

Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi

Dr. Emre BORA¹, Dr. Simavi VAHİP², Dr. Fisun AKDENİZ³

Özet / Abstract

Amaç: Bu yazıda, bipolar bozuklukta görülen bilişsel belirtilerin doğası ve hastalık değişkenleri, tedavi, ek tanı, genetik risk, beyin görüntüleme bulguları gibi diğer faktörlerle ilişkisine yönelik kanıtları gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bipolar bozuklukta remisyonda gözlenen bilişsel işlev bozukluklarını inceleyen çalışmalar gözden geçirilmiştir. Daha sonra, bu bulguların yukarıda bahsedilen faktörlerle ilişkisini inceleyen çalışmalar ele alınmıştır. Bulgular yorumlanırken, kendi çalışmalarımızdan elde edilen verilerden de yararlanılmıştır.

Bulgular: Bipolar bozuklukta, yürütücü işlevler, bellek ve dikkat gibi alanlardaki sorunlar iyilik dönemlerinde de sürmektedir. Hastalık dönem sayısı ve süresi, bellek bozukluğunun ve psikomotor yavaşlamanın şiddetiyle ilişkili görülmektedir. Ancak bilişsel belirtiler hastalığın başlangıcında da mevcuttur. Bipolar bozukluğu olan bireylerin sağlıklı akrabalarında da bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Bipolar bozuklukta bilişsel bozukluk, frontal korteks, singulat korteks gibi beyin bölgelerinin işlevsel ve belki de yapısal anomalisiyle ilişkilidir. Birkaç yeni çalışma, bipolar bozuklukta bilişsel belirtiler ve bazı genetik varyasyonlar arasında bir ilişki bildirmiştir.

Sonuç: Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin varlığı artık yaygın olarak kabul görmektedir. Ancak, bilişsel belirtilerin nörobiyolojik ve klinik karşılıklarına ilişkin veriler halen kısıtlıdır. Bipolar bozuklukta bilişsel bozukluğun hastalık riskiyle ilişkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Genetik çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır. Beyin görüntüleme çalışmalarında da birçok çelişkili sonuç bildirilmiştir. Bu konuda ilerleme kaydetmek için, farklı beyin görüntüleme teknikleri ve genetik yöntemlerin, daha özgül ve sosyal-emosyonel yetileri de hedefleyen bilişsel görevlerle birlikte kullanılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, biliş, görüntüleme, genetik

SUMMARY: The Role and Importance of Cognitive Symptoms in Bipolar Disorder

Objective: Our aim was to review evidence of the role of cognitive deficits in bipolar disorder and their relationship to other factors, such as disorder variables, treatment, additional diagnoses, genetic risk, and brain imaging findings.

Method: Studies that examined cognitive dysfunction in bipolar disorder and its relationship to the variables of clinical, genetic, and bipolar disorder subtypes, as well as neuro-anatomical and neuro-functional evidence have been reviewed. Findings from our own studies have also been used while conducting the review.

Results: In bipolar disorder, deficits in executive functions, memory, and attention persist in the euthymic state. The number of episodes and the course of the disorder seem to be related to the severity of memory dysfunction and psychomotor slowness. However, symptoms of cognitive dysfunction are present at the onset of the disorder. Moreover, cognitive dysfunction has been observed in the healthy relatives of bipolar disorder patients. Cognitive dysfunction in bipolar disorder is associated with functional and possibly structural anomalies in some parts of the brain, such as the frontal and cingulate cortex. Some recent studies reported a relationship between symptoms of cognitive dysfunction and genetic variations in bipolar disorder.

Conclusion: Today, the presence of cognitive deficits in bipolar disorder is widely accepted; however, evidence of the neurobiological and clinical correlates of cognitive symptoms is still limited. More studies are needed to investigate the relationship between cognitive dysfunction in bipolar disorder and risk. Genetic studies are just now amending our body of knowledge. There have been many conflicting results reported by brain imaging studies. Different brain imaging approaches and genetic methods should be used with more specific cognitive and social-emotional tasks for increasing our knowledge about the nature of cognitive deficit in bipolar disorder

Key Words: Bipolar disorder, cognition, imaging, genetics

¹Uzm., University of Melbourne, Melbourne Neuropsychiatry Centre, Melbourne. ²Prof., ³Doç., Ege Ü Psikiyatri AD., İzmir.
Dr. Emre Bora, e-posta: Emrebora@hotmail.com

GİRİŞ

Kraepelin şizofreniyi işlevsellik kaybının sürekli olduğu ve yıkımla seyreden ilerleyici bir bozukluk, manik depresif hastalığı sadece hastalık dönemlerinde işlevsellik kaybına yol açan döngüsel bir hastalık olarak tanımlamıştır (Kraepelin 1904). Bilişsel işlev bozukluğu şizofreni dışında, şizotipal kişilik bozukluğu dahil olmak üzere şizofreni yelpazesinde (spektrum) yer alan tüm bozukluklarda ve şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (Cadenhead ve ark. 1999, Gooding ve Tallent 2002, Keri ve Janka 2004, Snitz ve ark. 2006). Şizofrenide bilişsel belirtilerin şiddeti işlevsellik kaybı (Bora ve ark. 2006b, Green 2006) ve hastalığın kötü gidişiyle (Silverstein ve ark. 1994) ilişkilendirilmiştir.

Bipolar bozuklukta (BP) da bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinse de, Kraepelin’ci görüşünde etkisiyle BP’da bilişsel belirtilerin hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda, BP’da iyilik (remisyon) döneminde de bilişsel bozukluğun sürdüğünü gösteren veriler hızla artmıştır (Cavanagh ve ark. 2002, Clark ve ark. 2002, Robinson ve ark. 2006). Ancak BP’da saptanan bilişsel bulguların anlamı ve doğası yeterince bilinmemektedir.

Bu gözden geçirme yazısında, öncelikle, BP’da iyilik döneminde yürütücü işlevler, bellek, psikomotor hız ve dikkat yetilerini inceleyen çalışmalar, kendi bulgularımızla birlikte özetlenmiş ve daha sonra bilişsel bozuklukların manik ve depresif semptomatolojiyle ve hastalık riskiyle ilişkisi tartışılmıştır (1. bölüm). Bu bölüm için bir çalışmamızda (Bora ve ark. 2007) BP hastalarında saptanan bilişsel bozuklukların etki boyutları hesaplanmıştır. Daha sonra 2007 Mayıs ayında seçilen anahtar sözcüklerin (bipolar disorder, mania, neurocog*, cog*, neuropsych*, MRI, PET, genet*) kombinasyonlarıyla yapılan PUBMED taraması sonucunda 1996’dan beri yayınlanan ve ve BP’da bilişsel işlev bozukluğunun doğasını inceleyen çalışmalar sistematik olarak gözden geçirilmiştir (2. bölüm). Bu bölüme dahil edilme kriterleri: (1) BP’da yürütücü işlevler, bellek, dikkat ve psikomotor hız alanlarından en az birisinde performansı ölçmeye yönelik testlerin uygulanması ve (2) Bu testlerdeki performansla beyin görüntüleme, genetik, hastalık alttipi, BP riski, komorbidite, hastalık seyri göstergeleri arasındaki ilişkiyi incelemesidir. BP’da, sosyal biliş, emosyon tanıma, karar verme testleri, genel zeka gibi alanlarda görülen bozukluklar bu çalışmanın kapsamı dışında bırakılmıştır.

Bu yazının amaçları: (1) BP’da bilişsel belirtilerin doğasını, seyrini, hastalık alttipi, tedavi ve madde kötüye

kullanımı ile ilişkisini (2) BP’da bilişsel belirtilerin beyin görüntüleme bulguları, genetik bulgularla ilişkisini gözden geçirmektir.

Bipolar bozuklukta bilişsel belirtiler

Bipolar bozuklukta remisyon döneminde bilişsel işlev bozukluk

Bellek

BP hastalarında iyilik döneminde saptanan bilişsel belirtilerden en önemlilerinden biri sözel bellek bozukluğudur (Cavanagh ve ark. 2002, Bearden ve ark. 2001, Robinson ve Ferrier 2006). Ayrıca görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da vardır (Deckersbach ve ark. 2004). Sözel bellek için en sık kullanılan değerlendirme araçları, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test)’dir. Bu testlerde, deneklere anlık bellek kapasitesinin (5-9 kelime) üzerinde bir sayıda kelime okunur (15-16 kelime) ve listenin okunması bitince hastalardan bu kelimeleri tekrar etmesi istenir. Bu işlem birkaç kez tekrarlanır ve deneklerin performansının sözel öğrenmeyi yansıttığı düşünülür. Öğrenme aşaması sonrası, deneklerin liste okunmaksızın kelimeleri akıldan tekrarlaması (erken hatırlama) istenilir. Daha sonra başka testlere geçilir, fakat bir süre sonra denekten tekrar bu kelimeleri tekrarlaması istenilir (geç hatırlama). En son olarak deneklere listede olan ve olmayan kelimeler verilir ve listede olan kelimeleri seçmesi istenilir (tanıma). İyilik dönemindeki BP hastalarının sözel bellek bozukluğu görece belirgin (orta-büyük etki boyutu) olarak bildirilmektedir. Robinson ve arkadaşlarının (2006) yayınladıkları bir metaanalizde BP hastalarında sözel öğrenme bozukluğunun etki boyutu (Cohen D) 0.9, erken ve geç hatırlama için Cohen D skoru 0.7 olarak saptanmıştır. Cohen D skorunun 0.8 ve üzeri bulunması büyük etki boyutuna, 0.5-0.8 arası olması orta etki boyutuna işaret eder. Bu derlemede etki boyutunun büyüklüğü bipolar grubunda bilişsel bozukluğun şiddetini göstermektedir. Biz bir çalışmamızda, bu bulgulara benzer şekilde (öğrenme puanı dışında) orta büyüklükte etki boyutları (öğrenme, erken hatırlama ve geç hatırlama için sırasıyla 0.56, 0.70 ve 0.61) saptadık (Bora ve ark. 2007). Bizim çalışmamızda, bipolar bozuklukta öğrenme bozukluğu Robinson ve ark. (2006) metaanalizlerine aldıkları 10 çalışmada bildirilen (etki boyutları 0.74-1.06) daha az şiddetliken, hatırlama puanları çok benzerdi. Bu sonuç çalışmalar arasındaki örneklem farklılıklarıyla ilgili olabilir, örneğin bizim çalışmamızda hastaların son hastalık döneminden (episod) beri geçen süre çok daha uzundu.

TABLO 1. Bipolar Bozuklukta Hastalık Sürecinin Bilişsel İşlevlere Etkisini İnceleyen Çalışmalar.

Çalışma	Örneklem sayısı	Ölçülen bilişsel alanlar	Depresif dönem Sayısı	Manik dönem sayısı	Hastalık süresi
Van Gorp ve ark. 1998	13 BP, 12 BP+Alkol	B, Y,	-	B, Y	-
Krabbendam ve ark. 2000	22 BP (10 BP I, 12 BP II)	B, Y	-	-	-
Rubinsztein ve ark. 2000	18 BP I	Y	-	-	-
El_Badri ve ark. 2001	25 BP I	B,Y			-
Zubieta ve ark. 2001	15 BP I	Y, PH	Y	Y	-
Cavanagh ve ark. 2002	20 BP I	B	-	B	B
Clark ve ark. 2002	30 BP I	B, DS, Y	B,Y	B, DS	B,Y
Deckersbach ve ark 2004	30 BP I	B	B	B	B
Martinez-Aran 2004a	44 ötimik, 30 depresif, 34 manik BP	B, Y, PH		B	Y
Martinez-Aran 2004b	40 BP I	B, Y, PH	-	B	B, PH
Clark ve ark. 2005	15 BP (biri BP II)	DS	-	-	-
Kiessepa ve ark 2005	26 BP I	B, DS, Y, PH	-	-	-
Frangou ve ark. 2005	44 BP I	Y			Y
Thompson ve ark 2005	63 BP (dokuzu BP II)	B,Y, PH, DS	Y	-	Y, PH
Goswami ve ark 2006	37 BP	B,Y,PH	Y	Y	-
Kolur ve ark 2006	30 BP	Y, DS, PH			-
Torrent ve ark. 2006	38 BP I, 33 BP II	B, Y, PH			B, Y, PH
Şentürk ve ark. 2007	28 BP I	B, Y	-	B	-
Bora ve ark. 2007	65 BP I	B, DS, Y, PH	PH	PH	PH

B: Bellek, DS: Dikkatin sürdürülmesi, Y: yürütücü işlevler, PH: psikomotor hız, “-“= ilişki yok

Yürütücü işlevler

BP’un iyilik döneminde bilişsel bozukluk belirtilerinden bir diğeri yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışan bellek (working memory) (Watson ve ark. 2006), bilişsel esneklik (cognitive flexibility) (Zubieta ve ark. 2001, Bora ve ark. 2005), interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir (Bearden ve ark. 2001, Quarashi ve ark. 2002, Thompson ve Ferrier 2006). Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Cart Sorting Test), Stroop, sözel akıcılık ve İz sürme B testi bu amaçla en sık kullanılan testler arasındadır. WKET bilişsel esneklik ve bir ölçüde çalışan bellek kapasitesini değerlendiren bir testtir. En sık bildirilen WKET puanları tamamlanan kategori sayısı (kaç değişik kurala göre gerekli yanıt sayısının tamamlandığı) ve perseverasyon sayısıdır (yanıt kuralının değişmiş olmasına karşın, dengeğin önceki kurala göre verdiği yanıtlar). Stroop testi

seçici dikkati değerlendiren bir testtir ve bazı puanları, özellikle interferans puanı, frontal loblarla ilgili bir yeti olan-baskın yanıtın bastırılma başarısını değerlendirir. İz sürme B testinde, olgudan bir rakamından alfabenin ilk harfine gitmesi buradan ikinci sayıya sonra ikinci harfe gitmesi ve bu şekilde devam etmesi istenir. Bu testin psikomotor hız ve dikkat dışında, frontal işlevlere de duyarlılığı vardır. Robinson ve ark. (2006) sırasıyla yürütücü işlevler için etki boyutlarını, WKET’de tamamlanan kategori sayısı için 0.62, perseverasyon sayısı için 0.76, Stroop interferans puanı için 0.63 ve iz sürme B testi için 0.78 olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda da yürütücü işlevlerde benzer etki boyutunda performans düşüklüğü saptanmıştır; WKET tamamlanan kategori sayısı için 0.60, perseverasyon sayısı 0.55 için, İz sürme B testi 0.79 için ve stroop interferans skoru için 0.69 olarak hesaplanmıştır (Bora ve ark. 2007).

Dikkatin sürdürülmesi

BP’un iyilik döneminde dikkati çeken başka bir

TABLO 2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozukluğunun Doğasını Beyin Görüntüleme Yöntemleriyle İnceleyen Çalışmalar.

Çalışma	Örneklem	Yöntem	Sonuç
Blumberg ve ark. 1999	5 manik, 6 ötimik BP, 5 SK	PET-sözel akıcılık	Manide ↓ rostral ve orbital Frontal aktivasyon
Sax ve ark. 1999	17 akut mani, 12 SK	SPT-MRI korelasyon	BP: SPT performansı- frontal ve hippokampal hacim arası ters ilişki
So ve ark. 2000	26 BP (poliklinik)	Nöropsikolojik test bataryası-MRI korelasyon	Sağ hippokampus artmış hacim ile bilişsel işlev bozukluğu arasında ilişki
Krabbendam ve ark. 2000	22 otimik BP, 22 SK	Ak made lezyonu bilişsel işlevler arası ilişki	İlişki yok
Curtis ve ark. 2001	5 BP I, 5 SK	fMRI-sözel akıcılık	BP artmış frontal aktivasyon
Blumberg ve ark 2003	36 BP (11 manik, 10 depresif), 20 SK	fMRI-stroop	Manik BP sağ ventral frontal ↓, depresif sol ventral frontal ↑ aktivasyon
Blumberg ve ark 2003b	10 BP, 10 SK	fMRI-stroop	BP sol putamen ve talamus ↑ aktivasyon
Adler ve ark. 2004	15 otimik BP, 15 SK	FMRI-ÇB	BP, frontopolar, temporal lob, bazal ganglia ve talamusta aktivasyon ↑
Chang ve ark. 2004	12 BP I erkek (Aile öyküsü +, 10 SK	fMRI-uzamsal ÇB görevi	BP Ön singulat, sol putamen/talamus, sol DLFK artmış aktivasyon
Gruber ve ark. 2004	11 stabil BP, 10 SK	fMRI-stroop	BP ↑ DLFK aktivasyon, ↓ sağ singulat aktivasyon
Monks ve ark. 2004	12 otimik BP I, 12 SK	fMRI-ÇB görevi	BP İki yönlü frontal, temporal, Parietal hipoaktivasyon
Strakowski ve ark 2004	10 otimik BP, 10 SK	fMRI-SPT	BP ↑ limbik, paralimbik ve ventrolateral PFK aktivasyon
Altshuler ve ark. 2005	11 manik, 13 SK	fMRI- Go- NoGo	Manide sağ orbitofrontal aktivasyon daha az belirgin
Adler ve ark. 2005	11 BP+DEHB 15 BP	FMRI-basit dikkat	Komorbid DEHB azalmış medial frontal ve singulat aktivitesi ilişkisi
Dunn ve ark. 2005	9 BP, 9 SK	PET-SPT metabolizma kan akımı ilişkisi	Fark yok
Strakowski ve ark 2005	16 otimik BP, 16 SK	fMRI-Stroop	BP oksipital ↑ aktivasyon, orta frontal girus, temporal lob ↓ aktivasyon
Brooks ve ark. 2006	8 BP-depresyon 27 sk	PET-SPT	BP: komisyon-azalmış DLFK aktivasyonu ve omisyon-azalmış subgenual aktivasyon ilişkisi
Deckersbach ve ark. 2006	8 BP, 8 SK	PET-sözel öğrenme	Sol DLFK ↓ azalmış aktivasyon
Kronhaus ve ark. 2006	10 remisyon BP, 11 SK	fMRI-stroop	BP orbital-medial PFK ↓ azalmış aktivasyon
Roth ve ark. 2006	11 BP, 11 SK	fMRI-Stroop	BP azalmış sağ orta ve inferior frontal girus
Zimmermann ve ark 2006	27 BP, 22 SK	MRI-yürütücü işlev ilişkisi	Rostral ve subgenual singulat gri madde –WCST, beyaz madde iz B ilişkisi
Lagopoulos ve ark. 2007	10 otimik BP, 10 SK	fMRI-ÇB	BP frontal hipoaktivasyon

SK: sağlıklı kontrol, fMRI: functional magnetic resonance imaging, DLFK: dorsolateral frontal korteks, PFK: prefrontal korteks, PET: pozitron emisyon tomografisi, ÇB: çalışma belleği, SPT: sürekli performans testi.

bilişsel belirti, Sürekli Performans Testlerinde (SPT; Continuous performance test) saptanan sorunlardır. SPT’de deneğe test süresince bilgisayar ekranında bir uyarana (örneğin, A dan sonra X harfinin gelmesi) yanıt vermesi ve diğer harflere yanıt vermemesi istenir. Testin bir çok farklı tipi vardır ve uygulama süreleri de farklıdır. Deneğin hedef uyarana yanıt vermemesi omisyon hatası, hedef olmayan uyarana yanıt vermesi komisyon hatası olarak tanımlanır. Hedef saptama güçlüğü (omisyon hatası) BP’da SPT ile iyilik döneminde en sık saptanan bulgudur. Buna karşın, az sayıdaki çalışmada, BP

hastalarının iyilik dönemindeki SPT performanslarını kontrollerden farklı bulmamıştır (Bozikas ve ark. 2005). Robinson ve ark. (2006) SPT değişkenleri için sinyal işleme teorisine göre omisyon ve komisyon hatalarından ortak bir puan hesaplamışlardır, sözel bellek ve yürütücü işlevlere göre daha küçük, orta büyüklükte bir etki boyutu (Cohen D skoru 0.5-0.6 arası) bildirmişlerdir. Clark ve ark. (2002) göre SPT’de hedef saptama güçlüğü iyilik döneminin en belirgin bilişsel işlev bozukluğudur. Bizim bulgularımızda BP’da dikkati sürdürme güçlüğü olduğu fikrini desteklemektedir ve ayrıca orijinal olarak hedef

yanıtı değişkenlikte bir artış olduğunu göstermektedir. Bizim bulgularımıza göre BP hedef saptama güçlüğünün etki boyutu hedef saptama güçlüğü (omisyon) için 0.9, yanlış alarm (komisyon) için 0.55 ve değişkenlik skoru için 0.70 olarak saptanmıştır (Bora ve ark. 2007). Puan hesaplamadaki yöntem farklılıkları ve farklı SPT'lerin farklı psikometrik özellikleri nedeniyle, sonuçlar arasında doğrudan bir karşılaştırma yapmak zordur. Farklı SPT testlerinin zorluk dereceleri birbirinden çok farklıdır. Örneğin, hedefin karmaşık olması, çalışan bellek yükünü artırabilir. Ayrıca, bizce sinyal işleme teorisine yapılan etki boyutu hesaplamaları tartışmalıdır. Bu yöntemde hem omisyon hem komisyon hatalarından yararlanarak bir skor hesaplanır ancak BP'da ötimik dönemde sadece hedef saptama güçlüğü (artmış omisyon hatası) gözlenmektedir (Clark ve Goodwin 2004). Hedef saptama güçlüğü ayrı olarak skorlandığında, BP'da büyük etki boyutunda bir bozukluk saptanmaktadır (Clark ve ark. 2002; Bora ve ark. 2007).

Psikomotor hız

Bazı çalışmalarda BP'da iyilik döneminde psikomotor hızda yavaşlamanın sürdüğü görülmüştür ve Robinson ve ark. (2006) İz Sürme A (Trail Making A) testi için etki boyutunu 0.5 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda İz Sürme A Testi için etki boyutu 0.65 olarak saptanmıştır (Bora ve ark. 2007).

Hastalık döneminin bilişsel belirtilere etkisi

Manik dönemin etkisi

SPT yanlış alarm sayısı ötimik hastalarda normal deneklerle eşit sayıda saptanırken, manik dönemde yanlış alarm sayısı belirgin derecede artmaktadır (Bora ve ark. 2006). Ayrıca ötimik hastalarda gözlenen hedef saptama güçlükleri manik dönemde şiddetlenmektedir (Clark ve Goodwin 2004, Bora ve ark. 2006). Manik dönemde yanıt önlenmesini (response inhibition) değerlendiren testlerde sorunlar gözlenmektedir (Murphy ve Sahakian 2001). Dixon ve ark. (2004) BP'ta yürütücü işlev bozukluğunun manik hastalarda depresif ve ötimik hastalara göre daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Fleck ve ark. (2003), manik hastalarda ötimik BP hastalarla aynı düzeyde hatırlama, ama daha belirgin tanıma bozukluğu saptamıştır. Bazı çalışmalarda ise erişkin (Martinez-Aran ve ark. 2004) ve çocuk hastaların (Pavuluri ve ark. 2006) manik ve ötimik dönemleri arasında performans farkı saptanmamıştır. Ancak, yine de manik dönemin daha belirgin frontal işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu söylenebilir. Göz önüne alınması gereken bir etkende,

hastaların manik dönem bulgularının en şiddetli olduğunda çalışmalara alınamamasıdır; bu nedenle gerçekte manik dönemde bilişsel işlev bozukluğu bildirilenden daha şiddetli olabilir.

Depresif dönemin etkisi

Bipolar bozukluğun depresif döneminde belirgin bilişsel işlev bozukluğu olduğu bilinmektedir. Ancak bu bozukluğun ötimik hastalardan ne farkı olduğu yeterince çalışılmamıştır. Rubinsztein ve ark. (2006) BP depresyonda karar verme testlerinde, daha önce ötimik hastalarda bulamadıkları bir bozukluk saptamışlardır. Malhi ve ark. (2007) depresif dönemdeki BP hastalarında, ötimik hastalarda saptamadıkları yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu saptamışlardır. Ancak ötimik ve depresif dönemdeki BP hastaları doğrudan karşılaştıran çok az çalışma vardır ve depresif hastaların ötimik hastalardan farklı olmadığı da bildirilmiştir (Martinez-Aran ve ark. 2004). Bazı çalışmalar depresyon ve mani arasında bir fark bulmazken (Martinez-Aran ve ark. 2004), diğer çalışmalar bipolar depresyondaki bilişsel bozukluğun manide gözlenenden daha hafif şiddette olduğu da bildirilmiştir (Sweeney ve ark. 2000, Gruber ve ark. 2007). Bu son iki çalışmaya göre, manide depresyondan daha belirgin bir frontal işlev bozukluğu vardır. Ancak BP'de depresyon ve maniyle daha özgül ilişkili olan bilişsel belirtiler yeterince ilgi odağı olmamıştır.

Eşikaltı duygudurum bulgularının etkisi

Bipolar bozukluk duygudurumda sık ve ani dalgalanmalarla seyreden bir ruhsal hastalıktır. Duygudurumdaki dalgalanmalar depresyon ve mani dönemleri dışında da sürmektedir. BP'da bilişsel yetileri inceleyen bazı çalışmalarda iyilik dönemi ölçütleri iyi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, BP'da iyilik dönemindeki bilişsel bozukluk belirtilerinin hastalık döneminin tümüyle sona ermemesinden ya da eşikaltı duygudurum belirtilerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Savitz ve ark. 2005). Bazı çalışmalarda bilişsel testler eşikaltı duygudurum bulguları için düzeltildiğinde, kontrol grubuyla arasındaki fark bazı testler için azalmıştır (Clark ve ark. 2002). Diğer bazı çalışmalarda, psikomotor hız (Goswami ve ark. 2006, Bora ve ark. 2007), öğrenme ve hatırlama (Goswami ve ark. 2006), dikkat (Frangou ve ark. 2005) ve eşik altı belirtiler arasında, özellikle depresif belirtilerle, az derecede ilişki bulunmuştur. Son dönemde yapılan bir çok çalışmada iyilik dönemi daha iyi tanımlanmış ve benzer bilişsel bozukluklar yine de saptanmıştır (Robinson ve ark. 2006). Bu sonuçlar BP'ta iyilik döneminde saptanan bilişsel bozukluk belir-

tilerinin duygudurum semptomlarıyla açıklanamayacağını göstermektedir.

BP tanılı hastaların akrabalarında bilişsel işlevler

Akraba çalışmaları

Henüz çok az sayıda çalışma, BP için genetik risk varlığı ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bipolar hastalarının akrabalarında yürütücü işlev bozukluğu (Clark ve ark. 2005, Frangou ve ark. 2005, Bora ve ark. 2006c) ve çalışan bellek bozukluğu (Ferrier ve ark. 2004, Bora ve ark. 2006c) olduğunu gösteren bulgular vardır. Frangou ve ark. (2005) bilişsel esneklik performansını, yukarıda bahsedilen iki çalışmanın (Clark ve ark. 2005, Bora ve ark. 2006c) tersine normal bulmuş ve sadece ventromedial frontal korteks işlev bozukluğunun BP'un endofenotipi olduğunu öne sürmüştür.

Çalışmalar arasındaki farkların nedenlerinden biri, ailede psikoz öyküsü olabilir. Bir çalışmada sağlıklı akrabalarda bilişsel esneklik testindeki bozukluğun, hastada psikotik bulgulu dönemlerin varlığıyla ilgili olabileceğini gösterilmiştir (Bora ve ark. 2006c). Ancak bu çalışmanı küçük örneklemi nedeniyle, bu konuda henüz bir yargıya varmak güçtür.

Bazı çalışmalar (Keri ve ark. 2001) bipolar tanılı hastaların sağlıklı akrabalarında, sözel bellek bozukluğu olabileceğini göstermiştir, ancak diğer çalışmalar bu sonucu desteklememiştir (Ferrier ve ark. 2004, Clark ve ark. 2005, Bora ve ark. 2006c).

Birkaç çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarının SPT performansları incelenmiş ve bu çalışmalarda sağlıklı akrabalarda dikkatin sürdürülmesinde anlamlı bozukluk gösterilmemiştir (Clark ve ark. 2005, Bora ve ark. 2006c). Ancak bu sonuç her iki çalışmanın da örnekleminin kısıtlı olmasıyla ilgili olabilir.

İkiz çalışmaları

Gourovitch ve ark. (1999) 7 monozygotik, biri BP tanılı ikizi 15 monozygotik sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve BP ikizlerinde çalışan bellek ve sözel bellek bozukluğu bildirmişlerdir. Kieseppa ve ark. (2005) biri BP tanılı 19 ikizi 114 kontrolle karşılaştırmış ve sadece kadın ikizlerde sözel öğrenme bozukluğu bulmuştur. Christensen ve ark. (2006) duygudurum hastalarının sağlıklı dizigotik ikizlerinde, bellek ve dil yeti bozukluğu ve sağlıklı monozygotik ikizlerde ayrıca yürütücü işlev bozukluğu, dikkati sürdürme güçlüğü ve çalışan

bellek bozukluğu bildirmişlerdir. Sonuç olarak akraba çalışmaları bilişsel bozukluğun BP için genetik riskin bir göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur.

Birinci bölümde bahsedilen çalışmalar özetlenecek olursa: (a) BP'da sözel bellekte ve dikkatin sürdürülmesindeki bozukluk ötimik hastalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir, ancak BP hastaların sağlıklı akrabalarında sonuçlar çelişkilidir. Bu bulgu, sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesindeki bozukluğun hastalık sürecinin bir sonucu, ya da tersine alta yatan genotipin vulnarabilite (incinebilirlik) göstergesi olduğuna işaret edebilir. (b) Yürütücü işlevlerde bozukluk hem ötimik hastalarda, hem de sağlıklı akrabalarda gösterilmiştir. Bu bulgu, yürütücü işlevlerin bipolar bozukluğun olası endofenotiplerinden biri olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda bir yargıya varmak için bu değişkenlerin, hastalık süreci, bipolar bozukluğun nörobiyolojik göstergeleri ve genetiği ile ilişkisini ortaya koymak gereklidir.

Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası

BP'ta bilişsel bozukluk belirtilerinin iyilik döneminde de saptanması, bu belirtilerin hastalığın kalıcı özelliği olabileceğini ve BP patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bilişsel belirtiler hastalığın doğasıyla mı ilgilidir, ya da tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerinin sonuçları olabilir mi? Bilişsel bozukluk belirtileri hastalığın başından beri var mıdır? Bu belirtilerin şiddeti zamanla artar mı? BP'ta bilişsel belirtiler hastalığın genetik risk faktörlerinin daha doğrudan bir göstergesi olabilir mi? Bu soruların yanıtlarını bulmak BP patofizyolojisine ışık tutabilir.

Hastalık sürecinin etkisi

Hastalık süresi ve dönem sayısının etkisi

Çok sayıda hastalık dönemi yaşayan bipolar hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinin daha şiddetli olduğu gösteren bulgular vardır (Bearden ve ark. 2001). Ayrıca, Strakowski ve ark. (2002) çok sayıda hastalık dönem yaşayan bipolar hastalarında, ilk dönem mani hastalarına göre belirgin ventrikül genişlemesi göstermiştir. Bu bulgular, bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir yönü olabileceğini ya da hastalık dönemlerinin nörotoksik özellikte olabileceğini akla getirmiştir (Savitz ve ark. 2005).

İlk hastalık dönemlerini yaşayan semptomatik bipolar hastalarında da belirgin bilişsel bozukluklar gözlemlendiği bilinmektedir (Albus ve ark. 1996). İlk dönem sonrası ötimik hastalarda da bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Kolar ve ark. (2006) hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en fazla 2 hastalık dönemi olan bir grupta,

kontrol grubuna göre, yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede çok belirgin bozulma bildirmişlerdir. Nehra ve ark. (2006) ötimik bipolar hastalarda tek dönem ve çok dönem yaşayan gruplar arasında bir fark bulmamıştır. Ancak, uzunlamasına çalışmalar olmadan bu konuda bir sonuca varmak olası gözükmemektedir.

Hastalık süresinin etkisi

Birçok çalışma, hastalık süresinin uzunluğunun BP'ta bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Sözel bellek (Clark ve ark. 2002, Cavanagh ve ark. 2002, Deckersbach ve ark. 2004, Martinez-Aran 2004), yürütücü işlevler (Clark ve ark. 2002, Frangou ve ark. 2005, Thompson ve ark. 2005, Torrent ve ark. 2006), psikomotor hız (Martinez-Aran 2004, Torrent ve ark. 2006, Bora ve ark. 2007), çalışan bellek (Torrent ve ark. 2006) alanlarındaki performans düşüklüğü hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkilidir.

Manik dönem sayısının etkisi

Manik dönem sayısı ile BP'de bilişsel bulgular arasında ilişki vardır (Tablo 1). Sözel bellek (Van Gorp ve ark. 1998, Clark ve ark. 2002, Cavanagh ve ark. 2002, Deckersbach ve ark. 2004, Martinez-Aran 2004), dikkatin sürdürülmesi (Clark ve ark. 2002), yürütücü işlevler (Van Gorp ve ark. 1998, Zubieta ve ark. 2001, Goswami ve ark. 2006), psikomotor hız (Bora ve ark. 2007) alanlarındaki bilişsel bozukluklar manik dönem sayısı ile ilişkili bulunmuştur.

Depresif dönem sayısının etkisi

Çalışmalar, depresif dönem sayısı ile bilişsel işlev bozukluğu arasında da ilişki göstermiştir (Tablo 1), ancak bu ilişkinin şiddeti manik döneme göre daha zayıftır. Sözel bellek (Clark ve ark. 2002, Deckersbach ve ark. 2004), yürütücü işlevler (Zubieta ve ark. 2001, Clark ve ark. 2002, Thompson ve ark. 2005), çalışan bellek (Clark ve ark. 2002), sözel olmayan bellek (Deckersbach ve ark. 2004), psikomotor hız (Bora ve ark. 2007) alanlarında belirlenen bulgularla depresif dönem sayısı arasında ilişki gösterilmiştir.

Başlangıç yaşının etkisi

Az sayıda çalışma BP'de hastalık başlangıç yaşıyla bilişsel bulgular arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışma da sözel bellek bozukluğuyla erken başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilmiştir (Bora ve ark. 2007). Ancak, genel olarak hastalık başlangıç yaşının, hasta-

lık süresi gibi bilişsel bulgular üzerine etkisi olduğunu gösteren fazla kanıt yoktur.

Sonuç olarak, BP'ta bilişsel bozukluk belirtileri hastalığın başından beri gözlenmekte, ancak tekrarlayan hastalık dönemleriyle olasılıkla belirginleşmektedir. Bu sonuç, tekrarlayan hastalık dönemlerinin nörotoksik etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Tekrarlayan hastalık dönemleri sırasında artmış kortizol düzeyleri (Watson ve ark. 2004) ya da azalmış BDNF (Machado-Vieira ve ark. 2007) düzeyleri hipokampus ve frontal korteks gibi yapılarda hasara yol açabilir. Ancak, bu bulguları alternatif bir görüşle açıklamak da mümkündür; belki de çok epizod yaşamakla baştan beri daha şiddetli bilişsel bozukluk olması arasında bir ilişki olabilir. Kesitlemesine çalışmalar bu olasılığı dışlayamaz. Ayrıca retrospektif olarak hastalık dönem öyküsü almanın metodolojik kısıtlılıkları vardır. Hastalardan ve izlem dosyalarından alınan öykülerde depressif dönemlerin, manik dönemlere oranla gözardı edilmesi beklenebilir. Şizofrenin aksine, BP'ta bilişsel belirtilerin seyrilelimizi elimizde çok az doğrudan veri vardır.

Bipolar bozukluk alttipleri, ek tanıların bilişsel belirtilere etkisi

Psikotik belirtilerin etkisi

Albus ve ark. (1996) şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun sadece psikotik bulgusuz BP'den daha şiddetli olduğunu bildirmiştir. Psikotik bulguların yokluğunda, psikoz öyküsünün de bilişsel bulgularla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Martinez-Aran ve ark. (2004) sözel bellek bozukluğuyla psikoz öyküsü arasında ilişki saptamıştır. Glahn ve ark. (2006) ötimik ve semptomatik hastalardan oluşan karma bir grupta, çalışan bellek bozukluğu ile psikoz öyküsü arasında ilişki bulmuştur. Selva ve ark. (2007) ise yine ötimik ve semptomatik hastaları içeren ve küçük örneklemli bir çalışmada, psikoz öyküsünün bilişsel bulgular üzerine anlamlı bir etkisini bulmamıştır. Tek bir araştırmada BP'da psikotik dönem öyküsü varlığı ile bilişsel bulgu ilişkisini görece büyük örneklemli ve tümü remisyonda olan hastalardan oluşan bir grupta incelenmiştir (Bora ve ark. 2007). Bu çalışmanın bulgularına göre, bellek bozukluğu ve özellikle bilişsel esneklik bozukluğu (WKET) sadece psikotik dönemler yaşamış bipolar hastalarda saptanmıştır. Dikkatin sürdürülmesi, psikomotor hız ve dikkat bileşeni belirgin yürütücü işlev testlerinde (Stroop, İz Sürme B) gözlenen bilişsel bozukluk psikoz öyküsüyle ilişkili

bulunmamıştır. Bu sonuçlar bipolar hastalardaki psikozun bilişsel bulgularla, özellikle frontal lob işlev bozukluğuyla ilgili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda bir yargıya varmak henüz güçtür ve alternatif açıklamalarda geçerli olabilir. Örneğin, psikotik bulgulu hastaların geçirdiği manik dönem sayılarının daha fazla olduğu bilinmektedir ve belki de önceki sonuçlar mani ağırlıklı bipolar bozukluğun daha şiddetli bilişsel bozuklukla ilgili olabileceğine işaret edebilir. Ya da sadece belli bir grup psikotik BP hastalarında, örneğin duyguduruma uyumsuz psikotik bulguları olanlarda, daha şiddetli bilişsel bozukluk olabilir.

BP Tip I ve II'nin etkisi

Çok az çalışma BP tip I ve tip II hastalarının bilişsel yetilerini karşılaştırmıştır. Torrent ve ark. (2006), 33 ötimik BP II hastasının nöropsikolojik performanslarını, 38 ötimik BP I ve 35 sağlıklı kontrolle karşılaştırmıştır ve BP II hastalarında BP I grubuna göre daha hafif bilişsel bozukluk saptamışlardır. Bu çalışmada, BP II hastalarında dikkat, psikomotor hız yetilerinde BP I hastalarıyla eşit şiddette bozukluk saptanırken, sözel bellek ve stroop testlerinde BP II hastalarının performansı BP I hastalarından daha iyi, kontrol grubundan ise daha kötü olarak bildirilmiştir. Aynı ekibin daha önceki bir çalışmasında BP I hastaların sözel bellek performansları BP II hastalarından daha kötü bulunmuştur (Martinez-Aran ve ark. 2004). Çocuk hastalarda yapılan ve sözel belleği değerlendiren bir çalışmada, BP I hastalarının tersine BP II hastalarının performansı kontrollerden farklı bulunmamıştır (Glahn ve ark. 2005). Summers ve ark. (2006) ise karma bir grupta (ötimik ve depresif), yukarıdaki bulguların tersine, BP II hastalarının IQ, bellek ve yürütücü işlev performanslarını BP I hastalarından daha kötü bulmuştur. Yazarlar, bu sonucun bipolar bozuklukta bilişsel bozukluğun daha çok tekrarlayan depresyonlara bağlı olduğunu görüşünü desteklediğini öne sürmüşlerdir. Harkavy-Friedman ve ark. (2006) ise özkıym öyküsü olan BP I ve II depresyon hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştırmış ve her iki grup arasında farklar bulmuştur. BP I hastaları sözel akıcılık, BP II hastaları Stroop testi ve reaksiyon zamanında daha düşük performans göstermiştir. Bu konuda henüz kesin bir yargıya varılmamıştır ve çelişkili sonuçlar bir ölçüde, bipolar II hastalarındaki rezidüel depresif bulgularla ve örneklemelerin iyi eşleştirilmemesiyle ilişkili gözükmektedir.

Ek tanının (komorbidite) etkisi

BP hastalarında anksiyete bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi ek tanılar

sıklıkla görülür. Pavuluri ve ark. (2006) çocuk hastalarda DEHB ek tanısının yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu şiddetini artırdığını göstermiştir. Küçük örneklemliler başka bir çalışmada sadece DEHB eşlik eden BP ergen hastalarında belirgin bilişsel işlev bozukluğu saptanmıştır (Rucklidge 2006). Bazı çalışmalarda (Doyle ve ark. 2005, Bearden ve ark. 2007) ergen BP hastalarının bilişsel bozukluklarının DEHB belirtileriyle açıklanamayacağını göstermektedir. Komorbid OKB ve diğer anksiyete bozuklukları da bilişsel işlevleri etkileyebilir ancak bu konuda henüz yeterli veri yoktur. Deckersbach ve ark. (2004) çeşitli anksiyete bozuklukları komorbid tanısı olan BP hastaların sözel bellek performansını daha bozuk bulmuştur ve Bearden ve ark. (2007) BP'de anksiyete bozukluğu-bilişsel sorunlar arasında bir ilişki bildirmiştir. Geçmişteki çalışmaların çoğunluğunda komorbiditenin bilişsel işlevlere etkisi gözardı edilmiştir ve bu konu sonuçların yorumlanması açısından oldukça önemlidir.

Tedavi için kullanılan ilaçlar ve eşlik eden madde kötüye kullanımının bilişsel belirtilerle ilişkisi

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların, eşikaltı duygudurum bulguları gibi ötimik hastalarda görülen bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunması olasıdır. BP tanılı hastaların büyük çoğunluğu ötimik dönemde lityum, antikonvülzanlar ve antipsikotikleri tek başına ya da birlikte kullanmaktadırlar.

Bazı çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de (Honig ve ark. 1999), bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (Stip ve ark. 2000, Savitz ve ark. 2005). Birçok çalışmada, lityum kullanan BP hastaların bilişsel performansları kullanmayanlardan farklı gözükmemektedir (Clark ve ark. 2002, Altshuler ve ark. 2004, Frangou ve ark. 2005). Bir çalışma da, lityum serum düzeyi ile sözel bellek performansı arasında ters bir ilişki bildirilmiştir. Ancak bu ilişki remisyonadaki bellek bozukluğunu tek başına açıklamaya yetmiyordu (Bora ve ark. 2007).

Antikonvülzanların BP'da bilişsel işlevlere etkisi daha az çalışılmıştır. Valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir (Savitz ve ark. 2005). Bir olgu serisinde lityum kesilip, valproat başlanan hastalarda bilişsel işlevlerde düzelme olduğu bildirilmiştir (Stoll ve ark. 1996). Şentürk ve ark. (2007) tek başına valproat ya da lityum kullanan BP hastalarda bilişsel işlevlerde bir fark bulunmamıştır. Karbamazepin ve yeni antikonvülzanların BP'da biliş-

sel yan etkileri hakkında bilginiz çok azdır. Bir çalışma lityum, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, lamotrijin ve topiramet kullanan BP tanılı hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştırmıştır (Gualtieri ve ark. 2006). Bu çalışmanın sonuçlarına göre okskarbamazepin ve lamotrijinin en az, topirametin en fazla bilişsel yan etkisi vardı. Lityumda orta derecede bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle, söz konusu farklılıkların gruplararası diğer farklılıkların bir ürünü olması söz konusu olabilir.

Antipsikotik kullanan BP hastaların bilişsel işlevlerde daha düşük performans gösterdiğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Birkaç çalışma antipsikotik kullanımı ve BP'da bilişsel bulgular arasında ilişki bulmuştur. Altshuler ve ark. (2004) antipsikotik kullanımıyla düşük WKET performansı arasında ilişki bulmuştur. Ancak bu çalışmada antipsikotik kullanımı BP'da bilişsel işlev bozukluğunu tek başına açıklamıyordu. Zubietta ve ark. (2001) antipsikotik kullanımı ve WKET de performans bozukluğu arasında ilişki bulmuştur. Frangou ve arkadaşları (2005) da antipsikotik kullanan hastaların frontal lob testlerini daha bozuk bulmuş ve bu durumu bazı yürütücü işlevlerin dopaminle ilişkili olmasına bağlamışlardır. Antipsikotik kullanımın düşük IQ ve sözel bellek bozukluğu (Donalson ve ark. 2003) ve psikomotor yavaşlıkla (Bearden ve ark. 2007) ilgili olduğu bildirilmiştir. Ancak antipsikotik kullanımın olumsuz bir etkisini bulmayan çalışmalar da vardır (Pavuluri ve ark. 2006). Ayrıca atipik antipsikotiklerin şizofrenide olduğu gibi BP'da bilişsel işlevlere daha az olumsuz etkisi olabileceği de iddia edilmiştir ancak bu konuda veri çok azdır. Reinares ve ark. (2000) ötimik BP hastalarında tipik antipsikotik alanlarla risperidon kullanan alt grupları karşılaştırmışlar ve risperidon kullanan hastaların tek bir testte (iz sürme B) daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, BP'da tedavinin ötimik hastalardaki bilişsel sorunlarla bir ilgisi olabileceğine işaret etmektedir, ancak bu durumun BP'da remisyonda görülen bilişsel bozukluğu bütünüyle açıklamadığı düşünülmektedir (Savitz ve ark. 2005). Ayrıca bazı çalışmalar, hiç ilaç kullanmayan hastaların bilişsel işlevlerini ilaç kullananlardan farklı bulmamıştır (Deckersbach ve ark. 2004, Pavuluri ve ark. 2006). Ayrıca, bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozukluğu ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları yorumlamakta kimi zorluklar vardır. Farklı ilaç kullanan hasta grupları arasındaki farklar ilaçların yan etkisinden çok, gruplar arası farklılardan kaynaklanabilir. Örneğin, antipsikotiklerin, daha kötü seyiri olan ya da psikotik dönemlere yaşamış hastalara verilmiş olması bir etken olabilir.

Hastalık döneminde antipsikotik ve diğer ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisi ise pek çalışılmamıştır. Bir çalışma da, manik hastalarda görülen sedasyon ile hedef saptama gücüğü arasında bir ilişki saptanmıştır (Bora ve ark. 2006a). Yüksek dozda psikotrop kullanımı, manik dönemde bilişsel bozukluğun şiddetlenmesine yol açabilir. Ancak, psikotrop ilaçlar aynı zamanda semptomları yatıştırmak yoluyla bilişsel işlevleri düzeltebilir (Gualtieri ve ark. 2007).

BP'da alkol ve madde kullanımına, özellikle gelişmiş ülkelerde sık rastlanmaktadır (Chengappa ve ark. 2000). Alkol ve madde kullanımının bilişsel bulgulara yol açtığı bilinmektedir ve Van Gorp ve ark. (1998) alkol kullanan BP tanılı hastalarda daha belirgin bilişsel işlev bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Ancak BP'da bilişsel bozukluğu eşlik eden madde kullanımına bağlamak mümkün görünmemektedir (Savitz ve ark. 2005). Ayrıca, Türkiye ve Hindistan gibi ülkelerden gelen, alkol madde kullanımının sık görülmediği BP hastalarında yapılan çalışmaların gelişmiş ülkelerden gelen araştırma bulgularına benzer sonuçlar vermesi bu görüşü desteklemektedir (Bora ve ark. 2007, Gowami ve ark. 2006).

Bipolar bozuklukta görülen bilişsel belirtiler ve beyin görüntüleme bulguları

Yapısal görüntüleme çalışmaları

Çok az sayıda çalışma BP'da bilişsel bulgularla yapısal beyin görüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışmada BP'da en sık gözlenen bulgulardan biri olan beyaz cevher lezyonlarının bilişsel işlevlerle ilişkisini incelemiş ve ilişki bulmamıştır (Krabbendam ve ark. 2000). Zimmermann ve ark. (2006) BP'da ön singulat bölgelerinin hacminde azalmayla yürütücü işlev bozukluğu arasında ilişki bildirmişlerdir. BP'da subgenual ve rostral gri madde hacmi WKET'de bozukluğu ve rostral beyaz ve gri madde hacmi İz Sürme Testi performansında bozukluğu öngörmüştür. Sax ve ark. (1999) dikkatin sürdürülmesiyle frontal ve hipokampal anomali, So ve ark. (2000) sağ hipokampus hacminde artışla bilişsel işlev bozukluğu arasında ilişki göstermiştir.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları

BP'da bilişsel bozukluğu inceleyen araştırmalarda işlevsel görüntüleme yöntemleri daha çok kullanılmıştır. BP'da işlevsel görüntüleme çalışmalarında aktivasyon için en sık kullanılan görev Stroop testi olmuştur. Blumberg ve ark. (2003) ötimik, depresif ve manik bulguları olan üç bipolar bozukluk grubu ve sağlıklı kontrollerin Stroop testi sırasındaki nöronal etkinliği incelemişlerdir.

Sol ventral prefrontal kortekste hasta grubunda kontrol grubuna göre hastalık belirtileri ile açıklanamayacak aktivasyon düşüklüğü saptanmıştır. Ayrıca, ventrolateral prefrontal kortekste sağda aktivasyonun azalması mani, sol aktivasyon artışı depresyonla ilişkili bulunmuştur. Gruber ve ark. (2004) bipolar hastalarda ön singulat korteks aktivasyonunda azalma bildirmişlerdir. BP'de Stroop testi sırasında ventral frontal aktivasyonda azalma, diğer fMRI çalışmalarında da, hem ötimik hem de semptomatik hastalarda, gösterilmiştir (Kronhaus ve ark. 2006, Roth ve ark. 2006). Ötimik bipolar hastalarda Stroop testi sırasında dorsolateral frontal korteks, bazal ganglia, talamus ve oksipital kortekste aktivasyon artışı gösterilmiştir (Gruber ve ark. 2004, Strakowski ve ark. 2005). Manik dönemde orbitofrontal aktivasyon azalması sözel akıcılık (Blumberg ve ark. 1999) ve Go-No Go testi (Altschuler ve ark. 2005) sırasında da gösterilmiştir.

BP'da dikkati sürdürmedeki sorunlarda işlevsel görüntüleme yöntemleriyle incelenmiştir. Strakowski ve ark. (2004) BP hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre SPT görevi sırasında limbik, paralimbik, ventrofrontal ve görsel assosiasyon korteksi etkinliğinde artma bildirmişlerdir. PET çalışmasında, Brooks ve ark. (2006) BP hastalarında, depresif dönem sırasında, SPT performansı ve prefrontal korteks metabolizması arasında kontrol grubunda gözlenmeyen bazı sonuçlar bildirmişlerdir. Bu çalışmada, azalmış subgenual prefrontal korteks etkinliğiyle hedef saptama güçlüğü ve yanıt zamanında gecikme arasında ve dorsolateral prefrontal korteks metabolizmasında yavaşlamayla yanlış yanıt hataları arasında ilişki saptanmıştır. Eşlik eden tanılar BP'da bilişsel görevler sırasında gözlenen aktivasyon örüntüsünü etkileyebilir. BP-DEHB komorbiditesi, dikkat testi sırasında, ventrolateral prefrontal korteks ve ön singulat etkinliğinde azalma ve posterior parietal korteks aktivitesinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Adler ve ark. 2005).

İyilik dönemindeki hastalarda öğrenme sırasında dorsolateral frontal korteks ve hippocampus etkinliğinde, kontrollere göre, daha az bir artış olduğu gösterilmiştir (Deckersbach ve ark. 2006). BP'da çalışan bellek görevleri sırasında beyin işlevselliğinde değişiklikler bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, ötimik bipolar hastalarda çalışan bellek görevi sırasında iki yönlü frontal, parietal ve temporal korteks etkinliğinde azalma ve supramarginal girus ve sağ medial frontal korteks etkinliğinde azalma bildirilmiştir (Monks ve ark. 2004, Lagopoulos ve ark. 2007). Diğer iki çalışmada, tersine ön singulat korteks, talamus, bazal ganglia, temporal lob ve sol dorsolateral frontal kortekste hipoaktivasyon bildirmiştir (Adler ve ark. 2004, Chang ve ark. 2004).

Eğer görüntüleme çalışmalarını özetlenecek olursa, en önemli bulgu singulat korteks ve frontal lob gibi emosyonların bilişsel kontrolunda görev alan beyin bölgelerinde işlevsel ve olasılıkla ılımlı bir yapısal bozukluğun varlığıdır. Ancak işlevsel bozukluğun niteliği ile ilgili veriler bir ölçüde tutarsızdır. Manik dönemde, ventrolateral ve medial frontal korteks etkinliğinde azalma gözlenmektedir. Depresyondaysa veriler daha az olmakla birlikte aynı bölgelerin etkinliğinde bir artış gözlenmiştir. Ötimik dönemdeyse bulgular daha çelişkilidir. Bazı çalışmaların sonuçları, Strakowski ve ark. (2005), bipolar bozuklukta bilişle ilgili beyin bölgelerinde aktivasyon azalması, emosyonla ilgili beyin bölgelerindeyse aktivasyon artışı olduğu görüşünü desteklemektedir. Ama bu bulguların tersine, ötimide orbitofrontal hipoaktivasyon ve dorsolateral hiperaktivasyon olduğu da gösterilmiştir. Bu durum kullanılan testlerin zorluk derecelerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. İşlevsel bozukluğu olan beyin bölgeleri basit görevler sırasında normalden daha çok aktivite göstererek görevi başarıyor olabilir.

Bipolar bozuklukta bilişsel bulguları etkileyen faktörler

İki çalışma BP'da bilişsel bozukluk ve Herpes Simplex Virus tip I (HSV I) enfeksiyonu arasında ilişki bulmuştur (Dickerson ve ark. 2004, Dickerson ve ark. 2006). BP'da silik nörolojik bulgular yürütücü işlev bozukluğuyla ilişkili bulunmuştur (Goswami ve ark. 2006). Bir çalışmada BP'da deksametazon supresyon testinde anormallik ve çalışan bellek testinde düşük performans arasında, kontrollerde gözükmeyen, ilişki saptanmıştır (Watson ve ark. 2006). Ayrıca, BP'da homosistein düzeyi ile bilişsel bozukluk arasında ilişki bulunmuştur (Dittmann ve ark. 2007).

Bipolar bozuklukta bilişsel belirtiler ve genetik

İki çalışmada BDNF polimorfizmi ve WKET performansı arasında ilişki bildirilmiştir (Rybakowski ve ark. 2004, Rybakowski ve ark. 2006). Bu çalışmaların sonuçlarına göre Val/Val BDNF genotipi taşıyan BP hastalar WKET testinde Val/Met genotipi taşıyanlardan daha başarılı olmuşlardır. Bir başka çalışmada, LIS1 genini ve trombosit aktive edici faktör ilişkili genleri içeren lissensefali kritik bölgesindeki (kromozom 17p) genetik varyasyon BP ve şizofrenide WKET'de perseveratif hata sayısı ile ilişkili bulunmuştur (Tabarres-Seisdedos ve ark. 2006). Dickerson ve ark. (2006), BP'da COMT Val158Met genotipini bilişsel bozukluk (özellikle öğrenme ve hatırlama) için risk faktörü olarak saptamışlardır. Szoke ve ark. (2006) ise COMT ve NET (norepinef-

rin transporter) ile yürütücü işlevler arasında bir ilişki bulunmamışlardır. Yukarıda bahsedilen az sayıda çalışma, BP'da bazı genetik varyasyonlarla bilişsel bozukluk arasında ilişki bulunduğu için ilginçtir. Ancak bu bulguların bipolar bozukluğun etiyojisiyle ilişkisi tartışmalıdır. Beyin işlevlerinde ya da gelişiminde görev alan belki de yüzlerce genin bilişsel işlevleri, normallerde ve hastalarda, etkilemesi beklenen bir sonuçtur; ancak sadece bipolar bozukluğun bilişsel belirtileriyle özgül ilişki gösteren genetik varyasyonlar etiyojisiyi anlamak açısından bir anlam taşıyacaktır.

SONUÇ

BP'da bilişsel bulgular hem hastalığa genetik yakınlıkla hem de hastalık süreciyle ilgili gözükmemektedir. Bipolar bozukluğun alttipleri, ek tanılar ve bir ölçüde tedavide kullanılan ilaçlar bu hastalıkta görülen biliş-

sel işlev bozukluğunu etkileyen faktörler arasındadır. Bilişsel bulgular işlevselliği olumsuz etkilemektedirler. Bu açıdan, BP'da bilişsel bozukluğa yönelik tedavi yaklaşımlarını geliştirmek önemli bir hedef olmalıdır. Beyin görüntüleme çalışmaları frontal lob ve singulat korteks işlev bozukluğun BP bozuklukla ilişkili olabileceğini göstermektedir. İşlevsel görüntüleme çalışmalarında, hastalığın farklı dönemlerinde, farklı bilişsel yetilerle daha özgül olarak ilişkili olan görevlerin ve sosyal-emosyonel yetilerle ilişkili testlerin kullanılması bir sonraki aşama olmalıdır. Beynin işlevsel ve yapısal konnektivitesindeki değişikliklerin bilişsel bozuklukla ilişkisi ortaya konmalıdır. Uzunlamasına izlem çalışmaları, akraba çalışmaları ve nöropsikolojik testlerin, beyin görüntüleme, genetik ve moleküler biyolojik yöntemlerle birlikte kullanılması hastalığın doğasını anlamamız için önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Adler CM, DelBello MP, Mills NP ve ark. (2005) Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disord*, 7:577-588.
- Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG ve ark. (2004) Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, 56: 560-569.
- Altshuler LL, Brookheimer SY, Townsend J ve ark. (2005) Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 58:763-769.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001) The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*, 3:106-150.
- Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES ve ark. (2006) Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatr Res*, 40: 47-58.
- Bearden CE, Glahn DC, Caetano S ve ark. (2007) Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 9: 145-159.
- Blumberg HP, Hoi-Chung L, Skudlarski P ve ark. (2003a) A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. State and trait related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*, 60:601-609.
- Blumberg HP, Martin A, Kaufman J ve ark. (2003b) Frontostriatal abnormalities in Adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional fMRI. *Am J Psychiatry*, 160:1345-1347.
- Bora E, Vahip S, Gonul AS ve ark. (2005) Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 112: 110-116.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2006a) Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:1097-1102.
- Bora E, Eryavuz A, Kayahan B ve ark. (2006b) Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia: mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res*, 145: 95-103.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2006c) Neurocognitive dysfunction in first degree relatives of patients with bipolar disorder. *Uluslararası Duygudurum Günleri*, İstanbul.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F ve ark. (2007) The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*, 9:468-477.
- Cadenhead KS, Perry W, Shafer K (1999) Cognitive functions in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*, 37: 123-132.
- Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W ve ark. (2002) Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*, 180: 320-326.
- Chang K, Adelman NE, Dienes K (2004) Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 781-792.
- Chengappa KN, Levine J, Gershon S ve ark. (2000) Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*, 2: 191-195.
- Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV (2006) Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med*, 36:1119-1129.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002) Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 180: 313-319.
- Clark L, Goodwin GM (2004) State and trait related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254:61-68.
- Clark L, Kempton MJ, Scarna A ve ark. (2005) Sustained attention deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 57: 183-187.
- Curtis VA, Dixon TA, Morris RG ve ark. (2001) Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *J Affect Disord*, 66: 111-121.
- Daban C, Martinez-Aran, Torrent C ve ark. (2006) Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol*, 26: 178-181.
- Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J ve ark. (2004) Characteristics

of nonverbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med*, 34: 823-832.

Deckersbach T, Dougherty DD, Savage D ve ark. (2006) Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 59: 138-146.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C ve ark. (2004) Infection with her herpes simplex virus type I infection is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 55: 588-593.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C ve ark. (2004) Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 55: 54-58.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C ve ark. (2006) The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism and herpes simplex virus type I infection are risk factors for cognitive impairment in bipolar disorder: additive gene environmental effects in a complex human psychiatric disorder. *Bipolar Disord*, 8:124-132.

Ditmann S, Seemüller F, Schwarz MJ ve ark. (2007) Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disord*, 9: 63-70.

Dixon T, Kravarti E, Frith C ve ark. (2004) Effects of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*, 34: 811-821.

Doyle AE, Wilens TE, Kwon A ve ark (2005) Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 58: 540-548.

Dunn RT, Willis MW, Benson BE ve ark. (2005) Preliminary findings of uncoupling of flow and metabolism in unipolar compared with bipolar affective illness and normal controls. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 10: 181-198.

Ferrier IN, Chowdury R, Thompson JM ve ark. (2004) Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*, 6: 319-322.

Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME ve ark. (2003) Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord*, 5: 375-380.

Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M ve ark. (2005) The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*, 58: 859-864.

Frangou S, Haldane M, Roddy M ve ark. (2005) Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 58:838-839.

Glahn DC, Bearden CE, Caetano S ve ark. (2005) Declarative memory impairment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 7: 546-554.

Glahn DC, Bearden CE, Cakir S (2006) Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord*, 8: 117-123.

Goswami U, Sharma A, Khastigir U ve ark. (2006) Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 188: 366-373.

Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM ve ark. (1999) Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 45: 639-646.

Green MF (2006) Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67: 3-8 (Suppl 9).

Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA (2004) Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord*, 82: 191-201.

Gruber S, Rathgeber K, Braunig P ve ark. (2007) Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *J Affect Disord* (Baskıda).

Gualtieri CT, Johnson LG (2006) Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med*, 8: 46.

Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF ve ark. (2006) Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect*

Disord, 94: 255-259.

Keri S, Kelemen O, Benedek G ve ark. (2001) Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med*, 31: 915-922.

Keri S, Janka Z (2004) Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 110: 83-91.

Kieseppa T, Tuulio-Herniksson A, Haukka J ve ark. (2005) Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder and the role of information processing speed. *Psychol Med*, 35: 205-215.

Kolur US, Reddy YCJ, John P ve ark. (2006) Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 189: 453-458.

Kraepelin E (1904) *Clinical psychiatry: A text book for students and physicians*. New York, NY; The Macmillan Co.

Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM ve ark. (2006) Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*, 8: 28-39.

Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS (2007) An event related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 32: 174-184.

Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leks R ve ark. (2007) Decreased plasma derived neurotrophic factors levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry*, 61: 142-144.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D ve ark. (2007) Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*, 9: 114-125.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M ve ark. (2004a) Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 161: 262-270.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F ve ark. (2004b) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 6: 224-232.

Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET ve ark. (2004) A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task specific dysfunction. *Bipolar Disord*, 6: 550-564.

Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK ve ark. (2006) Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 93: 185-192.

Olley AL, Malhi GS, Bachelor J ve ark. (2005) Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 7 (Suppl.5): 43-52.

Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*, 72: 209-226.

Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S ve ark. (2006) Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry*, 163: 286-293.

Reineras M, Martinez-Aran A, Colom F ve ark. (2000) Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. *Actas Esp. Psiquiatr*, 28: 231-238.

Robinson LJ, Ferrier IN (2006a) Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 8: 103-116.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P ve ark. (2006b) A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 93: 105-115.

Roth RM, Koven NS, Randolph JJ ve ark. (2006) Functional magnetic resonance imaging of executive control in bipolar disorder. *Neuroreport*, 17: 1085-1089.

Rubinsztein JS, Michael A, Underwood BR (2006) Impaired cognition and decision making in bipolar depression but not affective bias evident. *Psychol Med*, 36:629-639.

Rucklidge JJ (2006) Impact of ADHD on neurocognitive functioning

of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 60: 921-928.

Rybakowski JK, Borkowska A, Czerni PM ve ark. (2003) Polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord*, 5: 468-472.

Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M ve ark. (2006) Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60: 70-76.

Savitz J, Solms M, Ramesar R. (2005) Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord*, 7: 216-235.

Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez M ve ark. (2007) Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psych Res*, 41:265-272.

Silverstein ML, Harrow M, Bryson GJ (1994) Neuropsychological prognosis and clinical recovery. *Psychiatry Res*, 52: 265-272.

Snitz BE, MacDonald AW, Carter CS (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 32: 179-194.

SO A, Denicoff KD, Altshuler LL ve ark. (2000) A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomical structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13: 20-28.

Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A ve ark. (1996) Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry*, 57: 356-359.

Strakowski SM, Adler CM, Holland SC ve ark. (2004a) A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1734-1740.

Strakowski SM, Adler CM, Holland SC ve ark. (2005) Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*, 162: 1697-1705.

Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*, 10: 105-116.

Summers M, Papadopoulou K, Bruno S (2006) Bipolar I and bipolar

II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med*, 36: 1799-1809.

Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000) Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*, 48: 78-84.

Szoke A, Schurhoff F, Meary A ve ark. (2006) Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first degree relatives and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141: 504-512.

Şentürk V, Göker C, Bilgiç A ve ark. (2007) Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium and valproate. *Bipolar Disord*, 9: 136-144.

Tabarres-Seisdedos R, Escamez T, Martinez-Gimenez JA ve ark. (2006) Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from Mediterranean Spain. *Neuroscience*, 139: 1289-1300.

Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH ve ark. (2005) Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 186:32-40.

Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C ve ark. (2006) Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, 189:254-259.

Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC ve ark. (1998) Cognitive impairment in euthymic patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 41-46.

Watson S, Thompson JM, Ritchie JC ve ark. (2006) Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord*, 8: 85-90.

Young AH, Gallagher P, Watson S ve ark. (2004) Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1538-1545.

Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE ve ark. (2006) Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 8: 281-288.

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL ve ark. (2001) Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 102: 9-20.