozměru a jsou proto v dichotomickém porovnání hodnoceny jako přítomen či nepřítomen.



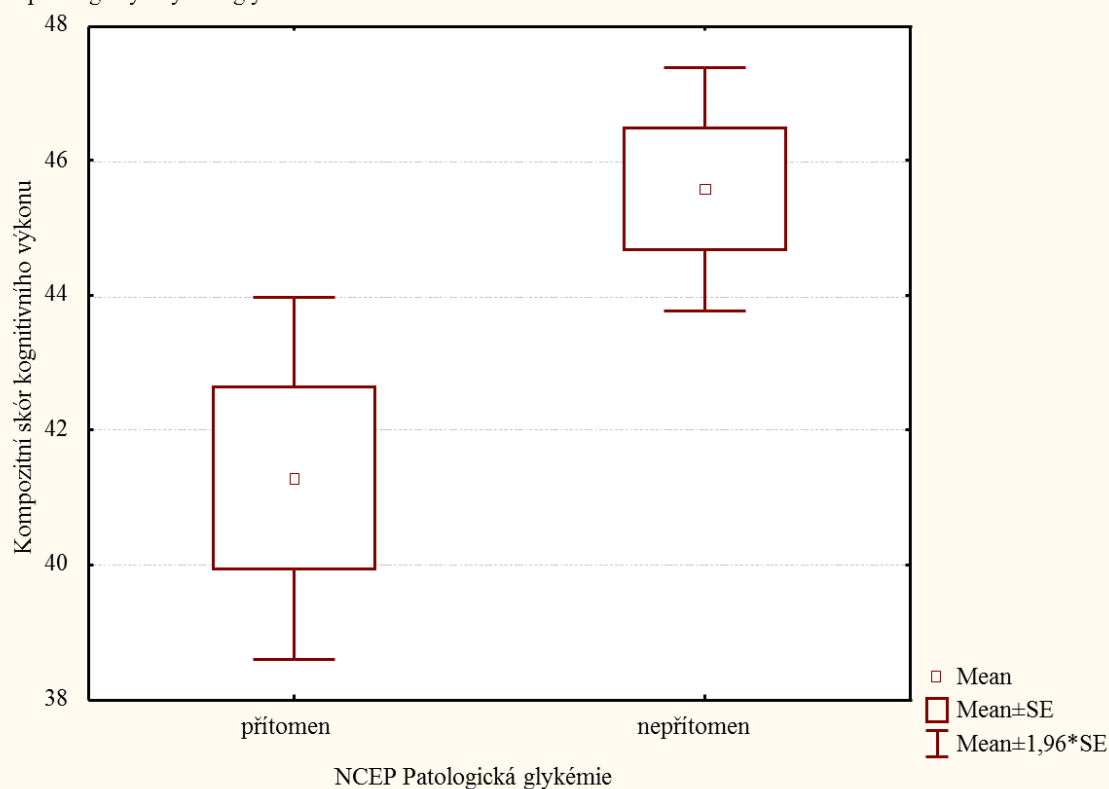
Graf 2 Kompozitní skór kognitivního výkonu v přítomnosti a nepřítomnosti patologické hodnoty obvodu pasu.



Graf 3 Kompozitní skór kognitivního výkonu v přítomnosti a nepřítomnosti patologicky zvýšeného krevního tlaku.

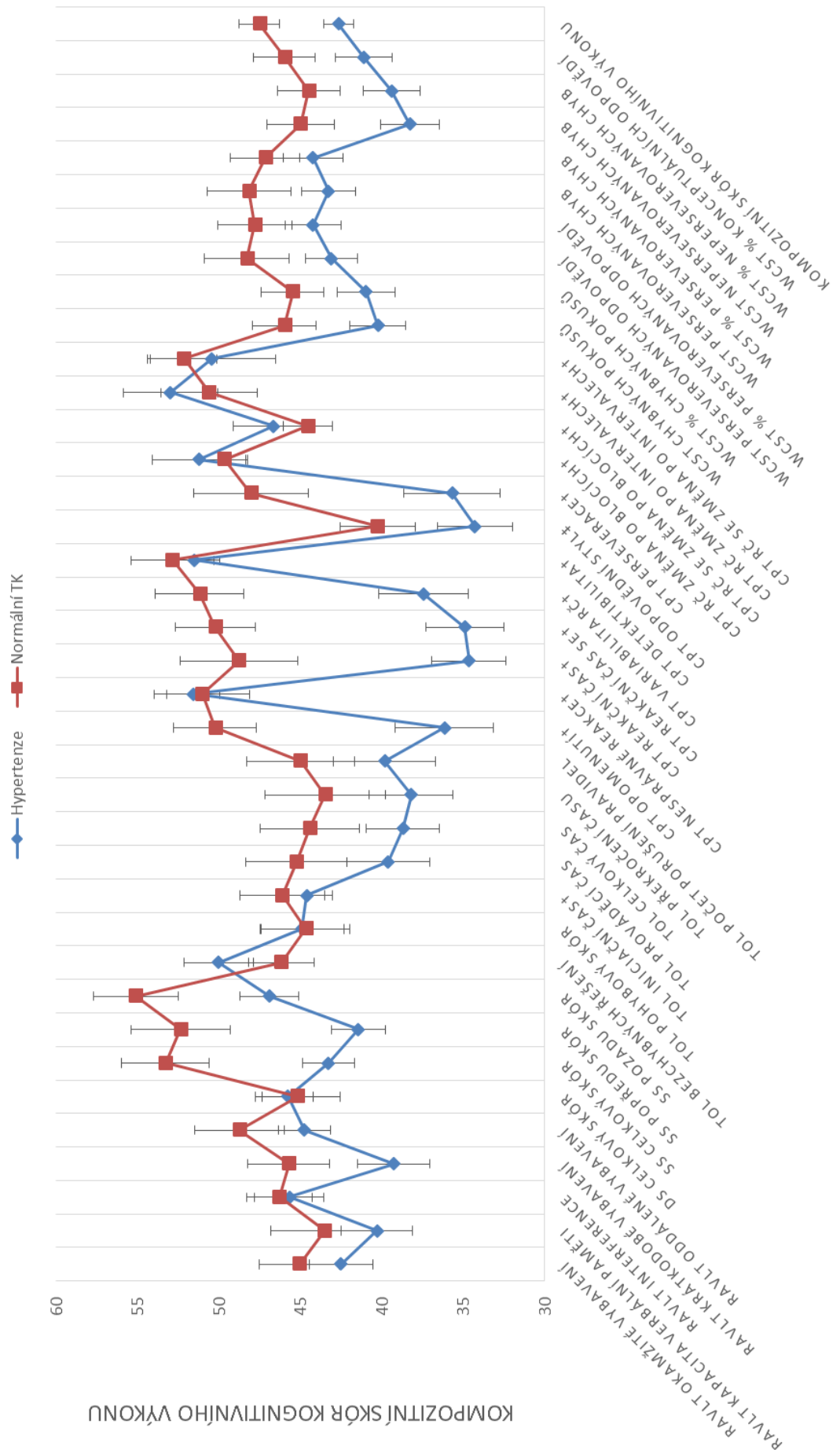


Graf 4 Kompozitní skór kognitivního výkonu v přítomnosti a nepřítomnosti patologicky zvýšené glykémie.



Byly zjištěny významné hodnoty u některých korelací. Délka vzdělání v letech dle očekávání pozitivně korelovala hodnotou kompozitního skóru kognitivního výkonu. Pearsonova korelace nabyla hodnot  $r = 0,38$ ;  $p = 0,017$ . Délka onemocnění bipolární poruchou v měsících korelovala negativně s hodnotou kompozitního skóre. Personova korelace měla hodnoty  $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ . Hodnoty lačné inzulinémie, HOMA indexu, skóre ve škále HDRS a počet hospitalizací pro relaps bipolární poruchy významně nekorelovaly v kompozitním skóre kognitivního výkonu. Doba thymoprofylaxe současným stabilizérem negativně korelovala s kompozitním skóre a Spearmanova korelace zde dosáhla hodnoty  $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ . Ostatní korelace hodnot tělesných a metabolických parametrů s kompozitním skóre kognitivního výkonu nedosáhly statistické významnosti. Délka thymoprofylaxe s hodnotami metabolických a tělesných parametrů nekorelovala.

**GRAF 5 ROZDÍLY T SKÓRŮ MEZI PACIENTY S NORMÁLNÍM A PATOLOGICKÝM KREVNÍM TLAKEM**



## 4.2 Vyšetření po jednom roce (Vizita 2)

Z původně 40 ambulantně vyšetřených pacientů v první vizitě bylo osloveno a do studie ke zhodnocení jejich parametrů po jednom roce zařazeno 31 subjektů. Důvody nezařazení 9 pacientů byly: rozvoj závislosti na alkoholu s aktivním pitím (1 pacient), úmrtí na tělesnou nemoc (1 pacient), rozvoj demence (1 pacient), subjektivní pocit přílišné náročnosti neuropsychologického testování dle zkušenosti z první vizity (6 pacientů). Druhé vizity se tak účastnilo 18 žen a 13 mužů. Průměrný věk tohoto souboru byl 57,2 let (SD 13,3) a průměrná délka vzdělání byla 15,5 let (SD 3,1). Pacienti byli pro bipolární poruchu léčeni v průměru 24,0 let (SD 12,0) a absolvovali v průměru 3,8 hospitalizací (SD 2,6) pro relaps bipolární poruchy. Získaná data tělesných a metabolických parametrů i skóre Hamiltonovy a Youngovy škály všech 31 pacientů v první i druhé vizitě přehledně zobrazuje tabulka (Tab. 6).

**Tab. 6** Hodnocené parametry na počátku sledování (Vizita 1), po jednom roce (Vizita 2).

Hodnocené parametry	Vizita 1			Vizita 2	
	N	Průměr	SD	Průměr	SD
<b>BMI</b>	31	28,8	4,5	29,4	5,2
<b>Systolický tlak (mmHg)</b>	31	135,5	15,8	136,3	16,0
<b>Diastolický tlak (mmHg)</b>	31	80,5	7,1	81,1	7,5
<b>Obvod pasu (cm)</b>	31	96,5	9,4	97,6	10,2
<b>Triacylglyceroly (mmol/l)</b>	31	1,8	1,5	1,6	0,8
<b>HDL cholesterol (mmol/l)</b>	31	1,4	0,5	1,5	0,4
<b>LDL cholesterol (mmol/l)</b>	31	3,2	1,0	3,2	0,7
<b>Lačná glykémie (mmol/l)</b>	31	6,1	2,8	6,0	2,1
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	31	5,2	1,0	5,2	0,9
<b>Index aterogenity</b>	31	2,9	1,4	2,7	1,0
<b>Inzulinémie (pmol/l)</b>	31	80,9	130,7	56,2	39,1
<b>HOMA-IR</b>	31	33,5	90,1	15,8	13,6

<b>Kompozitní skóre kognitivního výkonu</b>	31	44,8	5,3	47,0	4,1
<b>Kompozitní skóre kognitivního výkonu SD</b>	31	10,5	2,2	10,0	2,8
<b>HDRS Celkové skóre</b>	31	3,4	2,0	2,7	2,3
<b>YMRS Celkový skóre</b>	31	0,3	0,7	0,1	0,4

Kompozitní skóre kognitivního výkonu těchto 31 pacientů byl při první vizitě ( $T = 44,8$ ) významně nižší než očekávané skóre 50 pro zdravou populaci ( $t = -5,40$ ;  $SV = 30$ ;  $p < 0,001$ ). Během jednoho roku došlo k významnému vzestupu kompozitního skóre (Tab. 6) o více než dva body ( $t = 3,28$ ;  $SV = 30$ ;  $p = 0,003$ ). Došlo současně k významnému poklesu v indexu aterogenity dle Klimova ( $t = -2,07$ ;  $SV = 30$ ;  $p = 0,047$ ). Hodnoty změn indexu aterogenity a kompozitního skóre kognitivního výkonu však spolu nekorelovaly a hodnota Spearmanovy korelace zde byla ( $r = -0,10$ ;  $p = 0,58$ ). U ostatních tělesných a metabolických ukazatelů k signifikantní změně mezi vizitami nedošlo, což je blíže popsáno v tabulce (Tab. 7). Při druhé vizitě již neměli pacienti s metabolickým syndromem, hyperglykemií, patologickým krevním tlakem či abdominální obezitou významně horší kompozitní skóre kognitivního výkonu ve srovnání s pacienty bez těchto kardiometabolických rizikových faktorů. Nově se objevila hraničně signifikantní souvislost a spíše jen trend ( $t = -2,08$ ;  $SV = 29$ ;  $p = 0,046$ ) k horšímu kognitivnímu skóre u pacientů s patologicky zvýšenou hodnotou celkového cholesterolu ( $T = 45,7$ ) oproti pacientům s fyziologickou hodnotou tohoto ukazatele ( $T = 48,6$ ).

**Tab. 7 Průměr rozdílů jednotlivých parametrů mezi vizitami.**

Hodnocené parametry	t-test pro samostatné průměry						
	N	Průměr	SD	SE	t	SV	p
<b>BMI</b>	31	0,6	1,9	0,3	1,7	30	0,104
<b>Systolický tlak (mmHg)</b>	31	0,8	14,8	2,7	0,3	30	0,764
<b>Diastolický tlak (mmHg)</b>	31	0,6	10,7	1,9	0,3	30	0,740
<b>Obvod pasu (cm)</b>	31	1,1	4,4	0,8	1,4	30	0,171
<b>Triacylglyceroly (mmol/l)</b>	31	-0,2	1,0	0,2	-1,3	30	0,210

HDL cholesterol (mmol/l)	31	0,0	0,3	0,1	0,6	30	0,548
LDL cholesterol (mmol/l)	31	-0,1	0,9	0,2	-0,5	30	0,639
Lačná glykémie (mmol/l)	31	-0,1	1,2	0,2	-0,4	30	0,664
Celkový cholesterol (mmol/l)	31	0,0	0,9	0,2	-0,3	30	0,803
Index aterogenity	31	-0,3	0,7	0,1	<b>-2,1</b>	30	<b>0,047</b>
Inzulinémie (pmol/l)	31	-24,7	122,0	21,9	-1,1	30	0,269
HOMA-IR	31	-17,7	83,7	15,0	-1,2	30	0,248
Kompozitní skór kognitivního výkonu	31	2,2	3,7	0,7	<b>3,3</b>	30	<b>0,003</b>
Kompozitní skór kognitivního výkonu SD	31	-0,5	2,2	0,4	-1,2	30	0,253
HDRS Celkové skóre	31	-0,7	2,4	0,4	-1,6	30	0,120
YMRS Celkové skóre	31	-0,2	0,8	0,1	-1,6	30	0,129

V tabulce (Tab. 8) je výčet všech měřených položek neuropsychologických testů u 31 pacientů, kteří se účastnili obou vizit. Hrubým skórum odpovídající T skóry pak zobrazuje následující tabulka (Tab. 9). Mezi vizitami došlo k významnému zlepšení verbálního učení a paměti. Zlepšil se také počet porušení pravidel v testu TOL a zlepšení bylo zaznamenáno i ve směrodatné chybě reakčního času v testu pozornosti. Párový t-test průměrů T skóru mezi Vizitou 1 a Vizitou 2 ilustruje tabulka (Tab. 10).

**Tab. 8 Průměrné hrubé skóry v jednotlivých položkách neuropsychologických testů v úvodu (Vizita 1) a po roce (Vizita 2) u 31 pacientů, kteří se účastnili obou vizit.**

Neuropsychologický test	Vizita 1		Vizita 2	
	HS	SD	HS	SD
RAVLT Okamžité vybavení	6,1	1,9	5,5	1,8
RAVLT Kapacita verbální paměti	47,2	10,4	43,3	10,3
RAVLT Interference	5,1	1,1	4,7	2,0

<b>RAVLT Krátkodobé vybavení</b>	9,6	2,7	8,0	3,1
<b>RAVLT Oddálené vybavení</b>	9,2	3,4	7,8	3,0
<b>DS Celkový skór</b>	15,0	3,9	14,9	4,1
<b>SS Celkový skór</b>	14,1	3,0	14,1	3,3
<b>SS Popředu skór</b>	7,4	1,9	7,2	2,0
<b>SS Pozadu skór</b>	6,7	1,6	6,9	1,9
<b>TOL Bezchybných řešení</b>	3,9	2,2	3,4	1,9
<b>TOL Pohybový skór</b>	35,2	17,5	41,5	18,2
<b>TOL Iniciační čas†</b>	86,2	62,7	81,1	57,8
<b>TOL Prováděcí čas</b>	297,5	137,6	321,3	157,2
<b>TOL Celkový čas</b>	383,6	157,4	402,5	165,5
<b>TOL Překročení času</b>	1,5	1,7	1,9	2,0
<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	0,3	0,4	1,1	2,0
<b>CPT Opomenutí†</b>	6,9	9,7	7,5	9,1
<b>CPT Nesprávné reakce†</b>	11,7	7,8	11,8	7,9
<b>CPT Reakční čas†</b>	470,6	111,1	473,3	90,0
<b>CPT Reakční čas SE†</b>	6,9	3,4	7,9	3,9
<b>CPT Variabilita RČ†</b>	9,6	5,4	13,4	12,0
<b>CPT Detektibilita†</b>	0,9	0,5	0,8	0,4
<b>CPT Odpovědní styl‡</b>	1,3	1,8	1,8	2,5
<b>CPT Perseverace†</b>	1,5	2,3	1,6	1,8
<b>CPT RČ změna po blocích†</b>	0,0	0,1	0,0	0,0
<b>CPT RČ SE změna po blocích†</b>	0,0	0,1	0,0	0,1
<b>CPT RČ změna po intervalech†</b>	0,0	0,0	0,0	0,1



<b>CPT RČ SE změna po intervalech†</b>	-0,1	0,1	0,0	0,2
<b>WCST Chybných pokusů</b>	35,5	22,6	39,5	23,8
<b>WCST % Chybných pokusů</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>WCST Perseverovaných odpovědí</b>	19,1	13,5	22,9	15,9
<b>WCST % Perseverovaných odpovědí</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>WCST Perseverovaných chyb</b>	16,6	10,9	19,9	13,1
<b>WCST % Perseverovaných chyb</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>WCST Neperseverovaných chyb</b>	18,9	12,8	19,7	12,4
<b>WCST % Neperseverovaných chyb</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>WCST % Konceptuálních odpovědí</b>	N/A	N/A	N/A	N/A

**Tab. 9 Průměrné T skóry 31 pacientů v jednotlivých položkách neuropsychologických testů v úvodu (Vizita 1) a po roce (Vizita 2).**

<b>Neuropsychologický test</b>	<b>Vizita 1</b>		<b>Vizita 2</b>	
	<b>T</b>	<b>SD</b>	<b>T</b>	<b>SD</b>
<b>RAVLT Okamžité vybavení</b>	44,7	9,2	48,8	10,6
<b>RAVLT Kapacita verbální paměti</b>	43,3	10,5	48,5	11,2
<b>RAVLT Interference</b>	46,9	9,9	49,3	6,4
<b>RAVLT Krátkodobé vybavení</b>	42,5	10,5	48,7	9,0
<b>RAVLT Oddálené vybavení</b>	46,6	9,0	51,6	10,6
<b>DS Celkový skór</b>	46,7	8,8	47,7	8,2
<b>SS Celkový skór</b>	48,2	9,3	48,8	9,3
<b>SS Popředu skór</b>	45,5	10,8	46,8	9,8
<b>SS Pozadu skór</b>	51,7	8,9	51,1	8,0

<b>TOL Bezchybných řešení</b>	49,0	10,2	50,7	10,2
<b>TOL Pohybový skór</b>	45,5	11,7	49,3	9,3
<b>TOL Iniciační čas†</b>	44,6	8,4	43,5	10,2
<b>TOL Prováděcí čas</b>	42,5	12,3	45,1	9,2
<b>TOL Celkový čas</b>	41,3	11,2	43,2	9,3
<b>TOL Překročení času</b>	40,5	13,4	44,1	10,5
<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	43,0	14,2	49,6	9,1
<b>CPT Opomenutí†</b>	41,9	14,3	43,3	15,0
<b>CPT Nesprávné reakce†</b>	50,5	10,2	50,9	10,4
<b>CPT Reakční čas†</b>	40,4	15,0	42,1	15,3
<b>CPT Reakční čas SE†</b>	41,1	13,3	44,8	12,5
<b>CPT Variabilita RČ†</b>	42,8	14,2	46,2	13,5
<b>CPT Detektibilita†</b>	51,0	8,8	53,1	10,4
<b>CPT Odpovědní styl‡</b>	36,5	11,3	39,0	9,6
<b>CPT Perseverace†</b>	39,9	15,6	41,5	14,8
<b>CPT RČ změna po blocích†</b>	51,1	12,6	48,2	9,2
<b>CPT RČ SE změna po blocích†</b>	46,1	11,1	44,5	6,5
<b>CPT RČ změna po intervalech†</b>	52,1	14,3	52,3	12,6
<b>CPT RČ SE změna po intervalech†</b>	50,1	16,8	53,6	12,7
<b>WCST Chybných pokusů</b>	42,6	8,6	45,1	9,1
<b>WCST % Chybných pokusů</b>	43,0	8,7	45,5	8,9
<b>WCST Perseverovaných odpovědí</b>	45,2	9,3	48,2	10,6
<b>WCST % Perseverovaných odpovědí</b>	45,7	9,0	48,5	10,4
<b>WCST Perseverovaných chyb</b>	45,4	9,4	48,4	10,7

WCST % Perseverovaných chyb	45,6	9,0	48,5	10,1
WCST Neperseverovaných chyb	40,8	9,1	41,9	9,8
WCST % Neperseverovaných chyb	41,4	8,5	42,1	8,9
WCST % Konceptuálních odpovědí	43,3	8,7	45,0	9,3
Kompozitní skór kognitivního výkonu	44,8	5,2	47,0	4,1

Tab. 10 Porovnání průměrů T skórů mezi Vizitou 1 a Vizitou 2.

Název neuropsychologického testu	Párový t-test				Cohenovo d
	t	SV	p	významnost	
RAVLT Okamžité vybavení	<b>2,5</b>	30	<b>0,020</b>	*	<b>0,44</b>
RAVLT Kapacita verbální paměti	<b>3,5</b>	30	<b>0,001</b>	**	<b>0,63</b>
RAVLT Interference	1,3	30	0,199	N.S.	0,24
RAVLT Krátkodobé vybavení	<b>4,8</b>	30	<b>0,000</b>	***	<b>0,86</b>
RAVLT Oddálené vybavení	<b>3,0</b>	30	<b>0,006</b>	**	<b>0,53</b>
DS Celkový skór	0,7	30	0,466	N.S.	0,13
SS Celkový skór	0,3	30	0,745	N.S.	0,06
SS Popředu skór	0,6	30	0,552	N.S.	0,11
SS Pozadu skór	0,4	30	0,701	N.S.	0,07
TOL Bezchybných řešení	0,6	30	0,531	N.S.	0,11
TOL Pohybový skór	1,6	30	0,130	N.S.	0,28
TOL Iniciační čas†	0,7	30	0,509	N.S.	0,12
TOL Prováděcí čas	1,4	30	0,177	N.S.	0,25
TOL Celkový čas	1,2	30	0,227	N.S.	0,22
TOL Překročení času	1,6	30	0,117	N.S.	0,29

<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	<b>2,3</b>	30	<b>0,031</b>	*	<b>0,41</b>
CPT Opomenutí†	0,6	30	0,573	N.S.	0,10
CPT Nesprávné reakce†	0,3	30	0,742	N.S.	0,06
CPT Reakční čas†	1,0	30	0,304	N.S.	0,19
CPT Reakční čas SE†	<b>2,2</b>	30	<b>0,037</b>	*	<b>0,39</b>
CPT Variabilita RČ†	1,8	30	0,078	N.S.	0,33
CPT Detektibilita†	1,3	30	0,195	N.S.	0,24
CPT Odpovědní styl‡	1,2	30	0,247	N.S.	0,21
CPT Perseverace†	0,5	30	0,590	N.S.	0,10
CPT RČ změna po blocích†	1,1	30	0,282	N.S.	0,20
CPT RČ SE změna po blocích†	0,7	30	0,485	N.S.	0,13
CPT RČ změna po intervalech†	0,1	30	0,916	N.S.	0,02
CPT RČ SE změna po intervalech†	1,5	30	0,157	N.S.	0,26
WCST Chybných pokusů	1,8	30	0,075	N.S.	0,33
WCST % Chybných pokusů	1,9	30	0,070	N.S.	0,34
WCST Perseverovaných odpovědí	1,9	30	0,072	N.S.	0,33
WCST % Perseverovaných odpovědí	1,6	30	0,112	N.S.	0,29
WCST Perseverovaných chyb	1,9	30	0,063	N.S.	0,35
WCST % Perseverovaných chyb	1,8	30	0,088	N.S.	0,32
WCST Neperseverovaných chyb	0,8	30	0,404	N.S.	0,15
WCST % Neperseverovaných chyb	0,5	30	0,596	N.S.	0,10
WCST % Konceptuálních odpovědí	1,2	30	0,250	N.S.	0,21
<b>Kompozitní skór kognitivního výkonu</b>	<b>3,3</b>	30	<b>0,003</b>	**	<b>0,59</b>

Při první vizitě bylo u původního počtu 40 pacientů dosaženo některých významných korelací kompozitního skóru kognitivního výkonu a hodnot délky vzdělání v letech, délky onemocnění bipolární poruchou a celkové doby (délky) thymoprofylaxe současným stabilizérem. Žádná z těchto korelací již po redukci počtu pacientů na 31 nebyla signifikantní v žádné z vizit.

Při druhé vizitě již délka vzdělání v letech ani doba thymoprofylaxe současným stabilizérem kompozitním skóre kognitivního výkonu nekorelovaly. Zůstala zachována negativní korelace délky onemocnění bipolární poruchou v měsících s hodnotou kompozitního skóre, ale Personova korelace měla hodnoty ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,046$ ) jen hraničně signifikantní. Hodnoty lačné inzulinémie, HOMA indexu, skóre ve škále HDRS a počet hospitalizací pro relaps bipolární poruchy významně nekorelovaly s kompozitním skóre kognitivního výkonu. Ostatní korelace hodnot tělesných a metabolických parametrů s kompozitním skóre kognitivního výkonu také nedosáhly statistické významnosti. Délka thymoprofylaxe s hodnotami metabolických a tělesných parametrů nekorelovala.

## **5. Diskuse**

### **5.1 Vizita 1**

Pokud se blíže podíváme na výsledky dosažené při první vizitě, je zřejmé, že byly replikováno nálezy některých předchozích prací, a to ve smyslu vztahu obezity a arteriální hypertenze s celkově sníženým kognitivním výkonem (39) u vzorku pacientů s bipolární poruchou. Je zajímavé, že obdobných výsledků bylo dosaženo v případě studií zabývajících se poznávacích funkcí u schizofrenních pacientů. Friedman et al. (57) našli spojitost arteriální hypertenze a narušení paměti. Goughari et al. (66) objevili spojení verbální fluence a verbální paměti také s hypertenzí. Existuje několik možností, kterými může hypertenze postihovat kognitivní funkce. Jedním mechanismem může být poškození endotelové výstelky ve vaskulárním řečišti centrální nervové soustavy s rozvojem aterosklerózy vedoucí k ischemii mozkové tkáně a postupnému úbytku poznávacích funkcí (150). Dalším mechanismem může být zvýšená aktivace RAAS v mozku, což vede k neuronálnímu poškození. Některé práce popisují, že léčba hypertenze pomocí blokátorů RAAS zmírňuje kognitivní dysfunkci a tím také příznaky demence (68; 169), což by mohlo být příznivou zprávou pro bipolární pacienty, kteří mají kognitivní poruchu a současně arteriální hypertenzi. V této práci však nebyla sledována medikace konkrétními antihypertenzivy, a tak nebylo možné potenciálně příznivý efekt takových léčiv analyzovat. Dosažený poznatek globálního kognitivního postižení v podobně nižší hodnoty kompozitního

skóre kognitivního výkonu v porovnání s normativními daty byl výsledek očekávaný. Skutečně se potvrdily další dosud nepřímo získané a publikované poznatky o vztahu kardiometabolických rizikových faktorů a kognitivní dysfunkce bipolárních pacientů. Hyperglykémie, obezity vyjádřená patologicky zvýšeným obvodem pasu a metabolický syndrom byly signifikantně s poklesem v kognitivním výkonu spojeny. Ze získaných údajů však nelze odvodit, zda porucha poznávacích funkcí těmto kardiometabolickými rizikům předcházela či nikoli. U zkoumaných subjektů sice byly v jejich lékařském záznamu dostupné údaje o předchozích tělesných měřeních, ale neuropsychologicky byli pacienti vyšetřeni dosud poprvé. Z této příčiny tak nebylo možné stanovit kauzalitu. Lithium je spojováno jak s negativním vlivem na poznávací funkce, tak s neuroprotektivním účinkem. V této práci se ukázalo, že uživatelé lithia měli skutečně kognitivní výkon nižší než uživatelé antikonvulziv. Nicméně, lithioví uživatelé měli také značně delší dobu užívání svého profylaktika (tj. lithia) než tomu bylo u uživatelů antikonvulziv. Nelze tak vyloučit, že za dlouhou dobu užívání lithia nedošlo k opakovaným toxickým vzestupům lithémie, které mohly neurotoxickým působením vyvolat léze bílé i šedé hmoty mozku. Pacientům v této práci nebylo zobrazovací vyšetření mozku prováděno, a proto nelze tuto možnost mozkových lézí vyloučit ani potvrdit. Obdobně byli také pacienti na lithiu významně déle léčeni pro bipolární poruchu, než tomu bylo v případě uživatelů lithia. V některých studiích se právě délka onemocnění bipolární poruchou do poznávacích funkcí negativně promítala. Z těchto důvodů nelze s plnou jistotou říci, zda lithium skutečně má negativní vliv na kognici nebo nemá. Užívání lithia je spojováno s hypotyreózou. U zkoumaných pacientů byla nepřítomnost či přítomnost tyreopatie a její léčby zjišťována dotazem. Hladiny hormonů štítné žlázy však v této studii vyšetřovány nebyly, a tím tak nelze vyloučit subklinickou hypotyreózu u některého z probandů. To by pak mohlo vést ke zhoršení kognitivního výkonu probanda, které by však bylo falešně přičítáno jinému ze sledovaných ukazatelů. Ukázalo se, že antikonvulziva ani lithium neměla signifikantní spojitost s tělesnými či metabolickými parametry. To je příznivý poznatek pro zkoumané pacienty a argument pro udržení lékové compliance. Může to však být zkresleno tím, že sledovaní pacienti byli léčeni více než jeden rok přímo na pracovišti provádějícím tuto studii, které před více než pěti lety adoptovalo pravidelný screening kardiometabolických ukazatelů dle konsenzu z roku 2004 (3). Pacienti jsou o výsledku screeningu informováni nejméně jednou ročně a mohou tak své dietní a režimové zvyklosti upravit, což mohlo hodnocení vlivu stabilizérů na kardiometabolické rizikové faktory ovlivnit. Dle očekávání byla délka vzdělání pozitivně spojena s vyšším kognitivním výkonem. Příznivým poznatkem také bylo, že hodnoty inzulinémie ani indexu inzulinové rezistence s kognitivním výkonem nekorelovaly. Nicméně,

může zde být přítomen již zmíněný vliv každoročního screeningu kardiometabolických rizik na ambulantním pracovišti dispenzarizujícím zkoumané subjekty.

Tato práce má několik slabin. Hodnocení výsledků kognitivního měření i měření tělesných a metabolických parametrů postrádalo kontrolní skupinu zdravých osob srovnatelného věku, vzdělání a pohlaví. Posuzování míry snížení kognitivního výkonu se tak mohlo zakládat pouze na dostupných normách neuropsychologických testů. Ze stejného důvodu nebylo možné posoudit, zda je frekvence výskytu kardiometabolických rizikových parametrů ve zkoumaném vzorku menší nebo větší ve srovnání se zbytkem populace. Pacienti užívali krom studovaných thymostabilizérů i další psychofarmaka, ale jejich škála byla výrazně heterogenní a jejich zkreslující vliv na kognici a kardiometabolické ukazatele nebylo možné zhodnotit. Relativně malý vzorek bipolárních pacientů dovolil dosáhnout dostatečné síly testu pouze pro hodnocení vlivu krevního tlaku na kognici. Zhodnocení vztahu abdominální obezity, hyperglykémie a metabolického syndromu s poznávacími funkcemi proto má sníženou možnost generalizace. Studovaný vzorek měl vyšší průměrný věk, 55,4 let, což jej řadí do kategorie pozdního středního věku a v této věkové kategorii se již mohou objevovat první symptomy fyziologického poklesu poznávacích funkcí. To je také důvodem, proč zjištěná kognitivní dysfunkce nemusí být zapříčiněna výlučně bipolární poruchou samotnou nebo kardiometabolickými riziky, ale vliv věku mohl hrát svou roli.

Výsledky dosažené při první vizitě nicméně opravňovaly k zamítnutí primární nulové hypotézy. Kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou je ovlivněn metabolickými parametry. Testované sekundární nulové hypotézy mohly být přijaty, což znamená, že metabolické parametry nebyly ovlivněny délkou thymoprofylaxe a nebyly závislé na typu thymoprofylaktika.

## **5.2 Vizita 2**

Výsledky dosažené s odstupem jednoho roku naznačují, že kognitivní deficit u bipolární poruchy progredientní charakter nemá. Důvody zlepšení výkonu pacientů zřejmě lze v případě této studie přičítat efektu učení. Ve studovaném vzorku došlo k nárůstu výkonu pacientů ve většině položek RAVLT, který měří verbální učení a paměť. Největší nárůst, kdy je rozdíl mezi vizitami vyjádřen pomocí Cohenova  $d$ , byl zjištěn v položce krátkodobé vybavení ( $d = 0,86$ ). Ve studiích na zdravých dobrovolnících byl pozorován významný efekt učení i s odstupem jednoho roku mezi měřeními RAVLT, pokud byla použita stejná forma testu, jako tomu bylo v této studii. Literární údaje k jednoletému hodnocení pomocí RAVLT hovoří pro velikost

efektu učení 0,5 až 0,6 v závislosti na věku probandů (112), což je méně než v případě této testované skupiny. To podporuje závěr, že progresse deficitu není přítomna a skutečně zde došlo ke zlepšení kognice i jinými mechanismy, než jen efektem učení neboli nácvikem. Nicméně, při použití alternativních forem RAVLT k významnému efektu učení nedochází (111). Testy měřící paměť a učení jsou na rozdíl od testů exekutivních funkcí a pozornosti nejvíce náchylné k rozvoji nácviku a tím efektu učení u testovaných osob (90). To je v tomto případě doloženo dosažením malých efektů učení v položkách Počet porušení pravidel v testu TOL ( $d = 0,41$ ) a ve směrodatné chybě reakčního času v metodě Continuous Performance Test ( $d = 0,39$ ). V tabulce (Tab. 8) uvádějící hrubé skóry je možné si všimnout, že se některé testované položky, např. v RAVLT, do druhé vizity jakoby zhoršily, ačkoli následující tabulka (Tab. 9) uvádějící T skór deklaruje naopak zlepšení. K tomuto jevu došlo proto, že někteří pacienti v průběhu jednoletého sledování zestárnutím o jeden rok překročili hranici původní věkové kategorie v tabulkových normách daného testu. Při další vizitě tak už byl jejich výkon posuzován normou pro starší věkovou kategorii a správně jim byl přidělen vyšší T skór.

Významný pokles indexu aterogenity může naznačovat, že u věkem relativně staršího souboru může zmírnění aterogenity séra vyvolat příznivé účinky na poznávací funkce. Nicméně, signifikantní korelace mezi indexem aterogenity a kompozitním skóre kognitivního výkonu dosaženo nebylo. Nově se objevil trend k horšímu skóre kognitivního výkonu u pacientů s patologickou hodnotou celkového cholesterolu ve srovnání s pacienty s normální hodnotou tohoto ukazatele. To by jen podpořilo hypotézu o vztahu zvýšené aterogenity séra k horšímu kognitivnímu výkonu. Vzhledem k tomu, že tato souvislost byla jen hraničně signifikantní a nebyla přítomna při první vizitě, jedná se tak spíše o důsledek zmenšení zkoumaného vzorku.

Jednoletý interval mezi hodnoceními může být příliš krátký na to, aby bylo dosaženo reprezentativních hodnot longitudinálního vývoje kognice. Pacienti opět užívali heterogenní psychofarmakoterapii, která mohla kognici i tělesné parametry ovlivnit. Stejně tak nebyla zjišťována případná změna dávkování psychofarmak mezi vizitami, a tak i tento fakt mohl hodnocené parametry ovlivnit. Je nutno podotknout, že u žádného ze sledovaných subjektů nedošlo v průběhu sledování k nutnosti hospitalizace pro relaps bipolární poruchy. Z toho důvodu tyto získané výsledky nemohou odpovědět na otázku, zda je kognice zhoršována počtem relapsů základní nemoci či nikoli. V neposlední řadě i relativně malá velikost studovaného souboru může snižovat míru, se kterou lze získané výsledky zevšeobecňovat. S kontrolním vyšetřením po jednom roce nevyslovalo souhlas celkem devět pacientů a přitom dvě třetiny z nich jako důvod nesouhlasu uvedly přílišnou náročnost neuropsychologického



testování. Je možné, že se jednalo subpopulaci pacientů s významnějším postižením kognice a její nezařazení podstatně zlepšilo celkový kognitivní výkon bipolárního vzorku. To pak může dále snižovat možnost zevšeobecnění výsledků.

Při druhé vizitě již nebylo dosaženo významných korelací kompozitního skóru kognitivního výkonu s hodnotami délky vzdělání v letech, délky onemocnění bipolární poruchou a celkové doby (délky) thymoprofylaxe současným stabilizérem. To je s největší pravděpodobností opět zapříčiněno poklesem počtu probandů.

Je ale příznivé, že ke zlepšení kognice došlo i bez nutnosti provádět trénink kognitivních funkcí a že toto zlepšení může být hypoteticky vyvoláno poklesem aterogenního rizika. Bipolární afektivní porucha je ve srovnání se zbytkem populace spojena se zhruba dvojnásobným rizikem obezity a diabetes mellitus i trojnásobným rizikem vzniku arteriální hypertenze (28). Dosud dvě publikované práce dokládají přímý vztah kardiometabolických rizikových faktorů a kognitivní poruchy u bipolárních pacientů (39; 171). Jedna práce takový vztah nenalezla (143). Aktuální výsledek z této práce podporuje hypotézu, že výsledkem intervencí k úpravě kardiometabolických parametrů by mohlo být zlepšení kognice v bipolární populaci.

## 6. Závěry

Silnou stránkou této studie je přímé měření poznávacích funkcí současně s odběrem tělesných a metabolických parametrů, které v případné patologické tíži mohou konstituovat kardiometabolické riziko či metabolický syndrom. Předchozí studie používaly z tělesných hodnot pouze stanovení BMI nebo se spoléhaly na ústní sdělení pacientů ohledně jejich tělesné výšky, váhy a užívání medikace. Odběr a analýzu dat po celou dobu prováděli stejní hodnotitelé. Lékař odebíral anamnestická data a objektivní škály. Psycholog zajišťoval psychologické vyšetření. Laboratoře Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové analyzovaly odebrané krevní vzorky. Tento fakt byl tedy prevencí poklesu shody hodnocení jednotlivých hodnotitelů.

Získaná data poukázala na spojitost narůstajícího krevního tlaku a poklesu globálního kognitivního výkonu. Ačkoli nebylo možno stanovit kauzalitu tohoto vztahu, nabízí se hypotéza příznivého ovlivnění kognice léčbou arteriální hypertenze. A jelikož podobné nálezy o vztahu hypertenze a kognice již byly publikovány u velkých kohort subjektů bez duševní poruchy, je pravděpodobné, že v tomto ohledu se bipolární pacienti od zbytku populace neliší. Z toho důvodu je pravidelná kontrola kardiometabolických rizik a zejména krevního tlaku více než

vhodná. Doporučení k provádění takového screeningu s uvedením intervalů mezi kontrolami již byly v české literatuře uvedeny (76; 104). Bipolární afektivní porucha zřejmě není spojena s progresivní povahou deficitu, který ji provází. Aby tento závěr mohl být stanoven definitivně, je vhodné uspořádat sledování větších skupin bipolárních pacientů po delší časový úsek než jeden rok. Je také vhodné po stejnou dobu sledovat kardiometabolické parametry, aby jejich vývoj ve vztahu ke kognitivnímu výkonu mohl být spolehlivě definován. V neposlední řadě je vhodné zrealizovat intervenční studie zkoumající dopad léčby kardiometabolických rizikových faktorů na poznávací funkce bipolárních pacientů.

## 7. Použitá literatura

1. ABEER, EL-SAYED, A., RAMY, H. A. Immunological changes in patients with mania: changes in cell mediated immunity in a sample from Egyptian patients. *Egypt J Immunol*, 2006, 13(1), 79-85.
2. ALDENKAMP, A. P., ARENDS, J., BOOTSMA, H. P., DIEPMAN, L., HULSMAN, J., LAMBRECHTS, D., LEENEN, L., MAJOIE, M., SCHELLEKENS, A., DE VOCHT, J. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2002, 43(1), 19-26.
3. AMERICAN DIABETES, A., AMERICAN PSYCHIATRIC, A., AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL, E., NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF, O. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(2), 596-601.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC, A. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV TM*. American Psychiatric Association, 1994.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC, A., DSM TASK, F. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
6. ANDREAZZA, A. C., SHAO, L., WANG, J. F., YOUNG, L. T. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(4), 360-368.
7. ANGST, J. Historical aspects of the dichotomy between manic–depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2002, 57(1), 5-13.
8. ANGST, J., GAMMA, A., GERBER-WERDER, R., ZARATE, C. A., JR., MANJI, H. K. Does long-term medication with lithium, clozapine or antidepressants prevent or

attenuate dementia in bipolar and depressed patients? *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2007, 11(1), 2-8.

9. ANSTEY, K. J., LIPNICKI, D. M., LOW, L. F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(5), 343-354.
10. ARIZA, M., GAROLERA, M., JURADO, M. A., GARCIA-GARCIA, I., HERNAN, I., SANCHEZ-GARRE, C., VERNET-VERNET, M., SENDER-PALACIOS, M. J., MARQUES-ITURRIA, I., PUEYO, R., SEGURA, B., NARBERHAUS, A. Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity. *PLoS One*, 2012, 7(7), e41482.
11. ARTS, B., JABBEN, N., KRABBENDAM, L., VAN OS, J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2008, 38(6), 771-785.
12. ARTS, B., JABBEN, N., KRABBENDAM, L., VAN OS, J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123(3), 190-205.
13. BACHEN, E. A., CHESNEY, M. A., CRISWELL, L. A. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(6), 822-829.
14. BARBESINO, G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010, 20(7), 763-770.
15. BARBOSA, I. G., ROCHA, N. P., DE MIRANDA, A. S., MAGALHAES, P. V., HUGUET, R. B., DE SOUZA, L. P., KAPCZINSKI, F., TEIXEIRA, A. L. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(3), 389-393.
16. BEARDEN, C. E., HOFFMAN, K. M., CANNON, T. D. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*, 2001, 3(3), 106-150; discussion 151-103.

17. BERG, A. H., COMBS, T. P., SCHERER, P. E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(2), 84-89.
18. BERK, M., KAPCZINSKI, F., ANDREAZZA, A. C., DEAN, O. M., GIORLANDO, F., MAES, M., YUCEL, M., GAMA, C. S., DODD, S., DEAN, B., MAGALHAES, P. V., AMMINGER, P., MCGORRY, P., MALHI, G. S. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3), 804-817.
19. BOEKA, A. G., LOKKEN, K. L. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol*, 2008, 23(4), 467-474.
20. BOND, D. J., KAUER-SANT'ANNA, M., LAM, R. W., YATHAM, L. N. Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord*, 2010, 124(1-2), 108-117.
21. BORA, E., PANTELIS, C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, 2015, 1-10.
22. BORA, E., YUCEL, M., PANTELIS, C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009, 113(1-2), 1-20.
23. BORA, E., YUCEL, M., PANTELIS, C., BERK, M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123(3), 165-174.
24. BOURNE, C., AYDEMIR, O., BALANZA-MARTINEZ, V., BORA, E., BRISSOS, S., CAVANAGH, J. T., CLARK, L., CUBUKCUOGLU, Z., DIAS, V. V., DITTMANN, S., FERRIER, I. N., FLECK, D. E., FRANGOU, S., GALLAGHER, P.,

- JONES, L., KIESEPPA, T., MARTINEZ-ARAN, A., MELLE, I., MOORE, P. B., MUR, M., PFENNIG, A., RAUST, A., SENTURK, V., SIMONSEN, C., SMITH, D. J., BIO, D. S., SOEIRO-DE-SOUZA, M. G., STODDART, S. D., SUNDET, K., SZOKE, A., THOMPSON, J. M., TORRENT, C., ZALLA, T., CRADDOCK, N., ANDREASSEN, O. A., LEBOYER, M., VIETA, E., BAUER, M., WORHUNSKY, P. D., TZAGARAKIS, C., ROGERS, R. D., GEDDES, J. R., GOODWIN, G. M. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 128(3), 149-162.
25. BRISKMAN, I., BAR, G., BOAZ, M., SHARGORODSKY, M. Impact of co-morbid mental illness on the diagnosis and management of patients hospitalized for medical conditions in a general hospital. *Int J Psychiatry Med*, 2012, 43(4), 339-348.
26. CASSIDY, F., RITCHIE, J. C., CARROLL, B. J. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry*, 1998, 43(10), 747-754.
27. CONNERS, C. K. *Conners' Continuous Performance Test (CPT II): Version 5 for Windows : Technical Guide and Software Manual*. MHS, 2004.
28. CORRELL, C. U. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*, 2007, 12(10 Suppl 17), 12-20, 35.
29. COSTE, S. C., MURRAY, S. E., STENZEL-POORE, M. P. Animal models of CRH excess and CRH receptor deficiency display altered adaptations to stress. *Peptides*, 2001, 22(5), 733-741.
30. COURNOT, M., MARQUIE, J. C., ANSIAU, D., MARTINAUD, C., FONDS, H., FERRIERES, J., RUIDAVETS, J. B. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*, 2006, 67(7), 1208-1214.
31. CRUMP, C., SUNDQUIST, K., WINKLEBY, M. A., SUNDQUIST, J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(9), 931-939.

32. CRUMP, C., WINKLEBY, M. A., SUNDQUIST, K., SUNDQUIST, J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(3), 324-333.
33. CULBERTSON, C. W., ZILLMER, E. A. Tower of London Drexel University (TOL DX). Multi-Health Systems Incorporated (MHS), 2005.
34. DABAN, C., MARTINEZ-ARAN, A., TORRENT, C., SANCHEZ-MORENO, J., GOIKOLEA, J. M., BENABARRE, A., COMES, M., COLOM, F., VIETA, E. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26(2), 178-181.
35. DARKO, D. F., ROSE, J., GILLIN, J. C., GOLSHAN, S., BAIRD, S. M. Neutrophilia and lymphopenia in major mood disorders. *Psychiatry Res*, 1988, 25(3), 243-251.
36. DE ALMEIDA, K. M., MOREIRA, C. L., LAFER, B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(2), 160-166.
37. DEKKER, M. J., TIEMEIER, H., LUIJENDIJK, H. J., KUNINGAS, M., HOFMAN, A., DE JONG, F. H., STEWART, P. M., KOPER, J. W., LAMBERTS, S. W. The effect of common genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and incident depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2), E233-237.
38. DEPP, C. A., MAUSBACH, B. T., HARMELL, A. L., SAVLA, G. N., BOWIE, C. R., HARVEY, P. D., PATTERSON, T. L. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, 14(3), 217-226.
39. DEPP, C. A., STRASSNIG, M., MAUSBACH, B. T., BOWIE, C. R., WOLYNIEC, P., THORNQUIST, M. H., LUKE, J. R., MCGRATH, J. A., PULVER, A. E., PATTERSON, T. L., HARVEY, P. D. Association of obesity and treated hypertension

and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*, 2014, 16(4), 422-431.

40. DITTMANN, S., HENNIG-FAST, K., GERBER, S., SEEMULLER, F., RIEDEL, M., EMANUEL SEVERUS, W., LANGOSCH, J., ENGEL, R. R., MOLLER, H. J., GRUNZE, H. C. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord*, 2008, 10(8), 877-887.
41. DO PRADO, C. H., RIZZO, L. B., WIECK, A., LOPES, R. P., TEIXEIRA, A. L., GRASSI-OLIVEIRA, R., BAUER, M. E. Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(5), 667-676.
42. DONALDSON, S., GOLDSTEIN, L. H., LANDAU, S., RAYMONT, V., FRANGOU, S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(1), 86-93.
43. DRYSDALE, E., KNIGHT, H. M., MCINTOSH, A. M., BLACKWOOD, D. H. Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. *Bipolar Disord*, 2013, 15(2), 215-222.
44. EATON, W. W., PEDERSEN, M. G., NIELSEN, P. R., MORTENSEN, P. B. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*, 2010, 12(6), 638-646.
45. EDWARDS, L. J., CONSTANTINESCU, C. S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler*, 2004, 10(5), 575-581.
46. ELIAS, M. F., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., COBB, J., WHITE, L. R. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1993, 138(6), 353-364.



47. ELMSLIE, J. L., PORTER, R. J., JOYCE, P. R., HUNT, P. J., SHAND, B. I., SCOTT, R. S. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry*, 2009, 43(1), 53-60.
48. EMERGING RISK FACTORS, C., KAPTOGE, S., DI ANGELANTONIO, E., LOWE, G., PEPYS, M. B., THOMPSON, S. G., COLLINS, R., DANESH, J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375(9709), 132-140.
49. ENGELSMANN, F., KATZ, J., GHADIRIAN, A. M., SCHACHTER, D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*, 1988, 8(3), 207-212.
50. ETOU, H., SAKATA, T., FUJIMOTO, K., KURATA, K., TERADA, K., FUKAGAWA, K., OOKUMA, K., MILLER, R. E. Characteristics of psychomotor performance and time cognition in moderately obese patients. *Physiol Behav*, 1989, 45(5), 985-988.
51. FAGIOLINI, A., CHENGAPPA, K. N., SORECA, I., CHANG, J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*, 2008, 22(8), 655-669.
52. FAGIOLINI, A., KUPFER, D. J., HOUCK, P. R., NOVICK, D. M., FRANK, E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(1), 112-117.
53. FAGIOLINI, A., KUPFER, D. J., RUCCI, P., SCOTT, J. A., NOVICK, D. M., FRANK, E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(4), 509-514.
54. FAGUNDO, A. B., DE LA TORRE, R., JIMENEZ-MURCIA, S., AGUERA, Z., GRANERO, R., TARREGA, S., BOTELLA, C., BANOS, R., FERNANDEZ-REAL, J. M., RODRIGUEZ, R., FORCANO, L., FRUHBECK, G., GOMEZ-AMBROSI, J., TINAHONES, F. J., FERNANDEZ-GARCIA, J. C., CASANUEVA, F. F.,

- FERNANDEZ-ARANDA, F. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One*, 2012, 7(8), e43382.
55. FERGENBAUM, J. H., BRUCE, S., LOU, W., HANLEY, A. J., GREENWOOD, C., YOUNG, T. K. Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(10), 1957-1963.
56. FORLENZA, O. V., DINIZ, B. S., RADANOVIC, M., SANTOS, F. S., TALIB, L. L., GATTAZ, W. F. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2011, 198(5), 351-356.
57. FRIEDMAN, J. I., WALLENSTEIN, S., MOSHIER, E., PARRELLA, M., WHITE, L., BOWLER, S., GOTTLIEB, S., HARVEY, P. D., MCGINN, T. G., FLANAGAN, L., DAVIS, K. L. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(10), 1232-1239.
58. GATHERCOLE, L. L., MORGAN, S. A., BUJALSKA, I. J., HAUTON, D., STEWART, P. M., TOMLINSON, J. W. Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One*, 2011, 6(10), e26223.
59. GIBSON, E. L. The psychobiology of comfort eating: implications for neuropharmacological interventions. *Behav Pharmacol*, 2012, 23(5-6), 442-460.
60. GIFFORD, K. A., BADARACCO, M., LIU, D., TRIPODIS, Y., GENTILE, A., LU, Z., PALMISANO, J., JEFFERSON, A. L. Blood pressure and cognition among older adults: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*, 2013, 28(7), 649-664.
61. GILLHAM, R. A., WILLIAMS, N., WIEDMANN, K. D., BUTLER, E., LARKIN, J. G., BRODIE, M. J. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*, 1990, 7(3), 219-225.
62. GLAHN, D. C., ALMASY, L., BARGUIL, M., HARE, E., PERALTA, J. M., KENT, J. W., JR., DASSORI, A., CONTRERAS, J., PACHECO, A., LANZAGORTA, N.,

- NICOLINI, H., RAVENTOS, H., ESCAMILLA, M. A. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(2), 168-177.
63. GOLDSTEIN, B. I., LIU, S. M., ZIVKOVIC, N., SCHAFFER, A., CHIEN, L. C., BLANCO, C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord*, 2011, 13(4), 387-395.
64. GONZALES, M. M., TARUMI, T., MILES, S. C., TANAKA, H., SHAH, F., HALEY, A. P. Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(11), 2131-2137.
65. GOS, T., SCHROETER, M. L., LESSEL, W., BERNSTEIN, H. G., DOBROWOLNY, H., SCHILTZ, K., BOGERTS, B., STEINER, J. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11), 1694-1699.
66. GOUGHARI, S. A., MAZHARI, S., POURRAHIMI, A. M., SADEGHI, M. M., NAKHAEI, N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*, 2015, 21(3), 190-197.
67. GUNSTAD, J., PAUL, R. H., COHEN, R. A., TATE, D. F., GORDON, E. Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eat Weight Disord*, 2006, 11(1), e15-19.
68. HAJJAR, I., HART, M., CHEN, Y. L., MACK, W., NOVAK, V., H, C. C., LIPSITZ, L. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(2), 194-201.
69. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23, 56-62.
70. HEATON, R. K., CHELUNE, G. J., TALLEY, J. L., KAY, G. G., CURTISS, G.

Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded. Odessa, FL:  
Psychological Assessment Resources Inc, 1993.

71. HEFFNER, J. L., STRAWN, J. R., DELBELLO, M. P., STRAKOWSKI, S. M., ANTHENELLI, R. M. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*, 2011, 13(5-6), 439-453.
72. HEINRICHS, R. W., ZAKZANIS, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 1998, 12(3), 426-445.
73. HILLEGERS, M. H., REICHART, C. G., WALS, M., VERHULST, F. C., ORMEL, J., NOLEN, W. A., DREXHAGE, H. A. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(6-7), 394-399.
74. HOLMANG, A., BJORNTORP, P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand*, 1992, 144(4), 425-431.
75. HONIG, A., ARTS, B. M., PONDS, R. W., RIEDEL, W. J. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999, 14(3), 167-171.
76. HUBEŇÁK, J., TŮMA, I. Metabolický syndrom a bipolární afektivní porucha. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2012, 16(1), 29-36.
77. CHELUNE, G. J., ORTEGA, D., LINTON, J. C., BOUSTANY, M. M. Personality and Cognitive Findings among Patients Electing Gastroplasty for Morbid-Obesity. *International Journal of Eating Disorders*, 1986, 5(4), 701-712.
78. KAYE, N. S., GRAHAM, J., ROBERTS, J., THOMPSON, T., NANRY, K. Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(4), 387-391.

79. KESSING, L. V., OLSEN, E. W., MORTENSEN, P. B., ANDERSEN, P. K. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*, 1999, 100(3), 176-185.
80. KESSING, L. V., SONDERGARD, L., FORMAN, J. L., ANDERSEN, P. K. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(11), 1331-1335.
81. KETTER, T. A., WANG, P. W., BECKER, O. V., NOWAKOWSKA, C., YANG, Y. S. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 2003, 15(2), 95-108.
82. KILANDER, L., NYMAN, H., BOBERG, M., HANSSON, L., LITHELL, H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*, 1998, 31(3), 780-786.
83. KLIMOV, A. N. High Density Lipoproteins and Atherosclerosis. In E.I. CHAZOV, V.N. SMIRNOV AND R.G. OGANOV eds. *Cardiology*. Springer US, 1984, p. 337-346.
84. KOZICKY, J. M., TORRES, I. J., BOND, D. J., LAM, R. W., YATHAM, L. N. Comparison of neuropsychological effects of adjunctive risperidone or quetiapine in euthymic patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(2), 91-99.
85. KRAEPELIN, E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1899. 2 vol. p.
86. KULKARNI, S., JAIN, S., JANARDHAN REDDY, Y. C., KUMAR, K. J., KANDAVEL, T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, 12(6), 647-656.
87. KUPKA, R. W., NOLEN, W. A., POST, R. M., MCELROY, S. L., ALTSHULER, L. L., DENICOFF, K. D., FRYE, M. A., KECK, P. E., JR., LEVERICH, G. S., RUSH, A.

- J., SUPPES, T., POLLIO, C., DREXHAGE, H. A. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(4), 305-311.
88. KURTZ, M. M., GERRATY, R. T. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 2009, 23(5), 551-562.
89. LAURSEN, T. M., WAHLBECK, K., HALLGREN, J., WESTMAN, J., OSBY, U., ALINAGHIZADEH, H., GISSLER, M., NORDENTOFT, M. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One*, 2013, 8(6), e67133.
90. LEMAY, S., BEDARD, M. A., ROULEAU, I., TREMBLAY, P. L. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol*, 2004, 18(2), 284-302.
91. LIECHTI, F. D., STUDLE, N., THEURILLAT, R., GRANDGIRARD, D., THORMANN, W., LEIB, S. L. The mood-stabilizer lithium prevents hippocampal apoptosis and improves spatial memory in experimental meningitis. *PLoS One*, 2014, 9(11), 1-13, e113607.
92. LIU, C. S., CARVALHO, A. F., MANSUR, R. B., MCINTYRE, R. S. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Adv Ther*, 2013, 30(11), 987-1006.
93. LOKKEN, K. L., BOEKA, A. G., YELLUMAHANTHI, K., WESLEY, M., CLEMENTS, R. H. Cognitive performance of morbidly obese patients seeking bariatric surgery. *Am Surg*, 2010, 76(1), 55-59.
94. LOPEZ-JARAMILLO, C., LOPERA-VASQUEZ, J., OSPINA-DUQUE, J., GARCIA, J., GALLO, A., CORTEZ, V., PALACIO, C., TORRENT, C., MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(8), 1055-1060.

95. MAINA, G., SALVI, V., VITALUCCI, A., D'AMBROSIO, V., BOGETTO, F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2008, 110(1-2), 149-155.
96. MANJI, H. K., MOORE, G. J., CHEN, G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry*, 1999, 46(7), 929-940.
97. MANN-WROBEL, M. C., CARRENO, J. T., DICKINSON, D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*, 2011, 13(4), 334-342.
98. MANSUR, R. B., CHA, D. S., ASEVEDO, E., MCINTYRE, R. S., BRIETZKE, E. Selfish brain and neuroprogression in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43, 66-71.
99. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., COLOM, F., REINARES, M., BENABARRE, A., GASTO, C., SALAMERO, M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*, 2000, 69(1), 2-18.
100. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., COLOM, F., TORRENT, C., REINARES, M., GOIKOLEA, J. M., BENABARRE, A., COMES, M., SANCHEZ-MORENO, J. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*, 2005, 74(5), 295-302.
101. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., COLOM, F., TORRENT, C., SANCHEZ-MORENO, J., REINARES, M., BENABARRE, A., GOIKOLEA, J. M., BRUGUE, E., DABAN, C., SALAMERO, M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 2004, 6(3), 224-232.
102. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., REINARES, M., COLOM, F., TORRENT, C., SANCHEZ-MORENO, J., BENABARRE, A., GOIKOLEA, J. M., COMES, M., SALAMERO, M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(2), 262-270.

- 103.** MASOPUST, J., HOMOLKOVÁ, B. Antipsychotika druhé generace a thymoprofylaktika v léčbě bipolární poruchy: účinnost a bezpečnost. *Remedia* : farmakoterapeutický dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty, 2011, 21(6), 501-505.
- 104.** MASOPUST, J., MALÝ, R. Prevence kardiovaskulárního rizika a diabetu u nemocných schizofrenií: využití internetu v praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 2010, 11(3), 130-134.
- 105.** MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., NAYLOR, B. A., TREACHER, D. F., TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7), 412-419.
- 106.** MCINTYRE, R. S., DANILEWITZ, M., LIAUW, S. S., KEMP, D. E., NGUYEN, H. T., KAHN, L. S., KUCYI, A., SOCZYNSKA, J. K., WOLDEYOHANNES, H. O., LACHOWSKI, A., KIM, B., NATHANSON, J., ALSUWAIDAN, M., TAYLOR, V. H. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126(3), 366-387.
- 107.** MCINTYRE, R. S., MCELROY, S. L., KONARSKI, J. Z., SOCZYNSKA, J. K., BOTTAS, A., CASTEL, S., WILKINS, K., KENNEDY, S. H. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(9), 1352-1357.
- 108.** MEADOR, K. J., LORING, D. W., RAY, P. G., MURRO, A. M., KING, D. W., PERRINE, K. R., VAZQUEZ, B. R., KIOLBASA, T. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*, 2001, 56(9), 1177-1182.
- 109.** MELONI, R., BIGUET, N. F., MALLET, J. Post-genomic era and gene discovery for psychiatric diseases: there is a new art of the trade? The example of the HUMTH01 microsatellite in the Tyrosine Hydroxylase gene. *Mol Neurobiol*, 2002, 26(2-3), 389-403.



110. MEYERS, J. E., MEYERS, K. R. Rey complex figure test and recognition trial : professional manual. Lutz, flor.: Psychological assessment resources, 1995.
111. MITRUSHINA, M. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2. vyd. Oxford: Oxford University Press, 2005. 1029 p.
112. MITRUSHINA, M., SATZ, P. Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *J Clin Psychol*, 1991, 47(6), 790-801.
113. MULLER, M., SIGURDSSON, S., KJARTANSSON, O., ASPELUND, T., LOPEZ, O. L., JONNISON, P. V., HARRIS, T. B., VAN BUCHEM, M., GUDNASON, V., LAUNER, L. J., AGE, G. E. S.-R. S. I. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*, 2014, 82(24), 2187-2195.
114. MUR, M., PORTELLA, M. J., MARTINEZ-ARAN, A., PIFARRE, J., VIETA, E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(5), 712-719.
115. MUSSELMAN, D. L., LAWSON, D. H., GUMNICK, J. F., MANATUNGA, A. K., PENNA, S., GOODKIN, R. S., GREINER, K., NEMEROFF, C. B., MILLER, A. H. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*, 2001, 344(13), 961-966.
116. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, E., TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN, A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106(25), 3143-3421.
117. NOVAK, V., LAST, D., ALSOP, D. C., ABDULJALIL, A. M., HU, K., LEPICOVSKY, L., CAVALLERANO, J., LIPSITZ, L. A. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care*,

2006, 29(7), 1529-1534.

118. NUNES, P. V., FORLENZA, O. V., GATTAZ, W. F. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2007, 190, 359-360.
119. OKUSAGA, O., STEWART, M. C., BUTCHER, I., DEARY, I., FOWKES, F. G., PRICE, J. F. Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing*, 2013, 42(3), 306-311.
120. OTT, A., STOLK, R. P., VAN HARSKAMP, F., POLS, H. A., HOFMAN, A., BRETELER, M. M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 1999, 53(9), 1937-1942.
121. PASCO, J. A., JACKA, F. N., WILLIAMS, L. J., HENRY, M. J., NICHOLSON, G. C., KOTOWICZ, M. A., BERK, M. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *J Affect Disord*, 2008, 107(1-3), 221-225.
122. PAVULURI, M. N., PASSAROTTI, A. M., MOHAMMED, T., CARBRAY, J. A., SWEENEY, J. A. Enhanced working and verbal memory after lamotrigine treatment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, 12(2), 213-220.
123. PETERS, A., KUBERA, B., HUBOLD, C., LANGEMANN, D. The corpulent phenotype-how the brain maximizes survival in stressful environments. *Front Neurosci*, 2013, 7, 47.
124. PETERS, A., SCHWEIGER, U., PELLERIN, L., HUBOLD, C., OLTMANNS, K. M., CONRAD, M., SCHULTES, B., BORN, J., FEHM, H. L. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 28(2), 143-180.
125. PFENNIG, A., ALDA, M., YOUNG, T., MACQUEEN, G., RYBAKOWSKI, J., SUWALSKA, A., SIMHANDL, C., KONIG, B., HAJEK, T., O'DONOVAN, C., WITTEKIND, D., VON QUILLFELDT, S., PLOCH, J., SAUER, C., BAUER, M. Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long

history of bipolar illness: no simple answers in complex disease-treatment interplay. *Int J Bipolar Disord*, 2014, 2, 1.

- 126.** PREISS, M. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha : klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. 1. vyd. Praha: Psychiatrické centrum, 2002.
- 127.** QUIROZ, J. A., MACHADO-VIEIRA, R., ZARATE, C. A., JR., MANJI, H. K. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*, 2010, 62(1), 50-60.
- 128.** QURAIISHI, S., WALSH, M., MCDONALD, C., SCHULZE, K., KRAVARITI, E., BRAMON, E., MORRIS, R. G., MURRAY, R. M., TOULOPOULOU, T. Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. *Bipolar Disord*, 2009, 11(2), 209-214.
- 129.** RAISON, C. L., DEMETRASHVILI, M., CAPURON, L., MILLER, A. H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*, 2005, 19(2), 105-123.
- 130.** RAKOFSKY, J. J., DUNLOP, B. W., BEYER, J. L., OLIVER, A. M., MANSSON, E. E., SANCHETI, M. T., HARVEY, P. D. Cognitive effects of quetiapine XR in patients with euthymic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(3), 383-385.
- 131.** RAMAEKERS, J. G., LOUWERENS, J. W., MUNTJEWERFF, N. D., MILIUS, H., DE BIE, A., ROSENZWEIG, P., PATAT, A., O'HANLON, J. F. Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(3), 209-221.
- 132.** RASGON, N. L., KENNA, H. A., REYNOLDS-MAY, M. F., STEMMLE, P. G., VEMURI, M., MARSH, W., WANG, P., KETTER, T. A. Metabolic dysfunction in women with bipolar disorder: the potential influence of family history of type 2 diabetes mellitus. *Bipolar Disord*, 2010, 12(5), 504-513.

133. REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12), 1595-1607.
134. REICHENBERG, A., YIRMIYA, R., SCHULD, A., KRAUS, T., HAACK, M., MORAG, A., POLLMACHER, T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(5), 445-452.
135. RIDKER, P. M., RIFAI, N., STAMPFER, M. J., HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000, 101(15), 1767-1772.
136. ROBINSON, L. J., FERRIER, I. N. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2), 103-116.
137. ROBINSON, L. J., THOMPSON, J. M., GALLAGHER, P., GOSWAMI, U., YOUNG, A. H., FERRIER, I. N., MOORE, P. B. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, 93(1-3), 105-115.
138. RUSH, A. J., GILES, D. E., SCHLESSER, M. A., ORSULAK, P. J., PARKER, C. R., JR., WEISSENBURGER, J. E., CROWLEY, G. T., KHATAMI, M., VASAVADA, N. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57(10), 470-484.
139. RUSTAD, J. K., MUSSELMAN, D. L., NEMEROFF, C. B. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(9), 1276-1286.
140. SAEEDI, H., REMINGTON, G., CHRISTENSEN, B. K. Impact of haloperidol, a dopamine D2 antagonist, on cognition and mood. *Schizophr Res*, 2006, 85(1-3), 222-231.
141. SAMAME, C., MARTINO, D. J., STREJILEVICH, S. A. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 2014,

164, 130-138.

- 142.** SCHROETER, M. L., ABDUL-KHALIQ, H., SACHER, J., STEINER, J., BLASIG, I. E., MUELLER, K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2010, 1-7.
- 143.** SILVEIRA, L. E., KOZICKY, J. M., MURALIDHARAN, K., BUCKER, J., TORRES, I. J., BOND, D. J., KAPCZINSKI, F., KAUER-SANT'ANNA, M., LAM, R. W., YATHAM, L. N. Neurocognitive functioning in overweight and obese patients with bipolar disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Can J Psychiatry*, 2014, 59(12), 639-648.
- 144.** SMOLÍK, P. Duševní a behaviorální poruchy : průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. 1. vyd. Praha: Maxdorf Jessenius, 2002.
- 145.** SOCZYNSKA, J. K., KENNEDY, S. H., WOLDEYOHANNES, H. O., LIAUW, S. S., ALSUWAIDAN, M., YIM, C. Y., MCINTYRE, R. S. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(2), 93-116.
- 146.** STREJILEVICH, S. A., SAMAME, C., MARTINO, D. J. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord*, 2015, 175, 396-402.
- 147.** STROUP, T. S., MCEVOY, J. P., RING, K. D., HAMER, R. H., LAVANGE, L. M., SWARTZ, M. S., ROSENHECK, R. A., PERKINS, D. O., NUSSBAUM, A. M., LIEBERMAN, J. A. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry*, 2011, 168(9), 947-956.
- 148.** SUVISAARI, J., PARTTI, K., PERALA, J., VIERTIO, S., SAARNI, S. E., LONNQVIST, J., SAARNI, S. I., HARKANEN, T. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med*, 2013, 75(1), 60-67.

- 149.** TAYLOR, V., MACQUEEN, G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(7), 1034-1041.
- 150.** TAYLOR, V. H., MACQUEEN, G. M. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev*, 2007, 8(5), 409-418.
- 151.** TORO, P., DEGEN, C., PIERER, M., GUSTAFSON, D., SCHRODER, J., SCHONKNECHT, P. Cholesterol in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a birth cohort over 14 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264(6), 485-492.
- 152.** TORRENT, C., BONNIN CDEL, M., MARTINEZ-ARAN, A., VALLE, J., AMANN, B. L., GONZALEZ-PINTO, A., CRESPO, J. M., IBANEZ, A., GARCIA-PORTILLA, M. P., TABARES-SEISDEDOS, R., ARANGO, C., COLOM, F., SOLE, B., PACCHIAROTTI, I., ROSA, A. R., AYUSO-MATEOS, J. L., ANAYA, C., FERNANDEZ, P., LANDIN-ROMERO, R., ALONSO-LANA, S., ORTIZ-GIL, J., SEGURA, B., BARBEITO, S., VEGA, P., FERNANDEZ, M., UGARTE, A., SUBIRA, M., CERRILLO, E., CUSTAL, N., MENCHON, J. M., SAIZ-RUIZ, J., RODAO, J. M., ISELLA, S., ALEGRIA, A., AL-HALABI, S., BOBES, J., GALVAN, G., SAIZ, P. A., BALANZA-MARTINEZ, V., SELVA, G., FUENTES-DURA, I., CORREA, P., MAYORAL, M., CHICLANA, G., MERCHAN-NARANJO, J., RAPADO-CASTRO, M., SALAMERO, M., VIETA, E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(8), 852-859.
- 153.** TORRENT, C., MARTINEZ-ARAN, A., DABAN, C., AMANN, B., BALANZA-MARTINEZ, V., DEL MAR BONNIN, C., CRUZ, N., FRANCO, C., TABARES-SEISDEDOS, R., VIETA, E. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*, 2011, 52(6), 613-622.
- 154.** TORRES, I. J., BOUDREAU, V. G., YATHAM, L. N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007, (434), 17-26.

- 155.** TORRES, I. J., KOZICKY, J., POPURI, S., BOND, D. J., HONER, W. G., LAM, R. W., YATHAM, L. N. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2014, 16(2), 159-171.
- 156.** TSAI, S. Y., LEE, H. C., CHEN, C. C. Hyperinsulinaemia associated with beta-adrenoceptor antagonist in medicated bipolar patients during manic episode. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5), 1038-1043.
- 157.** TSE, S., CHAN, S., NG, K. L., YATHAM, L. N. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2014, 16(3), 217-229.
- 158.** VALVASSORI, S. S., REZIN, G. T., FERREIRA, C. L., MORETTI, M., GONCALVES, C. L., CARDOSO, M. R., STRECK, E. L., KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(14), 903-909.
- 159.** VAN DEN BERG, E., KLOPPENBORG, R. P., KESSELS, R. P., KAPPELLE, L. J., BIESSELS, G. J. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et biophysica acta*, 2009, 1792(5), 470-481.
- 160.** VAN GORP, W. G., ALTSHULER, L., THEBERGE, D. C., WILKINS, J., DIXON, W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(1), 41-46.
- 161.** VANCAMPFORT, D., PROBST, M., KNAPEN, J., CARRARO, A., DE HERT, M. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2-3), 73-78.
- 162.** WECHSLER, D. Wechslerova paměťová škála : příručka pro administrování a skórování. 1. vyd. Brno: Psychodiagnostika, 1999.

- 163.** WINGO, A. P., WINGO, T. S., HARVEY, P. D., BALDESSARINI, R. J. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(11), 1588-1597.
- 164.** WOLF, A. M., WOLF, D., RUMPOLD, H., ENRICH, B., TILG, H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(2), 630-635.
- 165.** WORLD HEALTH, O., NATIONAL CENTER FOR HEALTH, S. The International classification of diseases, 9th revision, clinical modification : ICD-9-CM. Ann Arbor: Commission on Professional and Hospital Activities., 1980.
- 166.** WU, K. Y., CHANG, C. M., LIANG, H. Y., WU, C. S., CHIA-HSUAN WU, E., CHEN, C. H., CHAU, Y. L., TSAI, H. J. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord*, 2013, 15(7), 787-794.
- 167.** XIA, W., WANG, S., SUN, Z., BAI, F., ZHOU, Y., YANG, Y., WANG, P., HUANG, Y., YUAN, Y. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(11), 2493-2501.
- 168.** XU, W., CARACCILOLO, B., WANG, H. X., WINBLAD, B., BÄCKMAN, L., QIU, C., FRATIGLIONI, L. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*, 2010, 59(11), 2928-2935.
- 169.** YAGI, S., AKAIKE, M., ISE, T., UEDA, Y., IWASE, T., SATA, M. Renin-angiotensin-aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment. *Hypertens Res*, 2013, 36(9), 753-758.
- 170.** YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H., PARIKH, S. V., SCHAFFER, A., BEAULIEU, S., ALDA, M., O'DONOVAN, C., MACQUEEN, G., MCINTYRE, R. S., SHARMA, V., RAVINDRAN, A., YOUNG, L. T., MILEV, R., BOND, D. J., FREY, B. N., GOLDSTEIN, B. I., LAFER, B., BIRMAHER, B., HA, K., NOLEN, W. A., BERK, M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and



International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 2013, 15(1), 1-44.

171. YIM, C. Y., SOCZYNSKA, J. K., KENNEDY, S. H., WOLDEYOHANNES, H. O., BRIETZKE, E., MCINTYRE, R. S. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2012, 27(3), 223-228.
172. YOUNG, R., BIGGS, J., ZIEGLER, V., MEYER, D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, 1978, 133(5), 429-435.
173. ZAKRZEWSKA, K. E., CUSIN, I., SAINSBURY, A., ROHNER-JEANRENAUD, F., JEANRENAUD, B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes*, 1997, 46(4), 717-719.
174. ZELLER, E. Bericht über die Wirksamkeit der Heilanstalt Winnenthal von ihrer Eröffnung den 1. März 1834 bis zum 28. Februar 1837. *Beil med Corresp Bl Wurtemb Ärztl Ver*, 1837, 7, 321-335.

## 8. Přílohy

### 8.1 Informovaný souhlas pacienta s účastí ve studii

# Informovaný souhlas pacienta

název studie:

## Vliv metabolických parametrů na kognitivní výkon u pacientů s bipolární poruchou léčených thymoprofylaktiky

Odpovědný lékař: MUDr. Jan Hubeňák, Psychiatrická klinika LFUK a FN Hradec Králové

**Jméno pacienta:**

**Datum narození:**

**Pacient byl do studie zařazen pod číslem:**

Já, níže podepsaný (á) souhlasím s mou účastí ve studii. Je mi více než 18 let. Byl (a) jsem podrobně informován (a) o cíli studie, o jejích postupech, a o tom, co se ode mě očekává. Lékař pověřený prováděním studie mi vysvětlil případné problémy, které by se mohly vyskytnout během mé účasti ve studii a vysvětlil mi způsoby jakými budou tyto problémy řešeny. Porozuměl (a) jsem tomu, že svou účast ve studii mohu kdykoliv přerušit aniž by to jakkoliv ovlivnilo mou další léčbu. Při zařazení do studie budou moje osobní data uchována s plnou ochranou důvěrnosti dle platných zákonů ČR. Do mé dokumentace budou moci na základě mého uděleného souhlasu nahlédnout za účelem ověření získaných údajů zástupci grantové agentury sponzorující tento výzkum, zástupci nezávislé etické komise a Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Pro tyto případy je zaručena ochrana důvěrnosti mých osobních dat. Při vlastním provádění studie mohou být osobní údaje poskytnuty jiným než výše uvedeným subjektům pouze bez identifikačních údajů, to jest anonymní data pod číselným kódem. Rovněž pro výzkumné a vědecké účely mohou být moje osobní údaje poskytnuty pouze bez identifikačních údajů (anonymní data) nebo s mým výslovným souhlasem. Porozuměl jsem tomu, že mé jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o této studii. Já pak naopak nebudu proti použití výsledků z této studie.

.....  
datum a podpis pacienta

.....  
datum a podpis odpovědného lékaře

## 8.2 Vlastní práce autora s impakt faktorem

Neuroendocrinology Letters Volume 36 No. 3 2015  
ISSN: 0172-780X; ISSN-L: 0172-780X; Electronic/Online ISSN: 2354-4716  
Web of Knowledge / Web of Science: Neuroendocrinol Lett  
PubMed / Medline: Neuro Endocrinol Lett

# Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder

Jan HUBENAK<sup>1,2</sup>, Ivan TUMA<sup>1,2</sup>, Jan BAZANT<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czech Republic  
<sup>2</sup> Department of Psychiatry, University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

Correspondence to: Jan Hubenak, M.D.  
Department of Psychiatry, University Hospital Hradec Kralove  
Sokolska 581, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic.  
E-MAIL: hubenakj@lfhk.cuni.cz

Submitted: 2015-05-26 Accepted: 2015-06-12 Published online: 2015-00-00

Key words: bipolar disorder; cognition; neuropsychology; metabolic syndrome x; hypertension; obesity

Neuroendocrinol Lett 2015; 36(3):101-107 PMID: ----- NEL360315AXX ©2015 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

### Abstract

**OBJECTIVES:** Cognitive impairment in euthymic phase of bipolar disorder has been documented in many studies. Several factors may contribute to such impairment, e.g. sedative medication, thyreopathy. Metabolic syndrome with its components represents another frequent condition found in bipolar disorder exerting probably adverse impact on cognition. Since it is treatable factor and current literature suggests possible connection with cognitive dysfunction, we aimed to explore such associations to identify promising targets of complex treatment.

**METHODS:** Forty euthymic bipolar patients have been enrolled. Their body and metabolic parameters were measured. Medical history data were collected. Cognition was evaluated using battery of tests. Neuropsychological performance was transformed into neurocognitive composite score. Cognition of subjects was compared dichotomously according to presence or absence of pathological body and metabolic parameters. Correlations of selected parameters and composite score were done.

**RESULTS:** Low neurocognitive score was found in presence of hypertension, metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperglycemia. Only connection of hypertension and cognitive score reached sufficient statistical power. Patients presenting hypertension performed worse in all tested domains of cognition when compared with normal blood pressure group. Subjects using lithium performed substantially worse in cognitive tests. However, in comparison with anticonvulsant group, lithium users had markedly longer disorder history as well as longer duration of thymoprophylaxis. No significant correlation of HDRS score, insulinemia or HOMA-IR was found.

**CONCLUSION:** Despite relatively small sample size, noticeable association of hypertension and cognitive impairment was revealed. This might indicate possible way of enhancing cognition in bipolar disorder by treating elevated blood pressure.

To cite this article: Neuroendocrinol Lett 2015; 36(3):101-107

ORIGINAL ARTICLE

**Abbreviations:**

BMI	- Body Mass Index
CPT	- Continuous Performance Test
DS	- Digit Span
HDL	- High Density Lipoprotein
HDRS	- Hamilton Depression Rating Scale
HOMA-IR	- Homeostatic Model Assessment of insulin resistance
ICD 10	- International Classification of Diseases 10th revision
LDL	- Low Density Lipoprotein
RAAS	- Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RAVLT	- Rey Auditory Verbal Learning Test
SS	- Spatial Span
TOL	- Tower of London
WCST	- Wisconsin Card Sorting Test
YMRS	- Young Mania Rating Scale

## INTRODUCTION

The whole group of bipolar affective disorders constitutes chronic and debilitating disease which is accompanied by cognitive dysfunction even in remission also known as euthymia. Cognitive impairment connected to bipolar disorder has become the focus of research especially in the last fifteen years. Growing interest in this patient population has followed the same study efforts made previously in the field of schizophrenia. Nevertheless, bipolar disorder has lesser impairment than schizophrenia (Bora & Pantelis 2015). Several meta-analyses proved that cognitive dysfunction in bipolar population is affecting almost all domains of cognition in various intensity (Arts *et al.* 2008; Bora *et al.* 2009; Bourne *et al.* 2013; Kurtz & Gerraty 2009; Mann-Wrobel *et al.* 2011; Robinson *et al.* 2006; Torres *et al.* 2007). Cognitive deterioration in euthymia affects executive function, attention, verbal learning and memory (Martinez-Aran *et al.* 2004). This impairment may be at least in part of genetic origin, since very similar disturbance can be found in first degree relatives (Bora *et al.* 2009). Previous hypothesis that cognitive impairment is of a progressive nature has not been confirmed (Strejilevich *et al.* 2015).

General consensus, to how degree pharmacotherapy afflicts cognition in bipolar disorder has not been made yet. Some papers do not detect any difference in cognitive performance between medicated and drug-free patients (Goswami *et al.* 2009). However, none of mood stabilizing drug is free of cognitive side-effects. Proposed mechanisms unfavorably modifying cognition are sedative, extrapyramidal and anticholinergic adverse effect of varying intensity between drugs one from another (Vieta 2009).

Cardio-metabolic disorders represent another group of risk factors potentially harmful to cognitive functioning in bipolar disorder. Investigation undertaken in mentally healthy populations found out that metabolic syndrome is associated with notably worse cognitive performance (Taylor & MacQueen 2007; Yaffe 2007). Vancampfort *et al.* (2013) considered results of studies in bipolar patients from different countries

and assessed the prevalence of metabolic syndrome in bipolar disorder as more than thirty percent. Bipolar population is connected with premature death and the most common cause of it is cardio-metabolic disorders (Angst *et al.* 2002). The estimated risk of dying from cardio-vascular disorder is twice the risk in mentally healthy population. Recent Danish study assessed life expectancy in bipolar population twelve to twenty years shorter in comparison with general population.

To our knowledge, three studies evaluating the impact of cardio-metabolic risk factors on cognition in bipolar disorder have been published yet. Yim *et al.* (2012) performed post-hoc analysis of results from study primarily aiming to evaluate intranasal insulin as a therapeutic intervention for cognitive dysfunction. They detected negative correlation of attention and psychomotor processing to BMI in euthymic bipolar subjects. Moreover, overweight and obese bipolar individuals had significantly lower score on the Verbal Fluency Test when compared to normal weight subjects. Depp *et al.* (2014) conducted neuropsychological examination in a group of patients treated for schizophrenia and bipolar disorder. They compared the data with self-reported information concerning height, weight and usage of antihypertensive or antidiabetic medication. The conclusion was that obesity and hypertension treatment are associated with a worse global cognitive ability. Silveira *et al.* (2014) studied a group of young patients at ages 16–35 recently recovered from their first episode of mania. Subjects were evaluated using a battery of neuropsychological tests and their Body Mass Index was calculated. They found no correlations between cognitive domains and BMI within the patient group.

Our study aimed to explore potential relationships between cardio-metabolic factors clustered in metabolic syndrome and neurocognitive abilities in a cross-sectional study design. The second aim is to detect possible cognitive side-effect of currently used mood stabilizers.

## MATERIAL & METHODS

### Subjects

Participants in this study were recruited from out-patient service of Psychiatry Department in University Hospital Hradec Kralove. Study was approved by the local ethics committee. Each participant signed informed consent. Patients with history of dementia, stroke or other organic brain disorder that might exert cognitive dysfunction were not enrolled. Only subjects diagnosed bipolar affective disorder currently in remission according to ICD 10 (1992) diagnostic criteria for research were enrolled. Remission was also defined as score below 6 points on YMRS (Young *et al.* 1978) and below 9 points on HDRS (Hamilton 1960). Eligible patients were men and women aged eighteen or older and using lithium, carbamazepine or valproic acid.

Participants using combination of above mentioned medication were not accepted for the study. Concomitant use of other psychopharmacotherapy was allowed. Patients treated for thyreopathy were enrolled only under condition of adequate endocrinology care. History of current thymoprophylaxis usage duration, bipolar disorder history and number of hospital inpatient treatments due to bipolar disorder was obtained from patients' medical records.

#### Body and metabolic parameter evaluation

Physical measurements were made including height, weight, waist circumference and blood pressure. BMI was calculated. Blood sample was taken and levels of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, fasting glucose and fasting insulin were examined. For the purpose of judging the parameter as pathological or not, criteria of metabolic syndrome published in NCEP ATP III Final Report were applied (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in 2002). Total cholesterol (less than 5.18 mmol/l, i.e. less than 200 mg/dL in conventional units) and LDL cholesterol (less than 3.34 mmol/l, i.e. less than 129 mg/dL) were evaluated according to criteria valid in University Hospital Hradec Kralove and appropriate to classification published in NCEP ATP III Executive Summary (Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) 2001). Insulin resistance was calculated using levels of fasting insulin and fasting glucose in accordance with HOMA-IR (Matthews *et al.* 1985).

#### Neurocognitive evaluation

Neuropsychological tests covering the most often impaired domains of cognition in bipolar disorder were chosen. To assess the global cognitive ability of our patients, we constructed a neurocognitive composite score using T scores of neuropsychological tests stated below. Patients' neuropsychological performance in tests was transformed into neurocognitive composite score.

- Here we list the employed neuropsychological methods and cite the normative data sources:
- Rey Auditory Verbal Learning Test is a test of verbal learning and memory (Preiss 2002)
- Subtests Spatial Span and Digit Span from Wechsler Memory Scale-III are measures of short-time memory and attention (Wechsler 1999)
- Continuous Performance Test II examines sustained attention (Conners 2004)
- Tower of London DX is a test of executive function, psychomotor speed and attention (Culbertson & Zillmer 2005)
- Wisconsin Card Sorting Test is a method addressing executive function (Heaton *et al.* 1993)

#### Statistics

Analyses were performed using Statistica (StatSoft, USA). Dichotomous comparison of groups was done to evaluate possible detrimental effect of pathological body and metabolic parameters on cognition. Subjects were divided into two groups according to presence or absence of pathological parameter. Same dichotomous assessment was applied to ascertain the influence of thymostabilizing medication type on neurocognition, body and metabolic parameters. Correlations of neurocognitive composite score and selected parameters were computed. We used Shapiro-Wilk's W test for normality testing. Logarithmic transformation of insulinemia values was used to correct distribution and enable statistical evaluation. In case of normal distribution, t-test for independent samples and Pearson product-moment correlation coefficient were calculated. In other variable distributions, Mann-Whitney U test for dichotomous comparisons and Spearman's rank correlation coefficient were computed. Power analysis was calculated using Cohen's d.

## RESULTS

#### Subjects

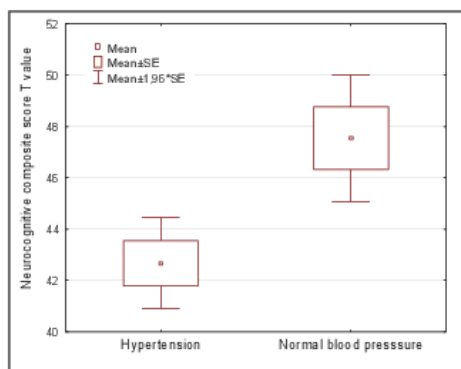
Our study group comprised of forty patients, twenty five females and fifteen males, who were examined between the years 2008 and 2013. Average age value was 55.4 years (SD 14.34) and 15.12 years (SD 3.22) of education. Mean length of bipolar disorder history was 23.75 years (SD 12.65). Mean number of hospital inpatient treatments due to bipolar disorder was 4.45 (SD 2.98). Metabolic syndrome was found in 37.5% patients and several other parameters reached unfavorably high frequency. 75% of subjects had BMI above 25 points, 60% had hypertension, 52.5% had abdominal obesity (pathological waist circumference) and pathological cholesterol was present in one half of the patients. Frequencies of all parameters are listed in Table 1. Twenty patients were medicated with lithium, sixteen with valproic acid and four patients were using carbamazepine. Neurocognitive composite score for the whole bipolar group was 44.616 (SD 5.21), which in comparison with T score of 50 in normative data, suggests significant ( $p < 0.001$ ) cognitive dysfunction.

#### Dichotomous comparison

Patients exhibiting hypertension performed significantly worse in neuropsychological testing ( $p = 0.003$ ) (Figure 1). Considerably inferior cognitive performance was also found in presence of metabolic syndrome ( $p = 0.011$ ), abdominal obesity ( $p = 0.039$ ) and hyperglycemia ( $p = 0.027$ ). Other body and metabolic parameters were not connected with significantly lower neurocognitive composite score (Table 1). Lithium users ( $T = 42.863$ ) versus anticonvulsant users ( $T = 46.370$ ) demonstrated substantially lower cognitive performance ( $t = 2.237$ ;  $p = 0.031$ ;  $df = 38$ ). Further

**Tab. 1.** Neurocognitive composite score T values and parameter frequency in groups of patients with pathological and normal body/metabolic parameter. t-test for independent samples.

	Pathological / Present % (No. of patients)	Normal / Not present % (No. of patients)	t-value	p-value	
Waist circumference	<b>43.015</b> 52.5% (21)	<b>46.386</b> 47.5% (19)	-2.137	0.039	df=38
BMI	43.844 75% (30)	46.934 25% (10)	-1.662	0.105	df=38
Blood pressure	<b>42.668</b> 60% (24)	<b>47.539</b> 40% (16)	-3.231	0.003	df=38
Total cholesterol	43.925 50% (20)	45.308 50% (20)	-0.837	0.408	df=38
LDL cholesterol	46.349 32.5% (13)	43.782 67.5% (27)	1.483	0.146	df=38
HDL cholesterol	43.244 32.5% (13)	45.277 67.5% (27)	-1.162	0.253	df=38
Triglycerides	44.983 32.5% (13)	43.856 67.5% (27)	0.636	0.528	df=38
Fasting glucose	<b>45.582</b> 22.5% (9)	<b>41.289</b> 77.5% (31)	2.294	0.027	df=38
Thyreopathy	45.289 25% (10)	42.599 75% (30)	1.434	0.160	df=38
Metabolic syndrome	<b>41.985</b> 37.5% (15)	<b>46.195</b> 62.5% (25)	-2.663	0.011	df=38



**Fig. 1.** Neurocognitive composite score in relation to normal and pathological blood pressure. t-test for independent samples.  $t=-3.231$ ;  $p=0.003$ ;  $df=38$ .

scrutiny unveiled noticeably longer thymoprophylaxis usage duration in lithium users, 582.5 months, versus anticonvulsant, 237.5 months, users ( $U=27.500$ ;  $Z=-4.666$ ;  $p<0.001$ ). Patients on lithium had also markedly longer bipolar disorder history, 495.5 months, when compared to anticonvulsant, 324.5 months, group ( $U=114.5$ ;  $Z=-2.313$ ;  $p=0.021$ ). Post-hoc effect

size analysis showed insignificant results in case of metabolic syndrome ( $d=0.74$ ) and abdominal obesity ( $d=0.55$ ) impact on neurocognitive composite score. Nevertheless, testing arterial hypertension and cognitive impairment association reached robust effect size ( $d=0.87$ ). Subjects manifesting hypertension ended up significantly worse in all tested domains of cognition versus subjects with normal blood pressure (Figure 2). Lithium and anticonvulsant users neither differed in metabolic and body parameters nor in HOMA index or metabolic syndrome occurrence.

#### Correlations

Several significant correlations were found. As expected, number of education years correlated with composite neurocognitive score positively, Pearson correlation ( $r=0.375$ ;  $p=0.017$ ), whereas duration of bipolar disorder measured by number of months correlated with above mentioned score negatively, Pearson correlation ( $r=-0.446$ ;  $p<0.01$ ). Correlations of fasting insulin, HOMA index, HDRS score and number of hospital inpatient treatments due to bipolar disorder with neurocognitive composite score did not reach significance. Thymoprophylaxis usage duration correlated with neurocognitive score negatively, Spearman correlation ( $r=-0.409$ ;  $p<0.01$ ), nevertheless all other calculated correlations with body and metabolic parameters resulted non-significantly.



## DISCUSSION

The strength of our study lies in the direct measuring of cognitive function together with body and metabolic parameters at the same time. Previous studies used only BMI assessment or self-reported information concerning height, weight and usage of medication. We replicated some findings from previous research relating obesity and hypertension to worse global cognitive abilities (Depp *et al.* 2014). What is interesting is that similar reports were published from investigations in schizophrenia samples. Friedman *et al.* (2010) found an association between hypertension and memory impairment. Goughari *et al.* (2015) revealed linkage of verbal fluency and verbal memory to hypertension. There are several ways that hypertension could affect cognition. The first mechanism is vascular by growing amount of atherosclerosis in central nervous system and thus exerting ischemia of brain tissue resulting in cognitive dysfunction (Taylor & MacQueen 2007). The second mechanism is an increased activation of brain RAAS bringing neuronal damage. Several studies have described that lowering blood pressure by RAAS receptor blockers ameliorates dementia and cognitive impairment (Yagi *et al.* 2013; Hajjar *et al.* 2013), which may look promising for bipolar patients with the manifest cognitive impairment together with hypertension.

Our study design has several limitations. Evaluation lacked control group of mentally healthy individuals matching the bipolar group with similar body and metabolic parameters. That's a limiting condition when attempting to exactly measure the impact of pathological body and metabolic measures on cognition. Bipolar disorder itself constitutes an independent cognition impairing factor and usage of normative data solely may bring biases, because it's not clear, how large are the proportions of metabolic pathology and bipolar disorder preexistence in overall cognitive performance of studied subjects. We didn't collect patient information regarding the time of pathological body and metabolic factors onset. So we were not able to draw any statement concerning precedence or antecedence of those factors to bipolar disorder and its accompanying cognitive dysfunction. Relatively small sample size ensured sufficient statistical power only for comparison of hypertension to neurocognitive composite score. In that case, significant connection of metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperglycemia to inferior neurocognitive performance has limited generalizability. Our groups average age of 55.4 years assigns the sample into the category of late middle age, where the first symptoms of physiological decrease of cognition might occur. Thus age of our group might bias classifying cognitive dysfunction associated only with

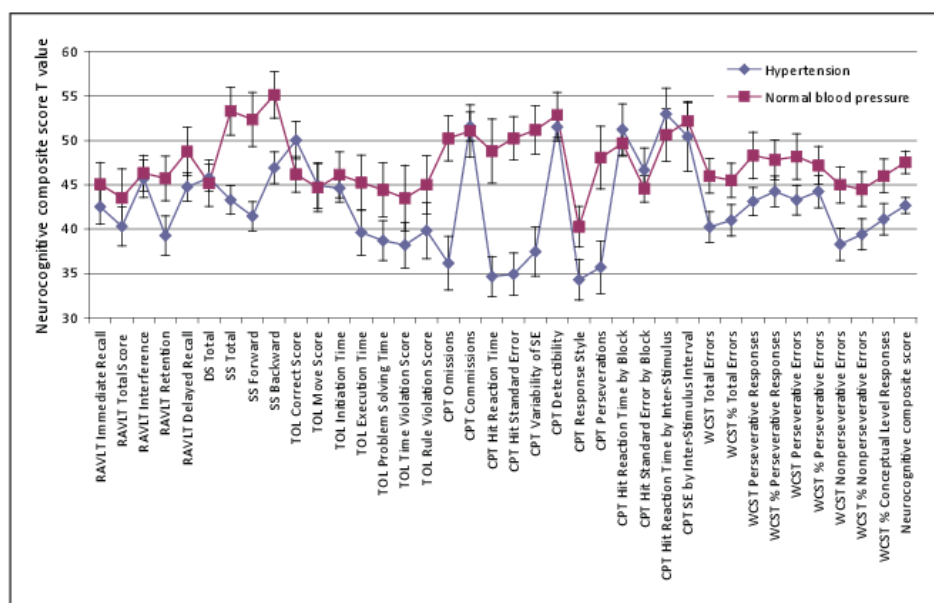


Fig. 2. Differences in neurocognitive profile of groups in relation to normal and pathological blood pressure. t-test for independent samples.

bipolar disorder or metabolic syndrome. In our study group, lithium usage appeared to be in association with low cognitive performance. However, the lithium group was linked with apparently longer thymoprolaxis usage duration and longer bipolar disorder history, when compared to anticonvulsant group. Such contrast between lithium and anticonvulsant groups does not allow conclusive statements regarding medication type and disorder length impact on cognition. Cross-sectional study design also limits designating hypertension as an independent factor connected with cognitive dysfunction. Longitudinal studies are needed to prove whether such connection would remain or not.

## CONCLUSION

This study showed significant association of hypertension and global cognitive dysfunction in euthymic bipolar disorder. Collected data did not permit to establish direction of causality between hypertension and cognitive impairment. Nevertheless, lowering blood pressure may represent hypothetic but promising way of ameliorating such impairment. We found an inferior cognitive performance in lithium group when in comparison to anticonvulsant group. Unfortunately, considerably longer bipolar disorder history and usage duration of lithium did not allow us to make any statements concerning association of cognition and medication. A larger study sample is necessary to clarify cognitive side effects of medication.

## ACKNOWLEDGMENT

This work has been supported by MH CZ – DRO (UHHK, 00179906).

## REFERENCES

- 1 Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *Journal of affective disorders* **68**: 167–181.
- 2 Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine* **38**: 771–785.
- 3 Bora E, Pantelis C (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia bulletin*.
- 4 Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders* **113**: 1–20.
- 5 Boume C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, et al. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* **128**: 149–162.
- 6 Conners CK (2004). Conners' Continuous Performance Test (CPT II): Version 5 for Windows: Technical Guide and Software Manual: MHS.
- 7 Culbertson CW, Zillmer EA (2005). Tower of London Drexel University (TOLDX): Multi-Health Systems Incorporated (MHS).
- 8 Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, Bowie CR, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, Mcgrath JA, et al. (2014). Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* **16**: 422–431.
- 9 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA* **285**: 2486–2497.
- 10 Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, Gottlieb S, Harvey PD, et al. (2010). The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* **167**: 1232–1239.
- 11 Goswami U, Sharma A, Vama A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, et al. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta psychiatrica Scandinavica* **120**: 456–463.
- 12 Goughari SA, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N (2015). Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric practice* **21**: 190–197.
- 13 Hajjar L, Hart M, Chen YL, Mack W, Novak V, H CC, Lipsitz L (2013). Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society* **61**: 194–201.
- 14 Hamilton M (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **23**: 56–62.
- 15 Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- 16 Kurtz MM, Gerraty RT (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* **23**: 551–562.
- 17 Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* **13**: 334–342.
- 18 Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, et al. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry* **161**: 262–270.
- 19 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412–419.
- 20 National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol In A (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106**: 3143–3421.
- 21 Organization WH (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- 22 Preiss M (2002). Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. Praha: Psychiatrické centrum.
- 23 Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* **93**: 105–115.
- 24 Silveira LE, Kozicky JM, Muralidharan K, Bucker J, Torres LJ, Bond DJ, Kapczynski F, Kauer-Sant'anna M, et al. (2014). Neurocognitive functioning in overweight and obese patients with bipolar disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Can J Psychiatry* **59**: 639–648.
- 25 Streljevic SA, Samame C, Martino DJ (2015). The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *Journal of affective disorders* **175**: 396–402.



- 26 Taylor VH, Macqueen GM (2007). Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* **8**: 409–418.
- 27 Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*: 17–26.
- 28 Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Hert A, Sienaert P, Probst M, De Hert M (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry* **170**: 265–274.
- 29 Vieta E (2009). The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica* **120**: 414–415.
- 30 Wechsler D (1999). Wechslerova paměťová škála : příručka pro administrování a skórování. Brno: Psychodiagnostika.
- 31 Yaffe K (2007). Metabolic syndrome and cognitive decline. *Current Alzheimer research* **4**: 123–126.
- 32 Yagi S, Akaike M, Ise T, Ueda Y, Iwase T, Sata M (2013). Renin-angiotensin-aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* **36**: 753–758.
- 33 Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS (2012). The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **27**: 223–228.
- 34 Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* **133**: 429–435.