

Bilişsel Bozukluk Açısından Şizofreni ve Bipolar Bozukluk; Benzerlikler ve Farklar, Sistemik Gözden Geçirme

Schizophrenia and Bipolar Disorder In Terms of Cognitive Impairments; Similarities and Differences - A Systematic Review

Sibel ÇAKIR, Alp ÜÇÜK*

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Duygudurum Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Son yıllarda şizofreni (ŞZ)'de olduğu kadar, bipolar bozukluk(BB)'ta da bilişsel bozukluklarla ilgili bilgi düzeyi artmaktadır. Her iki tanı grubunda aralarında bilişsel bozukluğun da olduğu olası ortak endofenotipler belirlenmesi, kategorik sınıflamanın yetersizliği tartışmalarını arttırmıştır. Bu gözden geçirme yazısında son 10 yılda erişkin ŞZ ve BB hastalarında bilişsel bozukluk düzeylerini karşılaştıran çalışmalar sistemik biçimde incelenmiştir. Toplam 49 çalışmanın ölçütlerine uyduğu saptanmış, bunların 42'si orijinal karşılaştırmalı çalışma, 2'si meta-analiz, 3'ü gözden geçirme, 2'si ise eleştiri/öneri yazısı olarak sınıflanmıştır. Araştırma sonuçları ŞZ ve BB hastalarındaki bilişsel bozulmanın nitelik olarak benzediğini, şiddet ve yaygınlık açısından ŞZ hastalarında daha belirgin ve farkın en çok IQ ve sözel öğrenme alanında olduğunu göstermektedir. Fakat bu farklılık her iki grubun ayırıcı tanısını yapacak özgüllük düzeyine erişmemektedir. Yöntem ve örneklem seçimlerinin farklı olması, sonuçların yorumlanmasını güçleştirmekle birlikte, ŞZ ve BB hasta grupları içinde bilişsel bozukluktan farklı etkilenen alt grupların varlığı dikkat çekmektedir. ŞZ için negatif belirtiler ya da defisit sendromlu, BB için psikotik belirtilerli hastalarda bilişsel bozulma daha belirgindir. Bilişsel bozulma gösteren hastalanmamış aile bireylerinin ŞZ'de net, BB'ta ise olası varlığı, bilişsel bozulmanın bir yönü ile genetik geçişi ile ilişkilidir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 150-7*)

Anahtar kelimeler: Şizofreni, bipolar bozukluk, nöropsikoloji, nörobiliş, bilişsel bozukluk

ABSTRACT

There is growing evidence about cognitive impairments in bipolar disorder (BB) as well as schizophrenia (SZ) in the last years. The identification of probable shared endophenotypes, as cognitive impairment, in these two diagnoses increased the discussions that emphasize the inadequacy of categorical classification. The studies published in the last ten years that investigated the level of cognitive impairments in adult patients with SZ and BB was reviewed systematically. Forty-nine studies met the inclusion criteria and were classified as follows: original comparative research (42), meta-analysis (2), review (3), and comment/discussion (2). The results of studies that implied the cognitive impairment in SZ and BB were qualitatively similar, but more severe and common in patients with SZ, and differed most significantly in IQ and verbal learning. These differences are not specific enough to make differential diagnosis. Despite the difficulties caused by the variety of methods and selection of patient population in interpreting the results, the existence of different subgroups of patients with different level of cognitive impairment in both diagnoses draws the attention. The cognitive impairment is more significant with negative symptoms or deficit syndrome in SZ patients and psychotic symptoms in BB patients. The clear existence of unaffected first degree relatives with cognitive impairment in SZ and probable in BB shows the genetic liability of cognitive impairment. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 150-7*)

Key words: Schizophrenia, bipolar disorder, neuropsychology, neurocognition, cognitive impairment

Giriş

Krapelin yaklaşık 120 yıl önce şizofreni (ŞZ) ve bipolar bozukluk (BB) tanımlarını klinik tablo ve izleme dayanarak nitelik olarak farklı hastalıklar şeklinde ayırmıştır (1). Günümüzde DSM ve ICD sınıflama sistemlerinin de temel aldığı bu kategorik yaklaşımın geçerliliği tartışılmaktadır. Çünkü her iki tanıda psikotik belirtiler görülebilmektedir ve bu benzerlik ayırıcı tanıyı özelli-

le hastalığın ilk aşamalarında zorlaştırmakta, karşılıklı yanlış tanı konmasına neden olabilmektedir (2-5). Bu kategorik ayrıma alternatif olarak ileri sürülen boyutsal yaklaşım ise ŞZ ve BB'un psikoz boyutu etrafında süreklilik gösteren, çok farklılık taşıyan patolojiler olduğunu ileri sürer (6,7). Boyutsal yaklaşım modeli her iki tanı grubunda bazı ortak görüntüleme, genetik, moleküler bulguları ve farmakolojik tedavi benzerlikleri ile desteklenmektedir ve buna uygun endofenotip arayışı hız kazanmıştır.

Hem hastalık sınırlarını daha net ve nicelik olarak tanımlamak, hem de kategorik sınıflamaya alternatif oluşturmak ya da tamamlamak açısından endofenotipler, tanısız sınıflamadaki eksikliği tamamlayabilecek biyolojik parametreler olabilir. Bu açıdan nörobilişsel işlevlerin ŞZ ve BB'ta uygun bir endofenotip olabileceği görüşü giderek önem kazanmaktadır.

ŞZ'de bilişsel bozukluklar net olarak ortaya konmuş hatta DSM-V'te tanı ölçütü olarak yer alması önerilmiştir (8,9). Sağlıklı kontrollere göre ilk epizod ŞZ hastalarında 1.5 standart sapma (SD), diğer ŞZ hastalarında 3 SD'a kadar çıkan belirgin bir etki büyüklüğüne (EB) sahip yaygın bilişsel bozukluk saptanmıştır (10,11). Belirgin bilişsel bozukluğun ŞZ hastaları arasında görülme oranı %80 civarındadır (8). En çok bellek, öğrenme, yürütücü ve motor işlevler etkilenmiş, bunlarla ilgili de sembol kodlama, Stroop testi, sözel öğrenme ve kategori akıcılığı testlerinde bozulmalar vardır. İlk epizodta hatta hastalık öncesi dönemde bile var olan bilişsel bozulmanın, sonraki kronik hastalık sürecinde kısmen sabit seyrettiği bilinmektedir (12). ŞZ'deki bilişsel bozulma negatif semptomlarla orta derecede ilişkili, pozitif semptomlarla ilişkisiz saptanmıştır (13). Bilişsel bozukluk ŞZ'de klinik gidışı ve sosyal işlevselliği diğer belirtilerden daha çok etkiler ve uzun süreli izlemde en iyi öngörücüdür (13,14).

Buna karşılık BB tip I ve tip II'de ŞZ'dekine benzer bilişsel bozukluk saptanmış, bunların karakteri, şiddeti ve işlevsellik üzerine etkisi gibi detaylar son 10 yılda çalışılmıştır. İlk çalışmalar, BB'ta özellikle hastalık öncesinde ve hastalık dönemleri arasında yaygın bir bilişsel bozulma olmadığına işaret etmekteydi (15). Sonraki çalışmalar ise prodromal dönem ve remisyon döneminde de dikkat, bellek ve yürütücü işlev alanlarında kalıcı bozulmalar olduğunu saptadı (16-19). Özellikle sözel bellek ve uzamış dikkat bozukluğunun BB'ta süreklilik gösterdiği düşünülmüştür (20-22). BB'taki bilişsel bozukluklar, dikkate bağlı süreçler, yürütücü işlevler ve sözel bellek çevresinde ortaya çıkar (23). Görsel mekansal bellek, sözel akıcılık ve kelime hazinesi korunmuş olup, ŞZ hastalarından daha hafif şiddette, daha az süreklilik ya da kalıcılık gösterir (24,25). Görsel bellek, çalışma belleği, risk alma davranışı ötimi sırasında sorunsuz görünürken, seçici dikkat, dikkati değiştirme, sözel planlama, sözel bellek, işlem hızı, inhibisyon yanıtı, kontrol ve stratejik düşünme gibi yürütücü işlevlerde bozulma o sıradaki duygudurumdan bağımsız süreklilik gösterme eğilimindedir (26). BB'ta psikotik belirtilerin bilişsel işlevlere etkisi önemli olmasına karşın, bu konuda az sayıda araştırma (27-33) yapılmıştır. Psikotik belirtilerin olduğu ve olmadığı hasta grubu arasında belirgin bilişsel fark saptamayan bir çalışmaya karşın (33), psikotik belirtileri olan hastalarda daha fazla yürütücü işlev, çalışma belleği ve sözel bellekte bozukluğu saptayan çalışmalar vardır (30, 34,35). Ötimik BB hastalarında uzamış dikkat ve psikomotor hızda bozulma psikotik belirtilerden bağımsız görünmektedir (36). Bilişsel esneklik sorunu ve çalışma belleği bozulmaları sadece psikotik belirtileri olan BB hastalarında görülmesine karşın (30,37) psikotik belirtilerin orta derecedeki etki büyüklüğü BB'taki bilişsel bozulmayı tam açıklamaya yetmez (35). Duygudurumla uyumlu ve uyumlu olmayan psikotik belirtilerin de bilişsel bozulma üzerine farklı etkileri olabilir fakat bu konu yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkmadığı aile bireylerinde bilişsel esneklik, dikkati kaydırabilme, yürütücü işlevler ve deklaratif bellekte bozukluk saptanmıştır (38). Duygudurum bozukluğu olan hastalarda depresif belirtiler,

anksiyete ve diğer psikotik yaşantılar, dikkat, bilgi işleme gibi temel bilişsel alanları etkileyip, yanlış yorumlanarak bir bilişsel bozukluk gibi algılanabilir ya da var olan bilişsel bozulmanın daha şiddetli yaşanmasına neden olabilir (39,40). Özetle BB'ta yaygın olmayan ama seçici bir yürütücü işlev bozukluğu olduğu, bilişsel bozukluğun önemli bir kısmının ise hastalık belirtilerinin ve ilaçların etkisi ile geliştiği düşünülebilir.

Yukarıda ayrı ayrı özetlenen ŞZ ve BB hastalarında bilişsel işlevlerin karşılaştırılması şu açılarından önemlidir; a) Boyutsal yaklaşımın öne sürdüğü psikoz boyutunun, her iki hastalık grubunda bilişsel profile etkisi bu modelin geçerliliğini test eder. b) Her iki tanı grubuna özgül bilişsel bozukluk profili saptanabilirse ŞZ ve BB'ta erken dönemde ayırıcı tanı güçlüğü giderebilir, yanlış tanı koyma oranı azalabilir. c) Doğru tanının konması ve bilişsel bozukluğun daha erken saptanması tedavi stratejilerinin başarısını ve hastaların işlevselliğini artırır. Bu nedenle endofenotip adayları olan nörobilişsel alanların tanısız özgüllüğünün olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Bu gözden geçirme yazısında ŞZ ve BB hastalarında aynı bilişsel test ve araçlar kullanılarak nörobilişsel profilleri karşılaştıran araştırmalar ve bulguları incelenmesi amaçlanmıştır. Bilişsel bozulmanın her iki tanı grubunda nitelik ve nicelik yönünden dağılımı, klinik pratiğe yansımaları ve gelecekteki olası katkıları bulgular ışığında tartışılmıştır.

Yöntem

2000 Ocak ayından itibaren, 2010 Ocak ayına kadarki on yıllık literatür, "şizofreni, bipolar bozukluk, nöropsikoloji, bilişsel bozukluk, dikkat, bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler" anahtar kelimeleri ve İngilizce karşılıkları kullanılarak, Pubmed, Psycinfo, Ulakbim, Türk Psikiyatri Dizini veri tabanlarında, ŞZ ve BB hastalarında bilişsel profili karşılaştıran araştırmalar tarandı. Adolesan ya da erişkin yaş grubu hastaları içleyen, klinik tanının DSM ya da ICD gibi standart tanı sistemleri ile konduğu araştırmalar saptandı. İşleme ölçütlerine uyan 42 araştırma (Tablo 1), 3 gözden geçirme, 2 meta-analiz (Tablo 2), 2 tartışma ve görüş yazısı (9,41) olmak üzere toplam 49 bilimsel yayın sistematik biçimde değerlendirildi.

Bulgular

Her iki tanı grubunda bilişsel bozukluğun benzer olduğunu öne süren yayınlar (16,42,43) olduğu gibi, bazı alt alanlarda kısıtlı bir benzerliğe karşın genelde farklılığı vurgulayan araştırmalar (44-46) saptanmıştır. Sonuçların farklı olmasında örneklem seçimi, vaka sayısının yetersiz olması, çalışılan hasta grubunun heterojen olması, özellikle BB tanılı hastaların bazı çalışmalarda ötimik olup, bazılarında olmaması, bilişsel bataryanın kısıtlı alanları araştırması ve ölçüm araçlarının standardize olmaması gibi yöntem farklılıkları etkili olmuştur.

Tablo 1'de 42 karşılaştırma çalışmasının ana verileri en yakın tarihten araştırmadan başlayarak özetlenmiştir. Son yıllarda nöropsikolojik bataryanın genişlediği, bilişsel alt alanların detaylandırılmaya çalışıldığı ve bu alanların birbiri ile ilişkisinin de incelendiği görülmektedir. Bu yaklaşım her iki hasta grubunda bilişsel farklılıkların ortaya çıkmasına yardımcı olduğu gibi, birbirleri ile etkileşen bilişsel alanlardaki değişkenlerin kontrol

Tablo 1. ŞZ ve BB tanılı hastalarda bilişsel işlevleri karşılaştıran araştırmalar

Araştırma	Çalışma grubu	Yöntem / değerlendirilen bilişsel parametreler	Sonuç
Hill ve ark. 2009 (55)	30 ŞZ, 22 BB-p, 21 psikotik depresyon, 41 SK	Nöropsikolojik batarya, hasta gruplarında 6 haftalık tedavinin, hastaların kognitif profiline etkisi. Dikkat, çalışma belleği, sözel bellek, yüz belleği, işlem hızı, muhakeme ve esneklik	ŞZ hastalarında tüm alanlarda belirgin bozukluk var. İki afektif bozukluk grubu ise, ŞZ ve SK arasında orta düzeyde performansa sahip. 6 haftalık tedavi sonrası hasta gruplarında belirgin değişiklik yok. Her iki hasta grubunda klinik düzelmeden sonra bilişsel değişiklik düzeyi benzer.
Barrett ve ark. 2009 (56)	32 BB, 46 ŞÇ ve 67 SK	Bellek, yürütücü işlevler, dil, kallozal işlevler	BB ve ŞZ grubu en çok bellek, yürütücü işlevler, dilde bozulma gösteriyor. BB grubu cevap inhibisyonu, sözel akıcılık, ve kallozal işlevlerde daha iyi. Özel bilişsel bozulma psikotik hastalarda özellikle belirgin ve endofenotipik belirteç olabilir. Genel bilişsel bozulma derecesi ya da seçici bozukluk tanıları anlamada yararlı olabilir
Reichenberg ve ark. 2009 (57)	94 ŞZ, 15 ŞAB, 78 BB, 48 MDB ilk başvuru hastaları	İlk başvurudan itibaren 2 yıl sonra, 8 bilişsel alan değerlendirilmiştir	Bellek, yürütücü işlevler ve dikkat, işlem hızı bütün tanı gruplarında bozuk. ŞZ grubu tüm testlerde diğer gruplara göre niceliksel olarak farklı ve ŞZ grubu içinde bilişsel eksikliği olmayan hasta oranı daha az.
Simonsen ve ark. 2009 (58)	102 ŞZ, 27 ŞAB, 75 BB-p, 61BB, 280 SK	Sözel öğrenme ve bellek, İşlem hızı, Çalışma belleği, Sözel akıcılık, inhibisyon	Psikoz öyküsü olan 3 grup, testlerde daha kötü performans gösteriyor. Psikoz öyküsü olmayan BB sadece işlem hızında kötü performans gösteriyor. Psikoz öyküsü, tanısız farklılıktan daha çok belirleyici ve boyutsal yaklaşımı destekleyen bulgular var
Sanchez-Morla ve ark. 2009 (43)	73 ötimik BB, 89 ŞZ, 67 SK	Yürütücü işlevler, uzamış dikkat, sözel ve görsel bellek	BB hastaları, sözel ve görsek bellek, yürütücü işlevler ve uzamış dikkat alanlarında sağlıklı kontrollere göre geride. Sözel bellek bozukluğu, gidiş ve yaşam kalitesi, psikososyal işlevsellikle ilişkilidir. İZ sürme B, geriye sayı menzili, ve KSÖT de ise BB hastaları ŞZ grubundan daha iyi, diğer testlerde benzer. Ötimik BB yoğun bilişsel bozukluğa sahip ve ŞZ hastaları ile nitelik olarak benzer
McKirdy 2009 (59)	30 ŞZ, 47 BB, 44 SK	Set değiştirme, Ters Döndürme Tipi Öğrenme (reversal learning)	Kontrol grubuna göre her iki hasta grubu daha belirgin bozukluk gösteriyor, iki hasta grubunda ventral prefrontal kortekste ilişkili bu işlev farklı değil
Yen ve ark. 2009 (60)	96 ŞZ, 96 BB	Yürütücü işlevler ve psikososyal uyum ilişkisi, içgörü	Her iki grupta da yürütücü işlevler psikososyal uyum üzerine etkili. İçgörünün bu ilişki için her iki grupta da düzeltici etkisi yok, fakat ŞZ de aracı etkisi var.
Szoke 2008 (32)	48 ŞZ, 26 ŞAB, 52 BB-p, 40 BB, 48 SK	WKET ve İZ sürme ile yürütücü işlevler	WKET'nde perseveratif hatalar sırasıyla ŞZ, ŞAB, BB-P ve BB gruplarında. İZ sürmede ise ŞZ ve ŞAB hastaları, BB-P, BB hastaları ile benzer sonuca sahipti.
Pradhan ve ark. 2008 (61)	48 ötimik BB, 32 remisyonunda ŞZ, 23 SK	Yürütücü işlevler, bellek, IQ, algı-motor işlevleri	Her iki hasta grubu kontrol grubuna göre belirgin bozuk. ŞZ hastaları BB hastalarından daha kötü fakat fark anlamlı değil.
Brown ve ark. 2007 (62)	43 ŞZ, 81 BB, 82 SK	Çalışma belleği	Çalışma belleği SZ hastalarında bozuk, BB hastalarında kontrol grubuna benzer
Czobor ve ark. 2007 (46)	155 BB, 250 ŞZ	Dikkat, çalışma belleği, öğrenme, sözel bilgi, sözel olmayan işlevler, düşünsel akıcılık	ŞZ hastalarında saptanan 6 faktör, BB hastalarında da bozuk fakat dikkat ve sözel olmayan işlevlerde ŞZ hastaları daha kötü performans sergiliyor
Palmer 2007 (63)	31ŞZ, 31 BB, 28 SK	Karar verme kapasitesi (McArthur beceri değerlendirme aracı) ve standardize bilişsel test	BB hastalarında anlama SK grubuna göre daha kötü, karar verme kapasiteleri ŞZ grubundan farksız
Schretlen ve ark. 2007 (42)	106 ŞZ, 66 BB, 316 SK	6 alt alandan oluşan nöropsikolojik batarya	ŞZ grubu tüm alanlarda (EB 0.97), BB grubu çoğu alanda (EB 0.59) SK grubuna göre kötü performans gösterdi. İki hasta grubu nitelik açıdan benzer
Depp ve ark. 2007 (64)	67 BB, 150 ŞZ, 85 SK. Yaş aralığı 45-85	Nörobilişsel batarya	BB hastaları tüm testlerde ŞZ hastalarından kötü. Testlerin yarısında ŞZ hastalarına benzer, kalanında daha iyi
Trivedi ve ark. 2007 (65)	15 ŞZ, 15 BB-I, 15 SK	WKET, Sürekli Performans Testi, Uzaysal Çalışma belleği testi	ŞZ hastaları bütün testlerde SK ve BB-I hastalarından daha kötü. BB-I hastaları yürütücü işlevlerde SK grubuna göre belirgin kötü. Eğilim olarak benzese de niceliksel farklılık iki tanı grubunu ayırabilir
Glahn ve ark. 2006a (27)	40 ŞZ, 40 BB, 40 SK	Sözel olmayan bellek işlevleri	BB hastaları yeni bilgiyi yakalama ve organizasyonel bozukluk problemi gösterir. ŞZ grubu her iki gruptan daha kötü. ŞZ ve BB grubunda bellek bozukluğu mekanizması kısmen örtüşür
Glahn ve ark. 2006b (28)	15 ŞZ, 15 ŞAB, 11 BB-p, 15BB, 32 SK	Çalışma belleği	Geriye sayı menzili gruplar arası benzer. Tanıdan bağımsız psikoz öyküsü olanlarda uzaysal gecikmiş cevapta bozulma var
Schretlen 2006 (66)	106 ŞZ, 66 BB, 316 SK	19 ölçüt içeren geniş nöropsikolojik batarya	BB hastalar çoğu, ŞZ hastaları tüm bataryada SK grubuna göre kötü performans gösterdi. BB hastalar ŞZ hastalarına benzer ama daha hafif bilişsel bozulma profili her iki tanı grubunun benzer fenotipik özelliğe sahip olduğunu gösterdi
Szöke ve ark. 2006 (45)	66 ŞZ, 94 BB, 158 SK	COMT ve NET genlerinin WKET ve İZ sürme testleri ile yürütücü işlevlerle ilişkisi	COMT ve NET polimorfizmi her iki hasta grubunda yürütücü işlevlerle ilişkisiz
Burdick ve ark. 2006 (67)	16 ŞZ, 16 BB ve SK grubu	5 yıl arayla tekrarlanan testlerle Nörobilişsel yapının sürekliliği araştırılmış	ŞZ hastaları 8 bilişsel alandan yalnızca yürütücü işlevlerde bozulma göstermiş, BB grubu dikkat dışındaki alanlarda stabil kalırken diğer alanlarda değişiklik göstermiş

Laes ve Sponheim, 2006 (68)	39 ŞZ, 27 BB, 38 SK	Bilişsel parametreler ve toplumsal işlevsellik ilişkisi araştırılmış	Sözel bellek gibi alanlar her üç grupta sosyal işlevsellikle ilişkili. Hastalarda genel bilişsel düzey de sosyal işlevsellikle ilişkili. SC de kötü sözel bellek , BD da ise bozuk planlama ve problem çözme sosyal işlevselliği bozuyor.
Badcock ve ark. 2005 (69)	24 ŞZ, 14 BB-I (mani döneminde), 33 SK	CANTAB bataryasının uzaysal çalışma belleği, uzaysal menzil, uzaysal planlama gibi alt alanları	Her iki hasta grubunda uzaysal menzili SK grubuna göre kötü ama sadece ŞZ grubunun araştırma hatalarında (bilginin hem sürmesi hem değişimi için gerekli) eksikliği belirgin. Fronto-striatal döngü bozukluğu sadece ŞZ grubunda var
Bozikas ve ark. 2005 (70)	29 ŞZ, 19 BB-I, 30 SK	Penn sürekli performans testi (uzamış dikkat)	ŞZ hastaları diğer gruplardan belirgin eksik. BB ise SK grubundan farklı değil
Kravirtti ve ark. 2005 (71)	2 grup ŞZ; 15 dezorganizasyon belirgin, 15 psikomotor problem, 2 grup BB- I; 15 mani, 15 depresyon ön planda hasta, 30 SK	Yürütücü işlevler (sözel akıcılık, Stroop testi), cevap inhibisyonu (cümle tamamlama testi), Stratejik düşünme ve bilgi kullanma, WAIS-R	Tanı grupları arasında fark yok, aynı tanı grubunda belirtilere göre fark var; dezorganize ŞZ hastaları sözel akıcılıkta daha başarılı
Pirkola ve ark. 2005 (72)	46 ŞZ, 22 BB ve 32 ile 16 etkilenmemiş ikizleri ve 100 SK ikiz	Wechsler Bellek Testi (Görse Bellek menzili için uyarlanmış), Sayı menzili alt testleri	ŞZ hastaları ve ikizleri, SK e göre mekansal çalışma belleğini belirgin bozuk yapmış. Sözel çalışma belleğinde sadece ŞZ hastalarında bozulma var. BD hastaları ve ikizlerinde sorun yok
Altshuler ve ark. 2004 (44)	40 ötimi BB, 20 stabil ŞZ, 22 SK	Standardize nöropsikolojik batarya	ŞZ hastaları yaygın olarak tüm alanlarda SK grundan kötü (EB 0.9). BB grubu sadece yürütücü işlevler ve sözel bellekte SK grubundan kötü (EB 0.8-0.9). BB grubu içinde yürütücü işlevleri bozuk olmayan bir grup var. Görsel yapısal yetenek, prosedürel öğrenme ve dil konusunda BB, SK ile farksız
Dickerson ve ark. 2004 (73)	229 SC, 117 BD, 100 SK	RBANS (anlık sözel bellek, görsel mekansal, yapısal beceri, dikkat, dil, gecikmiş bellek)	Üç grup toplam puanda farklı. ŞZ hastaları en düşük puanı almış. ŞZ ve BB hastaları belirgin bilişsel bozulmaya sahip fakat ŞZ grubunda bozulma daha şiddetli
Fitzgerald ve ark. 2004 (74)	83 ilk epizod psikoz hastası (ŞZ, Afektif bozukluk, Madde kullanımına bağlı psikoz) ve 31 SK	10 bilişsel alanda geniş nöropsikolojik batarya	ŞZ grubu sözel öğrenme ve bellekte afektif bozukluğa göre kötü performansa sahip. SK grubuna göre çoğu alanda genel bilişsel bozukluk var. Sözel öğrenme, bellek ve güncel entelektüel işlevlerde bozulma ŞZ için tipik, hızlanmış işlemlerde bozulma afektif bozukluk için tipik
Tam ve Liu . 2004 (53)	İlaçsız 30 pozitif semptomlu ŞZ, 22 negatif semptomlu ŞZ, 27BB, 28 SK	Bilgisayarlı nörobilişsel batarya (COGLAB)	%73.5 oranda - ŞZ ve BB hastası, nörobilişsel testle ayrılabilir. Kart eşleme, sürekli dikkat ve geriye doğru maskeleme en ayırt edici testler. İlaç etkisi nörobilişsel sonucu etkilemiyor
Zalla ve ark. 2004 (75)	37 Ötimik BB, 25 ŞZ ve her iki grubun etkilenmemiş aile bireyleri (33, 22)	Sözel akıcılık testi, Stroop Testi, WKET, İz sürme Testi	Her iki hasta grubu ve yakınları Stroop testinde belirgin yavaşlama göstermişler. ŞZ grubu tüm testlerde kötü performans göstermiş. BB hastaları ve her iki grup aile bireyleri diğer testlerde bozulma göstermemiş
Seidman ve ark. 2003 (76)	79 kronik ŞZ, 14 BB, 84 SK	Rey Osterrieth Karmaşık Şekil ile organizasyon becerileri, görsel bellek, yürütücü işlevler	ŞZ hastaları belirgin bozuk. Hastalık süresi görsel bellekle ilişkili. BB hastaları, ŞZ ve SK grubu arasında
Tabares-Seisdedos ve ark. 2003 (17)	30 ŞZ, 24 BB, aile öyküleri pozitif ve negatif olarak ayrılmış	Soyutlama ve esneklik, sözel akıcılık, sözel bellek, motor aktivite ve görsel motor işleme, dikkat	Aile öyküsü pozitif olanlar tanıdan bağımsız olarak görsel motor işlem ve dikkatte daha kötü. Basamak sembol testi aile öyküsü pozitifliği için yordayıcı
Liu ve ark. 2002 (77)	41 ŞZ, 22 MD psikotik özelliği olmayan, 22 BB (psikotik özelliği olmayan), 46 BB-p	Standardize sürekli Performans Testi	MD hastaları dışındaki tüm hastalarda sürekli dikkat bozuk, en belirgin ŞZ hastalarında. Remisyonla BB grubunda test zaman içinde düzelirken, ŞZ hastalarında değişmiyor
Martinez-Aran ve ark. 2002 (16)	49 ötimik BB, 49 rezidüel ŞZ	Yürütücü işlevler	Her iki grupta da yürütücü işlevler bozulmuş, fakat ŞZ grubunda anlamlı olarak belirgin. İşlevsel gidış ŞZ grubunda yürütücü işlevlerle ilişkili iken BB grubunda genel semptomatoloji ile ilişkili
Seidman ve ark. 2002 (20)	87 ŞZ, 15 BB, 94 SK	Sözel ve görsel mekansal beceriler, soyutlama, yürütücü işlevler, motor beceriler, sözel deklaratif bellek, motor hız, algısal motor hız, mental kontrol, uzamış dikkat-uyarılma	ŞZ hastaları 8 alanın 7 sinde ve IQ da SK grubuna göre kötü performansa sahip. Ayrıca BB grubuna göre de, soyutlama, algısal motor hız ve vijilansa kötü performansa sahipler. BB hastaları ise deklaratif, sözel bellekte kötü performans gösteriyor
Dickerson ve ark. 2001 (78)	74 ŞZ, 26 BB-I,	Bilişsel ve sosyal işlevsellik parametreleri karşılaştırılmış	41 ölçütün 36'sı farklı değil
Fleck ve ark. 2001 (79)	20 ŞZ, 20 BB-p, 20 SK	Sürekli performans Testi, Psikomotor işlem hızı, IQ	Gruplar arasında yalnızca psikomotor işlem hızı farklı
Gilvarry ve ark. 2001a (37)	45 ŞZ, 72 birinci derece yakını, 30 afektif psikoz, 53 birinci derece yakını	Thurstone Sözel akıcılık Testi	ŞZ hastaları afektif psikozlardan ve kendi yakınlarından daha kötü performans gösterdi, IQ'ya göre düzeltildiğinde fark ortadan kalktı. Obstetrik komplikasyonun sözel akıcılığa etkisi olabilir
Gilvarry ve ark. 2001b (80)	Toplum çalışması, 707 kronik ŞZ ve Afektif psikoz hastası	IQ, İz sürme Testi	SC hastalarında IQ daha düşük, etnik ve sosyal faktörler kontrol edildiğinde fark kayboluyor. İz sürme testinde fark yok
Mojtabai ve ark. 2000 (81)	İlk başvuru hastaları: 102 ŞZ, 72 BB-p ve 49 MD	Nöropsikolojik batarya	ŞZ grubu diğer iki gruptan belirgin kötü. En çok dikkat, konsantrasyon, ve akıl yürütme bozuk. Diğer iki grup farksız
Rossi ve ark. 2000 (82)	40 BB, 66 ŞZ, 64 SK	WKET	ŞZ hastaları en kötü performansı gösterdi. BB her iki grubun ortasında performans gösterse de grup içi performans derecesi heterojen
Verdoux ve Liraud, 2000 (83)	20 ŞZ, 29 ŞZ olmayan psikoz, 33 BB, 19 MD	Bellek ve yürütücü işlevler (Stroop, WKET)	ŞZ, MD grubuna göre daha kötü genel bellek performansına sahip. Diğer tüm gruplardan daha kötü gecikmiş sözel belleğe sahip. Yürütücü işlevler farklı değil

edildiği ileri analizlerle bu farklılığın gerçek bir farklılık olup olmadığı da anlaşılmıştır. İlk çalışmalarda bilişsel testlerdeki toplam puanlar karşılaştırılırken sonraki çalışmalarda faktör analizi ve etki büyüklükleri değerlendirmesi daha doğru bir karşılaştırma yapmaya olanak vermektedir. Bazı çalışmalarda nöropsikolojik araştırmalar birincil olarak incelenmemiş, az sayıda da olsa genetik parametreler ve işlevsel görüntüleme yöntemleri ile ilişkileri ve modeli destekleyici etkilerine bakılmıştır (47).

İncelenen araştırmalardan Czobor ve arkadaşlarının (46) çalışmasına detaylı baktığımızda, ŞZ için saptanan 6 nörobilişsel alanın (dikkat, çalışma belleği, öğrenme, sözel bilgi, sözel olmayan işlevler, düşünce akıcılığı) BB için de geçerliliğinin araştırıldığını ve bu faktör yapısının iki hasta grubunda karşılaştırıldığını görürüz. BB hastalarının ŞZ hastaları için saptanan nörobilişsel alan faktörlerinde bozulma gösterdiği fakat ŞZ hastalarında dikkat ve sözel olmayan işlevlerin daha belirgin bozulduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki her iki tanı grubunda saptanan benzer nörobilişsel bozulma boyutsal yaklaşımı desteklemekte, fakat nörobilişsel bozulmanın iki tanı grubunda farklı yol ve mekanizmalarla gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu araştırmanın sonucuna göre, sözel öğrenme, bellek, yürütücü işlevler ve çalışma belleği bozukluğu kalıtım etkisini taşır, hastalıkla ilişkili olup remisyon döneminde de sürer ve BB için uygun bir fenotip olabilir.

ŞZ ve BB hastalarında bilişsel bozukluk verilerini değerlendiren, iki meta-analiz çalışması önemli çıkarımlarda bulunmuştur; Krabbendam ve arkadaşları (48) her iki grup hastanın bilişsel düzeylerini 11 alt alanda (sözel akıcılık, sözel çalışma belleği, yürütücü işlevler, gecikmiş görsel bellek, zihinsel hız, anlık sözel bellek, IQ, gecikmiş sözel bellek, anlık görsel bellek, ince motor beceriler, kavram oluşturma) karşılaştırmışlar ve BB grubunun genel olarak ŞZ grubundan daha iyi performans gösterdiğini, ŞZ hastalarının yaklaşık 0.5 SD daha kötü performans gösterdiğini, yalnızca görsel bellek ve ince motor beceriler de iki grubun farklı olmadığını, dağılım ve etki büyüklüğünün ise oldukça farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Sözel akıcılık için etki büyüklüğü 0.63, sözel çalışma belleği için 0.60, yürütücü işlev kontrolü (İz sürme B ve Stroop testi) için 0.55, gecikmiş hatırlama ve zihinsel hız için 0.50 saptanmıştır. Bu meta-analizde BB hastalarının daha iyi performansla sahip olduğu sonucuna varılmasına karşın yakın zamanda yayımlanan diğer bir meta-analizde (49) BB ve ŞZ hastaları arasındaki bilişsel bozulmanın bu kadar farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bora ve arkadaşları ŞZ hastaları ile

afektif psikoz veya şizoafektif bozukluk (ŞAB) hastalarını karşılaştıran 31 araştırmayı meta-analitik tekniklerle incelediklerinde 12 bilişsel alanın 6'sında (sözel bellek, IQ, sözel çalışma belleği, iz sürme-B ve Wisconsin kart eşleme testleri) ŞZ hastalarının daha kötü performans gösterdiklerini ve zihinsel hız ve akıcılık işlemlerinde farklılık eğilimi saptamışlardır. Görsel bellek, dikkat (sayı menzili) ya da uzaysal çalışma belleği alanlarında ise belirgin fark saptanmamıştır. Buna karşın gruplar arası farkın küçük, etki büyüklüğünün belirgin olduğu heterojen olmasının nöropsikolojik verilerin, negatif belirtilerin ve bilişsel bozulmanın daha ağır olduğu ŞZ alt grubu dışında, ŞZ ve afektif psikozlar arasında ayırım yapmak için yardımcı olamayacağını belirtmişlerdir. Etki büyüklüğünün daha önce bildirilen meta-analizden (48) daha küçük saptanması bu çalışmaya psikotik özellikli olmayan BB hastalarının alınmaması, ŞAB ve psikotik özellikli BB'un aynı kategoride değerlendirilip, ŞZ ile karşılaştırılması, psikotik özelliğin bilişsel etkilerine dair direkt bulgunun olmaması bu sonucu etkilemiş olabilir. Oysa ŞAB'un bilişsel yönden ŞZ hastalarına daha yakın olduğuna dair veriler vardır (50). Her iki çalışmada IQ ve sözel bellek grupları arasında farklı saptanmıştır.

Yayımlanmış üç gözden geçirme çalışmasının sonuçları şöyle özetlenebilir; Daban ve ark. (24) 1990-2005 yılı arasındaki yayınları gözden geçirmişler, sistematik biçimde daha kısıtlı dört ana bilişsel alanı (IQ, dikkat, bellek, ve yürütücü işlevler) her iki grupta karşılaştırmış ve BB hastaların bu hastalığa özgün olmayan belirgin bilişsel bozukluklar gösterdiği yorumunu yapmışlardır. BB hastalarının gösterdiği bilişsel bozulmanın ŞZ hastaları ile karşılaştırıldığında özellikle IQ, belki dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde daha hafif düzeyde olduğunu, bilişsel bozulmanın her iki gruptaki psikotik belirtiler, stresli yaşam olayları, hastalık süresi ve hastane yatış sayısı gibi çevresel faktörler ve nörogelişimsel süreçle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Hill ve ark., (51) ise ŞZ, BB hastaları ve etkilenmemiş aile bireylerindeki bilişsel yapıyı incelemişlerdir. ŞZ grubunda çalışma belleği, epizodik bellek, dikkat ve yürütücü işlevler fenotipik belirteç olarak, bilişsel işlev bozukluğuna yatkın alanlar gibi görünmektedir. BB grubunda ise etkilenmemiş aile bireyi ile ilgili çalışma sayısı, örnek sayısı çok az ve sonuçları uyumlu değildir. Buna karşın çalışma belleği ve sözel bellek bozukluğu ile ilgili ailevi yatkınlık eğilimi olabilir. ŞZ ve BB'ta ortak ve bu hastalıklara özgül fenotip adaylarını açısından dikkat kontrolü, çalışma belleği, epizodik bellek ve duyu işleme uygun hedefler olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. ŞZ ve BB hastalarında bilişsel işlevleri karşılaştıran araştırmalarla ilgili Meta-analiz ve gözden geçirme çalışmaları

Çalışma	Yöntem	Sonuç
Krabbendam ve ark. 2005 (48)	Meta-analiz, 31 araştırma dahil edilmiş, 11 bilişsel alan incelenmiş	BB hastaları ŞZ grubundan daha iyi performans göstermiş fakat etki büyüklüğü karışık olup, orta derecededir.
Bora ve ark. 2009 (49)	Meta-analiz, 31 araştırma, 12 bilişsel alan	ŞZ hastaları 6 alanda, ŞAB ve afektif psikoz hastalarından daha kötü performans göstermiş. EB heterojen olup gruplar arası fark küçüktür. ŞZ hastalarının negatif belirtili alt grubu, BB hastalarından bilişsel ayrılabilir
Daban ve ark. 2006 (24)	Gözden geçirme	38 araştırmanın sistematik gözden geçirmesi, BB hastalarının bu tanıya özgül olmayan yoğun bilişsel bozulmalara sahip olduğunu, ŞZ grubuna IQ, dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde göre daha hafif düzeyde bozukluk var. EB sonuçları değişken. Psikotik belirtiler ve çevresel strös bilişsel bozukluğu yaratır
Hill ve ark. 2008 (51)	Gözden geçirme	Dikkat kontrolü, çalışma belleği, epizodik bellek ve duyu işleme ŞZ ve BB arasında hastalığa özgü ve paylaşılan bilişsel bozukluğu incelemek için uygun nörobilişsel fenotiplerdir
Barch ve ark. 2009 (83)	Gözden geçirme	Afektif psikozlar ve afektif olmayan psikozlarda (ŞZ, ŞAB, BB ve psikotik M) bilişsel bozukluklar benzer özelliklere sahiptir

Tartışma ve Sonuç

ŞZ ve BB'un özellikle psikoz boyutu çevresinde süreklilik gösteren tanımlar olduğunu gösteren klinik, nörofizyolojik, ve genetik bulguları (52) nöropsikolojik bulgular da desteklemektedir. Çalışmalarda ortak bulgu bilişsel bozulmanın nitelek olarak ŞZ ve BB'ta benzer olduğu, şiddet açısından ŞZ'de daha yoğun olduğu şeklindedir. Üstelik BB'ta psikoz boyutu bilişsel bozulmanın ŞZ ile benzerliğin nedeni olarak düşünülse de, bulguları tek başına açıklayamaz.

Nöropsikolojik bataryaların standardize ve ayrıntılı uyarlamaları bilişsel bozuklukla ilgili bilgi düzeyini arttırmıştır fakat yaygın kullanımı henüz sınırlıdır. Ayrıntılı bataryaların kullanımı özellikle BB'ta son yıllardaki bilgileri değiştirmiştir. BB'ta ilk araştırmalar bilişsel bozulmaları yalnızca hastalarda ve hastalık dönemlerinde belirgin ve kısıtlı bir alanla sınırlı saptamasına karşın, son çalışmalar hastalanmamış aile bireylerinde ve hastaların hastalık öncesi dönemlerinde de mevcut olduğunu, genetik parçanın süreçte rol alabileceğini göstermiştir. ŞZ ve BB'taki benzer dağılıma sahip fakat şiddet olarak farklı bilişsel bozulmanın etyopatogenezi henüz netleşmemiştir. Hem ŞZ hem BB hastalarının farklı alt grupları bilişsel bozukluktan farklı derecede etkilenmiş olup, grup içi farklılık BB için daha belirgin görünmektedir. ŞZ'de erkek cinsiyet, negatif semptomlar ya da defisit sendrom, daha şiddetli bilişsel bozulmaya ve kötü seyre neden olabilir. Negatif semptomlu ŞZ ve BB karşılaştırıldığında bilişsel bozulma oldukça farklı çıkmıştır (53). Negatif belirtili ŞZ'deki belirgin bilişsel bozukluk farklı bir genetik yapıdan da kaynaklanabilir ve araştırılması gereken bir noktadır. Psikotik olmayan BB'ta da bilişsel bozulma olmasına karşın, psikotik belirtisi olan ve olmayan grupların ayrı ayrı değerlendirilmesi yararlıdır. Psikoz boyutu BB'ta bilişsel bozulmanın tek nedeni olmasa da etkili ve ŞZ ile benzerlikte önemli pay sahibi görünmektedir. IQ ve sözel öğrenme, karşılaştırma çalışmalarında iki hasta grubu arasında en farklı saptanan bilişsel alandır. Çalışma belleği bozukluğunun ŞZ'ye özgül olabileceği verisine karşın henüz nörobilişsel bir alt alanın bir tanı grubuna özgül olduğuna dair yeterli ampirik bilgi yoktur.

Nörobilişsel bozulmanın nedeni araştırılırken, etkilenmemiş aile bireylerinin ve genetik yatkınlığın araştırması önemlidir. ŞZ'de daha çok bilgi olmasına karşın, BB'ta çok az araştırma bilişsel bozulmayı hem hasta hem de hastalanmamış hasta yakınlarında incelemiştir. Bu nedenle BB'ta bilişsel bozulmanın ne kadarının sürekliliği olan genetik bir eğilim, ne kadarının hastalığın çevresel faktörlerle etkileşiminden kaynaklanan nörogelişimsel sürece bağlı olduğu kestirilememektedir. Ayrıca ilaç tedavilerinin de bilişsel bozulmaya etkisi, henüz netleşmemiş çelişkili bir noktadır.

Yukarıda özetlenen karşılaştırma çalışmalarının yöntem açısından bazı farklılıkları ve eksiklikleri bulunmakta, bu da net bir sonuca varmayı güçleştirmektedir. Genel olarak araştırmalar kısmen az sayıda alt test içeren nöropsikolojik bataryalar kullanmışlardır. Bataryaların içeriği çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekte ve genel yorum yapmayı engellemektedir. Standart ve kapsayıcı içeriği olan, geçerlik, güvenilirliği çalışılmış bataryaların kullanımı önemlidir. Bunların ülkemiz gibi farklı kültürlerle uyarlanması da yeterince araştırılmamıştır (54,55).

Detaylı nöropsikolojik değerlendirme bu sorunu ortadan kaldıracaktır. Bilişsel bozulmanın işleme ve tanımlama ölçütleri, karakteristikleri, alt alanları, bilişsel bozulmayı etkileyen diğer özellikler (eğitim, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, remisyon, tedavi, cinsiyet, yaş gibi) araştırmalarda net olmalıdır. Aksi durumlar karşılaştırma yapmayı ve genel bir sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Yukarıda bahsedilen iki meta-analiz araştırması farklı sayıda bilişsel alanı içermiştir (48,49). Faktör analizi değerlendirmesi ise çeşitli bilişsel alanların etkileşimini değerlendirmede iyi bir yöntem olabilir. Ayrıca araştırılan bilişsel alt alanlar rasgele seçilmiş olup, bu alanlarının geçerliliği genellenemeyebilir. Gerek tekrarlanan testler ve öğrenme etkisi, gerekse hastalık sürelerinin farklı olması gibi zamansal faktörler de karıştırıcı etkiye sahip olup, geçerliliği azaltabilir. Araştırmalarda seçilen örneklemelerin epidemiyolojik örneklem değil klinik örneklem olması da, sonuçların topluma genellenmesini kısıtlar. BB hastalarının psikotik olan ve olmayan klinik alt tipleri araştırmaların hepsinde incelenmemiştir. Farklı performans ve patogeneze gösterebilecek bu iki grubu ayırmak önemlidir.

Her iki hasta grubunda da bilişsel bozukluğun premorbid düzeye göre ne derece bozulduğunu, klinik izlem sırasında sabit olup olmadığını takip etmek önemlidir. Kefe ve arkadaşlarının (8) ŞZ'deki bilişsel bozuklukların DSM-V'te tanı ölçütü olarak yer alması önerisi Bora ve arkadaşlarının (9) önerdiği gibi hastalarda bilişsel bozulmaya dikkat çekmesi, nöropsikolojik testlerin rutin uygulamaya girmesi ve buna yönelik tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından yararlı olabilir. Fakat bu gözden geçirmede de saptandığı gibi bilişsel bozulma sadece ŞZ'ye özgül değildir, tanı ölçütünden çok gidiş belirleyicisi olması daha uygun görünmektedir. Gelecekte kategorik bir sınıflamadan çok boyutsal bir sınıflama benimsenirse bilişsel bozukluk, psikoz boyutunun yanında farklı bir boyutu oluşturarak uygun bir tanı ölçütü olabilir. Şimdilik özellikle psikotik belirtilerin olduğu BB ve ŞZ'de bilişsel bozukluk bu iki patolojinin kategorik ayrılması için yeterli özgüllükte görünmemektedir.

Kaynaklar

1. Kraepelin E. 1899. Psychiatrie (6th ed. ed.), Barth, Leipzig.
2. Isohanni M, Mäkiyö T, Moring J et al. A comparison of clinical and research DSM-III-R diagnoses of schizophrenia in a Finnish national birth cohort. Clinical and research diagnoses of schizophrenia. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1997; 32:303-8. [Abstract]
3. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM et al. Screening for bipolar disorder in the community. J Clin Psychiatry 2003; 64:53-9. [Abstract]
4. Amin S, Singh SP, Brewin J et al. Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. Br J Psychiatry 1999; 175:537-43. [Abstract]
5. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:959-64. [Abstract] / [PDF]
6. Crow TJ. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. Br J Psychiatry 1990; 156:788-97. [Abstract]
7. Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else – the case for homogeneity. Schizophr Res 1995; 17:135-45. [Abstract] / [PDF]
8. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? Schizophr Bull 2007; 33:912-20. [Abstract] / [PDF]
9. Bora E, Üçel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia

- and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010; 36:36-42. [Abstract] / [PDF]
10. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157:549-59. [Abstract] / [PDF]
 11. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:124-31. [Abstract]
 12. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull* 2008; 34:52-9. [Abstract] / [PDF]
 13. Keefe RS, Poe M, Walker TM et al. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry* 2006; 163:426-32. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 14. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72:21-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 15. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3:106-50. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 16. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71:39-46. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 17. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J et al. Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis. *J Psychiatr Res* 2003; 37:479-86. [Abstract] / [PDF]
 18. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186:32-40. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 19. Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19:165-70. [Abstract]
 20. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D et al. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002; 53:31-44. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 21. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72:209-26. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 22. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:171-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 23. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM et al. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6:319-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 24. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75:72-84. [Abstract]
 25. Buchanan RW, Davis M, Goff D et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31:5-19. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 26. Dixon T, Kravariti E, Frith C et al. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34:811-21. [Abstract]
 27. Glahn DC, Barrett J, Bearden CE et al. Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2006; 36:1085-95. [Abstract]
 28. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 2006; 8:117-23. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 29. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:910-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 30. Bora E, Vahip S, Akdeniz F et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9:468-77. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 31. Martínez-Arán A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:233-9. [Abstract]
 32. Szoke A, Meary A, Trandafir A et al. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23:20-5. [Abstract] / [PDF]
 33. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007; 41:265-72. [Abstract] / [PDF]
 34. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorder* 2004; 6:224-32. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 35. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010 Mar 13 (Epub). [Abstract] / [PDF]
 36. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1097-102. [Abstract] / [PDF]
 37. Gilvarry CM, Russell A, Jones P et al. Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2001; 4:695-704. [Abstract]
 38. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM et al. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6:319-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 39. Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res* 2005; 136:43-50. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 40. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005; 74:295-302. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 41. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:36-42. [Abstract]
 42. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2007; 62:179-86. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 43. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009; 169:220-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 44. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp et al. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry* 2004; 56:560-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 45. Szöke A, Schürhoff F, Golmard J et al. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Research* 2006; 144:131-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 46. Czobor P, Jaeger J, Berns SM et al. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2007; 9:71-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 47. McIntosh AM, Moorhead TW, McKirdy J et al. Prefrontal gyral folding and its cognitive correlates in bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119:192-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 48. Krabbendam L, Arts B, van Os J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005; 80:137-49. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 49. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009; 195:475-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 50. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS et al. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry* 1999; 60:874-82. [Abstract]
 51. Hill SK, Harris MS, Herbener ES et al. Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2008; 34:743-59. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
 52. Murray RM, Sham P, Van Os J et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004; 71:405-16. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

53. Tam WC, Liu Z. Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192:464-70. [Abstract]
54. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165:203-13. [Abstract] / [PDF]
55. Hill SK, Reilly JL, Harris MS et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 113:167-75. [Abstract]
56. Barrett SL, Mulholland CC, Cooper SJ et al. Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2009; 195:67-72. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
57. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009; 35:1022-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
58. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A et al. Neurocognitive Dysfunction in Bipolar and Schizophrenia Spectrum Disorders Depends on History of Psychosis Rather Than Diagnostic Group. *Schizophr Bull* 2009 May 14(Epub) [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
59. McKirdy J, Sussmann JE, Hall J et al. Set shifting and reversal learning in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Psychol Med* 2009; 39:1289-93. [Abstract]
60. Yen CF, Cheng CP, Huang CF et al. Relationship between psychosocial adjustment and executive function in patients with bipolar disorder and schizophrenia in remission: the mediating and moderating effects of insight. *Bipolar Disord* 2009; 11:190-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
61. Pradhan BK, Chakrabarti S, Nehra R et al. Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62:515-25. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
62. Brown GG, Lohr J, Notestine R et al. Performance of schizophrenia and bipolar patients on verbal and figural working memory tasks. *J Abnorm Psychol* 2007; 116:741-53. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
63. Palmer BW, Dunn LB, Depp CA et al. Decisional capacity to consent to research among patients with bipolar disorder: comparison with schizophrenia patients and healthy subjects. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:689-96. [Abstract]
64. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007; 101:201-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
65. Trivedi JK, Goel D, Sharma S et al. Cognitive functions in stable schizophrenia & euthymic state of bipolar disorder. *Indian J Med Res* 2007; 126:433-9. [Abstract] / [PDF]
66. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62:179-86. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
67. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M et al. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194:255-60. [Abstract]
68. Laes JR, Sponheim SR. Does cognition predict community function only in schizophrenia?: a study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr Res* 2006; 84:121-31. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
69. Badcock JC, Michie PT, Rock D. Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia and bipolar I disorder. *Cortex* 2005; 41:753-63. [Abstract]
70. Bozikas VP, Andreou C, Giannakou M et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophr Res* 2005; 78:225-33. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
71. Kravariti E, Dixon T, Frith C et al. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2005; 74:221-31. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
72. Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D et al. Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:930-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
73. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR et al. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 2004; 129:45-53. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
74. Fitzgerald D, Lucas S, Redoblado MA et al. Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38:501-10. [Abstract]
75. Zalla T, Joyce C, Szöke A et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121:207-17. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
76. Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS et al. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25:949-64. [Abstract]
77. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159:975-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
78. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE et al. Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: Do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Res* 2001; 102:21-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
79. Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52:251-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
80. Gilvarry CM, Barber JA, van Os J. Neuropsychological performance of psychotic patients in community care: results from the UK700 study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2001; 408:81-91. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
81. Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD et al. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1453-60. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
82. Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E et al. Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res* 2000; 34:333-9. [Abstract] / [PDF]
83. Barch DM. Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:313-9. [Abstract] / [PDF]