

## İki Uçlu Bozukluk ve Bilişsel İşlevler

Vesile Şentürk Cankorur<sup>1</sup>

### ÖZET:

İki uçlu bozukluk ve bilişsel işlevler

İki uçlu bozuklukta ötimik dönemde de bilişsel işlevlerde bozulmaya dair bulgular bildirilmektedir. Yürütücü işlevler, dikkat ve bellek bilişsel işlevlerin sıklıkla bozulduğu alanları oluşturduğu bu bozulmaya neden olarak hastalığın erken yaşta başlaması, hastaneye yatış sayısının çokluğu, psikotik içeriğinin olması, atak sayısının çok olması gibi klinik nedenler sayılmaktadır. Ancak bilişsel işlevlerle farmakoterapinin ilişkisi, ekhastalıkların bilişsel işlevler üzerindeki etkisi ve bilişsel işlevlerin seyrine ilişkin çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bilişsel işlev bozukluğunun iki uçlu bozukluğa ait endofenotip olma olasılığının yüksek olması ve bilişsel işlev bozukluğunun yetiyitimi ile ilişkilendirilmesi konunun önemini vurgulamaktadır. Bilişsel işlevlerle birlikte görüntüleme çalışmalarının ve genetik incelemelerin yapılması ve izlem çalışmalarının yürütülmesi bu konudaki bilgilerimize önemli katkılar sağlayabilir.

**Anahtar sözcükler:** iki uçlu bozukluk, bilişsel işlevler, ötimi, monoterapi

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S56-S58**

### ABSTRACT:

Bipolar disorder and cognitive functions

Despite evidence that individuals with bipolar disorder have neurocognitive impairment that persists during euthymia, decline in cognitive functioning during the illness has not been well established. Several risk factors were reported, such as early onset of illness, prior number of hospitalization, psychotic features, and number of past episodes. However there is limited evidence on the relationship between cognitive dysfunctions and pharmacotherapy and comorbidity. Furthermore, the prognosis of cognitive dysfunction over time is unclear. Cognitive dysfunctions may be an endophenotype in bipolar disorder leading disability. Cognitive aspects of bipolar disorder and its treatment if can be investigated via simultaneously conducted genetic and imaging studies invaluable information can be obtained on this important matter.

**Key words:** bipolar disorder, cognitive functions, euthymia, monotherapy

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S56-S58**

<sup>1</sup>Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Vesile Şentürk Cankorur, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: vesile.senturk@kcl.ac.uk

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluk ve bilişsel işlev bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Bu çalışmalarda iki uçlu bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlev bozukluklarının var olduğu bildirilmiştir. Bilişsel işlev bozuklukları sadece duygudurum dönemlerinde değil, ötimik dönemlerde de devam etmektedir (1). Çalışmalar daha çok bilişsel bozuklukların türü ve olası nedenleri üzerine odaklanmaktadır.

İki uçlu bozukluğu olan ötimik hastalarda bilişsel işlevleri değerlendiren ilk metaanaliz çalışması 2006 yılında yayınlanmış olup günümüze değin 5 metaanaliz çalışması yapılmıştır (2-6). Bu beş çalışma benzer amaç doğrultusunda benzer veri tabanlarını kullanmasına ve yakın zamanlarda yapılmış olmasına rağmen bu metaanalizlere dahil edilen çalışmalar geniş bir farklılık göstermektedir. Bu nedenle olsa gerek ki farklı sonuçlar bildirilmiş ve belli nöropsikolojik test performanslarının etki büyüklükleri geniş bir değişkenlik göstermiştir.

### İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlevler

Bu konudaki ilk metaanaliz çalışması Robinson ve arkadaşları

tarfından yapılmıştır. Robinson ve arkadaşlarının meta-analiz bulguları iki uçlu bozukluğu olan ötimik hastalarda dikkat, psikomotor hız ve anlık belleğin görece korunduğunu, yürütücü işlevler ve sözel belleğin ise daha çok hasara uğradığını göstermektedir (4).

Arts ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında 28 makale incelenmiş ve bu çalışmalardan iyi seyirli, alkol bağımlılığı olmayan hastalardan oluşan örneklem metaanaliz çalışmasına dahil edilmiştir. Bellek, yürütücü işlev, dikkat, mental hız ve premorbid IQ gibi bilişsel işlevler gözden geçirildiğinde iki uçlu bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre premorbid IQ dışındaki alanlarda daha kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir. İşlem belleği, yürütücü kontrol, kavram değiştirme, akıcılık, anlık belleği, uzak belleğin ise etki büyüklüğünün en yüksek olduğu alanları oluşturduğu bildirilmiştir. Bu metaanalizde birinci derece yakınlarda görülen bilişsel işlevlerde araştırılmış ve metaanalize 14 çalışma dahil edilmiş ve sadece iki uçlu tip I bozukluğu olanların birinci derece yakınları dahil edilmiştir. Metaanaliz bulgularına göre birinci derece yakınlarda da sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevlerde bozulma saptanmıştır. Ancak bu bozulmanın etki büyüklüğünün iki uçlu kontrol çalışmalarına oranla daha küçük oranda olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak iki uçlu bozukluğu olanlarda yürütücü işlevlerin ve kelime belleğinin, birinci derece

yakınlarında da daha küçük oranlarda olmakla birlikte benzer bozulmanın olduğu bildirilmiştir (2).

Bora ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında da ötimik hastalardaki ve birinci derece yakınlarındaki bilişsel işlevler değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı ise bilişsel işlevlerle genetik yakınlık, hastalığın seyri ve iatrojenik faktörlerin ilişkisinin araştırılması olarak belirlenmiştir. 1423 olgu ve 443 birinci derece yakınının verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada hastalıkla ve ilaçla ilgili karıştırıcı faktörlerin etkisi kontrol edilmeye çalışılmıştır. Hastalarda ve birinci derece yakınlarında yanıtın baskılanması, kavram değiştirme, yürütücü işlevler, kelime belleği ve dikkatin sürdürülmesinde bozulma bildirilirken, işlem hızı, görsel bellek ve kelime akıcılığının sadece hastalarda bozulan bilişsel işlevler olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, bu bulgular ışığında ventral prefrontal, fronto-temporal ve fronto-limbik alanlardaki bozulmanın iki uçlu bozulmanın endofenotipi olabileceği yargısına varmışlardır (3).

Torres ve arkadaşlarının metaanaliz bulguları da dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin ötimik dönemde de bozuk olduğunu göstermektedir (5).

Mann-Wrobel ve arkadaşlarının (6) metaanaliz bulguları daha önceki üç metaanaliz (2,4,5) bulguları ile farklılık göstermektedir. Bu çalışmaya göre bilişsel işlev bozukluğu belli alanlarda değil yaygın olarak bulunmaktadır. Bu alanda yayınlanan diğer metaanaliz çalışmaları ötimik iki uçlu bozukluğu olan hastalara odaklanmamıştır (7). Kurtz ve Gerraty'nin çalışmasına ötimik olmayan hastalar da dahil edildiği için bu çalışmada daha yüksek oranda bilişsel işlev bozukluğu bildirilmiştir (7).

### **İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlevlerle ilişkili faktörler**

İki uçlu bozuklukta bilişsel işlevleri etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar duygudurum belirtileri, hastaneye yatış sayısı, mizaç dönemlerinin sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, iyileşmelerin uzunluğu, psikotik belirtilerin ve intihar girişiminin olup olmaması ve kullanılan ilaçlardır. Duygudurum ataklarının sayısı, hastaneye yatış sayısı ve hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur (8). Hastalık süresinin uzunluğu özellikle sözel bellek, yürütücü işlevler (9), psikomotor hız (10) ve işlem belleği (11) alanlarındaki performans düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın erken yaşta başlamasının da kelime belleğinde bozulmayla ve psikomotor yavaşlamayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Mann-Wrobel ve arkadaşlarının metaanaliz bulgularına göre bilişsel işlevler eğitim ile doğru orantılı olarak değişirken yaş ve hastalık süresi ile ters orantılı olarak değişmektedir. Cinsiyetin ise bilişsel işlevlerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (6).

İki uçlu bozuklukta ekhastalık oranları çok yüksektir. Bu nedenle komorbiditesi yüksek diğer hastalıklarda olduğu gibi iki uçlu bozukluk çalışmalarında da ek hastalıkların çalışma bulguları üzerindeki karıştırıcı etkilerinin etkisi olacağı açıktır. İki uçlu bozukluğa en sık eşlik eden psikiyatrik hastalık anksiyete bozukluklarıdır. Ancak çalışmalarda anksiyete bozukluğu ekhastalığı-

nın bilişsel işlevler üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Yine uyku bozukluğu, premenstruel sendrom ve sigara bağımlılığı bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabilir ancak bu alanda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

### **İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlevler ve farmakoterapi ilişkisi**

Ötimik iki uçlu hastalarda ve sağlıklı birinci derece akrabalarında bilişsel bozulmaların bildirilmesi ile bazı yazarlar bilişsel bozulmanın iki uçlu bozukluğa ait bir özellik -endofenotip olabileceğini vurgulamıştır (12). Özellikle yürütücü işlev bozuklukları konusunda hem ötimik hastalardan hem yakınlarından gelen tutarlı sonuçlar yürütücü işlevlerin iki uçlu bozukluğun olası endofenotiplerinden biri olduğunu düşündürmektedir. Ancak iki uçlu bozukluğun tedavisinde yer alan ilaç tedavilerinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin elimine edilememesi çalışmaların en önemli sınırlılıklarındandır.

İki uçlu bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların ötimik hastaların bilişsel işlev bozukluğuna yol açabilmesi olasıdır. İlacın hastalarda psikomotor yavaşlamaya neden olduğu bildirilmiştir (3).

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların büyük bir kısmı ötimik dönemde lityum, duygudurum düzenleyicileri ve antipsikotikleri tek başına ya da birlikte kullanmaktadır.

Bazı çalışmalarda lityumun bellek, dikkat ve psikomotor hız (13) üzerine olumsuz etkileri gösterilirken; bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediğini gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (14).

Valproik asidin dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir (15). Şentürk ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına valproat ya da lityum kullanan iki uçlu bozukluk hastalarının bilişsel işlevlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (1).

Psikotrop ilaçların yaygın kullanımına rağmen iki uçlu bozuklukta bilişsel işlevlere olan etkisi ayrıntılarıyla ele alınmış değildir. Birkaç çalışmada antipsikotik kullanımı ve iki uçlu bozuklukta bilişsel bulgular arasında ilişki bulunmuştur. Zubieta ve ark. (16) antipsikotik kullanımının düşük WCST performansı, Bearden ve ark. ise (17) psikomotor yavaşlıkla ilişkili olduğunu bulmasına rağmen antipsikotik kullanımının olumsuz bir etkisinin bulunmadığı çalışma sonuçları da mevcuttur. Ancak atipik antipsikotiklerin etkilerini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (18). Atipik antipsikotik, lityum veya valproik asit kullanmakta olan (monoterapi) ve ötimik dönemdeki hastaların bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı çalışmada bilişsel işlevler atipik antipsikotik kullanan grupta görece daha kötü bulunmuştur.

İki uçlu bozuklukta düzelleme dönemindeki hastalarda bilişsel işlevlerle farmakoterapinin ilişkisi ne yazık ki açık değildir. Antipsikotiklerin ve benzodiyazepinlerin bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Genel bir kanı olmamakla birlikte lityum valproik aside göre, valproik asidin de atipik antipsikotiklere göre bilişsel işlevlerde daha az bozulmaya yol açtığı düşünülebilir.

## SONUÇ

Artan bilgi birikimine rağmen iki uçlu bozuklukta saptanan bilişsel işlev bozukluğunun anlamı ve doğası yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle- şizofrenide olduğu gibi- iki uçlu bozuklukta da hastalıkla bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Literatürde var olan kesitsel çalışmalardan elde edilen bulgular neden sonuç ilişkisini açıklayamamaktadır. Literatürde iki uçlu bozukluk bilişsel bozulma tedavi modelleri arasındaki neden sonuç ilişkisini ortaya koyabilecek üç izlem çalışması bulunmaktadır (19-21). Balanza-Martinez ve arkadaşlarının çalışma bulgularına göre iki uçlu bozukluğu olan hastaların bilişsel işlevleri zaman içinde değişiklik göstermemektedir. İki uçlu bozukluğu olan 15 hasta ve şizofrenisi olan 15 hasta ile yürütülen bu çalışmada ilacın ve ekhastalığın bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmamıştır (19). Mur ve arkadaşlarının çalışmasında lityumla izlemde olan 15 hasta 15 kontrolle karşılaştırılmış ve 2 yıl sonra yeniden değerlendirilmiştir (20). Yürütücü işlevler, dikkat ve işlem hızı kontrollere göre hasta grubunda bozuk bulunurken bu bozulma zamanla da devamlılık göstermiştir. Bilişsel işlev bozukluğunun klinik ve farmakoterapötik unsurlardan da etkilenmediği bildirilmiştir. Şentürk ve arkadaşlarının çalışmasında lityum, valproat veya atipik antipsikotik monoterapisi ile izlemde olan hastaların zamanla bilişsel işlevlerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Balanza-Martinez (19) grubunun bulguları ile Şentürk ve arkadaş-

larının çalışma bulguları paralellik göstermektedir. Şentürk ve arkadaşlarının çalışmasında örneklemin farklı ilaç gruplarını içermesi ise farklı ilaçların süreçte bilişsel işlevleri etkilemediğini göstermesi nedeni ile önemlidir (18).

Ancak iki uçlu bozuklukta bilişsel işlevler ile tedavi arasındaki ilişkinin araştırılmamış olması literatürdeki bir diğer boşluktur. Lityum ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki çalışılmış olmakla birlikte tedavi seçeneklerinde ilk sırada yer alan valproik asit (1) ve atipik antipsikotikler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (18).

Sonuç olarak günümüzde iki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluğunun varlığı genel kabul gören bir olgudur. Ancak nedenleri ve seyri konusundaki bilgiler çok sınırlıdır. Elimizdeki bilgiler ışığında yapılacak çalışmaların iki uçlu bozukluğu olan hastaların bilişsel işlevlerinin uzunlamasına incelenmesine, ilaç tedavisinin bilişsel işlevler üzerindeki etki/yan etkilerinin araştırılmasına, özellikle atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin araştırılmasına ve duygudurum düzenleyiciler ile karşılaştırılmasına odaklanabilir. İki uçlu bozukluk ile bilişsel işlev bozukluğu ilişkisinde karıştırıcı faktör olan anksiyete bozukluğu gibi ekhastalıkların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin incelenmesi de yine literatüre katkı sağlayacaktır. Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmalarla birlikte yürütülecek görüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar da bu alanda önemli bilgilerin elde edilmesini sağlayabilir.

## Kaynaklar:

- Şentürk V, Göker C, Bilgiç A, Ölmez Ş, Tuğcu H, Öncü B, Atbaşoğlu E.C. Impaired Verbal Memory And Otherwise Spared Cognition In Remitted Bipolar Patients On Monotherapy With Lithium Or Valproate. *Bipolar Disord* 2007;9:136-44.
- 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;38:771-85.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive Endophenotypes Of Bipolar Disorder: A Meta-Analysis Of Neuropsychological Deficits In Euthymic Patients And Their First-Degree Relatives. *J Affect Disord* 2009;113:1-20.
- Robinson L.J, Thompson J.M, Gallagher P. ve ark. A Meta-Analysis Of Cognitive Deficits In Euthymic Patients With Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 2006;93:105-15.
- Torres I.J, Boudreau V.G, Yatham L.N. Neuropsychological Functioning In Euthymic Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;434:17-26.
- Mann-Wrpbel M.C, Carreno J.T, Dickinson D. Meta-Analysis Of Neuropsychological Functioning In Euthymic Bipolar Disorder: An Update And Investigation Of Moderator Variables. *Bipolar Disord* 2011;13:334-43.
- Kurtz M.M, Gerraty R.T, A Meta-Analytic Investigation Of Neurocognitive Deficits In Bipolar Illness: Profile And Effects Of Clinical State. *Neuropsychology* 2009;23:551-62.
- Robinson L.J, Ferrer I.N, Evolution Of Cognitive Impairment In Bipolar Disorder: A Systemic Review Of Cross-Sectional Evidence. *Bipolar Disord* 2006;8:103-16.
- Thompson J.M, Gallagher P, Hughes J.H. ve ark. Neurocognitive Impairment In Euthymic Patients With Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:32-40.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. ve ark. The Effect Of Previous Psychotic Mood Episodes On Cognitive Impairment In Euthymic Bipolar Patients. *Bipolar Disord* 2007;9:468-77.
- Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C. ve ark. Cognitive Impairment In Bipolar II Disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-59.
- Martinez-Aran A, Vieta E., Reinares M. ve ark. Cognitive Functions Across Manic Or Hypomanic, Depressed And Euthymic States In Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.
- Nemeroff C.B. An Ever-Increasing Pharmacopoeia For The Management Of Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:19-25.
- Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Effects Of Lithium On Cognition In Healthy Subjects: Mild And Selective Effects On Learning. *J Affect Disord* 2000;60:147-57.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological Dysfunction In Bipolar Affective Disorder: A Critical Opinion. *Bipolar Disord* 2005;7:216-35.
- Zubieta J.K, Huguelet P, O'Neil R.L, Giordani B.J. Cognitive Functions In Euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res* 2011;102:9-20.
- Bearden C.E, Glahn D.C, Caetano S. ve ark. Evidence For Disruption In Prefrontal Cortical Functions In Juvenile Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:145-59.
- Şentürk V, Demirel H, Çakır S, Keserir S, Atbaşoğlu E.C. Bipolar Bozukluğu Lityum, Valproik Asit Ya Da Atipik Antipsikotik Monoterapisi İle Remisyonunda Olan Hastaların Bilişsel İşlevleri. 48. Ulusal Psikiyatri Kongresi 2012, Bursa
- Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G. ve ark. Persistent Cognitive Dysfunctions In Bipolar I Disorder And Schizophrenia Patients: A 3-Year Follow-Up Study. *Psychother Psychosom* 2005;74:113-9.
- Mur M, Portella M.J, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Long-Term Stability Of Cognitive Impairment In Bipolar Disorder: A 2-Year Follow-Up Study Of Lithium-Treated Euthymic Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69:712-9.