

İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozukluklarının Klinik Belirleyicileri ve Bilişsel Ara Fenotipler

Murat İlhan Atagün^{1,2},
Özlem Devrim Balaban¹,
Kürşat Altınbaş²,
Sema Yeşilyurt³,
Devran Tan⁴

¹Psikiyatri Uzmanı, ¹². Psikiyatri Kliniği,
²Psikiyatri Uzmanı, Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi
Ayaktan Tedavi Birimi,
³Psikiyatri Uzmanı, Psikotik Bozukluklar Ayaktan Tedavi
Birimi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
⁴Yardımcı Doçent Doktor, Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

ÖZET

İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının klinik belirleyicileri ve bilişsel ara fenotipler

Bilişsel işlev bozuklukları iki uçlu bozukluğun klinik düzelleme dönemlerinde dahi hastaları etkilemektedir. Başta sözel öğrenme, sözel bellek ve yürütücü işlev bozuklukları olmak üzere faal bellek, dikkat, dikkati sürdürme ve işlem hızı iki uçlu bozuklukta öne çıkan alt bilişsel alanlardır. Sözel öğrenme ve sözel bellek hastaların yanında birinci derece akrabalarında da en fazla etkilenmiş işlevler olduklarından hastalıkla ilgili bir özellik olabilir, dolayısıyla bilişsel ara fenotip kavramına en uygun aday gibi görünmektedirler. Psikotik hastalık dönemlerinin olup olmaması, geçirilen hastalık dönemi tip ve sayıları, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi bilişsel kayıpların etkilediği belirlenmiş klinik parametrelerdir. İki uçlu bozuklukların erken başlangıçlı formları, tip II bozukluk, yaşlılık ve komorbidite varlığı durumlarında bilişsel işlevlerin nasıl etkilendiği ile ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Ayrıca ilaçların bilişsel işlevleri kalitatif ve kantitatif olarak nasıl etkilendiği ile ilgili yeterli ve tutarlı kanıt bulunmamaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında bilişsel kayıpların görülmesi ve kayıpların ailesel benzerlik göstermesi bilişsel işlevler için kalıtım göstergesi olabilir, bu nedenle araştırmaların desenlenmesinde genetik modellerin dikkate alınması önemli veriler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İki Uçlu Bozukluk, bilişsel işlev bozuklukları, ara fenotip, klinik belirleyiciler

ABSTRACT

Clinic determinants of cognitive dysfunctions and cognitive endophenotypes in bipolar disorder

Cognitive dysfunctions influence patients with bipolar disorder even when they are clinically remitted. Verbal learning, verbal memory and executive functions foremost, working memory, (sustained) attention and processing speed are substantial cognitive domains in bipolar disorder. Dysfunctions in verbal learning and memory might be observed in first degree relatives as well; and thus seem to be best candidates for the cognitive endophenotype concept. Prior psychotic episodes, numbers and types of episodes, age of illness onset and duration of illness are clinical parameters seem to influence cognitive functions. There are relatively limited numbers of researches about cognitive dysfunctions in early onset forms, old age, type II disorder and comorbidity aspects of bipolar disorders. Results from the researches regarding qualitative and quantitative effects of medications on cognition are inconsistent. Cognitive deficits of first degree relatives and familial resemblance of deficits might be indicators of heritability of cognitive functions, therefore taking genetic models into account in designs of researches may provide considerable data.

Key words: Bipolar Disorder, cognitive dysfunctions, endophenotype, clinic determinants

DOI: 10.5350/DAJPN2010230407

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Dr. Murat İlhan Atagün, Bakırköy Prof. Dr.
Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin
Duygudurum Merkezi Ayaktan tedavi Birimi.
34747 Zuhurâtbaşa, Bakırköy, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Faks / Fax: +90-212-660-3222

Elektronik posta adresi / E-mail address:
muratilhanatagun@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Eylül 2010 / September 14, 2010

GİRİŞ

Bilişsel işlev bozuklukları iki uçlu bozukluğun (İUB) her evresinde görülebilmekte (1-3), ancak akut hastalık dönemleri sırasında daha belirgin hale gelmektedirler (2,4-7). Emil Kraepelin hastalık dönemleri arasında düzelmelerin olduğunu ve bilişsel kayıpların klinik

iyileşme ile geri döndüğünü belirtmiştir. Son 20 yılda bilişsel kayıpların klinik düzelleme (ötimi) dönemlerinde de görülebildiklerine ilişkin kanıtlar ortaya çıkmıştır (6,8). Bu bağlamda bilişsel işlev bozukluklarının tek başına duygudurum değişiklikleri ile açıklanabilmesi mümkün olmaktan çıkmıştır. Nitekim ötimik evrede bilişsel işlevlerin değerlendirildiği araştırmaların bir

Tablo 1: Bipolar bozukluğun ötimik evresinde tespit edilmiş bilişsel işlev bozuklukları

Etkilenmiş Bilişsel İşlev	Araştırma
Yürütücü işlevler	Ferrier ve arkadaşları (18), El Badri ve arkadaşları (19)
Sözel bellek	van Gorp ve arkadaşları (20), Altshuler ve arkadaşları (21)
Sözel öğrenme	Zubieta ve arkadaşları (22)
Sürdürülebilir dikkat	Clark ve arkadaşları (8), Wilder-Willis ve arkadaşları (23)
Faal bellek (working memory)	Ferrier ve arkadaşları (18)
Görsel-uzamsal bellek	Rubinsztein ve arkadaşları (24)
Deklaratif bellek	Thompson ve arkadaşları, (25); van Gorp ve arkadaşları, (20)
Problem çözme	Scott ve arkadaşları, (26)
İşlem yapma hızı	Tham ve arkadaşları, (27)

Tablo 2: Bipolar bozuklukta yürütücü işlevlerin incelendiği bazı araştırmalar

Araştırma	Görev	Bulgu
Frangou ve arkadaşları, 2005 (29)	Wisconsin Kart Eşleme Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=44), sağlıklı kontrollerle (n=44) aralarında fark bulunmamıştır.
Martinez-Aran ve arkadaşları, 2004 (6)	Wisconsin Kart Eşleme Testi	Depresif (n=30), manik ve hipomanik (n=44) ve ötimik (n=44) bipolar hastalar, sağlıklı kontrollerle (n=30) göre daha fazla perseveratif hata yapmışlardır.
Altshuler ve arkadaşları, 2004 (21)	Wisconsin Kart Eşleme Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=40), sağlıklı kontrollerle (n=22) göre daha fazla perseveratif hata yapmışlardır.
Zubieta ve arkadaşları, 2001 (22)	Wisconsin Kart Eşleme Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=15), sağlıklı kontrollerle (n=15) göre daha fazla perseveratif hata yapmışlar ve daha az doğru yanıt vermişlerdir.
Clark ve arkadaşları, 2002 (8)	Londra Kulesi Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=30) sağlıklı kontrollerden (n=30) farklı bulunmamıştır.
Rubinsztein ve arkadaşları, 2000 (24)	Londra Kulesi Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=18) sağlıklı kontrollerle (n=18) göre doğru yanıtları daha uzun sürede verebilmişlerdir.
Thompson ve arkadaşları, 2005 (25)	Londra Kulesi Testi	Ötimik bipolar hastalar (n=63), sağlıklı kontrollerden (n=63) daha fazla hamle ve daha uzun sürede tamamlayabilmişlerdir.

meta-analizinde en belirgin bozuklukların yürütücü işlevler ve sözel öğrenme alanlarında olduğu belirtilmiş, bununla birlikte sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarında da bozuklukların olduğu tespit edilmiştir (9). Başka bir meta-analizde ise sözel bellek, dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda orta derecede etki büyüklüğünde bozukluklar tespit edilmiştir (10). Arts ve arkadaşlarının (11) meta-analizinde ise bu bozukluklardan hangilerinin ara fenotip adayları olabilecekleri araştırılmıştır. Hastalarda görülen sözel bellek ve yürütücü işlev bozukluklarının ailelerde daha hafif şiddette olmakla birlikte görülebildiğini bu nedenle en uygun ara fenotip adayları oldukları tespit edilmiş. Mur ve arkadaşlarının (12) 2 yıllık izlem çalışmalarının sonucunda, ötimik iki uçlu hastaların yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi nörobilişsel test performanslarının sağlıklı kontrollerle kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Güncel nörobilim modelleri bilişsel süreçlerin tek

bir beyin bölgesi ile yönetildiğinden ziyade birçok ayrı beyin bölgesine dağılmış nöronal ağlarla sürdürüldüğünü öne sürmektedir (13). Bu ağlarda bölgesel özelleşme, yani bilgi işleme süreçlerinde farklı bölgelerin değişik derecelerde sorumlu olabileceği en fazla gündeme getirilmiş yaklaşımdır (14). Buna göre özel beyin bölgelerinin (15) ve hatta daha ileri giderek özel nöron gruplarının (16,17) özel bir bilişsel süreç ile ilişkili olabilecekleri de gündeme gelmiştir. Güncel araştırmalarda öne çıkan alt bilişsel alanlar; yürütücü işlevler, faal bellek (working memory), sözel öğrenme, sözel bellek, dikkat, vijilans ve işlem hızı başlıkları altında toplanabilir.

İki Uçlu Bozuklukta Öne Çıkan Alt Bilişsel Alanlar

1. Yürütücü İşlevler

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Blok Tasarımı,

Londra Kulesi Testi, Sözel ve Sözel Olmayan Problem Çözme Görevleri, Stroop Testi, İz Sürme Testleri, Sözel Akıcılık ve Şekil Akıcılığı Testleri ve çeşitli kumar görevleri yürütücü işlevlerin test edilmesinde kullanılan testlerden bazılarıdır. Problem çözme ve muhakeme yürütücü işlevlerin ölçüleri gibi değerlendirilmektedirler ve (faktör analizine dayanarak) faal belleğin yürütücü süreçlerinden ayrımlarının yapılmasına yardımcı olabilecekleri ileri sürülmüştür (28). Tablo 2’de iki uçlu hastalarla yapılmış yürütücü işlevlerin araştırıldığı çalışmalar özetlenmiştir (Tablo 2).

Bulgularda tutarlılığın olmaması yürütücü işlevlerin hepsinde değil bir bölümünde bozulmaların olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Wisconsin Kart Eşleme Testi’nde perseveratif hatalar bilişsel esnekliğin azaldığı anlamına gelebilir (6,22,30). Wisconsin Kart Eşleme Testi performansının yüksek risk grubundaki çocuklarda hastalık başlangıcından önce bozulduğu bildirilmiştir (31). Ancak hastalık dönemi sayılarının (22) ve hastalık süresinin (6) de test performansını etkilediği tespit edilmiştir.

2. Faal Bellek

Faal bellek, kısa sensör bir olayın hemen ardından, gerçek olay ile onun zihinsel temsilinin oluşması arasında nöronal cevabın uzatılabilmesi için gerekli, geçici depolama olanakları şeklinde tanımlanabilir. Muhakeme, planlama, dil, soyut düşünce gibi ‘yüksek’ bilişsel süreçlerin alt yapısını oluşturur (32,33). Baddeley (34,35), faal bellek için 3 bileşenli bir organizasyon önermiştir: Merkezi yürütücü bileşen (bellekte tutulan bilgilerin nihai işlem bölgelerine dağıtılmasını sağlar) ve iki köle sistem, ekleme döngüsü ve görsel uzaysal not defteri (sözel ve görsel uzaysal bilginin zihinsel temsillerinin sürdürülebilmesini sağlarlar). Rubinsztein ve arkadaşları (24) CANTAB bilgisayarlı bilişsel test bataryası ile yaptıkları araştırmalarında geometrik şekillerin ve uzaysal yerleşimlerin hatırlanmasında ötimik hastaların kötü performans sergilediklerini bildirmiş. Thompson ve arkadaşları (25) da aynı batarya ile yaptıkları araştırmalarında uzaysal hatırlama belleğinde bozukluklar ve bunun yanında ilişkili öğrenme (epizodik bellek) ile ilgili bozukluklar tespit

etmişler. Görsel uzamsal bellek ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Rubinsztein ve arkadaşları (24) görsel faal bellek bozukluğu ile hastanede geçen aylar arasında ilişki bulduklarını bildirmişlerdir. Thompson ve arkadaşları (25) toplam hastaneye yatış sayıları ile uzaysal faal bellek arasında ilişki tespit etmişler. Benzer biçimde, Frangou ve arkadaşları (29) hastalık süresinde artmasının yürütücü işlevleri de etkilediğini bildirmişlerdir, ancak aksi yönde veriler de bulunmaktadır (36,37).

3. Sözel Öğrenme ve Bellek

İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozuklukları ile ilgili en tutarlı sonuçlar sözel bellek ile ilgili testlerden elde edilen sonuçlardır (4,6,20,21,37-43). Hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalar da sözel bellek testlerinde kötü performans göstermişlerdir (44,45). Yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek performansı ile doğrudan ilişkilidir ve BB’taki öğrenme ve bellek problemleri bununla ilgili gibi olabilir. Bunu test eden Deckersbach ve arkadaşları (41) bozukluğun daha çok semantik kümeleme ile ilgili olabileceği sonucuna varmışlardır. Fakat başka bir araştırmada öğrenme stratejilerindeki sorunun kodlama ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (38). Hastalık dönemindeki iki uçlu hastaların epizodik bellek testlerinde kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir (46,47). Martinez-Arán ve arkadaşları (48) işlevselliğin global değerlendirilmesinde gecikmiş sözel geri çağırmanın psikososyal işlevselliği öngörmede kullanılabilecek en iyi bilişsel ölçü olduğunu öne sürmüşler. Aynı araştırmada sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulmaların kötü işlevsellikle ilişkili bulunduğu belirtilmiştir.

4. Dikkat ve Vijilans

Stroop, Dikotik Dinleme, Sürekli Performans Testi (SPT), SPAN gibi testler dikkat süreçlerini incelemek için kullanılabilecek testler arasındadırlar. İki uçlu hastaların konsantrasyonlarını uzun süre devam ettiremedikleri ve dikkatlerinin kolay dağılabildiği klinik izlemlerde dahi gözlemlenebilir. Manik semptomların şiddetinin Sürekli Performans Testi’ni (SPT) etkilediğini bildiren birçok araştırma bulunmaktadır (49-55). Clark

ve Goodwin (51), araştırmalarında manik hastaların SPT'de hedef uyarıların ayırımında hatalar yaptıklarını ve yanlış alarmların sayılarının artmış olduğunu, ötimik iki uçlu hastaların ise yalnız hedef uyarıların ayırımında hata yaptıklarını bildirmişlerdir. Bu test başka grupların yaptıkları araştırmalarda da kullanılmış ve benzer sonuçlar bildirilmiştir (39,51,56). Hastalık süresi ve şiddetinin dikkat süreçleri ile ters korelasyon gösterdiği sonucuna varan araştırmaların (51,57,58) yanında bu sonuca ulaşamamış araştırmalar da bulunmaktadır (59). Bu karmaşanın nedeni hastaların az da olsa bir bölümünde hastalığın başlamasıyla birlikte ya da daha evvel başlayan dikkat süreçleri ile ilgili bozukluklar olabilir.

5. İşlem hızı

Rakam sembol değişimi, İz Sürme, Stroop gibi testler işlem hızını ölçmek için kullanılabilecek testler arasındadır. İşlem hızı farklı beyin bölgelerinin koordineli çalışmaları sonucu ortaya çıkan bir parametre ise, bilişsel yavaşlama nöronal yeterliliğin değerlendirilebilmesi adına önemli bir ölçüt olmalıdır. Ötimik hastalarda rakam-sembol değişimi (25), İz Sürme A ve B (18,27,60) testlerinde bozukluklar tespit edilmiştir. İki uçlu bozuklukta depresyon (46,61), hipomani ve manide (39,46,61,62) bilişsel yavaşlama tespit edilmiştir. İşlem hızı ile hastalık süresi (6,25) ve hastaneye yatış sayısı (27) arasında korelasyon tespit etmiş araştırmalar bulunmaktadır. Clark ve arkadaşları (8) küçük örneklemli araştırmalarına dayanarak ilaç kullanmayan hastalarında (n = 11) işlem hızlarının düştüğünü, bu nedenle işlem hızındaki azalmanın tedaviye bağlı olmadığını öne sürmüşlerdir.

Klinik Faktörler İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Bilişsel kayıpların işlevselliği sendrom altı klinik bulgulardan daha fazla etkilediğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (6,48). Geçirilmiş hastalık dönemi sayısı (özellikle mani), hastaneye yatış sayısı, psikotik belirti varlığı ve toplam hastalık süresinin bilişsel işlevleri (bellek, dikkat ve soyutlama yetileri gibi) olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (6,22,63). Erken başlangıçlı

BB'larda yapılan bir araştırma değerlendirme ile hastalık başlangıcı arasında uzun yıllar geçmemiş ve çok fazla hastalık dönemi geçirilmemiş olmasına rağmen yetişkinlerde tespit edilmiş bulguların çocukluk çağı iki uçlu bozukluğunda da mevcut olduğunu sonucuna ulaşmıştır (64). Bora ve arkadaşlarının (65) 45 çalışmayı inceledikleri derlemelerinde ise başlangıç yaşı ile sözel bellek bozukluğu ve psikomotor yavaşlama arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Joseph ve arkadaşları (66) çocukluk çağı iki uçlu bozukluklarında bilişsel işlevler ile ilgili araştırmaları derlemişler ve yetişkinlikte başlayan BB'ta olduğu gibi en tutarlı verilerin sözel bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve faal bellek alanlarında olduğunu bildirmişlerdir. Martino ve arkadaşlarının (67) çalışmasında ise hastalık başlangıcından ortalama 28 yıl geçmiş 20 yaşlı ötimik hasta, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, premorbid IQ'su eşleşmiş 20 sağlıklı katılımcı ile karşılaştırılmıştır. Sözel bellek, psikomotor hız ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği alt testlerde anlamlı fark bulunmuş ve sonucun genç nüfustan farklı olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar Young ve arkadaşlarının (68) sonuçları ile uyumludur.

Torrent ve arkadaşları (69) tarafından bilişsel işlev bozukluklarının tip II BB'ta da görülüp görülmediği araştırılmıştır. İki uçlu bozukluk tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte tip II bozuklukta başta sözel öğrenme ve yürütücü işlevler olmak üzere bilişsel işlev bozuklukları olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar bunun iki uçlu II bozukluğunun daha hafif seyirli bir hastalık olduğu anlamına gelmediği notunu da eklemişlerdir.

Geçirilmiş psikotik hastalık dönemlerinin olup olmamasının bilişsel işlevleri (faal bellek) kötü etkilediği Glahn ve arkadaşlarının (36) ötimik ve semptomatik karma hasta gruplarında yaptıkları incelemelerinde saptanmıştır. Görece büyük örneklemli ve tümü ötimik olan hastalardan oluşan gruplarında Bora ve arkadaşları (70) psikotik hastalık dönemi öyküsünün bellek ve bilişsel esneklik bozukluğu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Cinsiyetin BB'ta bilişsel işlevlere etkisinin incelendiği bir araştırmada erkek hastaların kadınlara göre performanslarının daha kötü olduğu tespit edilmiştir (46). Komorbiditenin BB'ta bilişsel işlev bozukluklarına etkisi ile ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır. Van

Gorp ve arkadaşları (71) alkol bağımlılığı olan hastaların sağlıklı kontrollere göre yürütücü işlevlerinde bozukluklar gördüklerini bildirmişlerdir. İki uçlu bozuklukla birlikte görülebilen dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, madde ve alkol kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları gibi komorbid patolojilerin bilişsel işlevlere etkileri de incelenmeyi bekleyen konulardır.

İlaçların Bilişsel İşlevlere Etkileri

Duygudurum dengeleyicilerinin bilişsel performans üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı düşünülmektedir (72). Ancak Wingo ve arkadaşları (73) literatürde bulunan 12 araştırmanın sonuçlarını inceledikleri meta-analizlerinde 276 lityum kullanan ve 263 lityum kullanmayan hastayı karşılaştırılmış, sözel bellek ve sözel öğrenmenin lityum grubunda olumsuz biçimde etkilendiği hesaplanmıştır. Çok yeni bir çalışmada ise 20 lityum kullanan, 20 ilaç kullanmayan ve 20 sağlıklı deneğin bilişsel performansları karşılaştırılmıştır (74). İlaç alıp almadıklarından bağımsız bütün iki uçlu hastaların sözel bellek performansları sağlıklı kontrollerden kötü bulunmuştur. İlaç alan ve almayan grup arasında ise fark bulunmamış ve bu da lityumun bilişsel işlevleri etkilemediği yönünde değerlendirilmiştir. Rybakowski ve arkadaşları (75) lityuma iyi yanıt veren (n=12), kısmen yanıt veren (n=26) ve yanıt vermeyen hastaları (n=12) gruplandırılmış, hastaların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlardır. Lityuma yanıtız hastaların lityuma iyi yanıt veren hastalara göre Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde daha kötü performans gösterdikleri, hasta olmayan birinci derece akrabaların ise sağlıklı kontrollere göre kötü performans gösterdikleri tespit edilmiştir. Wingo ve arkadaşlarının meta-analizinde lityum kullanan hastalar bir gruba alınmış, tedavisinde lityum bulunmayan hastalar da diğer grubu oluşturmuştur. Lityum kullanmayan hastaların tedavisiz olmadıkları fark edilebilir. Şentürk ve arkadaşları (76) monoterapi lityum (n=17) ve monoterapi valproat (n=11) kullanan hastaları sözel bellek ve yürütücü işlevlerini Wechler Bellek Skalası ve Wisconsin Kart Eşleme Testi ile değerlendirerek sağlıklı kontrollerle (n=29) karşılaştırmış, lityum ve depakin gruplarının performanslarının benzer olduğunu ancak her ikisinin

de sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bora ve arkadaşlarının (65) kapsamlı derlemelerinde ise ilaçların psikomotor yavaşlama ile ilgili oldukları bildirilmiştir.

Birinci kuşaklar başta olmak üzere antipsikotiklerin ve benzodiazepinlerin etkileri ile ilgili bilgiler klinik gözlemlere dayalıdır. Kronobiyojinin de öne çıktığı BB'ta ilaç etkilerinin göz önünde bulundurulduğu, karşılaştırmalı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat bunun önünde bazı etik engeller vardır. Balanzá-Martinez ve arkadaşlarının (77) yakın zamanda yayınlanan derlemelerinde bir yol olarak ilaçlara duyarlı hastaların incelenmesinin önemli veriler sağlayabileceği belirtilmiştir.

İlaçların bilişsel bozukluklarla ilişkisini incelemenin zorlukları şu şekilde sıralanabilir: Tedavi dozu ve tipi ile ilgili çok fazla değişkenlik söz konusudur. Polifarmasi BB'ta istisna değil kural gibi olmuştur. İlaçsız ya da tek ilaçla takip edilen daha hafif seyirli hastalardan elde edilen veriler polifarmasi alan ağır seyirli hastaların evrenine uyarlanmamalıdır. Bir diğer metodolojik sorun da tedavilerin nörobilişsel yan etkilerinin üst üste eklenmesi veya kombinasyon tedavilerinde ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan nörotoksitenin bilişsel kayıplara katkıda bulunması ve bunun incelenmesinin bugün için mümkün olmamasıdır. Öte yandan Goldberg ve Chengappa (78) bilişsel işlev bozukluklarının hastalığa ait bir özellik olabileceği gibi iyatrojenik de olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bir Ara Fenotip Adayı: Bilişsel Kayıplar

İkiz, evlat edinme ve aile çalışmalarından edinilen kanıtlar BB'un genetik bileşenlerinin olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar teşkil etmektedirler ve BB'un kalıtlabilirlik riskinin yaklaşık % 80 olduğu gözlenmiştir (79). Ancak karmaşık ve poligenik bir hastalık olması ve tam olmayan penetrans göstermesi nedenleri ile genetik aktarımı hala açıklanabilmiş değildir (80,81).

Ara fenotip anlamına gelen endofenotiplerin hastalığın kendisine kıyasla genetik yatkınlığın daha iyi göstergeleri olduğu düşünülmektedir. Gottesman ve Gould (82) ara fenotip olarak önerilebilecek bulgu ve özellikler için bazı ölçütler tanımlamışlardır. Hastalıkla yakından ilgili olmaları, kalıtlabilir olmaları ve has-

talığın kümelenmediği ailelerde kümelenme göstermesi gerektiği belirtilerek 2 önemli ölçüt eklenmiştir:

I. Klinik durumdan bağımsız olmalı, klinik düzelme halindeki hastalarda da gösterilebilir olmalı;

II. Genel topluma göre hastalıktan etkilenmemiş akrabalarda daha sık görülmeli.

Ara fenotiplerin tespit edilmesi şu açılardan önem taşımaktadır:

i. Genetik bağlantı araştırmalarını kolaylaştırıp hızlanmasını sağlayabilirler;

ii. Hangi bireylerin BB geliştirebileceklerinin tahmin edilmesini sağlayabilirler;

iii. Erken tanı ve müdahale imkânları sağlayabilirler;

iv. Alt tiplerin oluşturulabilmesi amacıyla kullanılabilirler.

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluklarının güçlü birer ara fenotip adayı olduğuna ilişkin ikna edici sayıda araştırma bulunmaktadır (83-85). Ancak BB'ta henüz yeterli düzeyde kanıt yoktur. Bora ve arkadaşlarının (65) yakın zamanda yayımlanmış derlemelerinde ötimik hastalar (45 çalışma ve 1423 hasta) ve birinci derece akrabaların (17 çalışma 443 katılımcı) incelendiği araştırmaların sonuçları ele alınmış. Dikkati sürdürme güclüğü, cevap inhibisyonu, yürütücü işlevler ve sözel bellek bozukluklarının hem hastalarda (orta-büyük etki büyüklüğü ile), hem akrabalarda (küçük-orta etki büyüklüğü ile); işlem hızı, görsel bellek ve sözel akıcılıkta bozulmanın yalnız hastalarda gözlendiğini bildirmişlerdir.

Hastalıktan etkilenmemiş birinci derece yakınlarında bilişsel kayıpların olması, genetik kaynaklı olabilecek muhtemel nörogelişimsel süreçleri düşündürür. İki uçlu probandların birinci derece akrabalarında bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla farklı desenlerle birçok araştırma yapılmış, tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (39,44,86). Bununla birlikte bir meta-analizinde orta derecede etki büyüklüğü olan (Cohen's *db*: 0.5), fakat istatistiksel olarak anlamlı biçimde yürütücü işlevler ve sözel bellekte bozukluklar tespit edilmiştir (11). Balanzá-Martínez ve arkadaşlarının (87) sistematik derlemelerinde sözel öğrenme ve bellek (11 araştırmanın altısında), faal bellek (9 araştırmanın üçünde), psikomotor hız (8 araştırmanın ikisinde) ve dikkat (8 araştırmanın ikisinde) alt bilişsel alanlarında bulgu elde

edildiğini tespit etmiş ve yeterli veri olmadığı sonucuna varılmıştır. Frantom ve arkadaşları (88) testler arasında bilişsel ara fenotiplere en duyarlı olanların rakam sembol ve blok desen testleri olduğunu öne sürmüşlerdir.

Hasta yakınlarında daha sınırlı kayıpların olması hastalarda görülen bilişsel bozuklukların hastalığın kronik seyri, hastalık dönemleri, tedavilerin yan etkileri, psikiyatrik komorbiditeler gibi hastalıkla ilişkili faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (89) ve bu da nörogelişimsel süreçlerin bilişsel bozulmaların etyopatogenezinde rolünün küçük olduğuna işaret etmektedir.

Mevcut literatürde tip I iki uçlu hastaların yakınları ile yapılmış birçok araştırma bulunmaktadır. Tip II iki uçlu hastaların yakınları ile yapılmış araştırmalar daha az sayıdadır ve tip I iki uçlu hastaların yakınları ile karşılaştırıldığında benzer nitelikte, ancak daha hafif şiddette bilişsel işlevlerde bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (44,90,91). Bu tip II iki uçlu hastaların kendilerinde de benzer şekilde tip I'e göre daha hafif şiddette bilişsel bozulmalar bulunması ile benzerlik göstermektedir (69,92).

Ara fenotiplerin tespit edilmesi bilişsel, nörogörütüleme ve genetik gibi araştırma alanlarından elde edilen bilgilerin kombine edilmesi ile mümkün olabilir (93-95). Öğrenme, bellek ve yürütücü işlevlere duyarlı testler test işlevleri açısından benzerlikler gösterirler (93). Sözel öğrenme ve bellek ile faal bellek prefrontal ve medyal temporal bölgelerde işlem görür ve bu bölgeler BB fizyopatolojisi ile yakından ilişkilidir (96,97). Hastalıktan etkilenmemiş akrabalarında da benzer bölgelerinde değişiklikler görülmüş olması (94,95), emosyonel ve bilişsel bozukluklara yatkınlıkları olabileceğini göstermektedir. Yapısal olarak hasta yakınlarının ventral striatum ve anterior singulat kortekslerinde beyaz ve gri cevher hacimlerinde küçülmeler tespit edilmiştir (98). Hastalarda ise ventral prefrontal kortekste saptanan duygudurumdan bağımsız değişikliklerin, süregelen patolojiye duyarlılığın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (99).

Bilişsel bozulmanın ailesel, belki genetik bir kaynağının olabileceği düşünülmektedir (100). Kayıplar farklı derecelerde genetik ve çevresel etkenlerden kaynaklanabilir. Kayıpların ailesel benzerlik göstermesi bilişsel işlevler için kalıtım göstergesi olabilir (101),

bu nedenle araştırmaların desenlenmesinde genetik göz önünde bulundurulmalıdır. Kalıtılabilirlik bilişsel işlevlerin bazılarında gösterilmiş (56,102), fakat BB'ta henüz detaylı olarak incelenmemiştir (103). Bilişsel işlevlerin iki uçlu hastaların olduğu ailelerde genetik aktarım modelleriyle incelenmesi, bilişsel işlevlerin ara fenotip olup olamayacağını test edilmesi açısından önem taşımaktadır.

SONUÇ

İki uçlu bozuklukta yürütücü işlev bozuklukları genellikle fulminan değildir ve farklı işlevler farklı derecelerde etkilenmiştir. Fakat yürütücü işlevlerden hangilerinin ne oranda bozulduğunun saptanması bugün bilinen testlerin geliştirilmesi, büyük örneklemli araştırmalar ve alta yatan nöroanatominin incelenmesi ile ortaya çıkabilir. Prefrontal alanlar ile diğer beyin bölgeleri arasında uzanan yolaklarda bulunan aksaklıklar, hem yürütücü işlev bozukluklarını, hem de disinhibisyon, dürtüsellik ve dikkat yetersizliği gibi affektif bulguları açıklayabilir.

Hastalık dönem özelliklerinin bilişsel etkilenme tip ve derecesine etkileri, etkilenmenin duygudurumla ne kadar açıklanabildiği, hastalığın dönemleri ile sınırlı

olup olmadığı, hastalığın gidişinin bilişsel işlevselliğe etkileri, komorbiditenin etkilenmeye katkısı ve son olarak kullanılan ilaçların bilişsel işlevlere etkileri daha dikkatli incelenmesi gereken ana başlıklar gibi görünmektedir.

Bilişsel kayıpların işlevselliği eşik altı belirtilerden daha fazla etkilediğinin ortaya çıkması ile BB'ta yeni bir belirti alanı ortaya çıkmış bulunmaktadır ve bu durumda bilişsel kayıplar terapötik hedefler arasına girmektedir. Bilişsel güçlendirme stratejileri olarak kolinerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonu etkileyen tedaviler etkili olabilir. Fakat gelişimsel ve yapısal bozukluklar göz önünde bulundurulursa, BB'ta bilişsel kayıpların düzelmesi amacıyla kullanılacak ilaçların etkilerinin sınırlı kalabileceği ön görülebilir.

Eldeki veriler ışığında sözel öğrenme, sözel bellek ve faal bellek ara fenotipik belirteçler olmaya en uygun bilişsel işlevler gibi görünmektedir. Mevcut verilerin yeterli kanıt düzeyine erişebilmeleri için büyük örneklemli olan uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Hasta yakınlarında kayıpların zamansal stabilitesinin değerlendirilmesi, uzunlamasına izlem araştırmalarıyla sağlanabilir. Ayrıca çok fazla incelenmemiş olan dil, sosyal biliş, planlama ve motor beceriler gibi bilişsel alanların da üzerinde durulması gerekir.

KAYNAKLAR

1. [Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. Bipolar Disord 2001; 3:106-150.](#)
2. [Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. J Affect Disord 2002; 72:209-226.](#)
3. [Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. Bipolar Disord 2005; 7:216-235.](#)
4. [Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. Neuropsychology 2002; 16:84-91.](#)
5. [Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. J Affect Disord 2007; 97:109-122.](#)
6. [Martinez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004; 161:262-270.](#)
7. [Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. Br J Psychiatry 2001; 178 \(Suppl.41\):120-127.](#)
8. [Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. Br J Psychiatry 2002; 180:313-319.](#)
9. [Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2006; 93:105-115.](#)
10. [Torres J, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl 2007; 434:17-26.](#)
11. [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.](#)
12. [Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. Acta Psychiatr Scand 2008; 118:373-381.](#)
13. [Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain 1998; 121:1013-1052.](#)

14. O'Reilly RC, Braver TS, Cohen JD. A biologically based computational model of working memory: In Miyake A, Shah P (editors). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. NY, USA: Cambridge University Press, 1999, 375–411.
15. Price CJ, Friston KJ. [Degeneracy and cognitive anatomy](#). *Trends Cogn Sci* 2002; 6:416–421.
16. Miller EK. [The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior](#). *Neuron* 1999; 22:15–17.
17. Miller EK, Cohen JD. [An integrative theory of prefrontal cortex function](#). *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167–202.
18. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. [Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder](#). *Br J Psychiatry* 1999; 175:246–251.
19. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. [Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder](#). *Bipolar Disord* 2001; 3:79–87.
20. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. [Declarative and procedural memory in bipolar disorder](#). *Biol Psychiatry* 1999; 46:525–531.
21. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. [Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects](#). *Biol Psychiatry* 2004; 56:560–569.
22. Zubieta JK, Huguélet P, O'Neil RL, Giordani BJ. [Cognitive function in euthymic bipolar I disorder](#). *Psychiatry Res* 2001; 102:9–20.
23. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. [Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder](#). *Bipolar Disord* 2001; 3:58–62.
24. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. [Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder](#). *Psychol Med* 2000; 30:1025–1036.
25. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. [Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder](#). *Br J Psychiatry* 2005; 186:32–40.
26. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. [Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder](#). *Psychol Med* 2000; 30:467–472.
27. Tham A, Engelbrekton K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. [Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders](#). *J Clin Psychiatry* 1997; 58:26–29.
28. Baddeley A. [The central executive: a concept and some misconceptions](#). *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:523–526.
29. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. [Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder](#). *Biol Psychiatry* 2005; 58:838–839.
30. Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Rothblat LA. [Mediational factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness](#). *Biol Psychiatry* 1987; 22:979–986.
31. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, Gold PW, Radke-Yarrow M. [A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder](#). *Dev Psychopathol* 2004; 16:461–476.
32. Fuster JM. [Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate](#). Cambridge, MA, USA: The Mit Press, 1995.
33. Ericsson KA, Delaney PF. [Long-term working memory as an alternative to capacity models of working memory in everyday skilled performance](#): In Miyake A, Shah P (editors). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. NY, USA: Cambridge University Press, 1999, 257–297.
34. Baddeley A. [Working memory](#). *Science* 1992; 255:556–559.
35. Baddeley A. [The fractionation of working memory](#). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13468–13472.
36. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barret JA, Najt P, Serap Monkul E, Maples N, Velligan DI, Soares JC. [Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis](#). *Bipolar Disord* 2006; 8:117–123.
37. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. [The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder](#). *J Clin Psychiatry* 2003; 64:86–93.
38. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barret J, Najt P, Kaur S, Sanches M, Villareal V, Bowden C, Soares JC. [Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features](#). *J Psychiatr Res* 2005; 40:47–58.
39. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. [A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania](#). *Am J Psychiatry* 2001; 158:1605–1611.
40. 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.
41. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. [Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies](#). *Bipolar Disord* 2004; 6:233–244.
42. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, Lebowitz BK, Strakowski SM. [Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements](#). *Bipolar Disord* 2003; 5:375–380.
43. van Gorp WG, Altshuler 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.
44. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. [Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report](#). *Bipolar Disord* 2004; 6:319–322.
45. Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. [Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach](#). *Psychol Med* 2001; 31:915–922.
46. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. [Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery](#). *Biol Psychiatry* 2000; 48:674–685.
47. Henry GM, Weingartner H, Murphy DL. [Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning and memory](#). *Am J Psychiatry* 1973; 130:966–971.

48. [Martinez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9:103-113.](#)
49. [Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159:975-982.](#)
50. [Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 23:197-204.](#)
51. [Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:61-68.](#)
52. [Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52:251-259.](#)
53. [Neuchterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Miklowitz D, Konishi G. Information-processing anomalies in the early course of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1991; 5:195-196.](#)
54. [Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr., McElroy SL, West SA, Stanton PA. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 44:784-786.](#)
55. [Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE Jr, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:139-141.](#)
56. [Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:171-182.](#)
57. [Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 56:67-73.](#)
58. [Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58:859-864.](#)
59. [Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, Villareal V, Bowden C, Soares JC. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 2005; 379:22-26.](#)
60. [Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:81-89.](#)
61. [Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, Sahakian BJ. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2001; 31:679-693.](#)
62. [Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002; 46 \(Suppl.1\):16-21.](#)
63. [McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry* 1995;167:51-57](#)
64. [Doyle AE, Wilens TE, Kwon A, Seidman LJ, Faraone SV, Fried R, Swezey A, Snyder L, Biederman J. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 540-548.](#)
65. [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.](#)
66. [Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:595-605.](#)
67. [Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 105:291-295.](#)
68. [Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord* 2006; 92:125-131.](#)
69. [Torrent C, Martinez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:254-259.](#)
70. [Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9:468-477.](#)
71. [Van Gorp WG, Altshuler 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.](#)
72. [Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:425-428.](#)
73. [Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1588-1597.](#)
74. [López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, Gallo A, Cortez V, Palacio C, Torrent C, Martinez-Arán A, Vieta E. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2010 \(in press\)](#)
75. [Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:791-795.](#)
76. [Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007; 9 \(Suppl.1\):136-144.](#)
77. [Balanzá-Martinez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010; 626:87-96.](#)
78. [Goldberg JF, Chengappa KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11 \(Suppl.2\):123-137.](#)

79. [Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:162-168.](#)
80. [Lenox H, Gould TD, Manji HF. Endophenotypes in bipolar disorder. Am J Med Genet 2002; 114:391-406.](#)
81. [MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. Mol Psychiatry 2005; 10:811-826.](#)
82. [Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 2003; 160:636-645.](#)
83. [Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, Kanes S, Blangero J, Gur RC. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational study of schizophrenia. Am J Psychiatry 2007; 164:813-819.](#)
84. [Pantelis C, Yücel M, Bora E, Fornito A, Testa R, Brewer WJ, Velakoulis, Wood SJ. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for moving target. Neuropsychol Rev 2009; 19:385-398.](#)
85. [Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. Schizophr Bull 2006; 32:179-194.](#)
86. [McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Br J Psychiatry 2005; 186:378-385.](#)
87. [Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes \(endophenocognities\) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2008; 32:1426-1438.](#)
88. [Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. Bipolar Disord 2008; 10:387-399.](#)
89. [Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. Neurosci Biobehav Rev 2008; 32:675-692.](#)
90. [Sobczak S, Honig A, van Duinen MA, Maes M, Riedel WJ. Mood, prolactin and cortisol responses following intravenous L-tryptophan challenge: evidence for serotonergic vulnerability in first-degree relatives of bipolar patients. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5:249-254.](#)
91. [Sobczak S, Honig A, Nicolson NA, Riedel WJ. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. Neuropsychopharmacology 2002; 27:834-842.](#)
92. [Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opijordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. Bipolar Disord 2008; 10:245-255.](#)
93. [Tabarés-Seisdedos R, Escámez T, Martínez-Giménez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, Rubio C, Vieta E, Gejjió-Barrientos E, Martínez-Arán A, Reiner O, Martínez S. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. Neuroscience 2006; 139:1289-1300.](#)
94. [Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. Biol Psychiatry 2006; 60:93-105.](#)
95. [Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. Schizophr Bull 2007; 33:893-904.](#)
96. [Duff K, Schoenberg MR, Scott JG, Adams RL. The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. Arch Clin Neuropsychol 2005; 20:111-122.](#)
97. [Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry 2005; 10:105-116.](#)
98. [McDonald C, Bullmore E, Sham P, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. Arch Gen Psychiatry 2004; 61:974-984.](#)
99. [Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:601-609.](#)
100. [Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. Am J Med Genet 2001; 105:11-15.](#)
101. [Szöke A, Schürhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Méary A, Etain B, Bellivier F, Leboyer M. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. Psychiatry Res 2006; 144:131-138.](#)
102. [Kuntsi J, Rogers H, Swinard G, Börger N, van der Meere J, Rijdsdijk F, Asherson P. Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation. Psychol Med 2006; 36:1613-1624.](#)
103. [Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Soronen P, Palo OM, Paunio T, Haukka J, Partonen T, Lonnqvist J. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144B:802-808.](#)