

# Ötimik Bipolar Hastalarda Nörobilişsel Defisitler

## *Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients*

Ayşegül Demirel, Ömer Faruk Demirel, Muhammed Tayyib Kadak,  
Alaattin Duran

---

### ÖZET

Nörobilişsel defisitlerin bipolar bozukluğun seyri ve ciddiyeti üzerinde belirleyici olduğu bilinmektedir. Bu derlemede ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisit varlığını, bu defisitlerle bipolar hastalarda saptanan nöroanatomik lezyonların ilişkisi ve bu hastalarda saptanan bazı defisitlerin bir endofenotip olabileceği ile ilgili çalışmaları gözden geçirilmiştir. Çalışmalar ötimik hastalarda ve sağlıklı aile bireylerinde prefrontal korteks, temporo-limbik döngü ile ilişkili bulunan sözel bellek, öğrenme ve yürütücü fonksiyon alanlarında defisit gösterdiklerini teyit etmiştir. Ötimik hastalarda saptanan bilişsel defisitlerin genetik temellerini, bipolar hastalarda nöroanatomik tutulumla olan ilişkisini ve epigenetik mekanizmaların hastalık sürecine olası etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, nörobilişsel defisit, endofenotip*

### ABSTRACT

Neurocognitive deficits detected in bipolar patients have a negative influence on clinical course and severity. We reviewed studies on neurocognitive deficits in euthymic bipolar subjects and their possible neuroanatomical correlates. We also examined studies suggesting deficits seen in euthymic patients may be endophenotypes of the disorder. Results of the studies in euthymic patients and their healthy relatives indicate that have cognitive dysfunctions especially of verbal memory, learning and executive domains, which were found to be related to prefrontal cortex and temporo-limbic circuitry. Longitudinal studies investigating heritability of cognitive impairment in bipolar disorder and its relation with brain connectivity and epigenetic mechanisms are needed.

*Keywords: Bipolar disorder, neurocognitive deficit, endophenotype*

**D**aha önce şizofrenide yapılan çalışmalardan da esinlenerek, bipolar bozuklukta bilişsel yeti kaybı geçtiğimiz on yılda araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Bipolar bozuklukla ilgili bilişsel çalışmalardaki bu gecikme belki de ötimik durumdaki bipolar bozukluk hastalarının normal bilişe sahip oldukları inancından kaynaklanmış olabilir. Aslında bipolar bozukluk, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm tıbbi hastalıklar içerisinde yeti yitimine neden olan altıncı sıradaki rahatsızlık olarak tanımlanmıştır. Bipolar hastaların premorbid sosyal ve mesleki işlevselliklerine tam olarak erişememeleri sendromal ve işlevsel iyileşme arasında bir boşluk olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle hastalığın hangi özelliklerinin yeti yitimine neden olduğunu netleştirmek ve işlevselliği artırmaya yönelik tedavilere yönelmek kritik önem taşımaktadır.[1] Ötimik bipolar hastalarda saptanan bazı nörobilişsel defisitlerin de uzun vadede hastalığın işlevsel gidişinin bağımsız öngörücüleri olduğu bildirilmiştir.[1-3]

Bipolar bozukluğun düzleme dönemi de olan hastaların dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel bozukluklar gösterdiklerine dair kanıtlar mevcuttur.[3-5] Son araştırmalar bu hastalarda yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında yıkımın daha belirgin olduğunu göstermiştir.[6,7] Bipolar hastalarda saptanan bu defisitlerin, duygudurum denetiminde rol üstlenen lateral orbito-frontal, dorsolateral prefrontal ve anterior singulat korteksi striatuma, ve globus pallidus, substansia nigra ile talamusa karşılıklı bağlayan nöral şebekelerin bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir.[7]

Bu makalenin amacı ötimik bipolar hastalarla ilişkili nörobilişsel defisitleri belirlenmiş, bu defisitlerin nöroanatomik anormalliklerle olası ilişkisi incelenmiş ve bu hastalarda saptanan bazı defisitlerin bir genetik risk belirleyicisi olabileceği üzerine tartışılmış çalışmaları sunmaktır.

## **Nörobilişsel Defisitlerle İlişkili Etmenler**

### **Hastalık Şiddeti**

Nörobilişsel defisitlerin bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğuna vurgu yapılmıştır.[2] Yineleyen ataklar ilerleyici bilişsel yıkımla ilişkiliyken; ağır bilişsel yıkım bipolar hasta için kötü prognoz işareti sayılmaktadır. Bunlara ek olarak, psikotik bulgu öyküsü olan, eşik altı depresif belirtileri olan ve/veya hızlı döngülü seyir gösteren ötimik hastalarda nörobilişsel bozukluğun daha ağır seyrettiği de bildirilmiştir.[1,8,9] Örneğin bipolar hastalarla yapılan dört yıl süreli uzunlamasına bir çalışmada

eşik altı depresif belirtilerin bilişsel işlevlerin tek bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır.[8]

Nörobilişsel defisitlerin erken başlangıç yaşı, uzun süreli hastalık ve/veya hastaneye yatış sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir.[1,6] Çalışmaların sonucunda bellek, dikkat ve soyutlama yeti kayıpları nedeniyle hastalığın başlangıç yaşı, atak sayılarının fazlalığı ve özellikle manik atak sayısında fazlalık, eşik altı belirtilerin devamı, hastaneye yatış sayısı gibi hastalığa ait özellikleri olumsuz etkilediği kabul edilmektedir. Bununla beraber hastalığın süresi ve ciddiyetinden ziyade yaşam kalitesinin belirtilen defisitlerle ilişkili olduğunu öne süren görüşler de bulunmaktadır.[10,11]

Nörobilişsel bozukluğun derecesi ile hastalığın tipleri arasında da ilişki bulunmaktadır. Bipolar tip I bozukluğu olan hastalarda bipolar II bozukluk olan hastalara oranla bilişsel defisitlerin daha farklı ve daha ağır olduğu saptanmıştır.[12] Bazı çalışmalarda ötimik bipolar tip I hastalarda sadece sözel bellek ve öğrenme alanlarında defisitler olduğu, bu defisitlerin geçirilen manik atakların sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır.[13] Bipolar tip I hastalarının tip II hastalarıyla kıyaslandığında daha fazla sözel bellek defisiti gösterdiği; bu nedenle bilişsel işlevler üzerinde belirgin olumsuz etkisi olan manik atakların önlenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır.[2-4]

### **Psikotrop İlaçlar/ Elektrokonvulsif Tedavi (EKT)**

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisi henüz sistematik olarak araştırılmamıştır. Bununla beraber bipolar bozukluğun tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityumun ve antidepresan ilaçlardan özellikle antikolinerjik özellikleri olanların psikomotor hız ve sözel belleği olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.[11,14]

Son çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin değişken ve tartışılır olduğunu göstermekle beraber lityum ve diğer duygudurum dengeleyicilerin psikomotor hız ve bellek üzerindeki etkilerinin minimal fakat istatistiksel olarak anlamsız olduğu da belirtilmektedir.[15] Duygudurum dengeleyicilerin nöronal hücre düzeyinde olumlu etkilerinin olması bu bulguları desteklemektedir. Lityum ve valproik asidin glikojen sentaz kinazı (GSK3) inhibe ederek ve anti-apoptotik bir olan protein bcl-2'yi artırarak sitoprotektif etki gösterdiği ve bir nöronal canlılık (viability) belirteci olan N-Asetil Aspartat'ın (NAA) düzeyindeki artışların da bu özelliklerine kanıt oluşturduğu öne sürülmüştür.[16] Hatta bazı çalışmalarda olumsuz nörobilişsel etkilerinin aksine bipolar hastalarda lityum tedavisinin gri madde hacmini artırdığı da saptanmış

olmasına karşın bu bulgu tartışmalıdır.[17] Karbamazepin, lamotrijin, valproik asit, topiramet ve okskarbazepinin bilişsel etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ötimik bipolar hastalarda en fazla bilişsel defisite yol açan ilaçların karbamazepin ve valproik asit olduğu, buna karşılık lamotrijinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin minimal olduğu saptanmıştır.[15]

Antipsikotik ilaçlara maruziyetin de bilişsel işlevleri bozduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İlaç kullanmanın bipolar bozukluk hastalarında bilişsel işlevi etkilediği bulunmuşsa da atipik ya da tipik antipsikotik ilaçların kullanımı arasında bilişsel defisitlerin gelişimi yönünden belirgin bir farklılık bulunmamıştır.[11] Bu çalışmada ilaç kullanmayan bipolar hasta sayısındaki fazlalığın ilacın biliş üzerine olumsuz etkilerini göstermede yetersiz olabileceği üzerinde durulmuştur. Bununla beraber bazı araştırmacılar bipolar bozukluktaki bilişsel bozulmanın birincil olarak farmakoterapinin etkisine bağlı olmadığı görüşündedir.[9] Ayrıca bipolar bozukluk hastalarında antipsikotik kullanım gereksiniminin hastalardaki bilişsel yetinin daha kötü olmasına ikincil gelişebilen daha ağır klinik tablo nedeniyle olabileceği de akılda tutulmalıdır. Yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi (fMRG) çalışmasında 10 tedavi altında olmayan ötimik bipolar bozukluk hastası ve 10 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve hastalarda psikometrik test esnasında limbik, paralimbik ve ventrolateral prefrontal kortekste anormal artmış aktivite saptanmıştır. Dolayısıyla, bu çalışmayla ilaç kullanmayan ötimik bipolar hastalarında nörobilişsel bozukluk olduğu ve bu durumun hastalığın mizaç özelliği olduğu gösterilmiştir.[18]

Bipolar bozukluğun hem depresif hem de manik ataklarında etkili bir tedavi seçeneği olan EKT ise kısa süreli bellek ve yakın geçmiş belleğinde bozulmaya neden olabilir. Kısa süreli belleğin düzelmesi birkaç hafta/ay sürebilirken, yakın geçmiş ile ilgili problemler kalıcı olabilir.[19] Ancak yine de EKT'nin bellek dışındaki nörobilişsel alanlar üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca bu çalışmalarda yöntemsel problemler (örneklem azlığı, uzamına takip sonuçlarının araştırılmaması, cinsiyet farklılıkları ve bipolar bozukluk farklı ataklarında uygulanan EKT gibi) bulunmaktadır.

## Hiperkortizolemi

Bipolar bozukluk hastalarında gözlenen nörobilişsel yıkıma hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen bozukluğunun neden olabileceği de düşünülmüştür. 1980'li yıllarda manik ve mikst dönem geçiren hastalarda deksametazon supresyon testine anormal yanıt ve hiperkortizolemi saptanma-

sından yıllar sonra ötimik hastaların bir kısmında da HPA eksen bozukluğunun saptanması bu görüşü desteklemiştir. Kortizolün hipokampüste ve temporal lobda hücre ölümüne neden olarak nörobilişsel yıkıma yol açtığı öne sürülmektedir.[20] Ancak bu çalışmada da vurgulandığı gibi, HPA eksenindeki bozukluğun hastalık öncesinde var olup olmadığı (hastalığın etkeni) ya da hastalığın sonucu (biyolojik skar) gelişip gelişmediğini anlamak için daha fazla, uzunlumasına takip çalışmalarına gereksinim vardır.

## Zeka

Bipolar bozukluk hastalarında zekanın hastalıktan nasıl etkilendiğine dair sonuçlar tartışmalıdır. Satz'ın demans araştırmasında kullandığı 'bilişsel rezerv' hipotezi ile uyumlu olarak rahatsızlık öncesi zeka düzeyinin yüksek olması, bipolar hastaların bilişsel işlevleri üzerinde koruyucu etki ile ilişkilendirilmiştir.[21] Satz'ın hipotezine göre genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisi sonucu bazı bireyler edinsel bir beyin patolojisi sonrasında bilişsel bulguların ortaya çıkma eşiğini düşürebilecek bir bilişsel rezerv geliştirebilir.[9,21] Gerçekten de yapılan bir çalışmada premorbid zekanın düşük olmasının ve obstetrik komplikasyon öyküsü varlığının ötimik bipolar hastalarda bilişsel defisitlerin gelişiminin bağımsız öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak obstetrik komplikasyonlar ile premorbid zeka arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.[9] Premorbid zeka başka nöropsikiyatrik hastalıklarda da belirleyici bulunmasına karşın, yakın zamanda bilişsel rezerv ile ilgili yapılan bir nöropsikiyatrik derlemede zekanın bipolar bozukluktaki bilişsel etkisinin sınırlı olduğu da belirtilmiştir.[22] Çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hastalarında zekanın hastalığın doğal gidişatından çok uygulanan tedavi biçimi ve tercih edilen ilaç sınıflarından daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.

## Ötimik Bipolar Hastalarda Saptanan Nörobilişsel Bulgular

Ötimik hastaların uzun süreli (ortalama 27.3 ay) takipleri sonucunda nörobilişsel defisitlerin semptomatik iyileşme sonrasında da devam ettiği gözlemlenmiştir.[2,3,8] Ferrier ve arkadaşları ötimik bipolar hastaların yürütücü işlevlerinde defisit olduğunu ve bunun fronto-subkortikal döngüdeki bir bozukluk sonucu geliştiğini öne sürmüştür.[23] Rubinstein ve arkadaşları ise en azından 4 aydır iyilik halinde olan 18 ötimik bipolar hastalarda görsel uzaysal tanıma belleğinde defisit saptarlarken, yürütücü işlevlerin korunduğunu göstermiş ve posterior kortikal işlevlerin iyileşmeye rağmen düzelmediği ancak

frontal işlevlerin iyileşmeyle birlikte toparlandığı yorumunu yapmıştır.[24] Daha sonra yapılan iki çalışma ise bipolar bozukluğu olan hastalarda yürütücü işlev defisiti saptamamıştır.[25,26] Yirmi ötimik Bipolar bozukluk ve 20 sağlıklı bireyin kontrol olarak alındığı bu çalışmaların ilkinde sözel öğrenme ve belleğin geçirilmiş manik atak sayısı ile negatif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur.[25] Yürütücü işlev bozukluğu saptanmayan 30 ötimik ve 30 sağlıklı bireyin araştırıldığı ikinci çalışmada ise dikkatin sürekliliğinin hastalığın ilerleme sürecinden olumsuz etkilendiği bulunmuştur.[26] Çalışmaların gücünün düşük olması, yetersiz ya da araştırma konusunda uygun olmayan nöropsikolojik batarya kullanılması ve çalışmaya dahil edilen hastaların IQ ortalamalarının yüksek olması negatif sonuçların nedeni olarak belirtilmiştir. Nitekim, başka bir çalışmada ötimik bipolar hastaların sözel bellek ve yürütücü işlevlerinin kontrol grubuna göre belirgin bozuk olduğu ve bu bozukluğun hastalık süresi, önceki manik atak, hastane yatışı ve özkıyım girişimi sayılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[3] Sözü edilen defisitlere ek olarak bazı çalışmalarda ötimik bipolar bozukluğu olan hastaların işleyen bellek, psikomotor hız ve genel zeka düzeyinin de etkilendiği savunulmuştur.[2,24] van Gorp ve arkadaşları ise belirtilen bilişsel alanlarda herhangi bir bozulma saptamamışlardır.[4]

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 50 ötimik bipolar bozukluk hastasının bilişsel işlevleri altı kategoride (dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, yüzde emosyonların tanınması) incelenmiştir. Değerlendirme sonucu hastaların % 38'inin standardize normlarla kıyaslandığında bilişsel defisit göstermediği, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında sözel bellek işlevlerinde daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların % 40'ının bilişsel defisitlerden bir veya ikisini ve % 22'sinin üç ila beşini gösterdikleri saptanmıştır [9].

Tüm çalışmalar incelendiğinde ötimik bipolar hastalarda özellikle işleyen bellek, kavram değiştirme, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık alanlarında tutarsız sonuçlarla karşılaşmaktadır. Sonuçların tutarsızlığına neden olarak, ağır derecede hasta olan ve çok sayıda psikotik bulgulu dönem geçiren kişilerin çalışmalara dahil edilmesi gösterilmiştir. Bununla beraber, kalıntı duygudurum belirtilerinin veya özkıyım girişiminin varlığı, bipolar bozukluğun tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi ve kullandığı farmakoterapötik ajanlar da bilişsel alanlar üzerinde etkide bulunuyor olabilir.[3] Bu nedenle farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlarla karşılaşmak beklenebilir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.[6] Bipolar bozuklukta bazı bilişsel defisitler homojen olma eğilimi gösterirken, bu defisitlerin bazıları bir grup hastada

daha yaygın ve ağır olabilmektedir. Bilişsel defisitlerin heterojen doğada olmasından dolayı hastaların farklı derecede işlevselliğe sahip oldukları öne sürülmüştür.[9]

## **Nöroanatomik Bulgu- Nörobilişsel Defisit İlişkisi**

Bipolar hastaların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının nörobilişsel defisitler ile uyumlu olduğuna dair görüşler öne sürülmesinden yıllar sonra, hastalığın dönemler halinde seyretmesinin ve bilişsel defisitlerin sendromal iyileşme sonrasında devam etmesinin nöroanatomik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.[17,27] Morfometrik çalışmalar sonucunda bipolar bozuklukta prefrontal korteks, limbik sistem (hipotalamus hacminde küçülme, amigdalada genişleme), talamus ve bazal ganglia gibi duygudurumu düzenleyen beyin bölgelerinde yapısal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir.[17,28] Yakın zamanda yayınlanan bir meta analiz çalışmasında, bipolar bozukluk hastalarında gri cevher hacmini araştıran 21 çalışma ve toplam 660 Bipolar bozukluk hastası ile 770 sağlıklı kontrol grubuna ait veriler analize tabi tutulmuştur. Bu çalışmada sol rostral anterior singulat korteks ve sağ fronto-insular korteks hacminde azalmanın Bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu; hastalık ilerledikçe bazal ganglionlar, subgenual anterior singulat ve amigdalayla içeren gri cevher hacminde artışın eklendiği ve ancak anterior singulat korteksteeki gri cevher artışının kullanılan lityumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[29] Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda nöroyapısal ve nöroişlevsel biyolojik belirteçleri beyinde göstermek için 2011 yılında yayınlanmış bir meta analizde 13 fMRG çalışması ve 15 volümetrik MRG çalışması değerlendirilmeye alınmıştır. Bu metaanaliz sonucunda kortikal bilişsel beyin işlem ağında azalmış aktivasyon ve azalmış gri cevher bulunmuşken, duygusal deneyimie aracılık eden ventral limbik beyin bölgelerinde aktivitede artış saptanmıştır.[30]

Gri madde içeriğindeki kaybın dendritik yoğunlukta ve nöronların sayı ve ebadındaki azalmayı yansıttığı öne sürülerek, bipolar bozukluğun ilerlemesi anormal hücresel plastisite ile ilişkilendirilmiştir.[31] Bu varsayım bipolar hastalarla yapılan postmortem çalışmalarda nöronal ve glial yoğunlukta azalmanın gösterilmesiyle uyumludur. Ayrıca geçmiş dönem sayısının gri madde kaybı ile ilişkili olmadığını teyit eden çalışmalar da hastalarda gri madde kaybının, tekrarlayan afektif ataklardan bağımsız olarak hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabileceği fikrini desteklemektedir.[17,32] Bununla beraber, çalışmaların çoğunluğu bipolar hastalarda serebral hacim değişikliklerinin belirli lokali-

zasyonlarda olmadığına işaret etmektedir.[33] Bu veriyi destekleyen bulgular yakın zamanda yapılan çalışmalardan gelmiştir. Örneğin prefrontal, temporal, parietal ve serebellar korteks gibi beynin farklı bölgelerinde gri maddede değişikliklerin saptanması bipolar bozuklukta serebral değişikliklerin şüpheli olduğu düşüncesini de doğrulamıştır.[17]

Bipolar bozukluğu olan hastalarda özellikle frontal lob ve bazal gangliada derin beyaz cevher lezyonları da (sinyal hiperintensiteleri) saptanmıştır.[7,34,35] Yakın zamanda ötimik hastalarla yapılan bir çalışmada bu beyaz cevher lezyonlarının özellikle frontal lobda bulunduğu ve sol hemisferde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Derin beyaz cevher lezyonlarının frontal lobda ağırlıklı olarak bulunması, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol üstlenen fronto-subkortikal döngüdeki bozulmayı açıklayabilir.[7] Derin beyaz cevher tutulumu olan bipolar hastaların nörobilişsel testlerde daha kötü performans gösterdiği bilinmektedir.[36] Ayrıca bu lezyonlar klinik olarak özkıyım riski, tedaviye direnç ve yineleyen hastane yatışları ile de ilişkili bulunmuştur.[7]

Yürütücü işlevlerde defisitler gösteren bipolar hastalar prefrontal korteks nöroanatomisinde yapısal veya işlevel bozukluklar gösterebilirler.[37] Kraniyal görüntüleme çalışmalarında ötimik hastalarda prefrontal gri madde hacminde azalma olduğu çok az çalışmada saptanmışken, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları hastalardaki yürütücü işlevler ile ilgili nörobilişsel defisitlerin dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve anterior singulat korteksin işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu açığa çıkarmıştır.[37,38] Benzer bir nörobilişsel çalışmada ise verbal akıcılığın testi sırasında ötimik hastalara fMRG uygulanmış ve hastalara verbal ödevlerin verilmesinin ardından sol prefrontal kortekste aşırı aktivasyon saptanmıştır.[39] Bipolar hastaların kraniyal MR görüntülerinde saptanan bilateral temporal bölge hacminde küçülme ve diensefalik yapılarıdaki hiperintensiteler sözel bellek ve öğrenme defisitleri ile ilişkili bulunmuştur. Temporal lob hacmindeki azalmanın atrofi, gri/beyaz madde yoğunluğundaki değişiklikler ya da nörogelişimsel anormalliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.[40]

Bipolar hastalarda nörobilişsel defisitlerin heterojen olması, bunları temsil edecek lezyonların beynin değişik bölgelerinde bulunmasının gerektiği düşüncesini de doğrulamıştır. Bazı olgularda bu görüşü destekler nitelikte ventriküllerde genişleme, frontal lob, periventriküler ve bazal gangliyonda hiperintensiteler gibi çoklu tutulumlar da saptanmıştır.[28]

Bipolar hastalarda nörobilişsel defisitlerin beynin iki ayrı bölgesini - prefrontal korteks, temporo- limbik döngü- işaret etmesi her iki bölgenin



birbiriyle karşılıklı nöroanatomik bağlantıları olduğu düşüncesini doğurmuştur.[41] Yakın zamanda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları esas alınarak bipolar bozuklukta, prefrontal lobun subkortikal ve anterior limbik şebekeyi içine alan medial temporal yapılar üzerindeki modülasyon işlevinin azalması sonucu duygudurum disregülasyonunun geliştiği düşünülmektedir.[13]

Nöral sistemlerin bütünlüğünü değerlendirmek ve böylece mikroyapısal değişikliklerin nasıl nöronal iletişimi bozduğunu saptayabilmek için daha duyarlı tetkiklere ihtiyaç vardır. Yakın zamanda semptomatik bipolar hastalarda Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) tekniği kullanılarak yapılan iki çalışmada prefrontal beyaz madde yolaklarında anormallik saptanmıştır. Prefrontal korteks ile beynin diğer bölgelerinin irtibatını kesen bu anormallikler gelecekte nörobilişsel defisitlerin varlığını ve hastalığın semptomatolojisini muhtemelen açıklayabilecektir.[37] Bu bulgulara karşın ötimik hastalarda saptanan nöroanatomik bulguların akut duygudurum dönemlerinin ya da hastalığın ilerlemesi sonucu gelişip gelişmediği henüz netleşmemiştir.[17] Bipolar bozuklukta gözlenen yapısal beyin anomalilerinin ve eşlik eden işlev defisitlerin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber nörogelişimsel anomalilerin ve tekrarlayan dönemlerin tetiklediği patofizyolojik progresyonun önemli rol üstlenebileceği söylenebilir.[35]

## **Nörobilişsel Defisitler Endofenotip Adayı Olabilir mi ?**

İkiz çalışmalarında bilişsel bozukluğun genlerle ilişkili olduğunun saptanması, araştırmacıları bilişsel işlevlerdeki bozukluğun bipolar bozuklukta bir genetik risk belirleyicisi (endofenotip) olabileceği sonucuna ulaştırmıştır.[10,42-44] Endofenotipler hastalığın kendisinden ziyade altta yatan genetik yatkınlığın belirteçleri olan ara (intermediate) fenotiplerdir. Bir fenotipin endofenotip olarak kabul edilmesi için Gottesman ve Gould tarafından öne sürülen birkaç ölçütü karşılamalıdır.[43] Endofenotiplerin hastalıkla ilişkili olması, genetik geçiş göstermesi ve hastalığın bulunduğu ailelerde yaygın olarak görülmesi gerekir. Bunlara ek olarak endofenotipler klinik durumdan bağımsız olmalıdır, yani düzelmiş olan hastalarda da saptanmalıdır. Ayrıca endofenotiplerin hastaların sağlıklı akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olduğu gösterilmelidir. Bipolar bozuklukta saptanan bilişsel defisitlerin endofenotip değeri taşıyabileceğine dair şimdiye kadar sınırlı sayıda çalışma yürütülmüştür.[45]

Her ne kadar nörobilişsel defisitler tekrarlayan ataklarla ilişkili bulunmuş ve bu defisitlerin gelişimi hastalığın progresyonuna atfedilmişse de nörobilişsel

defisitlerin bipolar bozukluğun gelişiminden önce de var olduğuna dair kanıtların bulunması ve ötimik dönemde bilişsel işlev bozukluğunun devam etmesi, bilişsel defisitlerden bazılarının endofenotip adayı olabileceği görüşünü desteklemiştir.[37] Ayrıca on yıl öncesine dayanan metaanaliz çalışmalarında bipolar hastaların birinci derece akrabalarının bütün bilişsel alanlarda kontrol grubuyla kıyaslandığında daha kötü performans gösterdikleri, bu farklılıkların yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında daha belirgin olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan benzer bir metaanalizde ise yine aynı bilişsel alanlarda küçük fakat anlamlı bir bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu konudaki farklı sonuçlar sınırlı sayıda kontrollü çalışma yapılmasına ve genetik yükü farklı olan, eşik altı duygudurum bulguları gösteren birinci derece akrabaların heterojen doğasına atfedilmiştir.[6]

Bipolar bozuklukta önceleri nörobilişsel endofenotip adaylarının yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek olduğu düşünülmüştü.[46] Yakın zamanda yapılan metaanaliz çalışmaları yürütücü işlev ve sözel öğrenmenin bipolar bozuklukta muhtemel endofenotipler olduğunu desteklemiştir.[6] Goswami ve arkadaşları ise daha özgül olarak kısa süreli sözel bellek ya da öğrenmenin endofenotip adayı olduğunu belirtmiştir.[44] Bora ve arkadaşları 2009 yılında kapsamlı metaanaliz çalışması yayınlamış ve bu çalışmaya Bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği 45 çalışmayı ve Bipolar bozukluk hasta yakınlarını sağlıklı bireylerle karşılaştıran 17 çalışmayı katmışlardır.[45] Bu metaanaliz çalışması sonucunda, ventral prefrontal disfonksiyonunun bir göstergesi olan yanıt inhibisyonundaki defisit bipolar bozuklukta yüksek olasılıkla endofenotip adayı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca dikkati başka bir konuya kaydırma ve dikkati sürdürme, sözel belleğin de potansiyel bipolar bozukluk endofenotipik bulguları içinde yer alabileceği sonucuna varılmıştır. Genel olarak bipolar bozuklukta bilişsel endofenotipler fronto-temporal ve fronto-limbik alanla ilişkili bilişsel defisitleri içermektedir.[45] Ancak bipolar bozukluk hastalarına oranla hastaların sağlıklı yakınlarındaki bilişsel bozukluk bulguları daha az tutarlı olduğu kabul edilmektedir. Örneğin, Bora ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmasında bazı çalışmaların Bipolar bozukluk hasta yakınlarında sözel bellek ve yürütücü işlevde yeti kayıplarını desteklerken bazılarının bu bulguyu desteklemediği üzerinde durulmuştur.[45] Bununla birlikte, akrabalara atfedilen yürütücü işlev kayıplarının ventrolateral korteksle ilgili olduğu ve dorsolateral korteksle ilişkili olmayabileceği belirtilmişken bu bulguları desteklemeyen genetik çalışmaların da olduğu vurgulanmıştır.[45]

Nörobilişsel defisitlerin bir kısmı hastalığın progresyonuna atfedilebilirse de ötimik hastalarda ve onların sağlıklı birinci derece akrabalarında da saptanabilmeleri bu defisitlerin genetik yatkınlığın bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir.[4-6,23] Bununla beraber bazı araştırmacılar bipolar hastalarda saptanan bu defisitlerin eşik altı duygudurum belirtileri ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla hastalığın şiddetini veya progresyonunu belirlediğini öne sürmektedir.[2,44]

## Sonuç

Ötimik bipolar hastalarda sözel bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili defisitler olduğu ve bunların özellikle prefrontal korteks disfonksiyonuna işaret ettiği bildirilmiştir. Erken başlangıç, düşük premorbid IQ, psikotik dönem öyküsü, tip I bipolar hastalık, uzun klinik seyir ve/veya manik dönemlerin fazla olması hastalığın başından beri olasılıkla var olan nörobilişsel defisitlerin şiddetini etkilemektedir. Bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler beynin iki ayrı bölgesine -prefrontal korteks, temporo-limbik döngü - işaret etmektedir ve her iki bölgenin birbiriyle nöroanatomik bağlantıları olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar şimdiye kadar sınırlı sayıda çalışma yürütülmüşse de bipolar bozuklukta yürütücü işlev, sözel bellek, yanıt inhibisyonu, kısa süreli sözel bellek ya da sözel öğrenme defisitinin endofenotip değeri taşıyabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Özellikle sözel bellek ile ilgili defisitler düzleme dönemindeki bipolar hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Profilaktik tedavilerle nökslerin önlenmesi ve psiko-eğitim hizmetleri gibi tedbirler bu hastalarda zaten muhtemelen var olan nörobilişsel defisitini daha fazla yıkıma yol açmasını engelleyebilir ya da yıkımın sonuçlarını hafifletebilir. Gelecekte ötimik hastalarda saptanan bilişsel defisitlerin endofenotipik temellerini ve bu endofenotipik özelliklerin nöroanatomik tutulumla olan ilişkisini araştırmaya yönelik kontrollü uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009; 116:37-42.
2. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102:9-20.

3. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:262-270.
4. van Gorp WG, Altschuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:41-46.
5. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186:32-40.
6. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38:771-785.
7. Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, Thompson JM, McAllister VL, Hughes JH et al. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:481-491.
8. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121:156-160.
9. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109:149-156.
10. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(suppl 2):103-116.
11. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyster LT, Roesch S et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007; 101:201-209.
12. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:254-259.
13. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010; 123:264-269.
14. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19:479-493.
15. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:456-463.
16. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:441-445.

17. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:717-722.
18. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1734-1740.
19. Squire LR, Slater PC. Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 1983; 142:1-8.
20. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184:496-502.
21. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7:73-295.
22. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 2006; 36:1053-1064.
23. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:246-251.
24. Rubinstein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30:1025-1036.
25. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180:320-326.
26. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:313-319.
27. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hiperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1280-1287.
28. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:157-168.
29. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1097-1105.
30. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011; 132:344-355.
31. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 2433-2440.
32. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiplepisode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1841-1847.
33. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10:105-116.

34. Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992; 3:221-240.
35. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3:106-150.
36. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T et al. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localisation of white matter and other abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:747-755.
37. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93:105-115.
38. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:93-100.
39. Curtis VA, Thompson JM, Seal ML, Monks PJ, Lloyd AJ, Harrison L et al. The nature of abnormal language processing in euthymic bipolar I disorder: evidence for a relationship between task demand and prefrontal function. *Bipolar Disord* 2007; 9:358-369.
40. El-Badri SM, Cousins DA, Parker S, Ashton HC, McAllister VL, Ferrier IN et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:81-88.
41. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180:293-295.
42. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006; 36:1119-1129.
43. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-645.
44. Goswami U, Sharma A, Khastagir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 188:366-373.
45. Bora E, Yucel M, Pante C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A metaanalysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113:1-20.
46. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 60:93-105.

---

**Ayşegül Demirel**, Uzm.Dr., Üsküdar Devlet Hastanesi, İstanbul; **Ömer Faruk Demirel**, Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İstanbul; **Muhammed Tayyip Kadak**, Uzm. Dr., Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi ABD, Van; **Alattin Duran**, Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İstanbul

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Ayşegül Demirel, Üsküdar Devlet Hastanesi, İstanbul, Turkey.

E-mail: ofdmed@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol4/no3/](http://www.cappsy.org/archives/vol4/no3/)

Çevrimiçi yayım / Published online 10 Haziran /June 10, 2012; doi:10.5455/cap.20120423

---