

C.M. Bonnin¹
A. Martínez-Aran²
J. Sánchez-Moreno^{1,3}
C. Torrent²
C. Franco¹
I. Pacchiarotti²
E. Vieta²

Trastorno bipolar, funciones cognitivas y eje hipotalámico-pituitario-tiroideo

¹Programa de Trastornos Bipolares
Instituto de Neurociencias
Hospital Clínico
Universidad de Barcelona
IDIBAPS
Barcelona

²Programa de Trastornos Bipolares
Instituto de Neurociencias
Hospital Clínico
Universidad de Barcelona
IDIBAPS, CIBERSAM
Barcelona

³Departamento de Psiquiatría
Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

Resumen. En el campo de la Psiconeuroendocrinología, el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) ha sido un aspecto poco estudiado en relación con el trastorno bipolar (TB) y las funciones neuropsicológicas. El objetivo de este estudio es revisar el estado actual de los siguientes temas: (1) las disfunciones cognitivas en el TB, así como la etiología de las mismas; (2) la respuesta del eje HPT en las distintas fases del TB y, finalmente, (3) la conexión entre alteraciones del eje HPT y déficits neuropsicológicos.

Del análisis pormenorizado de la literatura científica se desprende que se necesitan más investigaciones sistemáticas puesto que la mayoría de los estudios sobre el papel del HPT en el TB y la implicación del eje HPT en los déficits neuropsicológicos muestran resultados discrepantes.

Palabras clave:
Trastorno bipolar. Hipotalámico-pituitario-tiroideo. Funciones neuropsicológicas.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(4):223-228

Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis Abstract

In Psychoneuroendocrinology there's a scarcity of knowledge of hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) in relation to bipolar disorder (BD) and neuropsychological functions. The aim of this study is to review the current state of the following issues: (1) neuropsychological dysfunctions in BD, as well as their hypothetic aetiology; (2) response of HPT in each phase of BD, and, finally, (3) connection between alterations in HPT and neuropsychological deficits.

Correspondencia:
Eduard Vieta
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es / www.bipolarclinic.org

After a careful analysis of the scientific literature, we conclude that more systematic research is needed because most of the issues, such as the role of HPT in BD and the implication of HPT in neuropsychological deficits, still remain unclear.

Key words:
Bipolar disorder. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Neuropsychological functions.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una alteración de los mecanismos que regulan el estado del ánimo y se caracteriza por alternar la ocurrencia de episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y estados mixtos. La prevalencia en la población general alcanza el 4.4% si se incluyen las formas más leves^{1,2} y puede llegar hasta el 6.5% si se incluyen las formas atípicas³. Su fisiopatología es compleja y todavía no está dilucidada, aún así, las investigaciones se dirigen hacia el estudio de los mecanismos de neurotransmisión, variables neuroanatómicas y neurofuncionales así como también aspectos neuroendocrinos. Por lo que respecta a esta última parte, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) ha sido el más estudiado en la fisiopatología de la depresión, tanto unipolar como bipolar⁴⁻⁶. El eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) y gonadal (HPG) han generado una producción científica más discreta y menos concluyente.

Disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar

Cualquier especialista en TB sabe que la afirmación de Kraepelin sobre la recuperación interepisódica en pacientes con TB es casi un mito⁷⁻¹⁰. Tanto la investigación como la práctica clínica ponen de manifiesto que los déficits cognitivos se consideran un factor más que es predictor de la evolución del trastorno y del funcionamiento psicosocial^{8,9,11}.

La memoria verbal es uno de los dominios cognitivos más afectados y constatados a lo largo de la literatura^{7-9,12,13}. Este

déficit persiste incluso en periodos prolongados de eutimia sugiriendo que se trata de un marcador de rasgo del trastorno. Es más, recientes estudios lo proponen como un endofenotipo cognitivo ya que está presente también en familiares de primer grado^{14,15}

Respecto las funciones ejecutivas, se ha constatado la existencia de alteraciones prefrontales¹⁶⁻¹⁸. Además, el estudio de Kolar y cols.¹⁹, con una muestra de pacientes jóvenes, también sugiere que podría tratarse de un marcador de rasgo. Finalmente, la revisión sistemática de Daban y cols.²⁰, que compara la función ejecutiva en pacientes esquizofrénicos y bipolares, concluye que ambos grupos presentan dificultades en la flexibilidad cognitiva pero que los pacientes bipolares presentan mejor rendimiento en abstracción y formación de conceptos.

En resumen, tanto las disfunciones de memoria verbal y disfunciones ejecutivas se erigen como endofenotipos cognitivos para el trastorno bipolar.

Etiología de las disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar

Se pueden agrupar en tres categorías: (a) factores genéticos, (b) factores ambientales y (c) factores asociados al propio curso de la enfermedad.

- a) factores genéticos: la introducción de los endofenotipos está permitiendo un estudio esmerado de los genes implicados en el TB²¹. Existen diversos estudios²²⁻²⁴ y revisiones sistemáticas^{14,15,25} que indican que los familiares de primer grado no afectados de TB presentan también disfunciones en diferentes dominios cognitivos.
- b) factores ambientales: Se ha demostrado que el consumo comórbido de sustancias adictivas no sólo empeora sino que también acelera el deterioro cognitivo^{26,27}. Otra variable crítica es la medicación ya que podría estar contribuyendo en cierto grado al deterioro cognitivo observado. Si bien los psicofármacos podrían estar afectando algunos aspectos de la cognición, no parece que sean la causa primaria del deterioro. Finalmente, el estudio de Savitz y cols.²⁸, remarca la necesidad de controlar variables relacionadas con los traumas infantiles (p.e: abuso sexual) ya que interfieren en la capacidad verbal, memoria visual, fluencia verbal y flexibilidad cognitiva.
- c) factores relacionados con el curso de la enfermedad: las variables como el funcionamiento interepisódico²⁹⁻³¹, la sintomatología psicótica^{12,20,32-34} y la evolución y gravedad del trastorno^{10,13} podrían también contribuir al deterioro cognitivo.

En la actualidad el debate sobre las hipótesis explicativas del deterioro cognitivo gira entorno a dos: hipótesis

del neurodesarrollo vs. neurodegenerativa³⁵. En función de la hipótesis a la que nos acotemos, cada uno de estos factores descritos tendrá un diferente peso explicativo del deterioro cognitivo.

El eje tiroidal en el trastorno bipolar

Hipotiroidismo subclínico y ciclación rápida

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es una condición que desde un principio se relacionó con la ciclación rápida (CR)³⁶ y al sexo femenino³⁷. Sin embargo, otros estudios³⁷⁻³⁹ no encontraron relación entre HSC y CR. De hecho Joffe³⁸ ya anunció que esta patología se asociaba más al tiempo de duración de tratamiento con litio que al propio curso de la enfermedad (CR vs. No CR). Es cierto que el tratamiento profiláctico con litio reduce la captación de yodo en la glándula tiroidea así como la conversión de la tetrayodotironina (T4) a triyodotironina (T3)⁴⁰. De hecho, los estudios que incluyen pacientes no expuestos nunca al litio no hallan diferencias en la prevalencia de HSC en los grupos de CR vs. no CR⁴¹. En la misma línea, Zhang y cols⁴² compararon dos muestras de pacientes: una en tratamiento profiláctico con litio vs. otra muestra sin litio ni carbamacepina. El grupo que no recibía litio tenía unas prevalencias inferiores de HSC (IC: 6.3%-10.8%) vs. a los tratados con litio (IC: 28%-32.1%). Bauer y cols.⁴³ sugirieron una hipótesis muy convincente que postula que los individuos con CR tienen una alta susceptibilidad a los estresores, así CR y no CR no tienen porque diferenciarse respecto a la función tiroidea hasta que los primeros son sometidos a agentes antitiroideos como el litio o la carbamacepina. El estudio de Gyulai y cols⁴⁴ pone a prueba esta hipótesis, comparando los efectos del tratamiento con litio a corto plazo en una muestra de pacientes y otra de controles sanos. En la evaluación basal, ambos grupos no difirieron con respecto a los valores en el eje HPT y presentaron una retroalimentación negativa adecuada a la prueba de estimulación con TRH. Después del tratamiento con litio, el grupo de pacientes CR presentan niveles superiores de TSH comparando con controles y una respuesta exagerada con el test de estimulación con TRH. Tales variaciones no eran consecuencia ni del estado anímico, ni de las litemias, ni de la duración del tratamiento.

El eje tiroideo en las fases agudas del TB

- *Manía y estados mixtos.*

El estudio de Zarate y cols⁴⁵ y Chang y cols⁴⁶ comparan dos muestras: maníacos vs. estados mixtos, sin grupo control y ambos obtienen un perfil tiroideo de los pacientes mixtos caracterizado por elevados niveles de TSH respecto a los maníacos pero difieren en cuanto a concentraciones a nivel de tiroxina (T4). En concreto, Chang⁴⁶ halló una concentración menor en el grupo

de pacientes mixtos en comparación con los maníacos. Ambos estudios insinúan tímidamente que la manía y los estados mixtos no sólo se diferencian en la clínica sino también en su fisiopatología, no obstante, un reciente estudio de Cassidy y cols.⁴⁷, no halló diferencias en los perfiles tiroideos entre maníacos y mixtos.

- Depresión

Musselmen y Nemeroff⁴⁸, resumen en qué niveles se hallan las disfunciones tiroideas en los pacientes con episodios depresivos:

1. alteraciones en la TSH al responder a la TRH^{49,50}.
2. Prevalencias elevadas anormales de anticuerpos antitiroideos^{51,52}
3. Elevadas concentraciones de TRH en LCR^{53,54}.

Por lo que respecta a la respuesta al tratamiento antidepressivo, existen estudios que utilizan los niveles de TSH como predictores de buena respuesta al tratamiento. Parece que los bajos niveles de tiroxina libre (T4L) y elevados niveles de TSH, dentro de los rangos normales, auguran una mala respuesta en la primera fase del tratamiento y, complementariamente, niveles elevados de T4L y bajos de TSH se asocian a una resolución rápida del episodio depresivo⁵⁵. Frye y cols.⁵⁶ en un estudio longitudinal donde se valoraba el tratamiento profiláctico con litio vs. carbamazepina, constataron que en la fase de litio había niveles más bajos de T4L que se asociaban con una mayor inestabilidad afectiva (= más número de episodios) y depresiones más graves. Hatterer y cols.⁵⁷ también obtuvieron resultados similares pero con niveles de T3. De hecho, parece ser que las depresiones con rasgos melancólicos o las resistentes al tratamiento son las que más se asocian a las disfunciones subclínicas tiroideas⁵⁸. Finalmente, Haggerty⁵⁹ hipotetizó que el HSC disminuye el umbral para la ocurrencia de la depresión.

¿Existe una conexión entre los trastornos tiroideos y cognitivos?

Las hormonas tiroideas (HT) son imprescindibles para el desarrollo cerebral, intervienen en la proliferación glial, la mielinización y en la síntesis de enzimas para la formación de neurotransmisores⁶⁰. Así, el déficit de estas hormonas en periodos prenatales produce retraso mental profundo y cretinismo. En la etapa adulta, la implicación que tienen los déficits de HT en la cognición (a) están bien establecidos si son hipotiroidismos francos. No obstante, (b) en los casos de HSC la validez de esta afirmación se disipa.

- a) Los déficits registrados en hipotiroidismos francos son: memoria, inteligencia general, atención y concentración, velocidad psicomotora, habilidades visuoperceptivas y habilidades constructivas⁶¹. Además, en los

pacientes de edad avanzada, el hipotiroidismo puede ser una causa de demencia (o pseudodemencia)⁶¹.

- b) Por lo que respecta al HSC, existen discrepancias a diferentes niveles: (1) si realmente el HSC produce déficits cognitivos y (2) si estos déficits –en caso de existir– son reversibles con tratamiento sustitutivo (T4 o combinación de T3/T4).

Mientras que los estudios más antiguos parecen estar a favor de la existencia de alteraciones cognitivas en HSC, los estudios más recientes lo refutan y por lo tanto sugieren que la terapia sustitutiva no es útil para mejorar las funciones cognitivas.

De los estudios de las décadas de los '80 y '90, destacamos el de Haggerty y cols.⁶², que hallaron alteraciones neuropsicológicas, con un peor rendimiento en tareas de memoria verbal, visoespacial y atención selectiva. Además, en otro estudio anterior, Haggerty y cols.⁶², informaron que estos déficits son parcialmente reversibles con levotiroxina. Nystrom y cols.⁶³ también hallaron dificultades a nivel de velocidad de procesamiento de la información y recuerdo visual inmediato. Los pacientes del estudio de Monzani⁶⁴ también mejoraron tras 6 meses de tratamiento sustitutivo, cuando inicialmente tenían peores puntuaciones en la capacidad atencional y recuerdo inmediato visual y verbal.

Con respecto a los estudios más recientes, la investigación de Bono y cols.⁶⁵ no encontró relación entre los niveles de TSH y las variables cognitivas y por lo tanto, tampoco existe efecto positivo del tratamiento con levotiroxina. Se halló mejoría en la fluencia verbal post-tratamiento pero éste no correlacionaba con los cambios en los niveles de TSH. El estudio de Jorde y cols.⁶⁶ va en la misma línea pero evalúan una muestra mayor y, además, también incluyen un grupo control con administración de tratamiento a doble ciego. Los grupos ya no diferían a nivel basal, y el tratamiento sustitutivo tampoco hizo mejorar al grupo HSC –excepto para la sintomatología clínica–. Cabe mencionar que los rangos de la TSH para el grupo de HSC se situaban entre (3.5–10 mLU/l). Por lo tanto estos resultados no tienen por qué ser extrapolables a HSC con niveles de TSH más elevados.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta revisión aparecen resumidas en la tabla 1.

El objetivo principal de esta revisión era esclarecer hasta qué punto las alteraciones en el eje HPT se podrían relacionar tanto al curso del propio TB como al deterioro cognitivo asociado a los pacientes bipolares.

Por lo que respecta a los déficits cognitivos y TB, se puede afirmar que son dos aspectos casi indisociables y que se repiten como un *leitmotiv* en un porcentaje con-

Tabla 1		Principales soluciones	
		Conclusiones	Referencias
1.	El TB está asociado a deterioro cognitivo. La memoria verbal y las funciones ejecutivas aparecen como las funciones más afectadas.		Zubieta y cols ⁷ ; Martínez-Arán y cols ^{8,9} ; Mur y cols ⁶⁷
2.	El origen de este deterioro podría responder tanto a aspectos del neurodesarrollo como neurodegenerativos		Goodwin y cols ³⁵
3.	Las HT podrían estar ejerciendo su acción sobre la cognición y la regulación del humor a través de diferentes sustratos biológicos		Whybrow y Prange ⁶⁸ ; Bauer y Whybrow ⁶⁹ ; Smith y cols ⁷⁰
4.	El eje HPT como biomarcador para el trastorno bipolar no cuenta todavía con suficientes datos a su favor.		
5.	Algunas limitaciones metodológicas de los estudios no permiten establecer conclusiones fehacientes		Wehr y cols ³⁷ , Joffe y cols ³⁸ , Oomen y cols ³⁹ , Chang y cols ⁴⁶
6.	Existe poca evidencia que las disfunciones tiroideas observadas en los pacientes con TB contribuyan al deterioro cognitivo (especialmente memoria verbal) que se asocia a la enfermedad.		Prohaska y cols ⁷¹ ; Prohaska y cols ⁷²

siderable de pacientes (40-60%), sobretodo los déficits en memoria verbal y funciones ejecutivas¹⁰ (1). Sin embargo, la etiología de este deterioro todavía no está bien establecida³⁵ (2).

(3) En cuanto a la relación de las HT con la cognición y la regulación del humor, se proponen diferentes mecanismos cerebrales a través de los cuales las HT ejercerían su efecto. En el caso de la modulación del humor existen diferentes hipótesis que están a favor de la acción que las HT interactúan con el sistema noradrenérgico⁶⁸ y serotoninérgico del SNC⁶⁹. Es más, éste podría ser el sustrato biológico que explicaría la efectividad del tratamiento sustitutivo con HT (levotiroxina) como terapia coadyuvante para el tratamiento de pacientes eutiroideos con TB resistente (ciclación rápida)^{73,74} y depresión bipolar resistente⁷⁵.

Por lo que respecta a la cognición, la revisión de Smith y cols.⁷⁰ propone que las HT actuarían en el sistema colinérgico a nivel del cerebro basal anterior y del hipocampo. En este sentido, las HT en el trastorno bipolar han demostrado ser útiles para disminuir los efectos amnésicos de la TEC y acelerar los efectos de este tratamiento⁷⁶.

(4) El HSC es la disfunción tiroidea que más se asocia al TB. Alrededor de un 30% de pacientes tratados con litio desarrollan esta patología⁴². Una de las hipótesis que ha sido comprobada es la de CR e HSC, propuesta por Bauer y cols⁴³ y verificada por Gyulai y cols⁴⁴. A pesar que este estudio pone de manifiesto que la CR está asociada a una hipofunción

latente del eje HPT, la direccionalidad de esta relación (CR e HSC) está todavía sometida a debate.

Al centrarnos en estudios que intentan perfilar una respuesta del eje en las fases agudas del TB también obtienen respuestas heterogéneas, poco específicas^{45,46} e incluso resultados negativos⁴⁷. Así pues, la idea que este eje pueda funcionar como un biomarcador es por ahora muy incipiente.

(5) De todas maneras, es difícil establecer alguna conclusión sólida teniendo en cuenta que algunos de los estudios mencionados presentan algunas limitaciones metodológicas: ausencia de grupo control^{38,39}; diseño retrospectivo y sin comparación con grupo control³⁷; diferencias en edad entre grupos y carencia de monitorización de las dosis de litio con objetivación de litemias⁴⁶.

(6) Por lo que sabemos y hemos revisado, existen pocos estudios que abarquen los tres aspectos aquí mencionados (HSC, TB y déficits cognitivos) Prohaska y cols.⁷² llevaron a cabo una investigación en la que proponían que parte de las alteraciones cognitivas que producía el litio –y muy especialmente en aprendizaje verbal– eran consecuencia del fármaco sobre el funcionamiento del eje tiroideo. Los altos niveles de TSH correlacionaban con las bajas puntuaciones de la prueba de aprendizaje verbal y, además no se establecieron correlaciones entre las litemias y las puntuaciones en dicha prueba. Bajo esta hipótesis, era esperable también que el tratamiento con tiroxina revirtiera estos déficits⁷¹. Así pues si aplicamos este mismo razonamiento, los pacientes diagnosticados de TB y con HSC tratado, no tienen por qué presentar un deterioro cognitivo más acentuado que aquellos sin el doble diagnóstico.

Finalmente, a pesar de que en esta revisión no se ha conseguido recopilar suficiente evidencia concluyente del papel del eje HPT en la cognición y el TB, sí que hay indicios sobre la existencia de un subgrupo de pacientes con alta susceptibilidad en este eje endocrino. Si esta susceptibilidad es previa al debut del trastorno, si es autolimitada a las fases agudas o si es una consecuencia de la propia evolución del trastorno, todavía está sin esclarecer. Así como tampoco se sabe si podría tratarse de un marcador de gravedad, resistencia o atipicidad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Ministerio de Innovación y Ciencia, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM y al Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

BIBLIOGRAFIA

1. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 53-9

2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64: 543-52
3. Angst J. [Epidemiology of the bipolar spectrum]. *Encephale* 1995;21 Spec No 6: 37-42
4. Vieta E, Gasto C, Martínez de Osaba MJ, et al. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95: 205-11
5. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23: 477-501
6. Daban C, Vieta E, Mackin P, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28: 469-80
7. Zubietta JK, Huguélet P, O'Neil RL, et al. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102: 9-20
8. Martínez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6: 224-32
9. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161: 262-70
10. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93: 105-15
11. Martínez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9: 103-13
12. Torrent C, Martínez-Aran A, Amann B, et al. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116: 453-60
13. Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;56: 67-73
14. Balanza-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;
15. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38: 771-85
16. Martínez-Aran A, Penades R, Vieta E, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002;71: 39-46
17. Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, et al. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 1078-86
18. Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, et al. 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; e1-e8
19. Kolar US, Reddy YC, John JP, et al. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189: 453-8
20. Daban C, Martínez-Aran A, Torrent C, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006;75: 72-84
21. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160: 636-45
22. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, et al. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004;6: 319-22
23. Zalla T, Joyce C, Szoke A, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121: 207-17
24. Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10: 387-99
25. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008;
26. Hartman DE. *Neuropsychological toxicology. Identification and assessment of human neurotoxic syndromes.* 2nd Edition ed. NY: 1995
27. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55: 41-6
28. Savitz JB, van der ML, Stein DJ, et al. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008;10: 479-94
29. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord*. 2008 Aug;109(3):286-99
30. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175: 246-51
31. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180: 313-9
32. Torrent C, Martínez-Aran A, Daban C, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189: 254-9
33. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69: 233-9
34. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, Soares JC, Velligan DI. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):910-6
35. Goodwin GM, Martínez-Aran A, Glahn DC, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18: 787-93
36. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, et al. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40: 414-20
37. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145: 179-84
38. Joffe RT, Kutcher S, MacDonald C. Thyroid function and bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1988;25: 117-21
39. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45: 215-23
40. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8: 909-13
41. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, et al. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry* 1999;14: 341-5
42. Zhang ZJ, Qiang L, Kang WH, et al. Differences in hypothyroidism between lithium-free and -treated patients with bipolar disorder.

- ders. *Life Sci* 2006;78: 771-6
43. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47: 427-32
 44. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, et al. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003;53: 899-905
 45. Zarate CA, Tohen M, Zarate SB. Thyroid function tests in first-episode bipolar disorder manic and mixed types. *Biol Psychiatry* 1997;42: 302-4
 46. Chang KD, Keck PE, Jr., Stanton SP, et al. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry* 1998;43: 730-3
 47. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar Disord* 2002;4: 393-7
 48. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 123-8
 49. Loosen PT, Prange AJ, Jr. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982;139: 405-16
 50. Larsen JK, Faber J, Christensen EM, et al. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29: 917-24
 51. Gold MS, Pottash AL, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res* 1982;6: 261-9
 52. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Jr., et al. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142: 840-3
 53. Banki CM, Bissette G, Arato M, et al. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1988;145: 1526-31
 54. Kirkegaard C, Faber J, Hummer L, et al. Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 1979;4: 227-35
 55. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry* 2002;159: 116-21
 56. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1909-14
 57. Hatterer JA, Kocsis JH, Stokes PE. Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Res* 1988;26: 249-57
 58. Rao ML, Ruhrmann S, Retey B, et al. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 1996;29: 180-6
 59. Haggerty JJ, Jr., Stern RA, Mason GA, et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150: 508-10
 60. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133: 390-8
 61. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998;158: 1413-8
 62. Haggerty JJ, Jr., Evans DL, Prange AJ, Jr. Organic brain syndrome associated with marginal hypothyroidism. *Am J Psychiatry* 1986;143: 785-6
 63. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29: 63-75
 64. Monzani F, Del GP, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993;71: 367-71
 65. Bono G, Fancellu R, Blandini F, et al. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 59-66
 66. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 145-53
 67. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, et al. 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: 712-9
 68. Whybrow PC, Prange AJ, Jr. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. Its relevance to affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38: 106-13
 69. Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry* 2001;2: 59-69
 70. Smith JW, Evans AT, Costall B, et al. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26: 45-60
 71. Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, et al. Thyroid hormone and lithium related- neuropsychological deficits: a preliminary test of the lithium-thyroid interactive hypothesis. *J Int Neuropsychological Soc* 1995; 134
 72. Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, et al. The relationship between thyroid status and neuropsychological performance in psychiatric outpatients maintained on lithium. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996;9: 30-4
 73. Whybrow PC. The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorder. *Acta Med Austriaca* 1994;21: 47-52
 74. Bauer M, Berghofer A, Bschor T, et al. Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002;27: 620-8
 75. Bauer M, London ED, Rasgon N, et al. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry* 2005;10: 456-69
 76. Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, et al. Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1991;30: 623-7