

Értelem és érzelem: A bipoláris affektív zavar, mint a kogníciók és affektusok csatateré – lamotrigin mint békefenntartó

KÁLMÁN JÁNOS ÉS KÁLMÁN JÁNOS JR.

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika

Az utóbbi évek kutatásai számos bizonyítékot nyújtottak a bipoláris affektív zavar (BAZ) kortiko-limbikus diszregulációs elméletére vonatkozóan. Ez a megközelítés a prefrontális és az elülső limbikus területek diszharmonikus szabályozását hangsúlyozza, amely a BAZ kognitív és affektív tüneteinek interakciójában nyilvánul meg. Jelen összefoglaló célja a BAZ kognitív tüneteinek, kognitív spektrumának, azaz egy bipoláris kognitív szindrómának a bemutatása a betegség különböző szakaszaiban a közelmúlt neurobiológiai, neuropatológiai, neuroradiológiai, klinikai kognitív pszichológiai és neurogenetikai kutatásai alapján. A BAZ kognitív tüneteire mindig gondolni kell a betegség diagnosztikája, nyomonkövetése és kezelése során. A BAZ kognitív szindrómája a betegség terápiája és kimenetele szempontjából is meghatározó értékű. A BAZ kognitív szemlélete új megközelítési módot adhat a klinikusoknak a betegek gondozása során. A BAZ terápiája és a kognitív tünetek interakciója szempontjából fontos klinikai vizsgálatok is áttekintésre kerülnek, hiszen a betegség profilaktikus kezelésében használatos antipszichotikumok és antiepileptikumok szinte kivétel nélkül rendelkeznek valamilyen mértékű kognitív toxicitással. Az eredmények szerint ez utóbbi csoportból kiemelkedik a BAZ 2-es, depressziós fázisainak és relapszusainak megelőzésére használatos lamotrigin, amelynek kognitív toxicitása a legkisebb mértékű, neuroprotektív hatásai pedig kedvezőek a betegség jelenleg ismert patomechanizmusa szempontjából.

Kulcsszavak: bipoláris affektív zavar, kognitív tünet, hangulatstabilizáló, lamotrigin

Értelem és érzelem a címe Jane Austen 1811-ben kiadott regényének, melyben az egyik legősibb emberi konfliktus, a kogníciók és affektusok ütközésének újkori megnyilvánulásait mutatja be álnev alatt a szerző az iparosodott, ereje teljében virágzó Brit Birodalomban.

Mikor és ki irányítson? Értelmünk vagy érzelmeink hatása alatt döntünk? A kérdés továbbra is megoldatlan akár a társadalom-, akár a természettudományok oldaláról közelítjük meg ezt a filozófiai problémát. Az idegtudományok mindössze átfogalmazzák a kérdést és más nevet adnak a vetélkedőknek, hiszen feltételezik, hogy többnyire genetikai és epigenetikai hatások során kialakult kognitív funkcióink és az affektusaink irányítása alatt szervezzük viselkedésünket, mintegy ezzel szabályozva ösztönkésztetéseink folyamatosan megújuló igényeit.

Napjainkban, ha az egyik küzdő fél (értelem vagy érzelem) túlzottan győzelemre áll, vagy ha a csata heve túlzottan megviseli a konfliktus gazdáját, gyakran pszichiátriai problémákról kezdünk beszélni. Az értelem és az érzelem csatározásával kapcsolatos neurobiológiai folyamatokról és szabályozásukról az utóbbi években nagyon sokat tudhattunk meg a bipoláris affektív zavar (BAZ) neuropatológiájának, genetikájának, neurobiológiájának tanulmányozása révén. Pár éve még alig foglalkoztak vele, de ma már egyre ismertebbé váló tény, hogy a BAZ affektív és viselkedési tünete mellett létezik egy bipoláris kognitív szindrómája is, amelynek módosító szerepe van a betegség kialakulása, lefolyása, szövődményei szempontjából. Lássuk tehát, hogy mit is tudunk ezekről a kognitív tünetekről bipoláris betegeink esetében!

A gyermek és serdülőkorai BAZ kognitív tünetei

Néhány éve a BAZ-t a klinikusok többsége még döntően felnőttkori problémának tekintette és ennek megfelelően a betegség gyermek és serdülőkorai manifesztációja kevés figyelmet kapott mind a kutatók, mind a klinikusok szempontjából. Ma már tudjuk, hogy a BAZ gyermek és serdülőkorban is gyakori, bár nem olyan mértékben, mint felnőttkorban.

Az utóbbi évek kutatásai (Joseph és mtsai, 2008; meta-analízis/összefoglaló) igazolták, hogy már a gyermek és serdülőkorai BAZ-ban is kimutatható a kognitív deficit. A meta-analízis szerint, gyakorisági és súlyossági sorrendet tekintve a legnagyobb problémát a verbális memória, a figyelem, az exekutív funkciók, a munka és vizuális memória, továbbá a vizuo-perceptuális készségek romlása okozhatja (1. táblázat). Más kognitív funkciók, pl. olvasás, írás, motoros beszédfunkciók és az általános intellektus tekintetében nem, vagy csak kismértékű különbség volt kimutatható a kontroll személyekhez képest. A nyomon követéses vizsgálatok eredményei szerint a rosszabb gyermekkori kognitív teljesítmény BAZ-ban a betegség rosszabb prognosztikájára utal, és növelheti a beilleszkedési, viselkedési, tanulási, szociális és forenzikus problémák rizikóját (Joseph és mtsai, 2008). Ennek megfelelően, a gyermek és serdülőkorai BAZ kognitív tüneteit a betegség lefolyását, kimenetelét moduláló értékűnek tekinthetjük (Cahill és mtsai, 2009).

A strukturális és funkcionális képalkotók kognitív funkciókat érintő eredményei gyermek és serdülőkorai BAZ esetén

Azt, hogy az érzelmek kognitív kontrolljának zavara már a gyermek és serdülőkorai BAZ-ban is jelentkezik a közelmúlt funkcionális MRI vizsgálata is igazolták (2. táblázat). Pavuluri és mtsai (2008) pozitív érzelmi stimulust alkalmazva serdülőkorai BAZ betegeknel a fronto-kortiko-limbikus diszreguláció jeleit találták, hasonlóan a BAZ felnőttkori formáihoz. A serdülő BAZ betegek dorzolaterális prefrontális kortexében fokozott aktivációt lehetett kimutatni a kontroll személyek megfelelő agyterületeivel összehasonlítva. Negatív érzelmi stimulus alkalmazása ugyanezeknél a személyeknél szintén különbséget mutatott serdülőkorai BAZ-ban: a kontroll személyeknél a mediális prefrontális kéreg, a beteg személyeknél pedig az elülső cinguláris kéreg fokozott működése volt kimutatható.

Serdülőkorai BAZ-ban nem csak a funkcionális, hanem a strukturális képalkotók segítségével is igazolhatóak különbségek (2. táblázat). Bearden és mtsai

(2008) vizsgálatuk során az elülső limbikus struktúrák közül a hippokampusz térfogatában találtak különbséget, térfogatcsökkenést mindkét oldali lokalizációval. A térfogatcsökkenés mértéke átlagosan 9%-nak bizonyult, és a bal oldalon nagyobb mértékű volt, mint a jobb oldalon. A hippokampusz szerkezetén belül a feji részt és a kaudális elemeket érintette a térfogatvesztés a legnagyobb mértékben.

A felnőttkori BAZ kognitív tünetei

A felnőttkori BAZ kognitív tüneteit számos tanulmány vizsgálta az utóbbi tíz évben. A gyermek és serdülőkorai formákhoz hasonlóan elsősorban az exekutív működések, a verbális tanulás, a memória és figyelmi funkciók tekintetében igazoltak deficitet a különböző vizsgálatok (Arts és mtsai, 2007). A szkizofrén betegek végzett kognitív kutatásokhoz hasonlóan az exekutív működések vizsgálatára a Wisconsin kártya tesztet, a Trail Making tesztet, a Fordított Szám Terjedelem és Kategória Fluencia tesztet alkalmazták. A felnőtt BAZ betegek többségénél perszeveratív típusú hibák voltak kimutathatóak.

Depp és mtsai. vizsgálata (2007) arra hívta fel a figyelmet, hogy a bipoláris betegek kognitív teljesítménye a feladatok felében deficit jellegűnek bizonyult. Meglepetésre a kognitív deficit mértékét minőségi és mennyiségi mutatók tekintetében közel hasonló mértékűnek találták, mint a szkizofrén betegek esetében. Ennek megfelelően a BAZ betegek kognitív tüneteinek feltérképezése azt a korábban elterjedt klinikai hiedelmet is cáfolja, hogy a BAZ súlyosságát, lefolyását és prognózisát tekintve kevésbé súlyos betegség, mint a szkizofrénia. A BAZ kognitív feltérképezésével kapcsolatos eredmények nagymértékben hozzájárultak a mai álláspont kialakításához, azaz, hogy a kognitív tünetek súlyosságát tekintve is a szkizofréniahoz hasonló mértékű klinikai probléma a BAZ.

A különböző vizsgálatok eredményeit összegezve súlyos fokú kognitív teljesítményromlás volt kimutatható a felnőttkori BAZ-ban a problémamegoldásban, érvelésben, az információ feldolgozásban, a vizuális és verbális tanulásban, a munkamemória és figyelmi funkciók tekintetében (1. táblázat).

A BAZ depressziós epizódjai alatt többfajta kognitív deficitet is igazoltak a klinikai vizsgálatok. A verbális és nonverbális, a figyelmi, az exekutív működések, a döntéshozatal, az érzelmi feldolgozás, a verbális tanulás és a fluencia teljesítményromlását több tanulmány is megerősítette (Holmes és mtsai, 2008, összefoglaló).

1. táblázat. A bipoláris affektív zavar kognitív tünetei különböző életszakaszokban

Gyermek és serdülőkor		Felnőttkor	Időskor
gyengült funkciók	verbális memória figyelem exekutív funkciók munka és vizuális memória vizuo-perceptuális képességek	exekutív működések verbális és vizuális tanulás munkamemória figyelmi funkciók problémamegoldás érvelés	Az esetek 32-50%-ában kognitív eltérés, a tünetek nagy variabilitást, szélsőséges teljesítményprofil és szélsőséges tüneti megoszlást mutatnak. Konkrét kognitív profil nem ismert.
kismértékben gyengült funkciók	olvasás írás motoros beszéd- funkciók általános intellektus	információfeldolgozás perszerevatív típusú hibák	

A BAZ mániás epizódjaiban még ennél is kiterjedtebb és súlyosabb kognitív deficittünetek voltak kimutathatóak. A BAZ remissziós, eutím időszakában pedig az említett kognitív tünetek közül a memória és az exekutív működések kombinált zavarai fordultak elő leggyakrabban.

A strukturális és funkcionális képalkotók kognitív funkciókat érintő eredményei felnőttkori BAZ esetén

Hasonlóan a gyermek és serdülőkori BAZ-hoz, a felnőttkori BAZ kognitív tüneteinek hátterében is kimutathatóak a strukturális agyi elváltozások (2. táblázat). Penttila és mtsai. (2009) a kortikális sulcusok mérete tekintetében mutatott ki különbséget felnőtt depressziós BAZ betegek, eutím BAZ betegek és kontroll személyek között. Mindkét betegcsoportban 3-4%-os agykérgi térfogatvesztést, azaz a sulcus méretek növekedését találták mindkét hemiszfériumban, de döntően bal oldali dominanciával. A sulcusok térfogatának változása a depressziós BAZ betegek esetében nagyobb mértékű volt, mint az eutím BAZ betegek esetében.

Szintén a serdülőkori BAZ-hoz hasonlóan, az elülső cinguláris cortex tekintetében is különbségeket találtak mind a térfogat, mind a metabolizmus vonatkozásában (Drevets és mtsai, 2008). Az eredmények a bal szubgenuális prefrontális cortex térfogatcsökkenésére utalnak, amelynek mértéke a fázisprofilaktikumokat nem szedő BAZ alcsoportban a legnagyobb mértékű.

A BAZ-ra jellemző elülső limbikus struktúrák térfogatvesztése nem csak a betegeken, hanem tünetmentes gyermek és ifjúkorú utódaikon is igazolható

volt a parahippokampális és hippokampális struktúrákban (Ladouceur és mtsai, 2008).

A szubgenuális prefrontális cortex metabolikus aktivitás tekintetében (PET vizsgálat) epizódfüggő diverz működést mutatott (2. táblázat). Mániás epizód során fokozott metabolizmust, a bipoláris betegeknel pedig még az unipoláris depressziót is meghaladó mértékű glükóz felhasználási deficitet igazoltak (Drevets és mtsai, 2008).

Az időskori BAZ kognitív tünetei

Az időskori BAZ sokáig alig kutatott, alig felismert területe volt a pszichiátriának. Ma már a kezelés és a profilaxis lehetőségeinek bővülésével, továbbá a BAZ-hoz társuló szomatikus és pszichés betegségek hatékony kezelésének lehetőségeivel a betegek életkilátásai jelentős mértékben javultak, és így egyre többen érik meg közülük a 60 év feletti életkort. Ennek megfelelően, talán nem meglepetés, hogy a korábban már említett szerzők, Depp és mtsai. (2008) a felnőttkori formákhoz hasonló kognitív deficitet írtak le az időskori BAZ betegeknel is.

Az időskori kognitív tünetek gyakoriságát illetően kevés és elég szélsőséges adatok kerültek publikálásra. Dhingra és mtsai. (1991) hét éves nyomkövetéses vizsgálatukban a vizsgált esetek 32%-ban találtak valamilyen mértékű kognitív deficitet. Más szerzők (Depp és mtsai, 2008) az 50 év feletti eutím BAZ populáció felében találtak kognitív hanyatlásra utaló eltérést.

Az időskori BAZ betegek kognitív teljesítményére jellemzőek a nagyobb egyéni variációk és az egyenetlen, szélsőséges tüneti megoszlást mutató kognitív teljesítményprofil (1. táblázat). A vizsgálatok tanúságai

2. táblázat. A bipoláris affektív zavarra jellemző strukturális és funkcionális agyi képalkotó módszerekkel leírt eltérések különböző életszakaszokban

	Gyermek és serdülőkor	Felnőttkor	Időskor
Strukturális képalkotók	9%-os hippokampusz atrófia bal oldali dominancia fej és kaudális rész	3-4%-os térfogatvesztés bal dominancia bal szubgenuális prefrontális kortex ↓ parahippokampális struktúrák ↓ hippokampusz ↓	Nincs rendelkezésre álló adat.
Funkcionális képalkotók	Pozitív érzelmi stimulusra dorzolaterális prefrontális kortex aktiváció Negatív érzelmi stimulusra elülső cinguláris kéreg aktiváció	szubgenuális prefrontális kortex metabolizmus mánia ↑ depresszió ↓	Amygdala és parahippokampális területek metabolizmus ↑ Dorzolaterális prefrontális régió metabolizmus ↓

szerint az időskori BAZ-ban a kognitív deficit mértéke kevésbé függött társuló tünetektől, mint a gyermek és serdülőkori formák és a felnőttkori manifesztációk esetében. Depp és mtsai. eredményei (2007; 2008) arra utalnak, hogy az időskori BAZ kognitív tünetei súlyosságukat tekintve a szkizofréniával összemérhetőek, de minőségüket tekintve eltérőek a szkizofrén betegekétől és jelentős mértékben hozzájárulnak az idős BAZ betegek rosszabb életminőségéhez és életkilátásaihoz.

A strukturális és funkcionális képalkotók kognitív funkciókat érintő eredményei időskori BAZ esetén

Az egyetlen elérhető vizsgálat a serdülő és felnőttkori BAZ-hoz hasonlóan a kortiko-limbikus diszreguláció bizonyítékait szolgáltatva (Brooks és mtsai, 2009). A szerzők fokozott amigdaláris és parahippokampális metabolikus aktivitást mutattak ki a betegek eutím állapotában, míg a prefrontális régió dorzolaterális struktúrái hipoaktívnak bizonyultak (2. táblázat).

A BAZ kortiko-limbikus diszregulációs elmélete magyarázza a kognitív tünetek kialakulását

A BAZ tüneteit Brooks és mtsai. (2009) szerint az érzelmek kognitív kontrolljának zavaraként értelmezhetjük. Elméletük azon alapul, hogy perceptuális, exekutív és szociális kognitív deficit jellemzi a beteget, amelynek neuroanatómiai háttere egy kortiko-limbikus diszfunkció.

A kogníciókat a prefrontális lebeny dorzolaterális, dorzomediális és orbitofrontális struktúrái szabályozzák. Ezek csökkent aktivitást mutatnak BAZ-ban, és ennek megfelelően képtelenek kontrollálni az elülső limbikus struktúrák közé tartozó hippokampusz, amigdala és hipotalamusz fokozott működését. A két rendszer, azaz a kognícióért felelős prefrontális struktúrák és az elülső limbikus rendszer közötti kapcsolatot az elülső cinguláris kéreg (Brodmann 24 a, b) képezi és szervezi.

Összefoglalva tehát azt mondhatjuk, hogy a BAZ fenotípusát az elülső limbikus struktúrák fokozott aktivációjának elégtelen kognitív és viselkedési kontrollja (csökkent prefrontális aktivitás) okozza (frontális és cinguláris struktúrák), amely a betegség kognitív, viselkedési és affektív tüneteinek egyéni, fázisfüggő (mánia és depresszió) mintázatában manifesztálódik.

A gyrus cinguli anterior szerepe az érzelmi élet kognitív kontrolljában

Az elülső cinguláris kéreg a Papez gyűrű részeként az érzelmek kognitív-figyelmi kontrolljának regulatoraként működik, és ez az agyterület szabályozza érzelmi életünk társas vonatkozásait is. Kóros aktivitását a funkcionális képalkotó eljárások mind bipoláris, mind unipoláris affektív zavar esetén igazolták, de diszfunkciójának kulcsszerepet tulajdonítanak a szorongásos és affektív zavarok és a szkizofrénia patomechanizmusában is. Egyes szerzők szerint

fokozott aktivitása az affektív betegségek klinikai markere lehet a közeljövőben (Drevets és mtsai, 2008).

A szubgenuális elülső cinguláris cortex térfogata mind major depresszióban, mind BAZ-ban a betegség stádiumától függetlenül csökkent. A neuropatológiai vizsgálatok adatai szerint a térfogatvesztés visszavezethető mind a neuronok, mind a gliasejtek számának csökkenésére. A szubgenuális elülső cinguláris cortex részt vesz az autonóm neuroendokrin működések szabályozásában is, így a stresszválaszban, a félelem és a szorongás regulációjában (Drevets és mtsai, 2008). Ezeknek a tényezőknek szintén fontos szerepet tulajdonítanak a BAZ patomechanizmusában.

A BAZ kognitív tüneteinek sajátosságai

A BAZ kognitív tüneteire jellemző, hogy állapotfüggőek, azaz intenzitásuk, mintázatuk erősen függ a betegség stádiumától, a mániás vagy depresszív epizódok sajátosságaitól. A kognitív tünetek nem csak állapotfüggést, hanem társuló tünetfüggést is mutatnak BAZ-ban.

További sajátosságuk, hogy progresszív jellegűek a betegség természetes lefolyása során és perzisztálnak a remissziót jelentő időszakokban is. Fontos szempont, hogy a BAZ-ban előforduló kognitív tünetek minősége és mennyisége a terápiás hatásokat is követi. A megfelelő kezelés javíthatja a kognitív tüneteket, bár reziduális tünetként remisszióban is jelen vannak (van Gorp és mtsai, 1998; Zakzanis és mtsai, 1998).

A BAZ kognitív tüneteinek vizsgálata számos gyakorlati és elméleti jellegű kérdést vet fel. Például, hogy hogyan lehet kognitív deficitről és hanyatlásról beszélni BAZ betegek esetében, hiszen egy jelentős részük az átlagot meghaladó kreativitással, felfokozott szellemi teljesítményű periódusokkal rendelkezik. Különösen a mániás fázisokra vonatkozó, halmozódó kreatív időszakok (például Virginia Woolf és Csajkovszkij életműve) azonban sajnos nem zárják ki annak lehetőségét, hogy ezeket a teljesítménykiugrásokat leszámítva, előjelében és irányában folyamatos és fokozatos kognitív hanyatlás ne következzen be a betegség természetes lefolyása során. A mániás időszakok kiemelkedő teljesítményei elfedhetik, maszkírozhatják ugyan a kognitív részképességek deficitjét, amelyet a mindennapi életben nem, vagy csak alig lehet észrevenni.

További felmerülő kérdés, hogy hogyan lehet a BAZ betegeknél előforduló esetleges kognitív deficitet észrevenni az átlagos klinikai interjúk során? A szokásos orvos-beteg találkozás, interjú során a BAZ betegek kognitív deficitje könnyen rejtve maradhat, ha a klinikus nem gondol rá, akkor elkerülheti a figyelmét,

különösen a BAZ betegekre jellemző erősen zsúfolt tartalmú, érzelmileg túlfűtött vizitek esetén. Hasonlóan a demencia szindrómák prodromájának tartott enyhe kognitív zavarhoz, a BAZ betegek kognitív deficitjét is, igen könnyen el lehet nézni és az esetek többségében csak speciális tesztekkel lehet igazolni. A kognitív károsodás életvezetésre, szociális kapcsolatokra kifejtett rövid és hosszú távú, alattomosan progrediáló és kedvezőtlen következményeit szinte minden BAZ betegnél tapasztalhatjuk. A betegek többnyire nem szívesen, de a hozzátartozók rákérdezésre esetleg beszámolhatnak erre utaló problémákról.

A BAZ-hoz társuló kognitív tünetek állapotfüggősége sem kellőképpen tisztázott. Kurtz és Gerraty (2009) meta-analízise szerint, a BAZ betegek eutím állapotban is rendelkeznek kognitív deficit tünettellel, különösen a verbális tanulás és memória terén. Mahli és mtsai. (2007) longitudinális vizsgálatukban a verbális memória zavarát mutatták ki mind hipomán, mind depresszív állapotokban. Depresszióban állapotfüggő eltéréseket találtak a motoros sebesség terén is, továbbá hipomán betegeknél a reakcióidő tekintetében.

Megjegyzésre érdemes, hogy a BAZ-ban deficitet mutató neurokognitív paraméterek közül az exekutív működések zavara és a verbális fluencia teljesítményének változása prognosztikus értékűnek tekinthető a betegség funkcionális kimenetele és remissziója szempontjából (Gruber és mtsai, 2008).

További fontos szempont, hogy a BAZ betegek farmakoterápiája (antikolinerg hatások) is módosíthatja a kognitív tüneteket és zavaró lehet az állapotfüggő kognitív markerek feltérképezésében. Az igen kevés rendelkezésre álló vizsgálati adat szerint a hangulatstabilizálók, az antiepileptikumok igen különböző mértékben, de kedvezőtlen irányba módosították a BAZ betegek neurokognitív teljesítményét.

A BAZ és a szkizofrénia kognitív tüneteinek összehasonlítása

Egyre több megfigyelés bizonyítja, hogy a szkizofrénia és a BAZ számos közös tünettani, neuropatológiai, neurobiológiai, neurogenetikai kapcsolatot hordoz (Hill és mtsai, 2008). Idegi fejlődési szempontból például mindkét betegség esetén nagyobb gyakorisággal fordulnak elő pre- és posztnatális komplikációk, fejlődési motoros, kognitív és nyelvi problémák. Még a szkizofrén betegek hozzátartozói esetében is kognitív deficit mutatható ki a munka és epizódikus memória és az exekutív működések tekintetében. Hasonló jellegű vizsgálatok BAZ esetében azonban csak gyermek és serdülők vonatkozásában ismertek.

3. táblázat. A szkizofrénia és a bipoláris affektív zavar kognitív tüneteinek összehasonlítása

	Szkizofrénia	Bipoláris Affektív Zavar
Hasonló (a BAZ pszichotikus mélységeiben)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Munkamemória deficit 2. Érzelmek percepciójának zavara 3. Pszichoszociális stressz érzékenység 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verbális és spaciális memória deficit 2. Érzelmek percepciójának zavara 3. Pszichoszociális stressz érzékenység
Különböző	<ol style="list-style-type: none"> 1. A korai kezdetű esetekben nagyobb mértékű a kognitív deficit. 2. A deficit mértéke nem függ a betegség stádiumától. 3. Kevésbé fluktuáló kognitív teljesítmény 4. Késleltetett oculomotoros válasz és antisaccadikus feladat 5. Perceptuális és finom motoros készségek zavara 6. Minimális/enyhe intellektuális deficit 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A korai kezdetű esetekben az érzelmi kontroll funkciók korai és súlyos zavara jelentkezik. 2. A betegség affektív stádiumával pozitívan korrelál a kognitív státusz. 3. A kognitív teljesítmény a betegség során fluktuáló. 4. Az oculomotoros válaszban és antisaccadikus feladatban eltérés nem jellemző. 5. Gondolkodás affektív modulációjának, érzelmi feldolgozásának zavara 6. Figyelem zavarok
Egyforma	Exekutív működések zavara	

A genotípus szempontjából közös rizikógénnek minősülnek a jelenlegi adatok szerint a BDNF, DISC1, COMT, neuroregulin-1, dysbindin és G72/G30 gének (Badner és mtsai, 2002).

Bár a BAZ és a szkizofrénia kognitív tünetei több szempontból hasonlítanak, de sok a különbség is köztük (3. táblázat). A szkizofrénia és BAZ kognitív endofenotípusa különösen a BAZ pszichotikus mélységű eseteiben mutat hasonlóságot (Seidman, 2002). A kognitív tünetek idegi-fejlődési vonatkozásai szempontjából lehet fontos, hogy szkizofréniaiban különösen a korai kezdetű esetekben mutatható ki nagyobb mértékű kognitív deficit, míg a BAZ-ban a gyermekkori formákra az érzelmi kontroll funkciók korai és súlyos zavara jellemző.

A BAZ-ra a gondolkodás affektív modulációjának és az érzelmi feldolgozásának zavara, a figyelem, az exekutív működések, a verbális és a spaciális memória deficitje jellemző, szkizofréniaiban pedig a munkamemória, az exekutív működések, továbbá a perceptuális és finom motoros készségek diszfunkciója mutatható ki, amely igen gyakran minimális, vagy enyhe fokú intellektuális deficittel társul (3. táblázat).

Összességében azt mondhatjuk, hogy a szkizofréniaiban előforduló kognitív deficit pervazívabb, generalizáltabb jellegű, stabilabb, és kevésbé függ a betegség stádiumától és a társuló tünetektől, mint a BAZ kognitív tünetei. Az okulomotoros kognitív

paradigmák közül a késleltetett okulomotoros válasz, valamint az antisaccadikus feladat terén szkizofréniaiban szelektív, specifikus károsodás mutatható ki (Karoumi, 1998). Ilyen eltérések BAZ-ban ritkán fordulnak elő.

Az érzelmek percepciójának zavara pedig mindkét pszichózis fajtára jellemzőek, hasonlóan a pszichoszociális stressz érzékenységhez és a szociális kompetencia problémákhoz. Ez utóbbi esetben azonban minőségi és mennyiségi különbségek fordulnak elő a BAZ és a szkizofrénia között (Cannon, 1997).

Az affektív betegek kognitív tüneteit összehasonlítva a szkizofrén betegekével, az utóbbi csoportra a korai kezdet, súlyosabb problémák és a többi tünettől független előfordulás jellemző. A BAZ sajátossága, hogy a kognitív tünetek az affektív tünetek változásait követik bizonyos mértékben. A pszichotikus mélységű BAZ-ban első epizód esetén a kognitív tünetek súlyossága azonban hasonló mértékű, mint a szkizofrén betegek esetében (Albus és mtsai, 1996). Az időbeli lefolyást tekintve döntő különbség a fluktuáló teljesítmény BAZ-ban, míg a szkizofréniaira ez a fluktuáló jelleg kevésbé jellemző.

A BAZ és a szkizofrénia neurokognitív endofenotípusának feltérképezése segítheti mindkét betegség patomechanizmusának megértését, továbbá olyan megbízható állapot és betegség markerek ki-dolgozásához járulhat hozzá, amelyek segíthetnek

korszerű diagnosztikus kritériumaik megállapításában. Ezen kívül új, célzottan a kognitív tünetek befolyásolására irányuló terápiás megközelítések kifejlesztésére adhat lehetőséget mindkét betegség vonatkozásában.

A kognitív tünetek jelentősége a BAZ diagnosztikája és kritériumai szempontjából

A BAZ-zal kapcsolatos ismereteink bővülése révén a betegcsoport felismerése, és ennek következtében epidemiológiája is jelentős változásokon ment keresztül az utóbbi években. A BAZ 1-es típusa a populáció közel 1%-át érinti, a kettes típus élettartam prevalenciája pedig meghaladja az 5%-ot. A BAZ 2-es típusának többségét azonban a klinikusok többsége nem, vagy csak igen késői stádiumában ismeri fel. Az esetek többségében (70%) téves diagnózist kapnak az ilyen betegek, és gyakran tíz évnek vagy akár hosszabb időnek is el kell telnie ahhoz, hogy a klinikailag helyes diagnózist megállapíthassák. A tévesen diagnosztizált esetek többségében (60%) a BAZ-2 beteget major depressziósnak vélik, és akár 3-4 másfajta diagnózist kaphatnak problémájuk felismerése előtt (Hirschfeld és mtsai, 2003).

Éppen ezért van szükség Phillips és Vieta (2007) véleménye szerint a BAZ diagnosztikus kritériumainak korszerűsítésére. Az új diagnosztikus kritériumokban a kognitív tünetek is szerepet fognak kapni (A DSM-V tartalmazni fogja ezeket). Hasonló szemléletet hangsúlyoz a szkizofréniával kapcsolatosan is Keefe (2008). Álláspontja szerint a kognitív tünetek rendszeres monitorozásának a szkizofrén betegek gondozásának részévé kellene válnia. A szerzők javasolják továbbá olyan, a klinikumban is használható szűrő és mérőskálák kidolgozását, amelyekkel a BAZ kognitív tünetei könnyen felismerhetőek és nyomon követhetőek.

A BAZ kognitív tüneteinek jelentősége a terápiahűség vonatkozásában

A terápiahűség, azaz a kezelőorvos által javasolt farmakoterápia betartása alapvető fontosságú a BAZ tüneteinek kontrollja, remissziója, a betegség relapszusainak prevenciója és prognózisa szempontjából. A BAZ tüneteiből adódó alapvető probléma, hogy a betegek többsége nem, vagy csak alig hűséges a javasolt farmakoterápiához, Lingam és mtsai. (2002) szerint a BAZ betegek 60%-a a terápiahűség alapvető kritériumainak sem felel meg és átlagosan csak 76 napig szedik gyógyszereiket (Johnson és mtsai, 1996).

A bipoláris affektív betegek a terápiahűtlenség számos rizikójával rendelkeznek. Ezek közül a kognitív károsodást, a társuló drog abúzusokat és a fiatal életkort tekintik a legfontosabbnak. A BAZ-ban előforduló kognitív deficit a terápiahűtlenség nem szándékos formáját okozza, elsősorban a figyelem, memória és az exekutív működések zavara játszik szerepet kialakulásában (Colom és mtsai, 2005). Terápiahűség szempontjából a figyelemzavar és az exekutív működések jelentőségét igazolták a különböző vizsgálatok BAZ-ra specifikusnak (Martinez és mtsai, 2004; Gruber és mtsai, 2008).

A BAZ kezelésében alkalmazott első és második generációs antiepileptikumok, fázisprofilaktikumok kognitív hatásait illetően azt mondhatjuk, hogy az újabb szerek közül a lamotrigin kognitív toxicitása a legkisebb mértékű az alkalmazható terápiás dózisekben. Ennek megfelelően, a lamotrigin kedvezőbb kognitív terápiás profilja hozzájárulhat a BAZ betegek terápiahűségének javulásához.

A BAZ lefolyása, szövődményei és a kognitív tüneteinek közötti összefüggések

A diagnosztikus szemléletváltozások miatt a BAZ spektrumbetegségek gyakorisága nőtt, előfordulását mostanában 5-7% közöttinek írják le az epidemiológiai vizsgálatok (Akiskal és mtsai, 2000). A betegség gazdasági hatásai ennek megfelelően jóval nagyobbak, mint azt korábban hitték, hiszen a betegek több mint a fele (57%) munkanélküli, átlagos jövedelmük a létminimumhoz közelít és gyakori kapcsolati problémáik miatt elmagányosodnak (34%).

A problémát tovább súlyosbíthatja, hogy a kezeletlen BAZ esetek 25-50%-a öngyilkossági kísérletekhez vezet. A szuicid kísérletek aránya tekintetében nincs nagy különbség a BAZ egyes és kettes altípusa között (28.3% és 25.5%). A BAZ 1-es típusa esetén társuló alkohol és drog abúzus gyakrabban fordul elő (41.8%) mint a kettes típus esetében (Glick, 2004). Ezek a szociális és komorbid tényezők okozóként és következményként is, mind-mind hozzájárulhatnak a kognitív funkciók romlásához.

Az epizódok száma is meghatározó a kognitív tünetek progressziója szempontjából. A BAZ betegek 63%-ának évente négy-nél több epizódja van, 31%-uk pedig nyolcnál több epizódon esik át évente.

Nemcsak az epizódok száma, hanem a remisszióban eltöltött idő is befolyásolhatja a kognitív tünetek súlyosságát. Egy hat hónapos nyomonkövetés során a betegek 84%-nál sikerült tüneti remissziót elérni, de csak a betegek 30%-a jutott el a funkcionális

4. táblázat. A lamotrigin kognitív hatásai

Egészséges önkéntes	Epilepszia	Bipoláris affektív zavar
Javulás a figyelem, a mentális sebesség, a memória, a nyelvi funkciók és a grafomotoros aktivitás tekintetében.	Nincs, vagy csak kis mértékű kognitív toxicitás.	Verbális fluencia memória tekintetében előny a Na-valproáttal és a karbamazepinnel szemben. A hangulatstabilizátorok közül a lamotrigin a legkevésbé neurotoxikus molekula.

remisszió állapotába. Ha a követés időtartamát két évre terjesztették ki, ezek az arányok még kedvezőtlenebbeknek bizonyultak, hiszen csak a betegek 37%-a került tüneti remisszióba, és 24%-uk a funkcionális remisszió állapotába (MacQuen és mtsai, 2000).

Összegezve elmondhatjuk, hogy a kimeneteli változókat tekintve a BAZ betegek 30-60%-a nem jut el a tüneti és funkcionális remisszió állapotába és ez egyben súlyosabb kognitív deficit szindrómát is jelenthet számukra.

Epigenetikus hatások: a stressz szerepe a BAZ kognitív tüneteinek patomechanizmusában

Mind a kutatókat, mind a klinikusokat régóta izgatja a kérdés, hogy milyen tényezők állhatnak a gyermek és serdülőkori, a felnőtt, továbbá az időskori BAZ-ban is megfigyelt strukturális és funkcionális agyi elváltozások hátterében, azaz, hogy mi lehet a BAZ-ra jellemző kortiko-limbikus diszreguláció neurobiológiai háttere.

Számos bizonyíték igazolta Manji és mtsai. (2003) elképzelését arra vonatkozóan, hogy az epigenetikus hatások közül a stressznek és a stresszhez társuló tényezőknek igen fontos szerepe lehet a BAZ kognitív és affektív tüneteinek kialakításában és fenntartásában. A BAZ betegekre jellemző, szélsőséges spektrumban mozgó viselkedési, affektív és gondolkodási tünetek révén kialakuló akut és krónikus stressz helyzetek mind kiváltó, mind fenntartó tényezők lehetnek az agy BAZ-ra jellemző strukturális és funkcionális eltéréseinek vonatkozásában.

Ennek megfelelően, BAZ-ban a kórosan aktivált hipotalamo-hipofizeo-adrenális tengely krónikusan fokozott aktivitása mutatható ki (Zarate és mtsai, 2005), amely a központi idegrendszerben is emelkedett szintű glükokortikoid hormonok hatása révén fokozott intracelluláris kalciumszint emelkedést,

és következményes excitotoxikus neuronális sejtkárosodást, pusztulást okozhat, melynek mértéke akár 16-22%-os is lehet a dorzolaterális prefrontális kéregben.

A neuronok és gliasejtek diszfunkciója nem csak excitotoxikus sejtkárosodás következtében jöhet létre, hanem az agyi növekedési faktorok szintjének stressz következtében kialakult csökkenése is kedvezőtlenül befolyásolhatja a BAZ betegek mentális működését. Ezt igazolják a neuropatológiai vizsgálatok eredményei is. Buttner és mtsai. (2007) a BAZ-ban kimutatható prefrontális kortikális és cinguláris térfogatvesztés hátterében fokozott neuronális pusztulást, apoptotikus sejthalált mutatott ki, amely a szinaptikus proteinek (synaptophysin, complexin II, GAP43) mennyiségének csökkenésével is járt és a szinaptikus kapcsolatok pusztulására utalt (Eastwood és Harrison, 2001).

A krónikus stressz továbbá károsan hat a tanulási folyamatok szinaptikus szintű regulációjára is. Hatására csökken a dendritfa arborizációja, a neuronális szinaptikus kapcsolatok száma. Ilyen szinaptikus működési zavarok mutathatóak ki stressz hatására a dorzolaterális prefrontális kéregben és az elülső cinguláris régiókban, azaz pontosan azokon a területeken, amelyek a BAZ betegeknek legnagyobb mértékben érintettek (Manji és mtsai, 2003).

A BAZ-ban kimutatható kognitív deficit okai között genetikai hatások is valószínűsíthetőek (Greenwood és Parasuraman, 2003), hiszen számos olyan gén ismert, amelynek polimorfizmusa hatással lehet a betegek kognitív fenotípusára. Ezek közül a BAZ patomechanizmusa és a kognitív tünetek kialakulása szempontjából közös rizikót jelenthet az idegi növekedési faktor (BDNF), a dopamin szintézisében szerepet játszó COMT és DBH, valamint a dopamin egyes és négyes receptorának génje, továbbá az APOE gén polimorfizmusa.

A BAZ kezelésének neuroprotektív szemlélete

A stresszel kapcsolatos degeneratív tényezők szerepe a BAZ patomechanizmusában újfajta terápiás szemléletet, megközelítést igényel. Ilyen lehetőség a BAZ kezelésének neuroprotektív szemlélete. A BAZ 2-es típusában a depressziós időszakok kezelésére és relapszusok megelőzésére sikeresen alkalmazott lamotrigin rendelkezik ilyen neuroprotektív hatásokkal (Shuaib és mtsai, 1995). A lamotrigin hatásmechanizmusa alapján a feszültség függő nátrium csatornák hatékony blokkolója, továbbá az N és P típusú kalciumcsatornákat is képes gátolni. A lamotrigin farmakológiai hatásai alkalmassá teszik a különböző okokra (pl. stressz) visszavezethető excitotoxikus neuronális károsodás kivédésére (Shuaib és mtsai, 1995; Li és mtsai, 2002). A BAZ kezelése szempontjából az is fontos tényező lehet, hogy a lamotrigin koncentrációfüggően SSRI típusú hatással is rendelkezik. Az idegrendszer szempontjából fontos növekedési faktorokra kifejtett hatásra vonatkozóan még nem rendelkezünk sem experimentális, sem klinikai adatokkal.

A hangulatstabilizálók és fázisprofilaktikumok kognitív hatásai

A lítium kognitív hatásait illetően számos egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmény született. A korai vizsgálatokban Engelsmann és mtsai. (1988) BAZ betegek hat éves lítium kezelése során nem találtak a gyógyszerrel összefüggő kognitív károsodást. Ezzel szemben Pachet és Wisniewski (2003) a lítiumnak a hosszú távú memóriára és felidézésre, az asszociációs folyamatokra és szemantikus gondolkodási működésekre, a pszichomotoros sebességre és a verbális memóriára gyakorolt káros hatását mutatták ki.

A BAZ kezelésében hangulatstabilizátorként alkalmazott antiepileptikumok többsége kognitív toxicitású. A régebbi és újabb antiepileptikumok és hangulatstabilizátorok kognitív hatásai tekintetében is ellentmondó eredményeket találhatunk az irodalomban. Az összehasonlító vizsgálatok szerint a Na-valproát kevésbé kognitív toxikus, mint a karbamazepin. A hangulatstabilizálók és fázisprofilaktikumok kognitív hatásait többek között Holmes és mtsai. (2008) hasonlította össze lítiummal vagy Na-valproáttal kezelt BAZ betegek esetében. A hangulatstabilizátorokkal és fázisprofilaktikummal kezelt bipoláris depresszív betegek kognitív teljesítményét rosszabbnak találták, mint a kezeletlen betegeké. Eredményeik szerint még eutím állapotban is az érzelmi feldolgozás zavarai voltak kimutathatóak a fázisprofilaktikummal kezelt depressziós BAZ betegeknél.

A hangulatstabilizátorok és fázisprofilaktikumok kognitív toxicitása tehát tovább ronthatja a BAZ-ban egyébként is előforduló kognitív zavart, és ennek megfelelően hozzájárulhat a terápiahűség további romlásához, esetleges teljes elvesztéséhez. A BAZ-ban alkalmazott hangulatstabilizátorok között azonban kognitív toxicitásukat illetően jelentős különbségek vannak.

Mind epilepsziás betegek, mind egészséges önkéntesek, mind BAZ betegek esetében vizsgálták a lamotrigin kognitív hatásait (3. táblázat). Az epilepsziás betegeken történt vizsgálatok eredményei szerint a lamotrigin nem, vagy csak kis mértékben rendelkezik kognitív toxicitással (Aldenkamp és mtsai, 2003). Sőt, az egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok a lamotrigin kognitív funkciókat javító hatásáról számoltak be (Meador és mtsai, 2001, 2005; Werz és mtsai, 2006). Egészséges önkénteseken, 150 mg-os dózisban a lamotrigin a 10 hetes nyomonkövetés során sikeresen javította a vizsgált kognitív funkciók felét. Többek között a figyelem, a mentális sebesség, a memória, a nyelvi funkciók és a grafomotoros aktivitás tekintetében találtak pozitív kognitív változásokat, a karbamazepinnel végzett kettős vak összehasonlító vizsgálat során (Meador és mtsai, 2001). Egy másik vizsgálatban, kettős vak, szabad választási helyzetben az egészséges önkéntesek 70%-a választotta a lamotrigint a topiramáttal végzett összehasonlítás során (Werz és mtsai, 2006). Aldenkamp és mtsai. (2002) szintén egészséges önkénteseken hasonlították össze a lamotrigin és Na-valproát hatását kognitív aktivációs feladatokban. Eredményeik szerint a lamotrigin kedvezőbb hatásúnak bizonyult a reakcióidők tekintetében.

A BAZ 1-es típusának kezelése során a lamotriginnel végzett első vizsgálatok is felhívták már a figyelmet a molekula kedvező kognitív hatásaira (Calabrese és mtsai, 2003). Az időkinetikát tekintve, Khan és mtsai. (2004) metaanalízise szerint, a lamotrigin kedvező kognitív hatásai már alkalmazásának nyolcadik hete után jelentkeznek BAZ-ban. A betegek a szubjektív kognitív funkcióikat értékelő skálákon 50-80%-os javulásról számoltak be (4. táblázat).

Egy másik BAZ betegeken végzett hat hónapos nyomonkövetéses vizsgálatban (Daban és mtsai, 2006) a lamotrigin kognitív hatásait hasonlították össze karbamazepinnel és Na-valproáttal. Az elsődleges kimeneteli változók közül a verbális fluencia és a memória funkciók tekintetében a lamotrigin kedvező hatással rendelkezett a kompetitor molekulákkal történő összehasonlításban.

A lamotrigin BAZ-ban megnyilvánuló kognitív hatásainak vizsgálata tekintetében Gualtieri és mtsai.

(2006) vizsgálatát tekinthetjük azonban a bizonyítékokon alapuló orvoslás kritériumai szerint a legértékesebbnek, hiszen egy naturalisztikus nyomonkövetéses vizsgálat során a BAZ kezelésében alkalmazott szinte összes ismert fázis profilaktikum és antiepileptikum hatását összehasonlították a szerzők. A 130 beteg nyomonkövetése a vizsgált kognitív változók tekintetében (memória, exekutív, figyelmi funkciók és reakcióidő) a lamotrigin hatása bizonyult legkedvezőbbnek összehasonlítva a karbamazepinnel, lítiummal, ox-karbamazepinnel, topiramáttal és valproátsavval. Reakcióidők tekintetében a lamotrigin kezelés közel 75 ms-os kedvező hatást eredményezett a többi molekulával összehasonlítva. A szerzők az összes kognitív paraméter változásait egy neurokognitív indexben összegezve azt találták, hogy a hangulatstabilizálók közül a lamotrigin a legkevésbé neurotoxikus molekula BAZ-ban, megerősítve ezzel az egészséges önkénteseken és az epilepsziás betegeken végzett vizsgálatok eredményeit (4. táblázat).

Nem elhanyagolható szempont tehát, hogy a BAZ hosszú távú kezelése során alkalmazott hangulatstabilizálók milyen mértékben és minőségben hatnak a betegek kognitív tüneteire. A rendelkezésre álló adatok szerint a BAZ 2-es típusában, a depresszív szakaszok kezelésében és profilaxisában javasolható lamotrigin a jelenleg rendelkezésre álló szerek közül a legkevésbé kognitív toxikus, sőt neurobiológiai hatását tekintve neuroprotektív, ezért hosszú távú alkalmazása kedvező lehet mind a bipoláris affektív zavar tünettana, mind jelenleg ismert patomechanizmusa szempontjából.

Összefoglalás

A gyermek és serdülő, valamint a felnőtt és idős betegeken végzett vizsgálatok eredményei szerint a BAZ egy progresszív multisisztémás neurobiológiai megalapozottságú pszichiátriai betegség. Fenomenológiai fenotípusa egy kortiko-limbikus diszfunkció, perzisztáló és progrediáló jellegű affektív, kognitív és viselkedési tünetekkel. A kognitív tünetek kialakításában genetikai és epigenetikai tényezőknek, pl. a krónikus stresszhelyzeteknek van bizonyított szerepe. A BAZ kognitív szemlélete új megközelítési, felismerési és kezelési stratégiákat követel meg a klinikusok részéről. A BAZ 2-es típusában, a depresszív fázisok kezelésében és prevenciójában sikeresen alkalmazott lamotrigin kezelés neuroprotektív hatású, kognitív toxicitása minimális, és ezért hatékonyan javítja a tüneteket és a betegség jelenleg ismert patomechanizmusára is kedvező hatású.

Mi lehet tehát a teendők az érzelmek és gondolatok háborújában BAZ betegeinknél? Folyamatosan gondolni a „bipoláris kognitív zavar” tüneteire és következményeire, és ennek megfelelően cselekedni, azaz megelőzni és kezelni progressziójukat a megfelelően választott „békefenntartóval”, a neuroprotektív hatású hangulatstabilizáló terápiával.

Nyilatkozat. A szerzők jelen publikáció adatainak feldolgozását, elemzését, értelmezését saját maguk végezték el. A vizsgálat tervezésében és publikálásában számukra a Richter Gedeon Nyrt. szakmai és anyagi támogatást nyújtott. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és részéről a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése nem jelent támogatást.

Levelezési cím: Dr. Kálmán János, SZTE ÁOK, Pszichiátriai Klinika, 6701 Szeged, Pf. 427.

e-mail: kalmanj@nepsy.szote.u-szeged.hu

IRODALOM

1. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R (2000) Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 59 Suppl 1:S5-S30.
2. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F (1996) Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrénia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 94(2):87-93.
3. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Vocht J (2002) Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 43(1):19-26.
4. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R (2003) Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 44 Suppl 4:21-9.
5. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J (2007) Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 38(6):771-85. Epub 2007 Oct 9.
6. Badner JA, Gershon ES (2002) Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(4):405-11.
7. Bearden CE, Soares JC, Klunder AD, Nicoletti M, Dierschke N, Hayashi KM, Narr KL, Brambilla P, Sassi RB, Axelson D, Ryan N, Birmaher B, Thompson PM (2008) Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(5):515-25.
8. Brooks JO 3rd, Hoblyn JC, Woodard SA, Rosen AC, Ketter TA (2009) Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 43(5):497-502.
9. Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J, Benes FM (2007) DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res* 93(1-3):33-41.
10. Cahill CM, Walter G, Malhi GS (2009) Neurocognition in bipolar disorder and juvenile bipolar disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 18(3):221-30.

11. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J; Lamictal 605 Study Group (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64(9):1013-24.
12. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, Murray RM (1997) Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 154(11):1544-50.
13. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J (2005) Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 7 Suppl 5:24-31.
14. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Colom F, Vieta E (2006) Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 26(2):178-81.
15. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, Lebowitz BD, Jeste DV (2007) Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 101(1-3):201-9.
16. Depp CA, Savla GN, Moore DJ, Palmer BW, Stricker JL, Lebowitz BD, Jeste DV (2008) Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 10(6):684-90.
17. Dhingra U, Rabins PV (1991) Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 39(6):581-3.
18. Drevets WC, Savitz J, Trimble M (2008): The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr* 13(8):663-81.
19. Eastwood SL, Harrison PJ (2001) Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Res Bull* 55(5):569-78.
20. Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D (1988) Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 8(3):207-12.
21. Glick ID (2004) Undiagnosed Bipolar Disorder: New Syndromes and New Treatments. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6(1):27-33.
22. Greenwood PM, Parasuraman R (2003) Normal genetic variation, cognition, and aging. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2(4):278-306.
23. Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D (2008) Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord* 105(1-3):253-60.
24. Gualtieri CT, Johnson LG (2006) Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 8(3):46.
25. Hill SK, Harris MS, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA (2008) Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 34(4):743-59.
26. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA (2003) Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64(2):161-74.
27. Holmes MK, Erickson K, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Bain EE, Cannon DM, Snow J, Sahakian BJ, Manji HK, Zarate CA Jr (2008) A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disord* 10(7):806-15.
28. Johnson RE, McFarland B (1996) Lithium use and discontinuation in a health maintenance organisation. *Am J Psychiatry* 153:993-1000.
29. Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC (2008) A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18(6):595-605.
30. Karoumi B, Ventre-Dominey J, Vighetto A, Dalery J, d'Amato T (1998) Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 77(1):9-19.
31. Keefe RS (2008) Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 7(1):22-8.
32. Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK, Davis KH, Krishnan AA, Adams BE (2004) Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65(11):1483-90.
33. Kurtz MM, Gerraty RT (2009) A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23(5):551-62.
34. Ladouceur CD, Almeida JR, Birmaher B, Axelson DA, Nau S, Kalas C, Monk K, Kupfer DJ, Phillips ML (2008) Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(5):532-9.
35. Li X, Ketter TA, Frye MA (2002) Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord* 69(1-3):1-14.
36. Lingam R, Scott J (2002) Treatment non-adherence in affective disorders. *Act Psychiatr Scand* 105:164-172.
37. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT (2000) Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 101(5):374-81.
38. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P (2007) Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 9(1-2):114-25.
39. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, Zarate CA Jr, Charney DS (2003) Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 53(8):707-42.
40. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, Vazquez BR, Kiolbasa T (2001) Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 56(9):1177-82.
41. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, Ogrocki P, Schoenberg MR, Miller JM, Kustra RP (2005) Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 64(12):2108-14.
42. Pachet AK, Wisniewski AM (2003) The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology (Berl)* 170(3):225-34.
43. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Sweeney JA (2008) An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder. *Psychiatry Res* 162(3):244-55.
44. Penttilä J, Paillère-Martinot ML, Martinot JL, Ringuenet D, Wessa M, Houenou J, Gallarda T, Bellivier F, Galinowski A, Bruguière P, Pinabel F, Leboyer M, Olié JP, Duchesnay E, Artiges E, Mangin JF, Cachia A (2009) Cortical folding in patients with bipolar disorder or unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci* 34(2):127-35.
45. Phillips ML, Vieta E (2007) Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 33(4):893-904.

46. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT (2002) A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res.* 53(1-2):31-44.
47. Shuaib A, Mahmood RH, Wishart T, Kanthan R, Murabit MA, Ijaz S, Miyashita H, Howlett W (1995) Neuroprotective effects of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, in vivo microdialysis and behavioral study. *Brain Res* 702(1-2):199-206.
48. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W (1998) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 55(1):41-6.
49. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Kaul-Gupta R, Ogrocki P (2006) Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behav* 8(1):181-91.
50. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E, (1998) On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11(3):111-9.
51. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Manji HK (2005) Molecular mechanisms of bipolar disorder. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* Vol. 2, No. 4

Sense and sensibility: Bipolar affective disorder as a battlefield of cognitions and emotions – lamotrigine therapy as a peacekeeper

The cortico-limbic dysregulation theory of bipolar affective disorder (BAD) is supported by ample of recent research evidences. This concept is based on the dysharmonic regulation of prefrontal and anterior limbic structures manifested in a strong interaction of cognitive and affective symptoms. The major aim of the present review is to characterize the BAD specific cognitive profile and to describe the cognitive syndrome of BAD during the natural course of the disorder, based on recent findings in neurobiology, neuropathology, neuroradiology, cognitive psychology and neurogenetics. The authors recommend that BAD-associated cognitive symptoms should always be considered during the recognition, follow up and treatment phases of the disorder. The importance of the cognitive syndrome is also emphasized from the aspects of outcome and existing therapeutic regimens of the disorder. The cognitive syndrome-associated perspective of BAD could therefore provide new approaches regarding the long-term management issues of patients. Evidence from recent clinical trials is also summarized regarding the interactions of existing BAD treatment options with cognitive symptoms of the disorder, since all of the recommended antipsychotics and antiepileptics have a certain degree of cognitive toxicity. Based on the overview of the existing clinical trials, it was concluded that lamotrigine has the smallest cognitive toxicity among the mood stabilizers used for the treatment of BAD type-2. Therefore, as far as the cognitive toxicity profile is concerned, lamotrigine is recommended as the most promising therapeutic approach both for the treatment of bipolar depressive phases and relapse prevention. In addition, neuroprotective properties of the same molecule might also be beneficial regarding the proposed pathomechanism of BAD.

Keywords: bipolar affective disorder, cognitive symptom, mood stabilizer, lamotrigine