

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ-BİPOLAR BOZUKLUK
YÜKSEK RİSK GRUBUNDA NEGATİF
BELİRTİLERİN SOSYAL İŞLEVSELLİK VE
BİLİŞSEL BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ**

Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ-BİPOLAR BOZUKLUK
YÜKSEK RİSK GRUBUNDA NEGATİF
BELİRTİLERİN SOSYAL İŞLEVSELLİK VE
BİLİŞSEL BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Çağrı ÇİMENTEPE SEZER

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. İ. Emre BORA

İÇİNDEKİLER

TABLolar	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Şizofreninin Klinik Özellikleri	8
2.2. Bipolar Bozukluğun Klinik Özellikleri	9
2.3.Şizofreni-Bipolar Spektrum Kavramı	9
2.4.Prodrom Kavramı	10
2.5.Psikozda Prodromal Dönem Özellikleri	10
2.6.Bipolar Bozuklukta Prodromal Dönem Özellikleri	11
2.7.Psikotik Bozukluklar İçin Yüksek Risk Yaklaşımı	12
2.8.Bipolar Bozuklukta Yüksek Risk Yaklaşımı	15
2.9. Negatif Belirtiler	18
2.9.1.Şizofrenide Negatif Belirtiler	18
2.9.2.Bipolar Bozuklukta Negatif Belirtiler	19
2.10.Nörobilişsel ve Sosyal Bilişsel İşlevler	20
2.10.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Bilişsel İşlevler	21
2.10.2.Bipolar Bozukluk ve Yüksek Risk Durumlarında Bilişsel İşlevler	23
2.10.3.Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Karşılaştırılması	25
2.11. Sosyal İşlevsellik	26
2.11.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Sosyal İşlevsellik	26
2.11.1. Bipolar Bozukluk ve Yüksek Risk Durumlarında Sosyal İşlevsellik	27
2.12. Negatif Belirtiler ve Bilişsel Bozukluk İlişkisi	28
2.12.1.Şizofrenide ve Yüksek Risk Durumlarında Negatif Belirtilerin Bilişsel Bozukluk ile İlişkisi	28
2.13. Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik	31
2.13.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Negatif Belirtilerin Sosyal İşlevsellik Etkisi	31
3. SİSTEMATİK VE YÖNTEM	32
3.1.Örneklem:	32

3.1.1.Dahil olma kriterleri:	32
3.1.2.Dışlama kriterleri	32
3.2.Bataryalar	32
3.2.1.Olgu kayıt formu.....	33
3.2.2.Psikoz Risk Sendromları için Yapılandırılmış Görüşme (Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes, SIPS) ve Psikoz Risk Semptomları Ölçeği (Scale Of Psychosis-risk Symptoms, SOPS)	33
3.2.3.Bipolar Prodrom Semptom Ölçeği Prospektif form (Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective, BPSS-P):.....	33
3.2.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 maddelik form (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS):	34
3.2.5.Kısa Negatif Belirti Ölçeği (Brief Negative Symptom Scale, BNSS):.....	34
3.2.6.Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale, PSP).....	34
3.2.7.Nöropsikolojik testler:	35
3.2.8.Sosyal bilişsel testler.....	39
3.3.İstatistiksel Yöntem	40
3.4.Etik Kurul Onayı	41
4.BULGULAR	42
4.1.Sosyodemografik Bulgular	42
4.2. Klinik Özellikler	43
5.TARTIŞMA:	57
5.1.Sosyodemografik Bilgiler.....	57
5.2.Klinik Özellikler	57
5.3.Nörobilişsel Performans	59
5.4.Sosyal Bilişsel Performans	61
5.5.Negatif Belirtiler ile Nörobiliş İlişkisi.....	62
5.6.Negatif Belirtiler ve Sosyal Biliş İlişkisi.....	63
5.7.Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik İlişkisi	64
5.8.Negatif belirtiler ve Genetik Risk Grubu Tipinin Öngörücü Özellikleri	65
KAYNAKLAR	71
EKLER:.....	114
EK-1 VERİ KAYIT FORMU	114
EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	117

EK-3 PSİKOZ RİSK SENDROMLARI İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME	120
EK-4 HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	121
EK- 5 BİPOLAR PRODROM BELİRTİ ÖLÇEĞİ.....	124
EK-6 KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ.....	125
EK-7 KİŞİSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ	126
EK-8 ETİK KURUL ONAYI.....	127



TABLÖLAR

Tablo 1 Çok Yüksek Risk Kriterlerinin (UHR) Tanımı	14
Tablo 2 Bipolar Risk Kriterleri	16
Tablo 3 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı	42
Tablo 4 Araştırma Gruplarındaki Bireylerin Yaş ve Eğitim Yılı Ortalamaları	42
Tablo 5 Araştırma gruplarının psikiyatrik eş tanı, ilaç kullanımı ve alışkanlıklar açısından karşılaştırılması	44
Tablo 6 Araştırma Gruplarının Klinik Özellikleri	46
Tablo 7 Araştırma Gruplarının Nörobiliş ve Sosyal Bilişsel Performansları	48
Tablo 8 Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik İlişkisi	50
Tablo 9 Negatif Belirtiler ve Nöropsikolojik Test Skorlarının İlişkisi	51
Tablo 10 Regresyon Modeli-1 Özet	53
Tablo 11 Regresyon Modeli-1 Katsayılar	53
Tablo 12 Regresyon Modeli-2 Özet	54
Tablo 13 Regresyon Modeli-2 Katsayılar	54
Tablo 14 Regresyon Modeli-3 Özet	55
Tablo 15 Regresyon Modeli-3 Katsayılar	55
Tablo 16 Regresyon Modeli-4 Özet	56
Tablo 17 Regresyon Modeli-4 Katsayılar	56

KISALTMALAR

BPB: Bipolar Bozukluk

FHR: Familial High Risk

CHR: Clinical High Risk

UHR: Ultra High Risk

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu

PB: Panik Bozukluk

DSM-5: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

BPSS-P: Bipolar Prodrome Symptom Scale- Prospective

SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms

PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

SDS: Schedule for the Deficit Syndrome

GAF: Global Assessment of Functioning

SIPS: Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes

SOPS: Scale Of Psychosis-risk Symptoms

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

BNSS: Brief Negative Symptom Scale

PSP: Personal and Social Performance Scale

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

ACT: Auditory Consonant Trigram Test

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

RMET: Reading Mind Eyes Test

TEŞEKKÜR METNİ

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, farklı bakış açıları geliştirmemi sağlayan bu anlamda fikirleriyle ufkumu açan, değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. İbrahim Emre BORA'ya,

Asistanlığımın ilk gününden son yılına kadar birlikte keyifle çalıştığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim ablam ve hocam Doç. Dr. Neşe DİREK'e,

Eğitim sürecimde değerli tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen, yolumu aydınlatan kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Berna AKDEDE, Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, Prof. Dr. Can CİMİLLİ, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Doç. Dr. Tolga BİNBAY, Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ, Prof. Dr. Elif AYSEVENER ve Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM'e,

Asistanlık sürecimi keyifli hale getiren kıdemlilerim Dr. Fatih ÖZEL'e ve Dr. Bilge TARGITAY ÖZTÜRK'e,

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşireleri, psikologları, sekreterleri ve personeline,

Hayatımı güzelleştiren, her zaman yanımda olduğunu bildiğim eşim Dr. Erdi SEZER'e ve aileme,

Teşekkür ederim.

Çağrı ÇİMENTEPE SEZER

ŞİZOFRENİ-BİPOLAR SPEKTRUMDAKİ YÜKSEK RİSKLİ BİREYLERDE NEGATİF BELİRTİLERİN SOSYAL İŞLEVSELLİK VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ

Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER

Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı



Tez Danışmanı: Doç. Dr. İ. Emre BORA

ÖZET

Amaç: Şizofreni ve bipolar bozukluk, genç yaşta başlayan, belirgin yeti yitimine yol açan, kalıtsallığı yüksek psikiyatrik hastalıklardır. Bu hastalıkları erken tanıma ve önleme amacıyla ailesel yüksek risk (FHR) grupları ile yapılan çalışmalar artmaktadır. Bu araştırmada, şizofreni ve bipolar bozukluk için ailesel yüksek riskli bireylerin negatif belirtiler, bilişsel işlevler ve sosyal işlevsellik açısından karşılaştırılması; negatif belirtilerin, bilişsel işlevler ve sosyal işlevsellikle ilişkisi ve bu klinik sonuçları yordayıcı faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 44'ü şizofreni FHR ve 42'si bipolar bozukluk FHR olmak üzere 18-29 yaş aralığındaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar DEÜTF Psikiyatri polikliniğine başvurmuş şizofreni ve bipolar bozukluk tanımlı hastaların birinci derece akrabaları ve polikliniğe başvuran kişilerden ailesel yüksek risk kriterlerini karşılayanlar arasından seçilmiştir. Katılımcıların negatif belirtileri BNSS ile, sosyal işlevsellik düzeyleri PSP ile ölçülmüştür. Nörobilişsel ve sosyal bilişsel yetiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Şizofreni FHR grubunda bipolar bozukluk FHR grubuna göre negatif belirti şiddeti daha yüksek ($p:0.006$) ve sosyal işlevsellik düzeyi daha düşük ($p:0.080$) bulunmuştur. Tüm FHR'li bireylerde negatif belirtilerin şiddeti, sosyal

işlevsellik düzeyi ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($r:-0.703$). Negatif belirtiler, ailesel yüksek risk grubu tipine göre sosyal işlevsellik düzeyini daha iyi öngörmüştür.

Sonuç: Şizofreni ve bipolar bozukluk için ailesel yüksek riskli bireyler negatif belirtiler ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın şiddeti açısından farklılık göstermekle birlikte, tüm grupta negatif belirtilerin sosyal işlevsellik düzeyini tanı grubundan daha iyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu durum ailesel yüksek risk yaklaşımının kategorik değil bir süreklilik yaklaşımı çerçevesinde daha iyi ele alınabileceğine işaret etmektedir. Erken tanı ve önleme müdahalelerinin etkili olabilmesi için daha büyük örneklemli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel yüksek risk, şizofreni, bipolar bozukluk, negatif belirtiler, sosyal işlevsellik, bilişsel bozukluk

THE ASSOCIATION OF NEGATIVE SYMPTOMS WITH SOCIAL FUNCTIONING AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN INDIVIDUALS AT HIGH RISK FOR SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDER

Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER

Dokuz Eylul University Psychiatry Department



Thesis Supervisor: Assoc. Prof. İ. Emre BORA

ABSTRACT

Objective: Schizophrenia and bipolar disorder are highly heritable psychiatric disorders which start at a young age and lead to significant functional impairments. Studies with familial high risk (FHR) groups have been increasing for the purpose of early recognition and prevention of these disorders. In this study, we aimed to compare familial high-risk individuals for schizophrenia and bipolar disorder and investigate negative symptoms, cognitive functions, social functioning and the predictive factors for these clinical outcomes.

Methods: At DEUTF outpatient clinic, 44 individuals with schizophrenia FHR and 42 individuals with bipolar disorder FHR who aged between 18-29 were included in this current study. Participants were selected from relatives of patients with schizophrenia or bipolar disorder and individuals who admitted to the outpatient clinic and fulfill the familial high risk criteria. Negative symptoms of the participants were measured with BNSS, and social functioning levels were measured with PSP. Neurocognitive and social cognitive abilities were also evaluated.

Results: The schizophrenia FHR group showed higher negative symptom severity ($p:0.006$) and lower social functioning level ($p:0.080$) compared to bipolar disorder FHR group. The severity of negative symptoms was found to be negatively correlated with the level of social functioning among all individuals with FHR ($r:-$

0.703). Negative symptoms predicted social functioning better than familial high-risk group type.

Conclusion: There was a difference between the schizophrenia and bipolar disorder FHR groups in terms of the severity of negative symptoms and impairment in social functioning. In addition, it has been shown that negative symptoms predict social functioning more accurately than the diagnosis group in the total sample. This indicates that familial high-risk approach could be handled better within the framework of a continuity approach rather than a categorical approach. Longitudinal studies with larger samples are required for the early diagnosis and prevention interventions to be effective.

Keywords: familial high risk, schizophrenia, bipolar disorder, negative symptoms, social functioning, cognitive impairment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni ve bipolar bozukluk; sosyal ve mesleki işlevsellikte belirgin bozulma ile karakterize, toplumsal ve kişisel maliyeti belirgin olan ciddi psikiyatrik hastalıklardır (1). Çoğunlukla mesleki ve toplumsal rollerin gelişimi açısından kritik olan genç erişkinlik ya da ergenlik dönemlerinde başlamaları nedeniyle belirgin işlev kaybına yol açmaktadırlar. Hastalıkların kronik seyri ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyine dönüşle ilgili zorluklar, bu hastalıkların erken tanısı, risk altındaki kişilerin tespiti ve bu kişilere yönelik müdahalelerin araştırılmasına yönelik ilgiyi artırmıştır. Bu amaçla şizofreni ve bipolar bozukluklar için çeşitli risk durumları tanımlanmıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk, %80-85 arasında değişen yüksek kalıtılabilirliğe sahip nörobiyolojik bozukluklar olarak kabul edilir (2,3). Ayrıca bu tanılara sahip ebeveynlerin çocuklarında, yalnızca ebeveynlerin yaşadığı hastalık için değil, birçok psikiyatrik bozukluk geliştirme açısından riskin yüksek olduğu da bilinmektedir (4). Bu durum, ailesel yüksek riskli bireyleri, erken tanı ve önleme çalışmalarının odağı haline getirmiştir.

Şizofrenide negatif belirtiler, bilişsel bozukluk hastalığın çekirdek belirtilerindendir. Başkalarıyla iletişim kurma, istihdamı sürdürme ve toplum içindeki işlevsellik de dahil olmak üzere sosyal işlevsellikteki bozukluklar birçok psikiyatrik hastalıkta gözlenmekle birlikte bunlar şizofreninin tanımlayıcı özelliklerindendir (5). Bozulmuş sosyal işlevsellik yaşam kalitesinde bozulma (6), relaps, kötü prognoz ve işsizlik gibi sonuçlarla ilişkilidir. yol (7,8).

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabaları ile yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre, daha şiddetli negatif belirtiler (9–12), birçok nörobilişsel ve sosyal bilişsel alanda bozukluk (13–15) saptanmıştır.

Bipolar bozukluk, duygudurum atakları ve bu duygudurum atakları arasındaki düzelmelerle karakterize bir psikiyatrik hastalıktır. Ancak ötimik hastalarda dahi negatif belirtilerin, bilişsel bozukluğun (16–19) ve sosyal işlevsellikte bozukluğun (20) varlığına işaret eden çalışmalar mevcuttur. Bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında bazı nörobilişsel ve sosyal bilişsel alanlarda bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar (21–24) olmakla birlikte, bazı alanlarda sağlıklı kontrollere göre fark saptanmamıştır (25–28).

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında hem şizotipal özelliklerin hem de bilişsel bozukluğun psikoz gelişimini öngördüğüne dair kanıtlara rağmen, bu iki fenomen arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma yapılmıştır (29). Psikopatoloji ile bilişsel işlevler arasında ilişki gözlemeyen çalışmaların (30) yanı sıra, negatif belirtilerin bilişsel işlevlerdeki performansla negatif yönde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (29,31). Bildiğimiz kadarıyla b ipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında bu ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarını; negatif belirtiler, bilişsel belirtiler ve sosyal işlevsellik düzeyleri açısından karşılaştıran günümüzdeki literatür oldukça kısıtlı olup, bu alanda yapılan çalışmalar çoğunlukla klinik yüksek risk gruplarına odaklanmaktadır. Ancak kalıtsal geçişli hastalığa yatkınlık faktörlerinin saptanması, ek olarak bu hastalıkları birbirinden ayıran ya da bu hastalıklarda ortak olarak gözlenen patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması için ailesel yüksek risk çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu amaçla biz bu çalışmamızda; Şizofreni ve bipolar bozukluk için ailesel yüksek risk grupları arasında, negatif belirtilerin şiddeti, sosyal işlevsellik düzeyi, nörobilişsel ve sosyal bilişsel işlevleri karşılaştırarak, gruplar arasındaki farklılığı araştırdık. Ailesel yüksek riskli bireylerde, negatif belirti şiddeti ile bilişsel işlevler ve sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi inceledik. Ayrıca, bilişsel bozukluk ve sosyal işlevsellikteki bozukluk üzerinde, negatif belirtiler ve genetik risk grubu türünün (şizofreni ve bipolar bozukluk) yordayıcı etkisini araştırdık.

Hipotezler:

- 1- Psikoz için ailesel yüksek riskli bireylerde; negatif belirtiler, bilişsel bozukluk ve sosyal işlevsellikteki bozulmalar, bipolar bozukluk için ailesel yüksek riskli bireylere göre daha şiddetli olacaktır.
- 2- Hem bipolar bozukluk hem de psikoz için ailesel yüksek riskli bireylerde negatif belirtilerin şiddeti, bilişsel işlevlerde ve sosyal işlevsellikte bozuklukla ilişkilidir.
- 3- Bilişsel (nörobiliş ve sosyal biliş) bozukluk ve sosyal işlevsellikteki bozulma tanıdan daha çok negatif belirtiler tarafından öngörülür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreninin Klinik Özellikleri

Şizofreni, geçtiğimiz yüzyıldan bu yana psikiyatri hekimliğinin en çok ilgilendiği, ancak bugün dahi bazı yönleri tam olarak aydınlatılamamış bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni, kişinin algılama, düşünme, duygulanım, hareket, dikkat ve yargılamasını etkileyen bir hastalıktır. Öğrenme, özbakım, çalışma, sosyal ilişkiler ve yaşam becerileri gibi işlevsellik alanlarında yetersizliklere neden olarak, toplumsal rol ve iş yaşamında çeşitli sorunlara yol açabilir. Hastalık erkeklerde en sık 15-25, kadınlarda en sık 25-35 yaşlarında başlar. Ayrıca şizofreni çocukluk çağında da başlayabilir (32). Hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkması nedeniyle hastanın hayatında kayıplara yol açtığından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2010 yılında yeniden yapılan Global Hastalık Yüğü çalışmasında en fazla işlev kaybına neden olan hastalık grubu olan “ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları” arasında şizofreninin yetiyitimine en fazla yol açan hastalık olduğu bildirilmiştir (33).

Şizofreni tanı kriterleri DSM-5’e göre;

A.Karakteristik belirtiler: “sanrılar, varsanılar, konuşmada düzen bozukluğu (dağınık konuşma, bağlamdan sapma gibi), dağınık ya da katatonik davranış, duygu ifadesinin ya da istencin azalması gibi negatif belirtiler”. Bunlardan 2 ya da daha fazlasının hastada bulunması ve en az bir ay sürmüş olması koşulu konmuştur.

B.İşlevsellik alanlarının (iş, insan ilişkileri, öz bakım gibi) en az birinde azalma olmalıdır.

C.Hastalık belirtileri en az 6 ay sürmelidir ve en az bir ayında A tanı ölçütlerini karşılamalıdır.

D ve E. Şizoaffektif ya da başka bir duygudurum bozukluğu bulunmamalıdır. Belirtiler bir ilaç ya da madde kullanmaya ya da fiziksel bir tıbbi duruma bağlı olmamalıdır.

DSM-5’te ek olarak boyutsal yaklaşıma da yer verilmiştir: Sanrılar, varsanılar, dağınık konuşma, dezorganize davranış, negatif belirtiler, biliş, depresyon, mani.

2.2. Bipolar Bozukluğun Klinik Özellikleri

Bipolar bozukluk, sıklıkla fonksiyonel ve bilişsel bozukluklara ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olabilen, değişken seyri olan, ömür boyu sürecek, epizodik bir hastalıktır (34,35).

Bipolar bozukluk; milliyet, etnik köken veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkiler ve gençler arasında engelliliğin önde gelen nedenlerinden birini temsil eder (36).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (37) kriterlerine göre, manik dönem, hastaların anormal ve persistan bir şekilde yükselmiş, taşkın veya huzursuz bir ruh hali yaşadığı ayrı bir dönem olarak tanımlanır. Manik epizodlar ve hipomanik epizodların birçok benzer semptomu olmasına rağmen, hipomanik epizodlardaki duygudurum bozukluğu, sosyal veya mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olmak için yeterince şiddetli değildir. Karma bir epizod, hem manik hem de majör depresif epizodlar için kriterlerin karşılandığı en az 1 haftalık bir periyot ile karakterize edilir. Majör depresif bir dönemin karakteristik özelliği, ya depresif bir ruh hali ile ya da hemen hemen tüm faaliyetlerde ilgi ya da zevk kaybı ile en az 2 haftalık bir dönemdir (37).

Bipolar bozukluk tanılı bireylerin %46-65'inin hastalıklarının 19 yaşından önce başladığını bildirmesi, BPB'nin yaşam kalitesi ve üretkenlik üzerindeki etkisine işaret etmektedir (38,39).

2.3.Şizofreni-Bipolar Spektrum Kavramı

Şizofreni ve bipolar bozukluk arasında fenomenolojik, biyolojik ve genetik örtüşmeyi gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (40,41). Bu durum, hastalıklar arasındaki geleneksel Kraepelinian dikotominin sorgulamasına ve kavramsal olarak yeni sınıflandırma yaklaşımlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (42-44).

Bazı yazarlar, şizofreni ve bipolar bozukluk arasında uzanan, her iki uçta bu bozukluklara özgü genetik faktörlerin olduğu, ortasında paylaşılan genetik faktörleri içeren şizoaffektif bozukluğun bulunduğu bir örtüşme (overlap) bölgesinin yer aldığı bir genetik duyarlılık sürekliliği kavramını önermektedir (45).

Son yıllarda elde edilen kanıtlar şizo-bipolar spektrumdaki hastalıkların transdiagnostik bir psikoz boyutunun 5 farklı semptom grubunun (pozitif belirtiler, negatif belirtiler, mani, dezorganizasyon ve depresyon) kombinasyonundan oluştuğunu göstermektedir (46,47). Affektif bozukluk tanısı olan hastalarda depresif ve manik belirti boyutları daha yüksek, pozitif ve negatif belirti boyutları daha düşük saptanırken; şizofreni tanısı olan hastalarda pozitif, negatif ve dezorganizasyon boyutları daha yüksek bulunmuştur (48–51). Şizofreni-bipolar spektrumda yer alan psikiyatrik tanılar affektif psikoz ve affektif olmayan psikoz uçları arasında bu 5 semptom tipindeki boyutsal skorlara göre tanımlanabilirler.

2.4.Prodrom Kavramı

Genel olarak, bir hastalık prodromu, hastalık öncesi anormallikler ile bir bozukluğun sendromal düzeydeki ilk atağı arasında yer alan davranış ve zihinsel durumda dinamik değişikliklerin görüldüğü faz olarak tanımlanır.

2.5.Psikozda Prodromal Dönem Özellikleri

İlk psikotik epizod öncesinde genellikle bireylerin %80 ile 90'ı hastalığın öncüsü sayılan eşik altı pozitif ve negatif belirtiler ve işlevsellikte düşüş ile karakterize olan, süresi değişken prodromal bir dönem yaşarlar (52–55).

Yapılan sistematik çalışmaların sonuçları, şizofreni spektrum bozukluklarının prepsikotik fazında en sık görülen belirti ve semptomlar arasında uyku bozukluğu, anksiyete, öfke/sinirlilik, depresif ruh hali, işlevsellikte bozulma, sosyal geri çekilme, konsantrasyon eksikliği, şüphecilik, motivasyon ve dürtü kaybı, enerji düşüklüğü olduğunu göstermiştir (56–59). Bu belirtilerin içinde özgül olmayan semptomların (örneğin, depresyon ve anksiyete) yanı sıra sosyal izolasyon/geri çekilme ve azalmış motivasyon gibi negatif semptomlar vardır (60).

Silik pozitif semptomlara kıyasla, negatif semptomların yaygınlığı yüksektir (60–62), bunların arasında sosyal izolasyon ve psikososyal işlevsellikte (role functioning) bozulma en sık bildirilenlerdir (60). Yardım arayışının önde gelen nedenleri de bu davranışsal ve işlevsel değişikliklerdir (60,63). Bu semptomlar, negatif semptomların deneyimsel alanına (avolüsyon-apati ve anhedoni-asosyalite), ifade alanından (afektif küntlük ve aloji) daha benzerdir (64,65).

2.6.Bipolar Bozuklukta Prodromal Dönem Özellikleri

İlk manik epizod öncesi prodromal semptomlara odaklanan çalışmaların sonuçları hastaların çeşitli prodromal semptomlar yaşadığını göstermektedir. Ancak bipolar bozukluğun prodromal dönemi, psikotik bozukluğa göre daha az araştırılmıştır (66). Esas olarak bipolar bozukluğun prodrom dönemi, ilk manik/hipomanik epizod öncesinde ortaya çıkan semptomlar olarak tanımlanmaktadır.

Bipolar bozukluk prodrom dönemini araştıran çalışmalarda sık bildirilen semptomlar arasında; duygudurum değişikliği, depresif duygudurum, irritabilite, uyku sorunları, hiperaktivite, agresyon ve anksiyete görülmektedir (67–69).

Lish ve arkadaşlarının, Ulusal Depresif ve Manik-Depresif Derneği'nin (National Depressive and Manic-Depressive Association) üyeleriyle yaptığı bir çalışmada bildirilen ilk semptomlar; depresif duygudurum veya umutsuzluk (% 33), mani/hiperaktivite (% 32), uykuda azalma (% 24) ve duygudurum dalgalanmaları (% 13) gibi mani veya depresyonla ilgili semptomları içeriyordu. Öfke veya sinirlilik gibi daha az spesifik semptomlar, sanrılar ve paranoid düşünceler gibi psikotik semptomlar daha az sıklıkla bildirilmiştir (39). BPB geliştiren 58 Amish gencinin retrospektif bir çizelge (retrospective chart review study) incelemesi çalışması, depresif duygudurum (% 53), enerji artışı (% 47), yorgunluk (% 38), öfke kontrol bozukluğu (% 38), sinirlilik (% 33), riskli/intruziv davranışlar veya davranım bozuklukları (% 28-29), uykuda azalma (% 26), ağlama krizleri (% 26) ve aşırı duyarlılığı (% 24) içeren belirtiler saptanmıştır (70).

Bipolar bozukluğun prodromal döneminde eşik altı hipomanik ve diğer afektif belirtiler özellikle önemlidir (71). Şizofreni ve bipolar bozukluk ilk epizodu öncesinde eşik altı psikotik ve duygudurum belirtileri bir arada görülen hastalar da vardır. Ancak Şizofreni-bipolar spektrumu içinde yer alan farklı psikiyatrik tanılarının prodromal dönemlerinin özgül veya ortak özellikleri yeterince araştırılmamıştır.

2.7.Psikotik Bozukluklar İçin Yüksek Risk Yaklaşımı

Psikozun erken teşhisine yönelik araştırmalardaki son gelişmeler, psikoz geliştirme riski altında olabilecek ve dolayısıyla psikoz için olası bir prodromal dönem yaşayan bireyleri belirlemek için güvenilir kriterlerin geliştirilmesine yol açmıştır (72,73).

Psikoz için risk durumları; birinci derece akrabalarda psikotik bozukluk öyküsü, şizotipal kişilik bozukluğu (aile öyküsü olmaksızın), psikoz benzeri yaşantılar, psikotik olmayan non spesifik psikiyatrik belirtiler ve negatif belirtilerdir.

Ailesel yüklülük şizofreni için en tutarlı risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve şizofreninin kalıtılabilirliğinin %80 kadar yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (2). Akrabalık ilişkisinin derecesi risk artışıyla ilişkilidir. Örneğin monozigot ikizlerde eşhastalanma riski %44-52, şizofreni hastalarının çocuklarında %10, kardeşlerinde ise %7-8 civarındadır (74).

Şizotipal kişilik bozukluğu; bilişsel, algısal (varsanılar, şüphecilik, referans fikirleri), kişiler arası (kısıtlı afekt, yakın arkadaşın olmaması, anhedoni) ve dezorganizasyon (garip davranış ve düşünce) gibi alanlarda çeşitli anormalliklerin varlığı ile karakterize bir kişilik örgütlenmesidir (75). Şizotipal durumların, şizofreni ile ilişkisi pek çok kez gösterilmiştir. Şizotipi kavramı günümüze kadar gizli şizofreni, sınır şizofreni, psödonevrotik şizofreni, şizotaksi, prepsikotik şizofreni gibi isimlerle tanımlanmıştır.

Şizofreni ve şizotipi, esas olarak aynı temelde yatan, genetik geçiş gösteren biyolojik yatkınlığın birer göstergesi olarak kabul edilir (76). Bu kabulden hareketle, şizofreni hastalarının ve şizotipal kişilerin, şiddeti farklı olmakla birlikte benzer nörobiyolojik ve bilişsel anormallikleri paylaştığı sonucu çıkarılabilir. Deneysel kanıtlar şizotipinin çok boyutlu bir yapı olduğunu göstermektedir (77). Faktör analizi çalışmaları, şizotipinin, pozitif (büyüsel düşünce, algısal bozukluklar), dezorganizasyon (tuhaf konuşma ve davranışlar) ve negatif (sosyal anksiyete, yakın arkadaşların olmaması) boyutlarına ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur. Kanıtlar ayrıca şizofreninin de çok boyutlu bir yapı olduğuna işaret etmektedir (78). Pozitif belirti boyutu (halüsinasyonlar, sanrılar), dezorganizasyon boyutu (yapısal düşünce bozukluğu, tuhaf davranış) ve negatif belirti boyutundan (duygulanımda küntleşme,

konusmanın fakirleşmesi) oluşur. Şizotipinin boyutları ile şizofreninin boyutları arasındaki benzerlik dikkat çekicidir. Bunlar göz önüne alındığında ise şizotipal özelliklerin ve şizofreni belirtilerinin aynı süreklilik üzerindeki farklı noktaları temsil ettiği düşünülebilir. Ayrıca, etiyolojinin altında yatan bir üç boyutluluğa işaret edebilir (78).

Psikoz benzeri yaşantılar; kişinin deneyimlediği hafif şiddette ve genellikle geçici pozitif psikotik yaşantılar olup tuhaf deneyimleri, algısal anormallikleri, grandiyözite ve perseküsyon düşüncelerini içerir (79). Şizotipal kişilik bozukluğu kalıcı bir durumken, psikoz benzeri yaşantılar geçicidir. Her iki durum da çoğu zaman bireyde zorlanmaya ve yardım arayışına neden olmamakta ve işlevsellikte çok belirgin bir bozulmaya yol açmamaktadır. 2011 yılında yapılan meta-analizde, psikoz benzeri yaşantıların yaşam boyu medyan prevalansının %7.2 olduğunu bildirilmiştir (80). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, psikoz benzeri yaşantıların özgüllüğünün düşük olduğunu göstermektedir ve bu belirtilere sahip kişilerde sadece psikoz değil diğer psikiyatrik bozuklukların da ortaya çıkabildiğini (örneğin, travma sonrası stres bozukluğu) bildirmektedir. Bu bilgiden hareketle genç yaşlarda görülen psikoz benzeri yaşantıların, genel olarak erişkinlikte bir psikiyatrik hastalık gelişmesiyle ilgili bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (81).

Birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk tanısı olan kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda, psikotik bozukluk gelişen hastaların prodromal döneminde afektif belirtiler ve anksiyete semptomları başta olmak üzere, psikotik olmayan belirtiler yüksek oranda saptanmıştır (82,83). Fakat bu belirtiler şizofreniye özgü olmadığından, tek başlarına kullanıldıklarında ciddi oranda yalancı pozitifliğe ve damgalanmaya yol açabilirler. Ancak özellikle anksiyete ve afektif belirtilerin, psikoz için riski arttıran diğer özelliklerle (temel semptomlar, bilişsel bozukluk, aile öyküsü gibi) birlikte kullanılması, psikoz riskini değerlendirmede katkı sağlayabilir (84).

Psikoza yüksek risk yaklaşımı büyük ölçüde şiddet ve süre yönünden eşik altı olan psikotik belirtilere dayanır. Bir ya da iki yıl gibi kısa bir süre içinde psikoza dönüşmesi beklenen "psikoz için klinik olarak yüksek riskli (clinical high risk, CHR)" durumları tanımlanmaktadır. Günümüzde, psikoz için CHR durumunun

tanımlanmasında iki tamamlayıcı yaklaşım bulunmaktadır: Çok yüksek risk (ultra high risk, UHR) ve temel semptom kriterleri.

Çok yüksek risk (UHR) kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir; silik psikotik semptom kriteri (attenuated psychotic symptom, APS), kısa süreli geçici ve sınırlı psikotik semptom kriteri (brief limited intermitten psychotic symptom, BLİPS) ve genetik risk ile işlevsellikte azalma (genetic risk and functional decline, GRFD) kriterlerinden en az birinin varlığıyla karakterizedir (62,85–89). UHR'nin aksine temel semptom kriterleri ise (bilişsel-algılama temel semptom kriterleri (the cognitive-perceptive basic symptoms, COPER), bilişsel bozulma kriterleri (the cognitive disturbances, COGDİS)) psikozen gelişiminde olabildiğince erken, hatta ideal olarak işlevsellikte bozulmalar ortaya çıkmadan önce risklerin saptanması amacıyla geliştirilmiştir (90,91).

Tablo 1 Çok Yüksek Risk Kriterlerinin (UHR) Tanımı

A. Silik Psikotik Bulgular Sendromu (APS)
Referans düşüncesi Grandiyözite fikirlerini de kapsayan garip inanışlar ya da büyüsel düşünme Paranoid fikirler Anormal algısal deneyimler Garip düşünme ve konuşma
B. Kısa Süreli Geçici ve Sınırlı Psikotik Semptomların Varlığı (BLİPS)
Halüsinasyon Sanrı Formal düşünce bozukluğu
C. Genetik Risk Faktörünün Varlığı (ailede psikozen öyküsü ve/veya şizotipal kişilik bozukluğunun bulunması) ile Birlikte Psikososyal İşlevsellikte Ciddi Bir Düşüş (GRFD)
A, B ya da C kriterlerinden herhangi birinin varlığı UHR kriterini karşılar

2.8.Bipolar Bozuklukta Yüksek Risk Yaklaşımı

Bipolar bozukluk için risk durumları Tablo 2’de gösterilmiştir; birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, siklotimik- hipersensitif mizaç özellikleri, psikotik bozukluk için klinik yüksek risk durumları, majör depresif bozukluk tanısı, anksiyete bozukluğu, uyku sorunları gibi non-spesifik belirtiler ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi non-afektif psikiyatrik eştanılar, eşik altı manik/hipomanik belirtilerin bulunması ve ihmal, istismar, çatışmalı aile ortamı gibi çevresel faktörlerdir.

Bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarının psikopatoloji açısından yüksek risk altında olduğu konusunda fikir birliği olmasına rağmen, bu gençlerin maruz kaldığı riskin doğası ve görülen bozukluk türleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, araştırmalar arasında, depresyon oranı %6 (92) ile %77 (93) arasında ve bipolar bozukluk oranı %1-3 (92,94,95) ile %27 (Klein ve diğerleri 1985) arasında değişmektedir. Yapılan bir metaanalizde, bipolar bozukluk tanılı kişilerin çocuklarında, sağlıklı kontrollerin çocuklarına kıyasla herhangi bir psikiyatrik bozukluk gelişme olasılığının 2.7 kat; bipolar bozukluk gelişme olasılığının 4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (96).

Yapılan ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen verilere göre bipolar bozukluğun kalıtılabilirlik oranı %40-70 kadardır (2,3). Ayrıca genetik yüklülüğün yanı sıra bu ailelerde ciddi psikososyal stresörlerin varlığı da bipolar bozukluk tip-1 gelişimi riskini arttırmaktadır (97). Bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarıyla yapılan 15 yıllık bir izlem çalışmasında bipolar bozukluk tanısı alma oranlarının %3 ile 11 arasında olduğu bildirilmiştir (98).

Siklotimik çocuklar ve ergenler, yüksek duygudurum değişkenliği ve duygusal aşırı hareketliliğin yanı sıra dürtüsel-agresif, duygusal olarak dengesiz davranışlar, aşırı duyarlılık ile karakterize edilir (99). Siklotimik mizaçta görüldüğü gibi duygudurum değişimleri (100), bir grup hastada bipolar bozukluk başlangıcından önce mevcuttur. Depresyon tanısı olan çocuk ve ergenlerle yapılan 2 yıllık izlem çalışmasında başlangıçta siklotimik-hipersensitif mizaca sahip olanların bipolar bozukluğa dönüşüm oranı (%68.8) olmayanlara göre (%15.2) daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada siklotimik mizaç özelliklerine sahip olanlarda

davranım bozukluğu eştanısı ve özkıyım düşünceleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (101).

Bipolar bozukluk tip-1 tanılı hastaların yaklaşık yarısında ilk belirtiler majör depresif bozukluk şeklinde ortaya çıkmaktadır (102). Yapılan izlem çalışmalarında major depresif bozukluğun bipolar bozukluğa dönüşüm oranları %7.7 ile 49 arasında değişmektedir (103–106). Major depresif bozukluğa eşlik eden özkıyım düşünce ve girişimleri, duygudurum ile uyumlu psikotik özelliklerin olması, psikomotor retardasyon, semptomların ani başlangıcı, erken başlangıç yaşı, ailede bipolar bozukluk öyküsü olması bipolar bozukluğa dönüşüm riskini artıran özelliklerdir (105,107,108).

Bipolar bozukluğa yüksek-risk yaklaşımları da büyük ölçüde psikoz için yüksek risk yaklaşımının uyarlanmasıyla tanımlanmıştır ve eşik altı afektif bulgulara dayanır. Bipolar için Risk Kriteri (bipolar at risk, BAR), Bipolar Bozukluk için Erken Dönem Envanteri (the Early Phase Inventory for Bipolar Disorders, EPIbipolar), ve Bipolar Prodrom Semptom Skalası (the Bipolar Prodrome Symptom Scale, BPSS) gibi araçlarla yapılan tanımlamalara dayanır (109–111).

Tablo 2 Bipolar Risk Kriterleri

Bipolar için Risk Kriteri (Bipolar at-risk criteria, BAR) (111)
1. 15-25 yaş arasında olmak
2. Son 12 ayda aşağıdaki üç grubun herhangi birisinin tüm kriterlerini karşılamak
3. Dışlama kriterleri: >3 gün manik atak ya da >6 gün psikotik atak öyküsü, geçmişte ≥ 3 hafta antipsikotik ya da ≥ 6 hafta duygudurum dengeleyici kullanmış olmak, normalin altında IQ, organik neyin patolojisinin olması
Grup 1: Eşik altı manik semptomlar (Ardışık ≥ 2 gün fakat <4 gün süren manik atak kriterleri)
Grup 2: Siklotimik özellikler (Grup 1'i karşılamayan eşik altı manik semptomlar) ve depresyon birlikteliği
Grup 3: Depresyon ve genetik risk birlikteliği (Birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü)

Bipolar Bozukluk için Erken Dönem Envanteri Kriterleri (Early Phase Inventory for Bipolar Disorders) (109)

Major Kriterler: genetik risk, siklotimik özellikler, eşik altı (hipo)manik belirtiler

Grup A Minör Kriterler: uykuda ve sirkadyen ritimde değişiklikler, spesifik özellikleri olan depresif bozukluk

Grup B Minör Kriterler: madde kullanımı, kötüye kullanımı ya da bağımlılığı, DEHB tanısı, yaratıcılıkta artış, psikososyal işlevsellikte bozulma, anksiyete, dissosiyatif semptomlar

Risk Grupları:

-Risk yok

-Risk grubu: Grup a ve grup b minör kriterlerin bulunması

-Yüksek risk grubu: 1 major kriterle birlikte grup a veya b minör kriterlerinden 1'inin bulunması

-Çok yüksek risk: 2 veya 3 major kriter veya bir majör kriter ve grup a ve grup b minör kriterlerinin bulunması

Bipolar Prodrom Semptom Skalası (the Bipolar Prodrome Symptom Scale, BPSS) (110)

Grup 1: Başka türlü adlandırılmayan siklotimi ve hipomani

Grup 2: Kısa aralıklı mani sendromu (Brief Intermittent Mania Syndrome, BIMS)

Grup 3: Hafif manik bulgular sendromu (Attenuated Mania Symptom Syndrome, AMSS)

Grup 4: Genetik mani riski ve bozulma sendromu (Genetic Mania Risk and Deterioration Syndrome, GMRDS)

2.9. Negatif Belirtiler

John Hughlings Jackson, 1864 yılında birincil ve ikincil nörolojik durumları birbirinden ayırmak amacıyla; beyinde belirli anatomik lezyonlara bağlı işlev kaybını tanımlamak için “negatif”, spesifik lezyonlar tarafından disinhibe edilen nörofizyolojik bir döngünün geliştirdiği artmış davranış için ise “pozitif” terimlerini kullanmıştır. Strauss ve arkadaşları, 1974’te şizofreni belirtilerini pozitif ve negatif belirtiler başlıkları altında ele almışlardır (112).

2.9.1.Şizofrenide Negatif Belirtiler

Normal davranış ve işlevlerin yokluğu veya azalması olarak tanımlanan şizofreninin negatif belirtileri Kraepelin (113) ve Bleuler'den (114) beri tanınmaktadır.

Kraepelin'in "kaçınma sendromu" (avolitional syndrome) (113) tanımı, "istencin temellerini oluşturan duygusal faaliyetlerin zayıflaması" olarak ortaya çıkmıştır. Negatif belirtiler "duygusal donukluk, zihinsel aktivitede eksiklik, istenç üzerinde kontrol kaybı, uğraş ve bağımsız eylem yeteneğinde eksikliği" şeklinde ifade edilebilir. Duygusal ve motivasyonel disfonksiyonun bu ilk tanımları, günümüzde negatif belirtilerin nozolojik tanımıyla uyumludur.

Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) MATRICS grubu 2005 yılında, negatif belirtilerin; duygu dışavurumunda azalma (Duygulanımda düzleşme ve konuşmada azalma) ve istencin azalması (avolusyon, asosyallik ve anhedoni) olmak üzere iki grupta kümelendiğini ortaya koymuştur (115).

Literatürde, negatif semptomların değerlendirilmesi için farklı derecelerde birbiriyle örtüşen, bir dizi ölçek bulunmaktadır. Bunlardan Andreasen'in Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) (116), negatif belirtileri en kapsamlı şekilde değerlendiren ölçek gibi görünmektedir (115,117). Diğer derecelendirme ölçekleri arasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)(118), Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (119),Eksiklik Sendromu Çizelgesi (Schedule for the Deficit Syndrome, SDS) (120), Krawiecka-Manchester Ölçeği (121), Negatif Semptom Ölçeği (122) ve Duygusal Küntleşme Ölçeği (123) yer alır.

İlk atak psikozda negatif belirti prevalansı %50-90 iken, şizofreni tanılı hastaların %20-40'ında persistan negatif belirtiler bulunmaktadır (124).

Güncel çalışmalar, negatif semptomların şizofreni psikopatolojisinin diğer yönlerinden (örn., pozitif semptomlar, dezorganizasyon) farklı olduğu ve önemli bazı klinik sonuçların (örn. Hastalık geliştirmeye yatkınlık, öznel iyilik hali, iyileşme oranları ve toplumdaki sosyal veya mesleki işlevsellik) prediktörü olduğu görüşünü desteklemektedir (125,126). Negatif belirtilerin mesleki işlevsellikte bozulma, ev işlerine uyum sağlayamama, boş zaman etkinliklerine katılımında azalma ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu ve sosyal işlevsellikte bozulmanın en önemli öngörücüsü olduğu bilinmektedir (127).

Psikoz geliştirmek açısından risk altında olan ve olası bir prodromal dönem yaşayan bireyleri belirlemek için güvenilir kriterleri araştıran çalışmalar öncelikle hafif (atenüe) pozitif semptomların varlığına ve azalmış işlevselliğe (73,128) odaklanmışsa da bu bireylerin önemli bir kısmında spesifik olmayan semptomların (örneğin depresyon ve anksiyete) yanı sıra sosyal izolasyon/çekilme, düşük motivasyon gibi negatif semptomların görüldüğü de bilinmektedir (60). Kuzey Amerika Prodromal Uzunlamasına Çalışma (North America Prodromal Longitudinal Study-NAPLS)'sında, klinik yüksek risk vakalarının %82'sinin orta şiddette bir veya daha fazla negatif semptoma sahip olduğu gösterilmiştir (126).

Negatif şizotipi üzerine yapılan, farklı şizotipi ölçekleri kullanılan araştırmaların büyük bir kısmında, şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabalarında kontrollere kıyasla daha yüksek negatif şizotipal özellikler saptanmıştır (9–12). Şizofreni hastalarının kardeşleriyle sağlıklı kontrolleri karşılaştıran eski bir çalışmada, gruplar arasında negatif belirti şiddeti açısından anlamlı fark saptanmamıştır (129). Daha yakın tarihli bir çalışmada ise şizofreni hastalarının psikotik olmayan birinci derece akrabalarında negatif semptom puanları (PANNS ölçeği için) tüm maddelerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (130).

2.9.2.Bipolar Bozuklukta Negatif Belirtiler

Bipolar bozuklukta negatif semptomları inceleyen çalışmalar arasında, ötimik durumdaki bipolar hastaların, şizofreniden daha az şiddetli, klinik olarak artmış negatif semptomlar sergilediğine dair kanıtlar vardır (131–135). Bu tür bulgular, negatif

septomların, BPB hastalarının duygudurum epizodlarının dışındaki dönemlerde de devam eden kalıcı hastalık belirtileri olabileceğini düşündürmektedir.

Az sayıda çalışma remisyonadaki bipolar bozukluk hastalarında negatif semptomları araştırmıştır (136–140). Remisyonadaki bipolar bozukluk hastalarıyla yapılan bir çalışmada negatif belirtilerin prevalansı %26 bulunmuştur (141). Bu oran Möller ve arkadaşlarının, afektif psikozlu hastalarda taburculuktan 15 yıl sonra negatif semptomların yaygınlığı için bildirdiği %28 değeri ile tutarlıdır (142). Ek olarak bu çalışmada hasta grubu kontrollerle karşılaştırıldığında dikkat dışındaki tüm SANS alt ölçeklerinde anlamlı olarak yüksek puan almıştır.

Reddy ve arkadaşları, kronik işlevselliği kaybı olan remisyonadaki manik hastalarda hafif afektif küntleşme (%17), hafif aloji (%7) ve dikkat bozukluğu (%40 hafif, %17 belirgin) bildirmiştir (137). Remisyonadaki bipolar bozukluk hastalarında negatif semptomlar, daha kötü sosyal-mesleki işlevsellik ile ilişkilendirilmiştir (136,140,143).

2.10.Nörobilişsel ve Sosyal Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler; bilgi edinme, düşünme, kavrama, deneyim ve algılara ait zihin faaliyetleri veya işlevleridir (144). Bu faaliyetler bellek, dikkat, yürütücü işlevler, lisan, motor işlevler ve görsel-algisal işlevler gibi alanları kapsar. Dikkat; bir deneyim ya da görevin belirli yönlerine odaklanmak için gösterilen çaba ile ilişkili bilincin bir bölümüdür. Bellek; yaşanan ve öğrenilenlerin merkezi sinir sistemine kaydedilmesi, saklanması ve istenildiğinde yeniden çağırılabilmesi ile ilişkili olan süreçtir (145). Yürütücü işlevler; bir durumdan diğerine geçebilme, tepki engelleme, esnek düşünebilme, kavramsallaştırma, çalışma belleği, duyguları kontrol edebilme becerileridir (146). Başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu tekrarlayan çalışmalar ile gösterilmiştir.

Sosyal biliş, kişinin çevresindeki sosyal uyaranları anlama, tanıma, işleme ve uygun şekilde kullanma, diğer insanların zihinsel durumlarını ve davranışlarını anlamak ve tahmin etmek için gereken bir dizi nörobilişsel süreç olarak tanımlanır (6,147,148). Sosyal biliş; duygusal işleme (emotional processing, EP); sosyal algı ve bilgi; zihin kuramı ve atıf yanlılığı işlevlerini içeren çok boyutlu bir yapıdır (6,149–

151). Aslında, sosyal bilgilerin işlenmesi aynı zamanda nörobiliş (örneğin dikkat veya hafıza) dayanır; yine de araştırmalar, nörobiliş ve sosyal bilişin büyük ölçüde farklı alanlar olduğunu göstermektedir (152–155).

2.10.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Bilişsel İşlevler

Şizofrenideki bilişsel bozukluklar, Kraepelin tarafından demans praecox'un tanımlanmasından bu yana tanınmaktadır. Günümüzde ise bilişsel bozukluğun şizofreninin çekirdek belirtilerinden olduğu ve bu hastalıkta görülen işlevsellik kaybının en önemli belirleyicilerinden biri olduğu iyi bilinmektedir (156–159).

Şizofrenide bilişsel bozukluklar; sözel ve görsel bellek, işlem belleği, işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve sosyal biliş dahil olmak üzere birçok alanda görülür (156,159,160).

Günümüzde duygu tanıma ve zihin kuramındaki yetersizlikler de şizofreninin iyi bilinen belirtileridir (161–163). Sosyal bilişsel bozukluğun diğer alanlardaki bilişsel bozukluğa göre şizofreniye daha spesifik olabileceği öne sürülmüştür (164). Ayrıca şizofrenide sosyal bilişsel bozulma, işlevsellik kaybına önemli bir katkı sağlıyor olabilir (165–167).

NIMH-Şizofrenide Bilişi İyileştirmeye Yönelik Ölçüm ve Tedavi Araştırması (MATRICS) konsensüsüne göre şizofrenide görülen bilişsel bozulmanın sekiz alanı tanımlanmıştır (168). Bunlardan yedisi (işlem hızı, dikkat/uyanıklık, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, akıl yürütme ve problem çözme ve sözel anlama) nörobilişsel işlevsellik alanına aittir. Sosyal biliş ise, başka bir kişinin niyetlerinin veya duygularının yorumlanması gibi sosyal davranışın altında yatan zihinsel işlemler olarak adlandırılan ek bir alan olarak tanımlanmıştır.

Şizofrenide bilişsel bozuklukların, ilk atakta ve şizofreni açısından klinik ve genetik riski yüksek olan genç erişkinlerde belirgin olduğu kabul edilmektedir (13,169).

Şizofreni hastalarının çocuklarında ve kardeşlerinde; çocukluk, ergenlik ve erişkinlik döneminde bilişsel işlevleri inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (170–173). Edinburgh Yüksek Risk Çalışmasının sonuçları, yüksek riskli akrabaların (ailesinde en az 2 kişi şizofreni tanısı almış olanlar) yürütücü işlev, öğrenme ve hafıza

testlerinde yaşı ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollerden önemli ölçüde daha kötü performans sergilediğini göstermiştir (174). Staal ve meslektaşları şizofrenili bireylerin psikotik olmayan kardeşlerinde yürütücü işlevlerde ve duyuşal-motor işlevlerde bozukluklar olduğunu bildirmiştir (175). Bir dizi farklı çalışmada, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında sürekli dikkat(176,177) ve epizodik bellek (173,178,179) gibi bilişsel alanlarda bozukluklar saptanmıştır.

Hem UHR'li bireylerde hem de FHR gençlerde bilişsel bozukluğu gösteren kanıtlar olmakla birlikte klinik ve ailesel yüksek psikoz riski ile ilişkili spesifik anormalliklerle ilgili tutarsız bulgular vardır. 2014 yılında yapılan bir metaanalizde, psikoz için FHR örnekleminde sağlıklı kontrollere göre tüm bilişsel alanlarda (premorbid ve şimdiki IQ, işlem hızı, sözel bellek, görsel bellek, görsel-uzaysal çalışma belleği, dikkat, akıcılık, yürütücü işlevler) bozulma saptanmıştır. Aynı metaanalizde psikoz için UHR örnekleminde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Stroop interferans puanı dışında her alanda bozulma gösterilmiştir. Kontrollere kıyasla UHR örnekleminde en fazla bozulmanın sembol kodlama, görsel-uzaysal çalışma belleği ve koku tanımlamada olduğu bulunmuştur. FHR ve UHR örneklemlerinin karşılaştırıldığında ise, FHR grubunda IQ'daki bozulma (ve premorbid IQ), UHR'deki bozulmadan daha şiddetli bulunmuştur. UHR'de FHR'den daha fazla bozulmuş görsel-uzaysal çalışma belleği dışında diğer alanlardaki bozulmaların her iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir (13).

Sosyal bilişin; özellikle zihin kuramı ve duygu tanıma alanlarında (180,181), şizofreni için genetik risk altındaki çocuklarda ve risk grubunda olup daha sonra psikozla dönüşen bireylerde bozulma saptanmıştır, ancak bazı çalışmalarda sağlıklı çocuklara göre fark bulunamamıştır (170,182–184).

Kee ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışma, şizofreni hastalarının kardeşlerinin, bir dizi duygu tanıma testinde (özellikle yüzlerden duygu tanıma) sağlıklı kontrollere göre orta derecede daha kötü, ancak şizofreni tanılı kardeşlerinden biraz daha iyi performans gösterdiğini bulmuştur. Leppanen ve arkadaşlarının (15) şizofreni hastalarının etkilenmemiş kardeşleriyle yaptığı bir başka çalışmada; yüz ifadesinden öfkenin tanınmasında sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Şizofreni akrabalarının nötr yüzlerle aşırı olumsuz atıfta

bulundukları ve nötr yüzleri tanımlarının daha uzun sürdüğünü gösteren bir çalışma da bulunmaktadır(185). Bu bulgular, duygu tanımadaki sosyal bilişsel bozuklukların şizofreni için potansiyel bir endofenotip olduğu görüşünü desteklemektedir.

Addington ve arkadaşları (186), şizofreni için klinik yüksek risk altındaki bireylerin bir duygu tanımlama testlerinde ilk atak şizofreni hastaları kadar başarısız olduklarını göstermişlerdir. Sosyal biliş, nörobilişin diğer yönleri gibi, potansiyel olarak psikoz geliştirmeye yatkınlık göstergesi olabilir (162). Edinilen bulgular birlikte ele alındığında, şizofrenide sosyal bilişin belki de en çok çalışılan alanı olan duygu tanımadaki bozuklukların, aynı zamanda şizofreni için genetik yatkınlığın bir belirtici olabileceği ve sonuçta kimin hastalık geliştireceğine işaret edebileceği düşünülebilir.

2.10.2.Bipolar Bozukluk ve Yüksek Risk Durumlarında Bilişsel İşlevler

Kalıcı bilişsel bozukluklar ve işlevsellikte bozulma, geleneksel olarak manik-depresif psikozlara kıyasla şizofreniye spesifik özellikler olarak kabul edilmiştir. Ancak, ne bilişsel bozukluk ne de işlevsellikte bozulma şizofreniye özgü değildir (187). Kraepelin’ci görüşün de etkisiyle BPB’de görülen bilişsel belirtilerin hastalık dönemlerine özgü, depresif ve manik belirtilere ya da motivasyonla ilişkili faktörlere sekonder olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda, BPB’de iyilik (remisyon) dönemlerinde de bilişsel bozukluğun devam ettiği gösterilmiştir (188–190). Son yirmi yılda yapılan çalışmalar, bipolar bozukluğun aynı zamanda ötimik hastalarda da görülen bilişsel bozukluklar ve işlevsellik kaybı ile ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (16–19). BPB’deki bilişsel işlev bozukluğu, sözel bellek, yürütücü işlevler, sözel akıcılık, işlem belleği, görsel bellek, dikkat, zihin kuramı ve işlem hızı gibi çok çeşitli alanlarda kendini gösterir (19,191,192). Bununla birlikte, BPB’de bilişsel işlev bozukluğunun ortaya çıkış zamanı hala belirsizdir.

BPB’de sosyal bilişsel bozukluğun görüldüğüne ilişkin kanıtlar vardır (193). Bir çalışma bipolar bozuklukta ilk manik epizodu takiben sosyal biliş bozulmuş olabileceğini öne sürmüştür (194). Nörobilişsel çalışmaların bulgularına benzer şekilde, BPB’de sosyal bilişsel bozukluk orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir (191,195). Kanıtlar ayrıca sosyal bilişsel bozuklukların sadece duygudurum epizodlarında değil, aynı zamanda remisyon sırasında da ortaya çıktığını

göstermektedir. Remisyonadaki (remitted) hastalarda yapılan çalışmalar, sosyal bilişsel bozukluğun BPB'nin trait özelliği (trait-related feature) ile ilişkili bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir (193,196).

Az sayıda çalışmada BPB'deki bilişsel bozukluğu araştırmak için klinik yüksek risk paradigmaları kullanılmıştır (197,198). Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar, bilişsel bozukluğun BPB için klinik risk altındaki kişilerde de belirgin olduğunu göstermektedir (198). Ayrıca, şizofreninin erken evrelerini tespit etmek için geliştirilen psikoz için ultra yüksek risk (UHR) paradigmasının, UHR'nin psikoz için spesifik bir risk paradigması olmadığı ve UHR-P örnekleminin bir alt kümesinin takipte BPB geliştirdiği öne sürülmektedir. Psikoz için UHR örnekleminde yapılan iki yeni çalışma, izlemde BPB geliştiren risk grubundaki bireylerde hastalık öncesi nörobilişsel bozuklukların belirgin olduğunu bulmuştur (197,199). İlk çalışmada Olvet ve ark. (199) ,izlem sırasında BPB geliştiren risk grubundaki bireylerde global bilişin önemli ölçüde bozulduğunu bulmuşlardır. İkinci çalışmada, Ratheesh ve ark. (197) , takipte BPB geliştiren risk grubundaki bireylerde, sağlıklı kontrollere kıyasla, işlem hızı, yürütücü işlevler ve genel entelektüel yeteneklerde bozukluk bildirmiştir.

Literatürde BPB tanılı hastaların birinci derece akrabalarının bilişsel becerilerde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdiği bildiren çalışmalar (200–203) bulunmakla birlikte bazı yazarlar BPB'nin çocuklarında genel bilişsel işlev bozukluğuyla ilgili tutarlı bir kanıt olmadığını ileri sürmektedir (21,22). Ancak BPB'nin çocukları ve genç kardeşlerinde bilişsel işlev bozukluğunu araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır. BPB hastalarının birinci derece akrabalarında yapılan bir çalışmada, bu kişilerde yürütücü işlevlerin (planlama, yanıt inhibisyonu ve zihinsel manipülasyon) ve sözel belleğin çeşitli bileşenlerinde hafif bozukluk gösterilmiştir. İlgili literatürde yapılan bir meta-analiz (25), kontrollerle karşılaştırıldığında, BPB aile öyküsü olan gençlerde sözel ve görsel bellek, dikkat ve işleme hızında bozulma görüldüğü, ancak planlama/problem çözme ve çalışma belleğinin korunduğu gösterilmiştir. FHR'de hafif bilişsel bozulmanın saptanması; bilişsel bozukluğun, BPB başlangıcından önce var olan ve hastalık seyri boyunca kötüleşen bir yatkınlştırıcı faktör olabileceğine işaret eder (204).

Hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında yapılan çalışmalar, BPB'ye yatkınlıkla ilişkili sosyal bilişsel bozukluğu, sekonder bozukluklardan (tıbbi komorbidite, iyatrojenik ve diğer nonspesifik faktörlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen) ayırt etmek için özellikle önemlidir. Bu çalışmalardan bazıları BPB hastalarının birinci derece akrabalarının, sağlıklı kontrollere göre zihin kuramı ve yüzlerden duygu tanıma daha düşük performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Birkaç metaanaliz çalışmasında, ailesel yüksek bipolar bozukluk riski (BPB-FHR) olan çocuklarda, duygu tanıma ve Zihin kuramı için sırasıyla küçük ve orta etki büyüklüklerine sahip sosyal bilişsel bozulmalar bildirmiştir (25,205). Sağlıklı kontroller ile ailesel yüksek bipolar bozukluk riski olan çocuklar arasında anlamlı olmayan farklılıklar saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (28,206).

2.10.3.Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Karşılaştırılması

Bilişsel bozukluk, BPB'de şizofreniye göre daha az şiddetliken, kanıtlar bilişsel bozukluk profillerinin iki bozuklukta benzer olduğunu göstermektedir. (156).

Erken dönemde görülen bilişsel bozulmanın şizofreniye özgü olup olmadığı bir tartışma konusudur (207,208).

Bilişsel bozukluğun şizofreninin prodromal evresinde ve ilk atağında belirgin olduğu, ancak BPB'de olmadığı tartışılmıştır. Bazı yazarlar, BPB'deki bilişsel işlevlerin hastalık öncesi bir şekilde korunduğunu ve hastalık başladıktan sonra bozulduğunu öne sürmektedir (209,210). Bu nedenle hastalık öncesi entelektüel gelişimdeki zorlukların şizofreniyi BPB'den ayırabileceğini öne sürmüşlerdir (209,210). Bununla birlikte, diğer kanıtlar, bilişsel bozukluğun BPB'nin ilk epizodunda görülebildiğini (211,212) ve daha sonraki süreçte de büyük ölçüde değişmediğini göstermektedir (213,214).

Bazı yazarlara göre sosyal kognisyon, BPB'de şizofreniye kıyasla korunmuştur (164). Bununla birlikte, zihin kuramı ve yüzden duygu tanıma becerilerinin BPB'de de bozulduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (215,216). Duygu tanıma ve zihin kuramını araştıran yakın zamandaki bir dizi çalışma, şizofreni ve BPB hastalarının performanslarını doğrudan karşılaştırmıştır (164,217,218). Şizofreni ve bipolar bozuklukta sosyal bilişin araştırıldığı yakın tarihli bir meta-analiz (219), şizofreni ve BPB hastalarının hem yüzlerden duygu tanıma hem de zihin açısından anlamlı ancak

orta derecede düşük performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Şizofreni ve BPB arasındaki farklılıkların etki büyüklükleri sosyal ve sosyal olmayan bilişsel beceriler için benzer olarak bulunmuştur. Şizofreni ve BPB'yi karşılaştıran nörobilişsel çalışmaların önceki meta-analizleri de bu iki bozukluk arasındaki farklılıkların etki büyüklükleri benzerdir (220,221). Bu bulgular, şizofreni ve BPB arasındaki sosyal bilişsel bozukluklardaki farklılıkların yalnızca niceliksel olduğunu ve hem sosyal hem de sosyal olmayan bilişsel alanda şizofreni hastaları ile BPB'li hastaların performanslarında önemli bir örtüşme olduğunu göstermektedir.

Az sayıda çalışma, affektif psikoz ve bipolar bozukluk hastalarının genç akrabalarındaki nörobilişsel bozuklukları karşılaştırmıştır. Schubert ve arkadaşları (222) şizofreni hastalarının çocuklarının, ebeveyninde affektif psikoz tanısı olanlara göre daha şiddetli bilişsel bozukluğa sahip olduğunu, ancak affektif psikoz hastalarının çocuklarının da seçici dikkat ve dilbilgisel akıl yürütme (grammatical reasoning) gibi bazı görevlerde daha düşük performans gösterdiğini bildirmiştir.

2.11. Sosyal İşlevsellik

2.11.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Sosyal İşlevsellik

Başkalarıyla iletişim kurma, istihdamı sürdürme ve toplum içindeki işlevsellik de dahil olmak üzere sosyal işlevsellikteki bozukluklar birçok psikiyatrik hastalıkta gözlenmekle birlikte bunlar şizofreninin tanımlayıcı özelliklerindendir (5). Bozulmuş sosyal işlevsellik yaşam kalitesini olumsuz etkiler (6) ve şizofrenide relaps, kötü prognoz ve işsizlik gibi sonuçlarla ilişkilidir (7,8).

Sosyal işlev bozukluğu, genellikle hastalığın erken döneminde belirgin olmakla birlikte (223), ilk olarak çocukluktaki premorbid dönemde, ilişki kurmada zorlukla karakterizedir (224). Sosyal ve emosyonel işlevsellikte bozuklukların, psikotik belirtiler ortaya çıkmadan önce de var olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (225–228). Bu çalışmaların bazıları hastalık öncesi işlevselliğe odaklanan retrospektif çalışmalardır (55). Diğerleri ise (yüksek risk çalışmaları ya da epidemiyolojik çalışmalar) hastalık başlangıcından önceki pre-adolesan dönemde sosyal işlevselliği araştıran prospektif çalışmalardır (229–233).

Düşük işlevsellik ile psikoz gelişimi arasında bir ilişki bildirilmiştir (62,234,235). Örneğin, Yung ve arkadaşları, başlangıçta 50 veya daha düşük bir Global İşlevsellik Değerlendirmesi (Global Assessment of Functioning, GAF) puanının 12 aylık izlemde psikoz gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (62). Öznel işlevsellik deneyimini (özellikle okul ve iş ortamlarında) inceleyen bir çalışma, CHR bireylerde ilk atak psikoz hastalarına benzer şekilde, kontrollere göre bozukluk gösterdiğini saptanmıştır (236).

Şizofreni tanılı birinci derece akrabası olan gençler, ileride hastalık geliştirmeye yatkınlıkla ilişkili sosyal sorunlar yaşamaktadır (237). Sağlıklı kontrollere kıyasla, şizofreni için genetik olarak yüksek risk (FHR) altındaki ergenlerin daha zayıf akran ilişkileri olduğu (238), daha az hobi ve ilgi alanlarına sahip oldukları (239) ve sosyal uyumlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (240). Bu bulgular, FHR gençlerde bozulmuş sosyal işlevselliğin hastalığa yatkınlığın bir göstergesi olduğuna işaret etmektedir (241)

2.11.1. Bipolar Bozukluk ve Yüksek Risk Durumlarında Sosyal İşlevsellik

Bipolar bozukluk tanılı bireylerin atak dönemleri dışında asemptomatik olduğu, normal ya da yüksek işlevsellik düzeyine döndükleri yönündeki kanının aksine son çalışmalar, klinik sonuçların bu kadar olumlu olmadığını göstermektedir. Klinik olarak, bir mani atağı yaşayan bireylerin %50'sinde 12 ay içinde, yaklaşık %80'inde 5 yıl içinde nüks gerçekleşir (242–244). Ayrıca, 12 yıllık prospektif bir izlem çalışması (245), Bipolar bozukluk tanılı bireylerin zamanın yaklaşık %50'sinde semptomatik olduğunu ve özellikle subsendromal depresif belirtilerin görüldüğünü bildirmiştir. Sosyal uyum sorunları daha az araştırılmakla birlikte Dickerson ve arkadaşları BPB'li bireylerdeki sosyal işlevsellik sorunlarının şizofreni hastaları ile benzer olduğunu göstermiştir (20). Bu alanda yapılmış en büyük çalışmaların birinde, bir dizi sosyal uyum becerisi (örneğin, eğitim ve mesleki kazanım) ve uyumun niteliksel yönleri (örneğin, kişilerarası ilişkiler ve aktivitelerden keyif alma), bipolar ve unipolar bozukluğu olan bireyler ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Klinik açıdan remisyon halinde olan bireylerde bile duygudurum bozukluklarıyla ilişkili psikososyal sorunların yaygın ve kalıcı olduğu gösterilmiştir (243). MacQueen ve arkadaşları tarafından yapılan bir inceleme, ataklar arası semptomları olsun ya da olmasın, BPB'li

bireylerde %30-60 oranında sosyal ve mesleki uyum sorunlarının varlığını doğrulamıştır (246).

Bugüne kadar bipolar bozukluk için risk altındaki gençlerde sosyal işlevselliği inceleyen nispeten az sayıda çalışma vardır ve bulguları tutarsızdır. Bazı araştırmalar, BPB'li ebeveynlerin çocukları ve kontroller arasında çeşitli işlevsellik yönlerinde farklılık olmadığını bildirmektedir (247,248). Diğerleri, BPB'li ebeveynlerin çocuklarında genel işlevselliğin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğunu bildirmektedir (249–252). İki çalışma, genç başlangıçlı bipolar hastalarda premorbid sosyal işlevselliği retrospektif olarak değerlendirmiştir. Bir çalışmada 28 genç başlangıçlı bipolar bozukluk tip I tanılı hastada hastalık başlangıcından önce iyi ila mükemmel akran ilişkileri (peer functioning) ve akademik işlevsellik bildirilmiştir (253). Cannon ve arkadaşları, genç bipolar hastaların hastalık öncesinde okulda iyi işlev gösterdiklerini, ancak şizofreni örneklemine göre daha hafif olsa da, kontrollerden daha şiddetli sosyal işlevsellik sorunları yaşadıklarını bulmuşlardır (254) .

2.12. Negatif Belirtiler ve Bilişsel Bozukluk İlişkisi

2.12.1.Şizofrenide ve Yüksek Risk Durumlarında Negatif Belirtilerin Bilişsel Bozukluk ile İlişkisi

Prefrontal korteksteki dopaminerjik (255) ve GABAerjik işlevlerdeki (256) bozukluklar hem negatif semptomlar hem de bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir (257–259). Ek olarak, dopaminin ödül yolağı ve motivasyondaki rolü (260,261), dopamin işlevindeki bozuklukların motivasyon ve haz alma üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini gösterir (262).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar, negatif semptomların ve bilişsel bozuklukların; erken başlangıç, zaman içinde sebat etme ve işlevsellikte bozulmayla ilişki gibi bir dizi benzer özelliği paylaştığını ve bu nedenle bağlantılı olabileceğini göstermiştir (263). Negatif belirtileri olan şizofreni hastalarında çeşitli nörobilişsel bozuklukların görüldüğü bilinmekle beraber(264,265), bu iki belirti grubu arasındaki ilişkiye dair çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Harvey ve arkadaşları, şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinin görünürde ilişkili ancak ayrılabilir alanlar oldukları sonucuna varmıştır (263). Negatif belirtilerin; yürütücü işlevler, sözel

akıcılık, sözel bellek ve öğrenme, dikkat/uyanıklık, çalışma belleği ve işlem hızı ile orta düzeyde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (263,266–268)..

Şimdiye kadar birçok çalışma, ilk atak psikoz (First Episode of Psychosis, FEP) hastalarında ve/veya yaşam boyu psikoz öyküsü olan bireylerde negatif belirtiler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkilere odaklanmıştır (de Gracia Dominguez ve ark., 2009). 58 çalışmanın sistematik bir incelemesinde (5009 kişi), daha şiddetli negatif semptomların, daha kötü bilişsel işlevlerle orta derecede ilişkili olduğunu ve en yüksek korelasyonun negatif semptomlar ile sözel akıcılık arasındaki olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, pozitif psikotik belirtiler ile bilişsel işlevler arasında ilişki bulunmamıştır (268). Conklin ve arkadaşları, şizofreni hastalarında negatif belirtiler ve çalışma belleği arasındaki ilişkiyi araştırmış, anlamlı bir ilişki saptamamıştır (269).

Avolüsyonun, şizofrenide bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu bildiren bazı çalışmalarda, bilişsel işlev bozukluğunun motivasyon eksikliğine veya testleri tamamlamak için daha az çaba göstermeye ikincil olarak ortaya çıktığı yorumu yapılmıştır (270,271). Bu nedenle, avolüsyonun, aynı şekilde düşük motivasyon ve daha az çaba gösterme nedeniyle sosyal biliş testlerinde düşük performansla ilişkilendirilmesi mümkün olabilir (272).

Negatif semptomların baskın olduğu hastalar, kendilerinin yanı sıra başkalarının zihinsel durumlarını ifade etmedeki zorluklardan dolayı zihin kuramı (ZK) testlerinde kötü performans göstermektedirler (273). Negatif belirtiler ile bozulmuş sosyal algı (154), zihin kuramı (274–276) ve duygu tanıma (277,278) arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların aksine negatif belirtiler ile zihin kuramı, sosyal algı, yüzden duygu tanıma veya atıf tarzı arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (279,280).

Şimdiye kadar, UHR hastalarında negatif semptomlar ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma olmakla birlikte bu çalışmalarda FEP hastalarında olduğu gibi benzer sonuçlar bulunmuşlardır. Spesifik olarak, daha şiddetli negatif semptomlar; daha yavaş işlem hızı, sözel öğrenme, sözel bellek veya sözel akıcılığı içeren sözel görevlerde daha düşük performans (281,282), yürütücü işlevler, vijilans ve problem çözmede daha kötü performans (282) ve nörobilişsel işlevsellikte genel olarak daha düşük performans (282,283) ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte,

bu çalışmaların çoğu nispeten küçük örneklemeleri içermektedir veya beş negatif belirti alanı arasında ayırım yapmamıştır.

Yapılan bir çalışmada psikoz için klinik yüksek risk grubunda sosyal biliş ile pozitif ve negatif semptom şiddeti arasında ilişkili saptanmamıştır (284). Başka bir çalışmada ise klinik yüksek risk taşıyan bireylerde negatif belirtiler ile sosyal biliş arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir (285).

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında hem şizotipal özelliklerin hem de bilişsel bozukluğun psikoz gelişimini öngördüğüne dair kanıtlara rağmen, bu iki fenomen arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma yapılmıştır (29). Bu çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Şizotipal kişilerde, negatif belirti şiddeti yürütücü işlevlerde düşük performansla ilişkilendirilmiştir (286–289). Yapılan bir metaanalizde negatif şizotipinin, hiçbir nörobilişsel ölçümle ilişkisi bulunamamıştır. Yalnızca uzun süreli sözel bellek ile ılımlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada, negatif şizotipinin, frontal lob performansına duyarlı herhangi bir testle ilişkisi saptanmamıştır (290). Stratta ve arkadaşları (291) ; Wisconsin Kart Eşleme Testinin şizofreninin hastalık süreciyle, yalnızca negatif semptomlarla yakın bağlantısı nedeniyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Bir çalışmada şizofreni hastalarının kardeşlerinin kontrollere kıyasla, çalışma belleği, epizodik bellek ve yürütücü işlevlerde önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiği ve negatif belirtilerin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Ek olarak negatif semptomların şiddeti, çalışmada değerlendirilen dört bilişsel alanda (çalışma belleği, dikkat, epizodik bellek, yürütücü işlevler) daha düşük performansla ilişkili bulunmuştur (29).

Conklin ve arkadaşları, epizodik bellek testlerindeki performansın Şizotipal Kişilik Anketindeki puanlarla ters orantılı olduğunu bulmuştur (292). Byrne ve arkadaşları (30), yüksek riskli bireylerdeki nöropsikolojik bozuklukların psikopatoloji ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür . Son olarak, Johnson ve arkadaşları, şizofreni hastalarının psikotik olmayan ikiz eşleri arasında şizotipal özellikler ile dikkat, bellek ve yürütücü işlev testlerindeki düşük performans arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, şizotipal semptomların varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının ikiz eşlerinde çalışma belleğinde bozulma saptanmışlardır (31).

2.13. Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik

2.13.1.Şizofreni ve Yüksek Risk Durumlarında Negatif Belirtilerin Sosyal İşlevsellik Etkisi

Kronik şizofrenide, negatif belirtilerin sosyal işlev bozukluğuyla en fazla ilişkili belirti türü olduğu pek çok kez gösterilmiştir (293–296). Benzer şekilde, ilk atak psikoz tanılı bireylerde negatif belirtilerin hem kesitsel (297) hem de uzunlamasına çalışmalarda (298,299) sosyal işlevsellikle ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte, affektif olmayan ilk atak psikoz hastalarında yapılan bir kohort çalışmasında, sosyal işlevsellikte bozulma sadece negatif değil, aynı zamanda depresif ve genel semptomlarla da ilişkilendirilmiştir (300).

İlk atak psikoz ve UHR bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sosyal ve toplumsal işlevsellikteki bozulma UHR örnekleminde ilk atak psikozlara benzer bulunmuştur. Aynı zamanda hem UHR hem de ilk atak psikoz bireylerde sosyal ve toplumsal işlevsellikteki bozukluğun, negatif belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (301). CHR (klinik yüksek risk) grubuyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada CHR grubunda negatif belirtilerin sosyal işlev bozukluğuyla ilişkisi gösterilmiştir(302). Başka bir çalışmada (n=167), negatif semptom şiddetinin, nörobiliş ve diğer semptom alanlarının ötesinde, sosyal işlevsellik için önemli ölçüde öngörücü olduğunu bulmuştur. Ayrıca, negatif belirtilerin global nörobiliş ve sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiye aracılık ettiği gösterilmiştir (303). Negatif belirtilerin deneyimsel ve ekspresyon şeklinde iki boyutta değerlendirildiği bir çalışmada ise negatif semptom şiddetinin, depresyon/anksiyete ve nörobilişin ötesinde, sosyal işlevsellik için bir öngörücü olduğu bulunmuştur. Negatif belirtilerin deneyimsel alanı, ifade alanına göre sosyal işlevsellik ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmış ve ek olarak, negatif belirtilerin deneyimsel alanı, ekspresyon belirtileri ile sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiye aracılık ettiği bildirilmiştir (304).

Psikoz için genetik risk altındaki (FHR) bireylerin daha kötü sosyal becerilere, daha düşük kendini ifade etme ve empati puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özelliklerin negatif belirtilerin amotivasyon alanının gelişimsel öncülleri olabileceği düşünülmüştür (305).

3. SİSTEMATİK VE YÖNTEM

3.1.Örnekleme:

Psikoz için ailesel yüksek risk (n=44) ve bipolar bozukluk için ailesel yüksek risk (n=42) grupları çalışmaya alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh ve Sinir Hastalıkları polikliniğine başvuranlar arasından, şizofreni-bipolar spektrumda yer alan bir psikiyatrik hastalık tanısı olan kişilerin 18-29 yaş aralığındaki birinci derece akrabaları ve polikliniğe başvuran 18-29 yaş aralığındaki hastalardan birinci derece akrabalarında bir ya da daha fazla kişide şizofreni-bipolar spektrum öyküsü olan bireyler seçilmiştir.

3.1.1.Dahil olma kriterleri:

- 1-) 18-29 yaş aralığında olmak
- 2-) Birinci derece akrabalarından en az bir kişide bipolar bozukluk, şizofreni ve ilişkili diğer durumlar öyküsü olması
- 3-) Okuma yazma bilmek
- 4-) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalamış olmak

3.1.2.Dışlama kriterleri

- 1-) Yapılan değerlendirmede DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk, şizofreni ve ilişkili diğer durumlar tanısı almak
- 2-) Belirtilerin madde ya da başka bir tıbbi hastalığa bağlı olması
- 3-) Bilişsel işlevleri etkileyecek ciddi bedensel rahatsızlık varlığı

3.2.Bataryalar

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonu Başkanlığı'ndan gerekli resmi onaylar alınmıştır. Ekler kısmında onay formu mevcuttur.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara yapılacak ölçekler ve testler detaylı olarak açıklanmış, yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

3.2.1.Olgu kayıt formu

Araştırmada yer alan bireylerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim ve meslek/iş durumları, medeni durumları, nörogelişimsel ve psikososyal gelişim öyküleri, travma öyküsü, premorbid uyumları, madde ve alkol kullanımı, aile öykülerini içermektedir.

3.2.2.Psikoz Risk Sendromları için Yapılandırılmış Görüşme (Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes, SIPS) ve Psikoz Risk Semptomları Ölçeği (Scale Of Psychosis-risk Symptoms, SOPS)

SIPS, Yung ve arkadaşlarının ölçütlerine sadık kalınarak, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) modelinde oluşturulmuştur (306). Ölçek formu Psikoz Risk Semptomları Ölçeği (Scale of psychosis risk symptoms, SOPS) olarak adlandırılmaktadır. SIPS/SOPS'a dayalı tanı ölçütleri, psikoz açısından yüksek risk taşıyan kişilerin belirlenmesine olanak sağlar. Psikoz Risk Semptomları Ölçeğinin (SOPS) alt ölçekleri 4 tanedir; toplam belirti sayısı 19'dur. A-Pozitif Belirtiler: 1-sıra dışı düşünce içeriği /sanrısız fikirler,2-şüphelilik /kötülük görme fikirleri, 3-grandiyozite, 4- algısal anormallikler/varsanılar, 5-dezorganize iletişim. B-Negatif Belirtiler: 1-sosyal anhedoni veya çekilme, 2-avolüsyon (ilgisizlik),3-duyguların ifadesinde azalma, 4-duyguların ve benlik deneyiminin azalması, 5-düşünce fakirliği, 6-bir rolün işlevinde kötüleşme. C-Dezorganize Belirtiler: 1-garip davranış ve görünüm, 2-bizar düşünce, 3-dikkat ve odaklanma sorunları, 4- kişisel hijyen ve sosyal beceriler. D- Genel Belirtiler:1-uyku bozuklukları, 2-disforik duygudurum, 3-motor bozukluklar, 4-normal strese azalmış tolerans yanıtı. Araştırma için Türkçeye çevrilerek kullanılmıştır. Çalışmamızda prodromal pozitif psikotik belirtileri değerlendirmek için pozitif belirtiler alt ölçeği kullanılmıştır.

3.2.3.Bipolar Prodrom Semptom Ölçeği Prospektif form (Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective, BPSS-P):

Bipolar Prodromal Belirti Ölçeği-Prospektif form, DSM-IV bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk kriterleri temelinde, Correll ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşmedir (110). Prodromal belirtilerin başlangıcı ve şiddeti; mani, depresyon ve genel semptomlar olmak üzere üç başlık altında değerlendirilir. Her bir semptomun şiddeti, 0=yok ile 6=çok şiddetli arasındaki puanlarla ölçülür. Semptomların şiddeti son bir ay ve son bir yıl için değerlendirilir.

Formun Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmamıştır. Çalışmamızda Türkçeye çevrilerek kullanılmıştır.

3.2.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 maddelik form (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS):

Hamilton tarafından 1960 yılında, depresif bozukluk tanısı almış hastalarda hastalığın düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir (307). Depresif belirtileri araştıran 17 itemli, klinisyen tarafından depresif belirtileri olan kişilere uygulanan bir ölçektir. En yüksek 53 puan alınan ölçekte, maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenir. Ortalama 15 dakikalık bir uygulama süresi vardır. Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Akdemir ve arkadaşları (308) tarafından yapılmıştır.

3.2.5.Kısa Negatif Belirti Ölçeği (Brief Negative Symptom Scale, BNSS):

13 maddeden oluşur ve altı alt ölçeği bulunmaktadır: anhedoni, stres, asosyallik, avolasyon, duygulanımda küntlük ve aloji. Ölçeğin kullanım kılavuzunda yarı yapılandırılmış görüşme için önerilen soruları içeren yönerge bulunmaktadır. Her madde için hastayı derinlemesine incelemeyi sağlayacak sorular da yer almaktadır. Maddeler 0-6 puan aralığında değişmektedir: semptomun olmayışı ile (0) semptomun çok ciddi olması (6) arasında değerlendirme değişir. 13 maddenin puanı toplanarak 0'dan 78'e kadar olabilen ölçeğin total skoru elde edilir. Aynı şekilde alt ölçekler için de her alt maddenin puanı toplanır (309). Türkçe geçerlik ve güvenirliği Dr. Irmak Polat Nazlı ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmıştır (310).

3.2.6.Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale, PSP)

Ölçek kişisel ve sosyal performansı 4 alt boyutta değerlendirir; Sosyal açıdan yararlı etkinlikler (çalışma ve öğrenim görmek dahil), kişisel ve sosyal ilişkiler, öz bakım, rahatsız edici ve saldırgan davranışlar. 6'lı likert tipi derecelendirme (1=yok – 6=çok şiddetli) kullanılmıştır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 100 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Dr. Ömer Aydemir ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılmıştır (311).

Çalışmamızda ölçeğin 4 alt boyutuna ait puanlar ve toplam ölçek puanı hesaplanmıştır.

3.2.7.Nöropsikolojik testler:

Stroop Renk ve Kelime Testi:

Stroop Renk ve Kelime Testi, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülebilmesi işlevini, dikkat edilen uyarıcılar ile dikkat edilmeyen uyarıcıları paralel biçimde işleme yeteneğini, bilgi-işleme hızını ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme yeteneğini ölçen bir testtir (312–314).

Stroop testinin bataryası 4 ayrı karttan oluşur. Her kartın üzerinde rastgele sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin uyarıcı maddelerini oluşturur ve katılımcının bu uyarıcılara tepki vermesi beklenir. Testin puanları bu kartların ayrı ayrı puanlanmasıyla elde edilir.

Birinci kartta beyaz zemin üzerinde siyah renkle yazılmış renk isimleri, ikinci kartta kelimenin ifade ettiği renkten farklı renkte basılmış renk isimleri, ikinci kartta farklı renklerde basılmış daireler, dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler bulunmaktadır.

Stroop test bataryasının alt testleri siyah yazılmış renk isimlerini okumayı (STP1), kelimedede ifade edilenden farklı renkte yazılmış renk isimlerini okumayı (STP2), renkli basılmış dairelerin renklerini söylemeyi (STP3), nötr kelimelerin renklerini söylemeyi (STP4) ve kelimenin ifade ettiğinden farklı renkte yazılmış renk isimlerinin basım rengini söylemeyi (STP5) içermektedir. Stroop testinde STP1 ve STP2 okuma hızının kontrolünde kullanılırken, STP3 ve STP4 ise renk söyleme hızının kontrolünde kullanılmaktadır. Bozucu etki (okuma) altında başka bir görevi yerine getirmeyi ölçen bölüm, STP5'tir (315).

Testin standart kayıt formuna, beş bölümden elde edilen tepki süreleri, hata ve düzeltme sayıları kaydedilir. Bu sayede beş bölümden beş ayrı tamamlama süresi, hata ve düzeltme puanı elde edilir.

Testin yetişkinler için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (316).

Çalışmamızda stroop-3 ve stroop-2 puanları arasındaki fark hesaplanarak, interferans skoru bulunmuştur.

Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi (K,A,S):

Kontrollü Kelime Akıcılığı testi ilk kez Benton tarafından geliştirilmiştir (317). Bu testte kişiden bir dakika içinde belirli üç harf ile başlayan (F, A, S), özel isim ve eylem isimleri dışında kelime sıralaması istenir. Sözel işlevler, dil becerileri, konsantrasyon ve davranışı sürdürebilme gibi yürütücü işlevler değerlendirilir. Türkçe uyarlamasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (318).

Bir dakika içinde doğru söylenen kelime sayısı toplam puanı oluşturmaktadır. Kişinin tekrar ettiği kelime sayısı ise perseverasyon puanını vermektedir.

Çalışmamızda kişilerin verilen süre içinde söyledikleri toplam kelime sayısı verileri kullanılmıştır.

Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation):

Yürütücü işlevleri ve semantik belleği ölçen bir testtir. Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bu çalışmada kullanılan kategori hayvan'dır; bundan başka sebze, meyve, yiyecek ve içecek kategorileri sık kullanılır. Uygulamada katılımcıdan 60 saniye içerisinde aklına gelen her türlü farklı hayvan ismini söylemesi istenir.

Çalışmamızda kişilerin verilen süre içinde kategoriye uygun olarak söyledikleri hayvan isimlerinin toplam sayısı kaydedilmiştir.

İz Sürme Testi A/B (Trail Making Test A/B):

İz Sürme Testi, görsel dikkat, dikkat hızı, motor tarama, motor hızı, planlama, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans gibi farklı becerileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (319).

İz Sürme Testi iki bölümden oluşmaktadır. A bölümünde, katılımcının, form üzerinde dağınık olarak yerleştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, ardışık (1-2-3..) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmesi, B bölümünde ise test formu üzerinde dağınık olarak bulunan ve içinde rakamlar ile harfler olan daireleri, bir rakam bir harf sırasına

uygun, ardışık (1-A, 2-B, 3-C..) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmesi istenir.

Test performansının değerlendirilmesinde, testi tamamlama süresi, hata sayısı, düzeltilmiş hata sayısı ve ipucu puanları ayrı ayrı hesaplanır.

Çalışmamızda kişilerin, İz Sürme A ve B testlerindeki görevleri tamamlama süreleri kaydedilmiştir.

İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT):

Kelime listelerinden oluşan İşitsel Sözel Öğrenme Testinin orijinal formu Rey tarafından geliştirilmiştir (320).

Bu test sözel bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçen bir testtir. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall) ve tanıma (recognition) belleği bulunmaktadır.

İşitsel Sözel Öğrenme Testinin Türkçe Formu, geçerlilik ve güvenirlik çalışması çok-yaklaşımlı bir araştırma kapsamında yapılmıştır (321).

Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test):

Bilgi işleme hızını ölçen test, WAIS'ın bir alt ölçeğidir. Test formu üzerinde 1 - 9 arası rakamlar ve her rakamın eşleştirildiği bir sembol bulunmaktadır. Altta bu rakamlar rastgele verilmiştir ve katılımcıdan bu rakamları, doksan saniye boyunca, her rakama karşılık gelen sembol ile eşleştirmesi istenir (319).

Çalışmamızda katılımcıların yaptığı doğru eşleşme sayıları hesaplanmıştır.

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test):

WAIS-R'in (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan, ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanan bir global dikkat ölçeğidir. İleri sayı dizisinde denekten belli bir sıradan oluşan sayıları aynı şekilde tekrarlaması istenir. Geri sayı dizisinde ise, denekten aynı seriden oluşan sayıları geriye doğru sayması istenir. Dikkatin yanı sıra, geri sayı dizisi kısmı çalışma belleği de değerlendirilir. Türkçe versiyonu için standardizasyonu yapılmıştır (322).

Çalışmamızda, katılımcıların ileri ve geri sayı dizilerinde tekrarladıkları doğru sayılar ayrı ayrı kaydedilmiştir.

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (Auditory Consonant Trigram Test, ACT):

Kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini değerlendiren bir testtir. Testin amacı, çalışma belleğini ölçmektir. Söylenen 3 harfin ardından bir sayı verilir. Katılımcıdan, sayıyı duyunca, yüksek sesle birer birer geriye sayması istenir. Belirli bir süre geçtikten sonra katılımcıdan başta söylenen 3 harfi tekrar etmesi istenir (323,324).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST):

Berg tarafından 1948 yılında soyutlama ve kavramsallaştırma becerilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ve Heaton tarafından standardizasyonu yapılmıştır (325,326). Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) dikkat, perseverasyon, çalışma belleği, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler (planlama, problem çözme), kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir.

WKET, 64'er adet tepki kartından oluşan iki kart destesinden ve 4 adet uyarıcı karttan oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk (mavi, kırmızı, sarı, yeşil) ve miktarlarda (bir, iki, üç, dört) şekiller (artı, daire, yıldız, üçgen) bulunmaktadır. WKET'te kişinin yapması gereken görev, tepki kartlarını uygun gördüğü uyarıcı kartlarla eşleştirmektir. Uygun eşleşme kategorisi renk, şekil, miktar olarak sıralanmakta ve art arda 10 doğru eşleşmeden sonra, bir sonraki kategoriye geçilmektedir.

Hesaplanan 13 puan türü vardır. Toplam yanlış sayısı (WKET 2) doğru olmayan eşleşmelerin sayısı ve toplam doğru sayısı (WKET 3) doğru yapılmış eşleşmelerin sayısını ifade etmektedir. Bu iki değerin toplamı, toplam tepki sayısını (WKET 1) oluşturmaktadır. Tamamlanan kategori sayısı (WKET 4), art arda 10 kez doğru eşleştirilen tepkinin olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir. Yineleyici tepki sayısı (WKET 5), ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleşme ilkesine göre ya da kişi tarafından geliştirilmiş yineleme ilkesine göre yinelenen tepkilerin toplamından oluşmaktadır. Yineleyici hata sayısı (WKET 6), yineleyici tepkilerden yanlış olanları ifade eder. Yineleyici olmayan hata sayısı (WKET 7), toplam hata sayısından yineleyici hata sayısının çıkarılmasıyla elde edilmektedir. Toplam yineleyici hata sayısının, testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılmasıyla, yineleyici hata yüzdesi (WKET 8) bulunmaktadır. İlk kategoriye

ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını (WKET 9) oluşturmaktadır. Kavramsal düzey tepki sayısı (WKET 10), en az 3 tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır. Bu sayısının toplam cevap sayısına bölünüp 100 ile çarpılmasıyla kavramsal düzey tepki yüzdesi (WKET 11) elde edilmektedir. Kişinin ardışık olarak 5-9 tepki verdiği ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanını (WKET 12) vermektedir. En az 3 kategoriye tamamlayan katılımcılarda hesaplanan öğrenmeyi öğrenme puanı (WKET 13) için her bir kategorideki hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanır ve bu puanların ortalaması öğrenme puanını oluşturmaktadır (313,325,327).

Çalışmamızda testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. WKET puanlarından, tamamlanan kategori sayısı (WKET 4) ve yineleyici hata sayısı (WKET 6) puanları hesaplanmıştır.

Görsel Kopyalama Testi:

Görsel belleği değerlendiren bu test birbirinden bağımsız farklı geometrik şekilleri içeren dört karttan oluşur. Deneklere her biri ayrı bir kart üzerine çizilmiş dört ayrı şekil, 10'ar saniye süreyle gösterilir ve gösterme işleminden hemen sonra şekli anımsadığı kadarıyla çizmesi istenir. İkinci aşamada yaklaşık 15-20 dakika sonra deneklerden bu sefer hiçbir kart gösterilmeksizin anımsadıklarını boş bir kağıda çizmeleri istenir. İlk aşamada anlık, ikinci aşamada uzun süreli görsel bellek test edilir (319).

3.2.8.Sosyal bilişsel testler

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading Mind Eyes Test, RMET)

Gözlerden Zihin Okuma Testi zihin kuramı ve emosyon tanıma yetilerini değerlendirmede en sık kullanılan testlerden biridir (328). Gözler testinin Türkçe formu 34 sorudan oluşur (329). Her bir resim için bir doğru yanıt ve üç çeldirici olmak üzere dört seçenek bulunmaktadır. Uygulama sırasında katılımcının her bir çift göz resimindeki kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden seçeneği işaretlemesi istenir. Her sorunun yalnızca bir doğru yanıtı vardır. Değerlendirmede doğru

yanıtlanan soru sayısı esas alınır. Alınan puanın yüksek olması sosyal biliş ve zihin kuramı yetilerinin iyi olduğu anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların verdiği toplam doğru yanıt sayısı değerlendirilmiştir.

Gaf Tanıma Testi (Faux Pas Recognition Test):

Her madde gafı tanımayı; uygunsuzluğu anlama, inanç ve empati olmak üzere 5 puan üzerinden değerlendirir. Toplamda 10 tane gaf sorusu vardır. Toplam skor (maksimum 50), gaf tanıma (maksimum) ve diğer üç alt ölçek puanı (her biri maksimum 10) hesaplanır(330). Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızda Türkçe ye çevrilerek kullanılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların toplam test skorları kaydedilmiştir.

3.3.İstatistiksel Yöntem

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi (SPSS for Windows, version -21) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımını değerlendirmek için normallik testi uygulanmış, skewness ve kurtosis değerlerinin -2 ve +2 aralığında olduğu görülmüş ve verilerin normal dağıldığı kabul edilmiştir. Gruplararası farklılıkları değerlendirmek için uygun parametrik yöntemler (bağımsız gruplar t testi, ki kare testi) kullanılmıştır. Diğer bağımsız değişkenlerin (yaş, cinsiyet, klinik semptom, ilaç kullanımı ile ilgili değişkenler) bağımlı değişkenlere etkisi lineer çoklu regresyon testleri ve grup analizlerinde kovaryasyon faktörü olarak seçilmeleriyle incelenmiştir. Global biliş skoru faktör analiziyle hesaplanmıştır. Ayrıca şizofreni-bipolar spektrumda sosyal işlevsellikle negatif bulgular, sosyal biliş ve global biliş arasındaki ilişkinin yönü R programlama dilinde Lavaan paketi ile gerçekleştirilmiş yapısal eşitleme modeli ile hesaplanmıştır.

Tüm verilerin istatistiksel analizinde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

3.4.Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.02.2021 tarih ve 2021/03-35 karar numarası ile çalışma onayı alınmıştır ve ilgili belge Ek-8'de sunulmuştur.



4.BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Bulgular

Tablo 3 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

	Psikoz FHR (n: 44)		Bipolar FHR (n: 42)		Toplam (n: 86)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cinsiyet						
Kadın	26	59.0	26	61.9	52	60.4
Erkek	18	41.0	16	38.1	34	39.6
P değeri=0.79						

Ki kare testi kullanılmıştır. (FHR: Familial High Risk)

Çalışmaya dahil edilen kişilerin cinsiyet dağılımları Tablo 3’te gösterilmiştir. Katılımcıların %60.4’ü (n:52) kadın, %39.6’sı (n:34) erkektir. Gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında 44 kişiden oluşan Psikoz FHR grubunun %59’unun (n:26) kadın, %41’inin (n:18) erkek olduğu görülmektedir. Bipolar FHR grubundaki 42 kişinin %61.9’u (n:26) kadın, %38.1’i (n:16) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.79).

Tablo 4 Araştırma Gruplarındaki Bireylerin Yaş ve Eğitim Yılı Ortalamaları

	Psikoz FHR (n:44) ortalama±standart sapma	Bipolar FHR (n: 42) ortalama±standart sapma	p değeri
Yaş	20.27±4.56	20.78±4.16	0.58
Eğitim Yılı	11.38±2.29	12.50±2.30	0.028

Bağımsız gruplar T Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya gruplarının yaş ve eğitim yılı ortalamaları Tablo 4'te verilmiştir. Psikoz FHR grubunun yaş ortalaması 20.27 ± 4.56 iken, Bipolar FHR grubunun yaş ortalaması 20.78 ± 4.16 bulunmuştur. Psikoz FHR ve Bipolar FHR grupları arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0.58$).

Psikoz FHR grubunda ortalama eğitim süresi 11.38 ± 2.29 yıl iken, Bipolar FHR grubunda ortalama eğitim süresi 12.50 ± 2.30 yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında eğitim yılı açısından anlamlı fark saptanmıştır, bipolar FHR grubunda eğitim süresi psikoz FHR grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0.028$).

4.2. Klinik Özellikler

Bipolar FHR bireylerde yaşam boyu psikopatoloji öyküsüne bakıldığında depresyon %61.9, anksiyete bozuklukları (YAB, SAB, PB, fobi) %50, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kesin ve olası tanı %35.7, özkıyım öyküsü %21.7, yeme bozukluğu %9.5, OKB ile ilişkili bozukluklar %9.5, travma sonrası stres bozukluğu %7.1, obsesif kompulsif bozukluk %2.4 oranında saptanmıştır. 21 kişide aktif sigara kullanımı (%50), 2 kişide alkol kullanım bozukluğu (%4.8), 1 kişide aktif esrar kullanımı (%2.4) tespit edilmiştir. Herhangi bir antispikotik ilaç kullanan kişi sayısı 7 (%17.1), antidepresan kullanan 10 kişi (%24.4), duygudurum dengeleyici ilaç kullanan 3 kişi %7.3) mevcuttur.

Psikoz FHR bireylerin psikiyatrik öyküsünde, depresyon (%40.9), anksiyete bozuklukları (YAB, SAB, PB, fobi) (%43.2), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kesin ve olası tanı (%34.1), özkıyım öyküsü (%16.7), dürtü kontrol bozukluğu (%15.9), yeme bozukluğu (%9.1), OKB ile ilişkili bozukluklar (%13.6), travma sonrası stres bozukluğu (%2.3), obsesif kompulsif bozukluk (%4.5) oranında bulunmuştur. 15 kişide aktif sigara kullanımı (%34.1), 2 kişide alkol kullanım bozukluğu (%4.5), 4 kişide aktif esrar kullanımı (%9.1) tespit edilmiştir. Herhangi bir antispikotik ilaç kullanan kişi sayısı 11 (%25), antidepresan kullanan 11 kişi (%25), duygudurum dengeleyici ilaç kullanan 2 kişi (%4.7) mevcuttur.

Tablo 5 Araştırma gruplarının psikiyatrik eş tanı, ilaç kullanımı ve alışkanlıklar açısından karşılaştırılması

	Psikoz FHR (n: 44)		Bipolar FHR (n: 42)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Eşlik Eden Tanılar					
Anksiyete Bozukluğu	19	%43.2	21	%50	0.52
Depresyon öyküsü	18	%40.9	26	%61.9	0.052
OKB	2	%4.5	1	%2.4	1.0
OKB-İlişkili-Bozukluklar	6	%13.6	4	%9.5	0.73
TSSB	1	%2.3	3	%7.1	0.35
Yeme bozukluğu	4	%9.1	4	%9.5	1.0
DEHB (kesin ve olası tanı)	15	%34.1	15	%35.7	0.98
Özkıyım girişimi	7	%16.7	9	%21.7	0.50
İlaç Kullanımı					
Antispikotik	11	%25	7	%17.1	0.37
Antidepresan	11	%25	10	%24.4	0.94
Duygudurum Dengeleyici	2	%4.7	3	%7.3	0.67
Alışkanlıklar					
Sigara	15	%34.1	21	%50	0.13
Alkol (kullanım bozukluğu)	2	%4.5	2	%4.8	1.0
Esrar	4	%9.1	1	%2.4	0.36

Ki kare testi kullanılmıştır. (OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu)

Anksiyete bozuklukları, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, dürtü kontrol bozuklukları, yeme bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, DEHB, özkiyım girişimi öyküsü, sigara alkol ve madde kullanım öyküleri ile antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve antidepresan kullanım durumları açısından gruplar karşılaştırılırken ki kare testi kullanılmıştır. Depresyon öyküsü, bipolar FHR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur ($p:0.052$). Alışkanlıklar, psikotrop kullanımları ve diğer psikopatolojiler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Katılımcıların komorbid psikiyatrik tanıları, alışkanlıkları ve psikotrop kullanımları Tablo 5’te gösterilmiştir.

Araştırma gruplarının klinik değerlendirme ölçek puanları Tablo 6’da belirtilmiştir.

Psikoz FHR grubunda SIPS/SOPS psikoz alt ölçek puan ortalaması 4.45 ± 5.28 , bipolar FHR grubunda ise 2.21 ± 3.52 bulunmuştur. SIPS/SOPS Psikoz alt ölçek puanları açısından gruplar arası anlamlı fark vardır ($p:0.024$).

BPSS-P Mani alt ölçek puan ortalaması Psikoz FHR grubunda 6.43 ± 10.98 , Bipolar FHR grubunda 9.11 ± 12.75 bulunmuştur. Gruplar arasında BPSS-P Mani altölçek puanları açısından anlamlı fark yoktur ($p:0.29$).

Psikoz FHR grubunda HDRS ölçeği puan ortalaması 5.18 ± 4.69 , Bipolar FHR grubunda 3.38 ± 4.32 saptanmıştır. Gruplar arasında HDRS skorları açısından psikoz FHR lehine ılımlı düzeyde fark bulunmuştur ($p:0.068$).

Tablo 6 Araştırma Gruplarının Klinik Özellikleri

	Psikoz FHR (n:44) ortalama±standart sapma	Bipolar FHR (n: 42) ortalama±standart sapma	p değeri
SIPS/SOPS P	4.45±5.28	2.21±3.52	0.024
BPSS-P M	6.43±10.98	9.11±12.75	0.29
HDRS	5.18±4.69	3.38±4.32	0.068
BNSS Total	11.97±15.80	4.09±9.19	0.006
Anhedoni total	3.43±4.58	1.35±4.00	0.015
Sıkıntı hissi	0.63±1.14	0.04±0.30	0.002
Asosyalite total	2.11±2.80	0.71±1.67	0.006
Avolüsyon total	2.09±2.95	1.02±2.14	0.058
Küçük afekt total	2.50±3.87	0.59±2.25	0.007
Aloji total	1.29±2.33	0.35±1.14	0.020
Amotivasyon faktörü	8.18±10.38	2.90±6.11	0.005
Ekspresyon faktörü	3.79±6.07	1.28±3.75	0.024
PSP Total	69.36±19.57	76.09±15.26	0.080
Aktivite	1.43±1.30	0.90±1.03	0.040
Sosyal	1.29±1.23	0.83±0.96	0.055
Özbakım	0.22±0.52	0.02±0.15	0.017
Davranış	0.25±0.53	0.14±0.35	0.29

Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. (SIPS/SOPS-P: Psikoz Risk Sendromları için Semptom Ölçeği-Pozitif belirti alt ölçek puanı, BPSS-M: Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği-Mani alt ölçek puanları, HDRS: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği toplam puanı, BNSS total: Kısa Negatif Belirti Ölçeği toplam puanı, PSP total: Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği toplam puanı)

BNSS ölçeği toplam puan ortalamaları Psikoz FHR grubunda 11.97 ± 15.80 , Bipolar FHR grubunda 4.09 ± 9.19 olarak hesaplanmıştır. BNSS ölçeği total puanları açısından iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p:0.006$). Anhedoni alt ölçeği için toplam puanların ortalamaları Psikoz FHR grubunda 3.43 ± 4.58 iken, Bipolar FHR grubunda 1.35 ± 4.00 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p:0.015$). Sıkıntı hissinin eksikliği alt ölçeğinin ortalama puanları Psikoz FHR grubunda 0.63 ± 1.14 iken, Bipolar FHR grubunda 0.04 ± 0.30 bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p:0.002$). Asosyallik alt ölçeği toplam puan ortalamaları Psikoz FHR grubunda 2.11 ± 2.80 iken, Bipolar FHR grubunda 0.71 ± 1.67 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.006$). Avolüsyon alt ölçeği toplam puan ortalamaları Psikoz FHR grubunda 2.09 ± 2.95 iken, Bipolar FHR grubunda 1.02 ± 2.14 bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak orta düzeyde fark vardır ($p:0.058$). Künt affekt alt ölçek toplam puan ortalamaları Psikoz FHR grubunda 2.50 ± 3.87 iken, Bipolar FHR grubunda 0.59 ± 2.25 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.007$). Aloji alt ölçeği toplam puan ortalamaları Psikoz FHR grubunda 1.29 ± 2.33 iken, Bipolar FHR grubunda 0.35 ± 1.14 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.020$). BNSS-Amotivasyon alt ölçek ortalama puanları Psikoz FHR grubu için 8.18 ± 10.38 , Bipolar FHR için 2.90 ± 6.11 olarak hesaplanmıştır. Amotivasyon alt ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.005$). BNSS-Ekspresyon alt ölçek ortalama puanları Psikoz FHR grubu için 3.79 ± 6.07 , Bipolar FHR için 1.28 ± 3.75 olarak hesaplanmıştır. Ekspresyon alt ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.024$).

Psikoz FHR grubu için PSP-total puan ortalaması 69.36 ± 19.57 , Bipolar FHR grubu için 76.09 ± 15.26 bulunmuştur. PSP-total puanları açısından gruplar arasındaki fark ılımlı düzeyde anlamlıdır ($p:0.080$).

Katılımcıların nörobilişsel ve sosyal bilişsel test sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7 Araştırma Gruplarının Nörobiliş ve Sosyal Bilişsel Performansları

	Psikoz FHR (n:44) ortalama±standart sapma	Bipolar FHR (n: 42) ortalama±standart sapma	p değeri
Nörobiliş			
RAVLT7	10.50±2.76	10.54±2.15	0.92
RAVLT tanıma	13.34±1.97	12.47±1.89	0.04*
RAVLT öğrenme	50.93±9.65	51.97±6.39	0.55
ACT total	31.29±8.59	34.14±6.25	0.08
Stroop 3-2	37.72±15.38	36.80±14.44	0.77
İz Sürme-A süre	31.13±10.48	31.80±13.70	0.79
İz Sürme-B süre	80.56±39.75	86.30±40.19	0.50
Sayı Dizisi-ileri	6.65±2.05	7.21±1.89	0.19
Sayı Dizisi-geri	6.04±1.89	6.33±1.94	0.48
Sayı Sembol	57.02±13.96	59.61±10.50	0.33
Görsel Kopyalama1	34.20±5.03	34.71±4.65	0.62
Görsel Kopyalama2	32.09±7.36	31.85±6.96	0.88
Sözel Akıcılık	38.27±11.25	39.78±10.82	0.52
Kategori Akıcılık	21.11±5.15	22.40±3.46	0.17
WKET kategori	4.50±1.78	4.10±1.95	0.34
WKET tekrar hata	8.02±4.34	6.42±3.20	0.06*
Global biliş skoru	-0.12±1.11	0.11±0.86	0.29
Sosyal Biliş			
Gaf Tanıma	34.50±11.16	34.85±9.79	0.87
Gözler Testi	22.20±3.45	23.02±3.13	0.25

Bağımsız gruplar t testi yapılmıştır. (ACT-total: İşitsel Sessiz Üçlü Harf testi toplam puanı, Stroop 3-2: Stroop enterferans puanı, WKET kategori: Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, WKET tekrar hata: Wisconsin Kart Eşleme Testi tekrarlanan hata sayısı)

Yapılan nörobilişsel ve sosyal bilişsel testlerden, Wisconsin Kart Eşleme Testi tekrarlanan hata sayısı ve Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tanıma puanında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Psikoz FHR grubu, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tanıma görevinde Bipolar FHR grubuna göre anlamlı olarak daha iyi performans göstermiştir ($p:0.04$). Wisconsin Kart Eşleme Testinde ise Psikoz FHR grubundakiler, Bipolar FHR grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla sayıda tekrarlayan hata yapmıştır ($p:0.06$). Çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapıldığında (Yanlış Bulgu Oranı, False Discovery Rate yöntemi ile) gruplar arası farklılık sebat etmemiştir.

Katılımcıların negatif belirti şiddeti ile sosyal işlevsellik düzeyinin ilişkisine dair veriler Tablo 8’de gösterilmiştir.

BNSS toplam puanı ile PSP toplam puanı arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0.703$). BNSS Amotivasyon faktörü puanları ile PSP toplam skoru arasında negatif yönde yüksek düzeyde ilişki ($r:-0.742$) gösterilmekle birlikte ekspresyon faktörü puanları ile PSP toplam skoru arasındaki ilişki negatif yönde orta düzeydedir ($r:-0.549$).

BNSS ölçeğinin her bir maddesi, PSP toplam skoru ile negatif yönde orta düzeyde ilişkili bulunmuştur. PSP ölçeğinde sosyal işlevsellik alanları (aktivite-sosyal, kişilerarası, rahatsızlık, özbakım) değerlendirilirken, bozukluğun şiddetine göre puanlama yapılmaktadır. 1’den 6’ya kadar yapılan puanlamada yüksek puanlar daha şiddetli işlevsellik kaybını göstermektedir. Ancak ölçek toplam puanında yüksek puanlar daha iyi işlevselliğe işaret etmektedir.

BNSS ölçek maddelerinin PSP alt ölçekleri ile ilişkisine bakıldığında aktivite-sosyal, kişilerarası ve özbakım alanlarındaki bozuklukla orta düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Rahatsızlık alanı ile ekspresyon faktörü, aloji, avölüsyon ve anhedoni toplam puanları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 8 Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik İlişkisi

		Aktivite-sosyal	Kişilerarası	Özbakım	Rahatsızlık	Toplam
Anhedoni toplam	r	0,645**	0,708**	0,502**	0,203	-0,691**
	p	0,000	0,000	0,000	0,063	0,000
Sıkıntı hissinin eksikliği	r	0,437**	0,515**	0,632**	0,232*	-0,480**
	p	0,000	0,000	0,000	0,032	0,000
Asosyallık toplam	r	0,595**	0,721**	0,540**	0,240*	-0,677**
	p	0,000	0,000	0,000	0,027	0,000
Avölüsyon toplam	r	0,646**	0,666**	0,578**	0,157	-0,672**
	p	0,000	0,000	0,000	0,150	0,000
Afektif küntlük toplam	r	0,555**	0,589**	0,664**	0,195	-0,561**
	p	0,000	0,000	0,000	0,073	0,000
Aloji toplam	r	0,538**	0,555**	0,522**	0,185	-0,550**
	p	0,000	0,000	0,000	0,090	0,000
BNSS toplam	r	0,665**	0,720**	0,634**	0,232*	-0,703**
	p	0,000	0,000	0,000	0,032	0,000
BNSS Amotivasyon	r	0,700**	0,755**	0,608**	0,246*	-0,742**
	p	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000
BNSS Ekspresyon	r	0,527**	0,568**	0,604**	0,178	-0,549**
	p	0,000	0,000	0,000	0,103	0,000

Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. (r: Pearson korelasyon katsayısı)

Tablo 9 Negatif Belirtiler ve Nöropsikolojik Test Skorlarının İlişkisi

		Anhedoni	Sıkıntı hissi	Asosyallık	Avölüsyon	Küntlük	Aloji	BNSS total	Ekspresyon	Amotivasyo n
RAVLT- öğrenme	r p	-0,122 0,262	-0,062 0,573	-0,119 0,275	-0,156 0,152	-0,127 0,245	-0,111 0,310	-0,143 0,188	-0,094 0,390	-0,160 0,141
RAVLT7	r p	-0,083 0,448	-0,073 0,503	-0,151 0,166	-,227* 0,035	-0,099 0,366	-0,042 0,703	-0,123 0,260	-0,087 0,428	-0,132 0,224
RAVLT- tanıma	r p	-0,049 0,653	0,050 0,649	0,017 0,874	-0,054 0,619	-0,022 0,843	-0,019 0,860	-0,027 0,808	-0,013 0,908	-0,035 0,747
İz Sürme A	r p	,277** 0,010	,246* 0,023	,274* 0,011	,286** 0,008	,234* 0,030	,223* 0,039	,289** 0,007	,287** 0,007	,266* 0,013
İz Sürme B	r p	-0,031 0,779	0,131 0,230	0,076 0,489	0,116 0,288	0,088 0,418	0,120 0,271	0,076 0,488	0,128 0,242	0,041 0,706
Sayı Dizisi- ileri	r p	0,049 0,651	-0,152 0,162	0,014 0,900	0,037 0,736	-0,105 0,337	-0,084 0,442	-0,028 0,800	-0,108 0,324	0,021 0,848
Sayı Dizisi- geri	r p	0,037 0,733	-0,101 0,357	0,013 0,905	0,032 0,767	0,007 0,947	0,054 0,624	0,021 0,849	0,014 0,898	0,026 0,814
Sayı Sembol	r p	-0,031 0,779	-,264* 0,014	-0,118 0,278	-0,187 0,085	-0,136 0,210	-0,138 0,206	-0,141 0,196	-0,154 0,157	-0,121 0,267
Görsel Bellek-1	r p	0,026 0,813	-0,187 0,084	-0,163 0,133	-0,095 0,382	-0,044 0,691	-0,153 0,159	-0,087 0,423	-0,140 0,198	-0,047 0,667
Görsel Bellek-2	r p	-0,054 0,619	-,226* 0,036	-,258* 0,017	-,291** 0,007	-0,200 0,065	-,262* 0,015	-0,209 0,054	-,279** 0,009	-0,157 0,149
Sözel Akıcılık	r p	-0,089 0,413	-0,146 0,181	-0,135 0,216	-0,147 0,176	-0,188 0,083	-0,202 0,063	-0,164 0,132	-0,207 0,055	-0,119 0,273
Kategori Akıcılık	r p	-,298** 0,005	-,361** 0,001	-,404** 0,000	-,361** 0,001	-,398** 0,000	-,317** 0,003	-,383** 0,000	-,380** 0,000	-,359** 0,001
ACT	r p	-0,190 0,079	-,288** 0,007	-,242* 0,025	-,272* 0,011	-,293** 0,006	-,238* 0,027	-,276* 0,010	-,275* 0,010	-,250* 0,020

WKET-kategori	r	0,174	0,076	0,140	0,115	0,164	0,154	0,161	0,192	0,138
	p	0,123	0,505	0,215	0,310	0,146	0,173	0,152	0,088	0,221
WKET-hata sayısı	r	-0,025	-0,015	-0,015	0,003	0,029	0,035	-0,002	0,026	-0,020
	p	0,826	0,893	0,893	0,980	0,800	0,759	0,989	0,816	0,863
Stroop	r	0,142	,273*	,221*	0,191	,246*	,245*	,235*	,267*	0,198
	p	0,196	0,012	0,042	0,079	0,023	0,024	0,031	0,013	0,069
Gaf tanıma	r	-0,130	0,040	-0,068	-0,088	-0,144	-0,205	-0,140	-0,147	-0,128
	p	0,236	0,713	0,535	0,424	0,188	0,060	0,201	0,180	0,243
Gözler testi	r	-0,088	-0,128	-0,095	-0,199	-0,154	-0,139	-0,143	-0,154	-0,131
	p	0,418	0,239	0,385	0,066	0,156	0,201	0,190	0,158	0,230
Global biliş skoru	r	-0,162	-0,292	-0,277	-0,321	-0,237	-0,253	-0,272	-0,272	-0,249
	p	0,154	0,009	0,014	0,004	0,035	0,024	0,015	0,015	0,027

Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. (r: Pearson korelasyon katsayısı, p: sig.(2-tailed))

İz Sürme A testi süre puanı ile BNSS ölçeği toplam puanı ile tüm alt maddeleri arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Kategori akıcılık testi puanı ile BNSS ölçeği toplam puanı ve tüm alt maddeleri arasında orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Stroop testi ile BNSS toplam puanı, ekspresyon faktörü, avolüsyon, aloji, küntlük, sıkıntı hissinin eksikliği ve asosyallik alt maddeleri arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi ile küntlük, sıkıntı hissinin eksikliği, avolüsyon, aloji, asosyallik alt maddeleri, BNSS toplam skoru, ekspresyon ve amotivasyon faktörleri arasında düşük düzeyde ilişki bulunmuştur. Stroop testi ile küntlük, asosyallik, aloji, sıkıntı hissinin eksikliği, BNSS toplam skoru, ekspresyon faktörü arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Görsel kopyalama testinde uzun süreli bellek puanları ile sıkıntı hissi, asosyallik, aloji, avolüsyon alt maddeleri ve ekspresyon faktörü arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. RAVLT-7 skoru ile avolüsyon alt maddesi arasında düşük düzeyde ilişki bulunmuştur. Sayı sembol testi ile sıkıntı hissinin eksikliği arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır.

Tablo 10 Regresyon Modeli-1 Özet

Model	R	R kare	Düzeltilmiş R kare	Std. tahmin hatası	Sig.
1	0.811	0.658	0.634	10.560	<0.001

Tablo 11 Regresyon Modeli-1 Katsayılar

Prediktörler	Beta katsayısı	Sig.
SIPS/SOPS-P	-0.225	0.008
BPSS-M	-0.196	0.010
BNSS total	-0.569	<0.001
Genetik risk	0.014	0.848
Global biliş	0.112	0.125
<i>Bağımlı değişken: PSP total skor</i>		

Negatif belirti şiddetinin ve bulunulan genetik risk grubu tipinin sosyal işlevsellik üzerindeki etkisini araştırmak için çoklu doğrusal regresyon modeli kullanılmıştır. Model özeti Tablo 10’da gösterilmiştir. Modelde global biliş skoru, BPSS Mani alt ölçek puanı, SIPS/SOPS Pozitif belirti toplam puanı, BNSS toplam puanı ve genetik risk grubu bağımsız değişkenler; PSP toplam puanı bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Oluşturulan regresyon modeli anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu model bağımlı değişkendeki varyasyonun %65’ini açıklamaktadır (R kare:0.658). Yordayıcı değişkenlerin önem sırası Tablo 11’de gösterilmiştir: BNSS toplam puanı, SIPS/SOPS pozitif belirti toplam puanı, BPSS Mani alt ölçek puanı, global biliş puanı ve genetik risk grubu şeklindedir. Global biliş skoru ve genetik risk grubunun PSP toplam puanı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 12 Regresyon Modeli-2 Özet

Model	R	R kare	Düzeltilmiş R kare	Std. tahmin hatası	Sig.
2	0.417	0.174	0.104	0.950	0.030

Tablo 13 Regresyon Modeli-2 Katsayılar

Prediktörler	Beta katsayısı	Sig.
Genetik Risk	-0.009	0.939
Antipsikotik	0.212	0.090
BNSS total	-0.145	0.287
BPSS-M	-0.61	0.615
SIPS/SOPS-P	0.072	0.584
Eğitim Yılı	0.271	0.023
<i>Bağımlı değişken: Global Biliş Skoru</i>		

Negatif belirti şiddeti ve bulunulan genetik risk grubu tipinin nörobilişsel bozukluk üzerindeki etkisini araştırmak için çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır. Faktör analizi ile, çalışmada kullanılan nöropsikolojik testleri temsil eden bir global biliş skoru belirlenmiştir. Oluşturulan regresyon modelinde bağımlı değişken olarak global biliş skoru; bağımsız değişkenler olarak antipsikotik kullanım durumu, BNSS toplam puanı, genetik risk grubu, BPSS mani alt ölçek puanı, SOPS pozitif belirti alt ölçek puanı, eğitim yılı belirlenmiştir. Oluşturulan model istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.030$). Bağımsız değişkenler, global biliş skorundaki varyansın %17'sini açıklamıştır (R kare:0.174). Model özeti Tablo 12'de gösterilmiştir.

Bağımsız değişkenlerin yordayıcılıklarına ayrı ayrı bakıldığında, eğitim yılının global biliş üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.023$). Antipsikotik kullanımının global biliş skorunu anlamlılık sınırına yakın düzeyde

öngördüğü bulunmuştur (p:0.090). Bu regresyon modeline ilişkin katsayılar Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 14 Regresyon Modeli-3 Özet

Model	R	R kare	Düzeltilmiş R kare	Std. tahmin hatası	Sig.
3	0.208	0.043	0.005	10.392	0.34

Tablo 15 Regresyon Modeli-3 Katsayılar

Prediktörler	Beta katsayısı	Sig.
Genetik Risk	0.011	0.927
BNSS total	-0.211	0.094
Global Biliş Skoru	-0.057	0.630
<i>Bağımlı değişken: Gaf tanıma testi toplam skoru</i>		

Negatif belirtiler ve bulunulan genetik risk grubu tipinin, sosyal bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmek için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan Gaf Tanıma Testi ve Gözlerden Zihin Okuma Testi için ayrı modeller oluşturulmuştur.

Gaf Tanıma Testi toplam skorunun bağımlı değişken, BNSS toplam puanı, global biliş skoru ve genetik risk grubu durumunun bağımsız değişkenler olarak belirlendiği regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.348). Oluşturulan modelde, bağımsız değişkenler, Gaf Testi toplam skorundaki varyansın %4'ünü açıklamaktadır (R kare: 0.043). Modelin özeti Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 16 Regresyon Modeli-4 Özet

Model	R	R kare	Düzeltilmiş R kare	Std. tahmin hatası	Sig.
4	0.385	0.148	0.114	3.123	0.007

Tablo 17 Regresyon Modeli-4 Katsayılar

Prediktörler	Beta katsayısı	Sig.
Genetik Risk	0.123	0.272
BNSS total	-0.038	0.741
Global Biliş Skoru	0.334	0.004
<i>Bağımlı değişken: Gözlerden Zihin Okuma Testi toplam skoru</i>		

Diğer sosyal biliş testi olan Gözlerden Zihin Okuma Testi toplam skorunun bağımlı değişken olarak alındığı, bağımsız değişkenlerin BNSS toplam puanı, genetik risk grubunda olma durumu ve global biliş skoru olarak belirlendiği model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.007). Bağımsız değişkenler, Gözlerden Zihin Okuma Testi toplam skorundaki varyansın %14'ünü açıklamaktadır (R kare: 0.148). Modelin özeti Tablo 16'da gösterilmiştir.

Bağımsız değişkenler içinde yalnızca global biliş skorunun Gözlerden Zihin Okuma Testi toplam skoru üzerinde anlamlı yordayıcı etkisi olduğu görülmüştür (p:0.004). Bu modele ilişkin katsayılar Tablo 17'de gösterilmiştir.

5.TARTIŞMA:

5.1.Sosyodemografik Bilgiler

Çalışmamızda Bipolar Bozukluk FHR grubunda, toplam eğitim yılı, psikoz FHR grubundan daha fazla bulunmuştur. Ancak eğitim yılı ortalamaları arasındaki fark küçüktür ve bunun klinik anlamı belirsizdir. Premorbid bilişsel işlevlerle ilgili değerlendirme yapılmadığından kristalize zeka açısından gruplar arası farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. Premorbid bilişsel işlevlere bağlı olarak akademik ilerleme gruplar arasında farklılığa yol açmış olabilir.

5.2.Klinik Özellikler

Çalışmamızda bipolar FHR grubunda görülen en yaygın psikopatolojilerin depresyon ve anksiyete bozuklukları olması, bipolar ebeveynlerin çocukları ile yapılan kesitsel çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir (331–334).

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı ebeveynlerin çocuklarında psikopatolojiyi değerlendiren çalışmalarda iki grupta görülen psikopatolojilerin benzer olduğu ancak farklı oranlarda görüldükleri bildirilmiştir (74,83,335). Çalışmamızda saptanan psikopatoloji oranları açısından yalnızca depresyon öyküsünde gruplar arasında bipolar bozukluk FHR lehine anlamlı farklılık bulunmuştur. Ciddi psikiyatrik hastalığı olan ebeveynlerinin çocuklarında psikopatoloji riskini araştıran çalışmaların derlendiği bir metaanalizde bipolar ebeveynlerin çocuklarında depresyon görülme riski (RR:2.07), şizofrenili ebeveynlerin çocuklarına (RR:1.31) göre daha yüksek bulunmuştur (4). Bulgularımız, bu metaanalizin sonuçları ile uyumludur.

Çalışma hipotezimizi destekleyecek şekilde, psikoz FHR grubunda prodromal pozitif belirtiler, bipolar FHR grubuna göre daha şiddetlidir. Ailesel risk çalışmalarının temel amaçlarından biri psikoza geçiş için risk belirteçlerini araştırmak olsa da, şizofreni ve bipolar bozukluğu olan kişilerin akrabalarında prodromal psikotik belirtileri inceleyen mevcut literatür oldukça kısıtlıdır. Serna ve arkadaşlarının yürüttüğü yakın zamanlı 2 yıllık bir izlem çalışmasında; prodromal belirtilerle ilgili olarak, SOPS pozitif belirtiler alt ölçeğinde, şizofrenili ebeveynlerin çocuklarında, bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha yüksek puanlar gözlemlenmiştir (336).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçek puanları beklenenin aksine psikoz FHR grubunda, bipolar FHR grubundan daha yüksek saptanmıştır. Ölçek maddelerinin bazıları, negatif belirtilerle örtüşüyor olabilir, psikoz FHR grubundaki negatif belirtilerin şiddeti depresyon ölçek puanlarının da yüksek bulunmasına neden olabilir. Grupların ortalama ölçek puanları, bu ölçek için belirlenmiş kesme değerinin altındadır, bu nedenle toplam puandaki bu farklılık klinik düzeyde bir duygudurum bozukluğuna işaret etmiyor olabilir.

Kısa Negatif Semptom Ölçek toplam puanı çalışma hipotezimizle uyumlu şekilde, psikoz FHR grubunda daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bu konuda daha önce yapılmış çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Serna ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastaların akraba gruplarında prodromal belirtiler SIPS/SOPS ölçekleri ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında negatif belirtiler açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (336). Bulgularımızın farklılık göstermesi, negatif belirtilerin farklı ölçeklerle değerlendirilmesi, diğer çalışmada katılımcıların yaş ortalamasının daha küçük olması ve dolayısıyla prodromal belirtilerin henüz ortaya çıkmamış olabileceği ile açıklanabilir.

Sosyal işlevsellik düzeyinin, psikoz FHR grubunda bipolar FHR grubuna göre daha düşük bulunması, hipotezimizi doğrulamaktadır. Mevcut literatürde şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarında sosyal işlevselliği karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada sosyal işlevsellik düzeyleri arasında fark bulunmazken (337); sosyal işlevselliğin öz bildirim ölçeği ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, hipotezimizin aksine, şizofreni hastalarının akrabalarında sosyal işlevsellik, bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarına göre daha yüksek bulunmuştur (338). Çalışmamızda psikoz FHR grubundaki sosyal işlevsellik düzeyinin bipolar FHR grubunda göre daha düşük saptanması, sosyal işlevselliğin yüksek riskli bireylerde psikoza dönüşüm açısından yordayıcı faktörlerden biri olduğu yönündeki çalışma bulgularıyla da uyumludur. (339).

Ayrıca sosyal işlevsellikteki bozukluklar, kişilerin yardım arama davranışlarının önde gelen nedenlerinden biridir (60,63). Çalışmaya dahil edilme kriterlerinde bahsedildiği gibi, araştırma gruplarında hem yardım arayan kişiler hem de şizofreni-

bipolar tanılı akrabaları aracılığıyla kendilerine ulaşılan kişiler yer almaktadır. Yardım arayan kişilerin sayısı, çalışmaya davet edilerek katılan kişilerin sayıları ve bu kişilerin gruplar içerisindeki dağılımları tam olarak bilinmemektedir. Yardım arayan kişiler açısından gruplar arasındaki olası bir farklılık, sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Psikotrop kullanım durumlarına bakıldığında, gruplar arasında, antipsikotik, antidepresan, duygudurum dengeleyici ilaç kullanımları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Prodromal pozitif belirtiler psikoz FHR grubunda, bipolar FHR'ye göre daha şiddetli olmasına rağmen, antipsikotik kullanımlarının benzer olması beklenmedik bir durumdur. Bipolar FHR grubunda AP kullanımının psikoz FHR grubu ile benzer olması güncel klinik uygulamalarda antipsikotik ilaçların eşik altı duygudurum belirtilerine yönelik duygudurum dengeleyici olarak kullanımının yaygın olması sonucu ortaya çıkmış olabilir.

5.3.Nörobilişsel Performans

Bilişsel test performansları açısından, psikoz ailesel yüksek risk grubu Rey İşitsel Görsel Öğrenme Testinde hatırlama görevlerinde bipolar ailesel yüksek risk grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi ($p:0.004$), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (ACT) testinde ise daha kötü performans göstermiştir ($p:0.08$). Uygulanan diğer nörobilişsel ve sosyal bilişsel testlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Maziade ve arkadaşlarının, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı ebeveynlerin çocukları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir çalışmada (ortalama yaş 17.3); şizofreni ve bipolar bozukluk akrabalarında zeka, sözel bellek, görsel bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozukluğun ortak olduğu gösterilmiştir (340). Ayrıca Wisconsin kart eşleme testi, akıcılık, iz sürme testi (341), çalışma belleği (342), bellek (343), yanıt inhibisyonu (344), IQ (345) gibi alanlardaki bozulmaların psikoz FHR ve Bipolar FHR gruplarında benzer şiddette görüldüğüne işaret eden çalışmalar mevcuttur. Birkaç kesitsel çalışma zeka, çalışma belleği, yürütücü işlevler, sözel bellek gibi alanlardaki bozuklukların şizofreni hastalarının akrabalarında daha yaygın olduğunu, bipolar bozukluk akrabalarının ise kontrol grubu ile şizofreni akrabaları arasında orta düzeyde bir bilişsel paterne sahip olduğunu göstermiştir (338,346–350).

2017 yılında yayınlanan bir metaanalizde şizofreni hastalarının akrabalarında tüm bilişsel alanlarda bozulma mevcutken, bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarında işlem hızı, akıcılık ve yürütücü işlevlerin hıza bağlı görevlerinde önemli ölçüde bozukluk olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanalizde şizofreni hastalarının akrabalarının, çoğu bilişsel alanda, özellikle genel entelektüel yetenek, çalışma belleği, sözel bellek ve problem çözme/akıl yürütmede bipolar hastaların akrabalarından daha kötü performansa sahip olduğu gösterilmiştir (205). Çalışmamızda, yukarıdaki metaanalizin verileriyle benzer şekilde çalışma belleği (ACT) alanında psikoz FHR grubu, bipolar FHR grubunda göre daha kötü performans göstermiştir. Bipolar bozukluk ve şizofreninin birçok ortak fenotipik özelliğe (139,351) ve çok sayıda genomik yatkınlık lokuslarına sahip olmaları (352,353), nörobilişsel belirtilerin örtüşmesi durumunu açıklayabilir.

Psikozlar arasında, hastaların tanılarına göre karşılaştırılması, bilişsel bozulmanın hem örtüşen hem de farklı yönlerini göstermiştir ve tanı grubu karşılaştırmaları sonucunda bazı tutarsız bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda gruplar arasında fark olmadığı ya da küçük farklılıkların olduğu gösterilmiştir (20,354,355). Ancak bilişsel bozulmanın, şizofrenide en şiddetli, şizoaffektif bozuklukta orta düzeyde ve bipolar bozuklukta en hafif olarak görüldüğüne işaret eden ve bu anlamda “bilişsel bozukluk spektrumu” kavramını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (343,356,357). Bilişsel işlevlerde, ilk ataktan sonra gruplar arası farklılıklar gösterilmiştir (358); bu da bilişsel işlevsellikteki grup düzeyindeki farklılıkların, patofizyolojik yörüngelerdeki farklılıkları yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Şizofreni-bipolar spektrum tanı gruplarında, bilişsel performansın heterojenliği yüksektir; bu da aynı tanıyı almış olsalar bile tüm hastaların aynı patern veya bozulma derecesini göstermediğini düşündürür. Kümeleme analizi gibi ampirik gruplama yöntemleri, psikozlar genelinde benzer bilişsel profillere sahip hasta gruplarını belirlemek için kullanılmıştır. Tanı grupları arasında ve transdiagnostik örneklerde genel bozulma, orta düzeyde veya karma bozulma ve bilişsel olarak normal işlevler gibi farklı bilişsel profiller bulunmuştur (265,359–361).

Araştırma gruplarına dahil edilen kişilerin, aynı zamanda klinik yüksek risk tanılarından birine sahip olup olmadıkları kaydedilmemiştir. Katılımcıların hangi klinik yüksek risk grubunun özelliklerine sahip oldukları bilinmediğinden, karşılaştırma sonuçları literatürdeki bazı çalışmalarla çelişiyor olabilir. Diğer taraftan çalışmamızın örneklem sayısı, değerlendirilen bilişsel alanlarda gruplar arasındaki küçük etki büyüklüğüne sahip farklılıkları açıklamak için yetersiz olabilir.

Bilişsel işlevleri etkileyebilecek diğer değişkenler, antipsikotik kullanımı, alkol ve madde kullanımı durumları gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Ancak kullanılan antipsikotiklerin dozları, alkol ve madde kullanım miktarı ve sıklıklarına dair bilgi edinilememiştir.

Şizofreni ve Bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarında nörobilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı 2 yıllık bir izlem çalışmasında, izlem süresinin sonunda bipolar FHR ve sağlıklı kontrollerin bilişsel işlevlerinde bir miktar iyileşme gösterdiği, şizofreni FHR'lerde ise değişiklik olmadığı, bu nedenle aradaki farkın daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (362). Çalışmamız kesitsel şekilde planlandığından, nörobilişsel bozukluk açısından gruplar arasındaki farklılığın zamanla değişip değişmediğini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu bulunmadığından, katılımcıların sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevler açısından farklılık gösterip göstermediği de bilinmemektedir.

5.4.Sosyal Bilişsel Performans

Çalışmamızda sosyal bilişsel işlevler, gözlerden zihin okuma (RMET) ve gaf tanıma testi ile ölçülmüştür. Psikoz FHR ve bipolar FHR grupları arasında sosyal bilişsel işlevler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk için ailesel yüksek riski olan yedi yaşındaki çocuklarla yapılan bir kohort çalışmasında duygu tanıma bozulma saptanmamıştır (363). Bu durum duygu tanıma gibi sosyal kognitif yetilerin daha ileri yaşlarda kazanılıyor olması ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmamızda katılımcıların yaş ortalaması 20.52 olması ve çalışmamızda sağlıklı kontrollerin yer almıyor olması nedeniyle benzer değerlendirme yapmak için elimizde veri bulunmamaktadır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı kişilerin birinci derece akrabalarının sosyal bilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, şizofreni akrabalarında gaf tanıma testi (RFPT-recognition faux pas test) skorlarının bipolar bozukluk akrabalarına göre daha düşük olduğu gösterilmiş, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (364). Gruplar arası küçük farklılıkları saptamak için örneklemimiz yeterli büyüklükte olmayabilir.

5.5.Negatif Belirtiler ile Nörobiliş İlişkisi

Çalışmamızda, İz Sürme A testi süre puanı ile BNSS ölçeği toplam puanı ile tüm alt maddeleri arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşlerinde, Wisconsin Kart Eşleme ve İz Sürme Test performansları, anhedoni ölçek puanları ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (365). Araştırmacılar şizofreni hastalarının akrabalarında, Fiziksel Anhedoni Ölçeği (Physical Anhedonia Scale, PhyAnhS) (366) ile değerlendirilen negatif şizotipi boyutu ile Wisconsin Kart Eşleme Testindeki perseveratif hata sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (367) ve bu sonuç, Franke ve arkadaşlarının daha önce yaptığı bir çalışmayla da uyumludur (365). Ancak çalışmamızda WKET ile negatif belirtiler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda kategori akıcılık testi puanı ile BNSS ölçeği toplam puanı ve tüm alt maddeleri arasında orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Stroop testi ile BNSS toplam puanı, ekspresyon faktörü, avolüsyon, aloji, küntlük, sıkıntı hissinin eksikliği ve asosyallik alt maddeleri arasında düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi ile küntlük, sıkıntı hissinin eksikliği, avolüsyon, aloji, asosyallik alt maddeleri, BNSS toplam skoru, ekspresyon ve amotivasyon faktörleri arasında düşük düzeyde ilişki bulunmuştur.

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında hem şizotipal özelliklerin hem de bilişsel bozukluğun psikoz gelişimini öngördüğüne dair kanıtlara rağmen, bu iki fenomen arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma yapılmıştır (29). Literatürdeki çalışmaların sonuçları ise tutarsızdır. Bir çalışmada şizofreni hastalarının kardeşlerinin kontrollere kıyasla, çalışma belleği, epizodik bellek ve yürütücü işlevlerde önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiği ve negatif belirtilerin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Ek olarak negatif semptomların şiddeti, çalışmada değerlendirilen dört

bilişsel alanda (çalışma belleği, dikkat, epizodik bellek, yürütücü işlevler) daha düşük performansla ilişkili bulunmuştur (29). Chen ve arkadaşları şizofreni tanısı olan ve olmayanların kardeşlerini doğrudan karşılaştırarak, negatif belirtiler ile çalışma belleği, epizodik bellek ve yürütücü işlevler arasında genetik korelasyon saptamıştır (368). Başka bir çalışmada şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında, SANS ölçeğinin tüm alt ölçekleri ile Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı (WCST CA) (aloji için $r:-.044$, avolüsyon için $r:-.033$, $p<0.01$) ve Fonemik Sözel Akıcılık Testi (PVF) (dikkat için $r:-0.47$, aloji ve afektif künleşme için $r:-0.31$, $p<0.05$) skorları arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam perseveratif hata sayısı (WCST PE) ile yalnızca avolüsyon-apati alt ölçeği arasında düşük düzeyde ilişki bulunmuştur ($r:0.27$) (369). Başka bir çalışmada şizofreni için ailesel yüksek riskli bireylerde sözel akıcılık, prodromal negatif belirtilerle orta düzeyde ilişkili bulunmuştur (370). Bu çalışmaların yanı sıra negatif belirtiler ile nörobilişsel bozukluk arasında herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Byrne ve arkadaşları, yüksek riskli bireylerdeki nöropsikolojik bozuklukların psikopatoloji ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür (30). Conklin ve arkadaşları, şizofreni hastalarının akrabalarında negatif belirtiler ve çalışma belleği arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (269).

Katılımcılarda ölçülen negatif belirti şiddeti hafif düzeydedir. Primer ve persistan negatif belirtiler, nörobilişsel bozuklukla daha çok ilişkili olduğundan araştırmamızda böyle bir ilişki saptanamamış olabilir. Ayrıca birinci derece akrabaları çalışmaya dahil edilen şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının negatif belirti şiddetleri bilinmemektedir. Negatif belirtiler ve nörobilişsel işlevlerin ilişkisinde, çalışmamızda değerlendirilmeyen başka değişkenlerin de rolü olabilir.

5.6.Negatif Belirtiler ve Sosyal Biliş İlişkisi

Çalışmamızda negatif belirtiler ile sosyal bilişsel test skorları (gözlerden zihin okuma testi, gaf tanıma testi) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışma şizofreni hastalarının akrabaları ile yapılmıştır.

Şizofreni akrabalarında prodromal semptomlar ve sosyal biliş ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada duygu tanıma alanı prodromal psikopatoloji ile ilişkili bulunmuş; spesifik olarak nötr yüzleri tanımlama (duygu tanıma işlevinin bir alanı

olarak) görevinde kötü performans sergileyen bireylerin, önemli ölçüde daha fazla atenüe pozitif ve genel psikopatoloji semptomları sergilediği gösterilmiştir. Nötr yüzleri tanıma görevleri sırasında uzamış tepki süresi de prodromal genel psikopatoloji ile ilişkili bulunmuştur (370).

Hollanda Psikozda Genetik Risk ve Sonuçlar (Dutch Genetic Risk and Outcome in Psychosis, GROUP) çalışmasında şizofreni hastalarının kardeşlerinde, zihin kuramı ile subklinik dezorganize semptomlar arasında anlamlı ilişki bulunurken, negatif semptomlarla ilişki saptanmamıştır. Duygu tanıma ise subklinik negatif semptomlarla anlamlı şekilde ilişkilirken, dezorganize semptomlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (167). Bizim çalışmamızda ise bipolar ve psikoz ailesel yüksek risk grupları tek örneklem olarak analiz edilmiştir.

5.7.Negatif Belirtiler ve Sosyal İşlevsellik İlişkisi

Çalışmamızda negatif belirtiler (BNSS tüm maddeleri), sosyal işlevsellikle (PSP tüm maddeleriyle) orta düzeyde ilişkili bulunmuştur. İlgili literatürde bulgular çelişkilidir. Gibson ve arkadaşlarının şizofreni için genetik yüksek riskli bireylerde sosyal işlevleri ölçmek için geliştirdikleri Yüksek Risk Sosyal Zorluk (High-Risk Social Challenge, HiSoC) testinin kullanıldığı çalışmada HiSoC skorlarının prodromal negatif semptomlarla (SOPS negatif belirti alt ölçeği) ilişkisi saptanmamıştır (183). Şizofreni hastalarının kardeşleriyle yapılan bir çalışmada sosyal anhedoni ve negatif şizotipi puanı, sosyal algı ile orta düzeyde negatif yönde ilişkili bulunmuştur (371). Ayrıca literatürde şizofreni hastalarıyla yapılan araştırma bulguları da, negatif belirtilerin sosyal işlevsellik üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir (296). Yine ülkemizde Erol ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, negatif belirtiler sosyal işlevsellikte bozulmanın hem toplamda hem de alt boyutlarında en önemli yordayıcısı olarak öne çıkmıştır (127). Bizim çalışmamızdaki bulgular da, şizofreni hastalarıyla ilgili literatürle uyumludur. Bildiğimiz kadarıyla daha önce bipolar bozukluk tanılı hastalar ya da akrabalarında negatif belirtiler ve sosyal işlevsellik ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

5.8.Negatif belirtiler ve Genetik Risk Grubu Tipinin Öngörücü Özellikleri

Çalışmamızda negatif belirtilerin sosyal işlevsellik düzeyinin bir öngörücüsü olduğu ancak genetik risk grubu tipinin, sosyal işlevselliği öngörmeye anlamlı bir değişken olmadığı bulunmuştur. Bulgularımız, şizofreni-bipolar spektrum tanısı olan hastalarla yapılan, yakın tarihli bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Bu çalışmada, gruplar arasında sosyal işlevsellik ve negatif belirti şiddeti açısından farklılıklar olmasına rağmen tanının sosyal işlevselliği öngörmediği bulunmuştur. Buna karşın negatif belirtilerin olumsuz toplum işlevsellik sonuçlarını öngördüğü gösterilmiştir (372). Ailesel yüksek risk grupları ile yaptığımız çalışmamızda da benzer sonuçların bulunması, bu durumun genetik geçiş gösteren bir hastalığa yatkınlaştırıcı faktör olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda negatif belirtiler, gözlerden zihin okuma test performansını anlamlı olarak öngörmektedir. Negatif belirtiler gaf tanıma testi skorunu anlamlılığa yakın düzeyde öngörmektedir ancak bağımlı değişkende varyansın %4 gibi oldukça küçük bir kısmını açıkladığından klinik anlamı belirsizdir.

Çalışmamızda nörobilişsel bozukluğu öngörmeye klinik parametrelerin (negatif belirtiler, prodromal pozitif psikotik ve manik semptomlar, antipsikotik kullanımı) değil eğitim süresinin anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Birçok şizofreni hastasında, bilişsel bozukluklar afektif psikozlardaki nöropsikolojik bulgulara benzer görülmektedir (264,265). Ciddi bilişsel bozukluğun eşlik ettiği bir şizofreni alt grubunda aynı zamanda negatif belirtilerin belirgin olduğu gösterilmiştir (264,265). Negatif belirtiler ve bilişsel bozuklukların büyük ölçüde ilişkili olduğu bilinmektedir (267,373). Şizofrenideki semptomatik ve bilişsel heterojenitenin doğasını anlamak, farklı nörobiyolojik ve genetik temelleri olan şizofreni alt gruplarını tanımlamada yardımcı olabilir. Şiddetli negatif belirtiler ve belirgin bilişsel bozuklukla karakterize olan şizofreni alt tipine potansiyel bir aday defisit şizofrenidir.

Şizofrenideki semptomatik ve bilişsel heterojenitenin doğasını anlamak, farklı nörobiyolojik ve genetik temelleri olan şizofreni alt gruplarını tanımlamada yardımcı olabilir. Şiddetli negatif belirtiler ve belirgin bilişsel bozuklukla karakterize olan bir şizofreni alt tipi defisit şizofrenidir. Defisit şizofreni, duygulanımda kısıtlılık,

duygusal tepkilerde azalma, aloji, avolüsyon, anhedoni gibi negatif belirtilerden en az ikisinin 12 ay boyunca varlığıyla karakterize bir şizofreni alt tipidir (374). Birçok çalışma defisit şizofreninin farklı patofizyolojik bağlantıları olabileceğini göstermektedir (375–377). Defisit olmayan şizofreni ise, defisit şizofreniye göre afektif semptomların daha belirgin olduğu, heterojen bir kavramdır. Defisit ve defisit olmayan şizofreni hastalarında nörobilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı çalışmaların bir metanalizinde, defisit olmayan şizofreni hastalarının, defisit şizofreniler ile sağlıklı kontrollerin arasında tüm bilişsel alanlarda orta düzeyde bozukluk gösterdiği bildirilmiştir (378). Aynı metaanalizde çalışma belleği, görsel ve sözel bellek, doğruluk temelli yürütücü işlev alanlarında defisit ve defisit olmayan şizofrenilerin performanslarının benzer olduğu gösterilirken; sözel akıcılık, işlem hızı, dikkati sürdürme, görsel bellek, görsel-uzamsal işlevler gibi alanlarda, defisit olmayan şizofreniler için etki büyüklükleri orta düzeyde bulunmuştur. Bu alanlardaki bozukluk, psikotik duygudurum bozukluklarında görüldenden hafifçe daha fazla ve şizoafektif bozukluktakine benzer düzeydedir. Bu veriler defisit olmayan şizofreni ve afektif psikozların ortak genetik ve çevresel etiyolojik faktörlere sahip olabileceği görüşü ile uyumludur. Çalışmamızda, ailesel yüksek riskli bireylerde bipolar bozukluk ve şizofreni grupları arasında bilişsel performans açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Akrabaları çalışmaya dahil edilen şizofreni hastaların defisit sendromu özelliklerini gösterip göstermedikleri araştırılmamıştır. Çalışma gruplarımız arasında saptanan bu benzerliği, şizofreni hastalarının defisit olmayan alt grupta yer almaları ile açıklamak mümkün olabilir.

Negatif semptomlar DSM-II'den beri şizofreni tanı kriterlerinin bir parçası olmuştur (379). Bununla birlikte, negatif semptomların patognomonik olmadığı açıktır; negatif belirtiler aynı zamanda diğer şizofreni spektrum bozuklukları için tanı kriterlerinin ve ilişkili özelliklerin bir parçasıdır. Açıkça negatif belirtiler olarak adlandırılmasa da, şizofreni spektrumu dışındaki bazı psikiyatrik bozuklukların tanı ölçütleri veya ilişkili özellikleri (bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu) içinde negatif belirtiler vardır ve bunların bazılarının psikoza eşlik ettiği bilinmektedir.

Negatif semptomların yapısı halen bir tartışma konusudur. Tarihsel olarak, iki tür kavramsallaştırma görüşü mevcuttur: 1- Süreklilik (yani, bireyler derece veya

miktar bakımından farklılık gösterir), 2- Kategorik (yani, bireyler durum veya tür bakımından farklılık gösterir). Her iki bakış açısı için de destekleyici veriler bulunmaktadır. Şizofrenide negatif belirtilerin yapısını inceleyen taksometrik çalışmalar, negatif olmayan semptom taksonundan farklı bir negatif semptom taksonunun (~%28-%36) varlığını göstererek, kategorik perspektifi destekleyen sonuçlara ulaşmışlardır. (380,381). Bununla birlikte, şizofrenide negatif semptom verilerine en uygun açıklama hibrit bir kategorik-sürekli yapı olabilir. Negatif belirti puanları belirli bir eşiği aştığında farklı bir şizofreni hasta grubunun var olduğunu ve bu eşikten sonra şiddetin büyüklüğünün sonuç değişkenleri ile ilişkinin gücünü belirlediğini gösteren bir makale bu kavramsallaştırmayı desteklemektedir (381). Defisit şizofreni, burada belirtilen şizofreni sendromu içindeki ayrı bir hasta grubunu temsil ediyor olabilir. Ancak defisit şizofreni sınıflandırmasını destekleyen verilere rağmen, negatif belirtileri tek başına kategorik yaklaşımla ele almak kabul edilemez. Bazıları negatif semptomların hatta defisit şizofreninin en iyi şekilde boyutsal olarak (yani, bireylerin “durum”dan çok “derece” veya “miktar” açısından farklılık göstermesi) değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir.

Defisit olmayan şizofreni heterojen bir kavramdır. Defisit olmayan şizofreni tanımlı bazı hastalar primer olmayan süregen negatif belirtiler gösterirler. Yapılan üç çalışmada defisit şizofreni ve süregen negatif belirtileri olan diğer hastaların bilişsel performansları karşılaştırılmış, gruplar arasında küçük farklılıklar tespit edilmiş ya da herhangi bir farklılık bulunmamıştır (382–384) .

Psikozlara transdiagnostik yaklaşım, bu hastalıklarda görülen bilişsel profiller ile negatif belirtilerin boyutsal ve kategorik olarak kavramsallaştırılması konusundaki literatüre bakıldığında, negatif belirtileri, boyutsal olarak ele alındığında şiddetinin, kategorik olarak ele alındığında ise defisit şizofreni gibi bir alt grupta olmanın, bilişsel bozukluğu yordayan bir faktör olduğu sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamızda ise negatif belirti şiddetinin global biliş skorunu anlamlı olarak öngörmediği bulunmuştur. Global bilişi öngörmede, çalışmamızda değerlendirilmeyen, premorbid zeka, dezorganize belirtiler, antipsikotik kullanımına bağlı ekstrapiramidal sistem yan etkileri (gruplar arasında antipsikotik kullanım durumu farklılık göstermemektedir ancak kullanılan antipsikotik türü -kovansiyonel ya da atipik- ve dozları değerlendirilmemiştir) gibi değişkenlerin de katkısı olabilir. Bilişsel bozukluk şizofreni ve bipolar bozukluk için

ortak bir risk faktörü ya da hastalığın bir sonucu olmanın dışında, tamamıyla bağımsız bir komorbid duruma da işaret ediyor olabilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın örnekleme yapılan güç analizlerine uygun büyüklükte olmasına rağmen, yapılan ölçümlerde gruplar arasındaki küçük etki büyüklüğüne sahip farklılıkları göstermek için yetersiz kalmış olabilir. Ailesel yüksek riskli bireyler, aynı zamanda klinik yüksek risk kriterlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmaksızın araştırmaya dahil edilmiştir. Klinik yüksek riskli bireylerin sayısı, hangi klinik tanı grubuna ait risk taşıdıkları bilinmediğinden, araştırma grupları bu anlamda homojen değildi ve bu durum sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, katılımcıların klinik ve nöropsikolojik değerlendirmelerinin sonuçlarını yorumlamada kısıtlılığa yol açmıştır. Araştırma gruplarındaki kişilerin bu ölçümlerde sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Araştırmamızın tasarımı kesitsel olduğundan, izlemde katılımcıların bir şizofreni-bipolar spektrum tanısı alıp almadığı, tanısal dönüşümü yordayan faktörler konusunda bilgi edinilememiştir. Ayrıca yapılan klinik ve nöropsikolojik ölçümlerin gruplar arasındaki farkı, birbirleriyle ilişkisi ve yordayıcı özelliklerinin zaman içinde olası bir değişimi değerlendirilememiştir.

Sonuçlar ve Öneriler

1. Psikoz ve bipolar ailesel yüksek risk grupları arasında eğitim süresindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bipolar bozukluk akrabalarının eğitim süresi şizofreni akrabalarına göre daha fazladır.
2. Bipolar bozukluk için ailesel yüksek risk grubunda, öyküde geçirilmiş depresif epizod sayısı şizofreni akrabalarına göre anlamlılık sınırında daha yüksek bulunmuştur.
3. Prodromal pozitif psikotik belirtilerin şiddeti, psikoz ailesel risk grubunda, bipolar grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçek puanı, psikoz ailesel yüksek risk grubunda, bipolar ailesel yüksek risk grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
5. Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS) puanları, psikoz ailesel yüksek risk grubunda, bipolar grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı fark ölçek alt maddeleri için de geçerlidir.
6. Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP) toplam puanları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır. Psikoz ailesel yüksek risk grubu, bipolar risk grubuna göre daha düşük sosyal işlevsellik puanlarına sahiptir.
7. Nörobilişsel değerlendirmede, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tanıma görevi puanları açısından, psikoz ailesel yüksek risk grubu bipolar ailesel yüksek risk grubundan daha iyi performans göstermiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Wisconsin Kart Eşleme Testi tekrarlanan hata sayısı psikoz ailesel yüksek risk grubunda bipolar grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
8. Genel olarak negatif belirtiler ile sosyal işlevsellik düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır.
9. Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS) toplam puanı ile nörobilişsel testlerden İz Sürme Testi-A ve Kategori Akıcılık testi arasında sırasıyla düşük ve orta düzeyde ilişki saptanmıştır.

10. Sırasıyla; negatif belirtiler, prodromal pozitif belirtiler, prodromal manik belirtilerin sosyal işlevsellik düzeyi üzerinde yordayıcı etkisi olduğu bulunmuştur.
11. Global biliş skoru üzerinde, eğitim süresinin anlamlı olarak öngörücü olduğu bulunmuştur.
12. Gaf Tanıma Testi puanları üzerinde negatif belirtilerin istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bir yordayıcı faktör olduğu bulunmuştur.
13. Gözlerden Zihin Okuma Test puanlarını, global biliş skorunun öngördüğü saptanmıştır.

Bu konuda yapılmış birçok çalışma kesitsel verilere dayanmaktadır. Bu şekilde dizayn edilen çalışmalar yaşam boyu etkinin gözlemlenmesini kısıtlamaktadır. Gelecekteki FHR araştırmaları yüksek riskli aile bireylerinin yetişkinlik dönemine kadar takibiyle elimizdeki mevcut verileri tamamlayarak önemli bir katkı sağlayabilir. Bu amaçla uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Gruplar arası küçük etki büyüklüğüne sahip farklılıkları ve korelasyonları saptamak için daha büyük örneklemelerle yapılacak çalışmalar gereklidir.

Şizofreni-bipolar spektrumda yer alan hastalıklara boyutsal ve kategorik yaklaşımla ilgili bilgilerimizi geliştirmek ve bu hastalıklarla ilgili etiyoloji bilgisini geliştirmek ve etkili önleyici müdahaleleri planlamak, gelecekteki önemli hedeflerden olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wittchen H-UU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011;21(9):655–79
2. Cannon TD, Kaprio J, Lönqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The Genetic Epidemiology of Schizophrenia in a Finnish Twin Cohort: A Population-Based Modeling Study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];55(1):67–74.
3. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497–502.
4. D R, T H, M A, R U. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Aug 10];40(1):28–38.
5. Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT, Mueser KT. An analysis of social competence in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1990 Jun;156:809–18.
6. Penn DL, Bentall RP, Newman L, Corrigan PW, Racenstein JM. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* [Internet]. 1997 [cited 2021 Jul 20];121(1):114–32.
7. Perlick D, Stastny P, Mattis S, Teresi J. Contribution of family, cognitive and clinical dimensions to long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992 Mar 1;6(3):257–65.
8. Sullivan G, Marder SR, Liberman RP, Donahoe CP, Mintz J. Social Skills and Relapse History in Outpatient Schizophrenics. <http://dx.doi.org/101080/00332747199011024518> [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Jul 20];53(4):340–5.
9. Mata I, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Childhood

schizotypy and positive symptoms in schizophrenic patients predict schizotypy in relatives. *Schizophr Res*. 2000 Aug 3;44(2):129–36.

10. Mata I, Gilvarry CM, Jones PB, Lewis SW, Murray RM, Sham PC. Schizotypal Personality Traits in Nonpsychotic Relatives Are Associated With Positive Symptoms in Psychotic Probands. *Schizophr Bull* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Aug 23];29(2):273–83.
11. Bora E, Veznedaroglu B. Temperament and character dimensions of the relatives of schizophrenia patients and controls: The relationship between schizotypal features and personality. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Aug 23];22(1):27–31.
12. Calkins ME, Curtis CE, Grove WM, Iacono WG. Multiple Dimensions of Schizotypy in First Degree Biological Relatives of Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2021 Aug 23];30(2):317–25.
13. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 17];130(1):1–15.
14. KS K, WP H, J M, MF G. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2021 Jul 20];67(1):87–94.
15. JM L, DJ N, L K, E DT, R S, R E. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophr Res* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Jul 20];99(1–3):270–3.
16. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Heal* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 13];13(8):984–8.
17. Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Feb 13];18(2):164–73.

18. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence [Internet]. Vol. 8, Bipolar Disorders. Bipolar Disord; 2006 [cited 2021 Feb 13]. p. 103–16.
19. Bora E, Yucel 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 [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2021 Feb 3];113(1–2):1–20.
20. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F. Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: do they differ in their cognitive and social functioning? Psychiatry Res. 2001 May 10;102(1):21–7.
21. Klimes-Dougan B, Jeong J, Kennedy K, Allen T. Intellectual Functioning in Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A Review of the Literature. Brain Sci [Internet]. 2017 Oct 28 [cited 2021 Feb 11];7(12):143.
22. Sudhir Kumar CT, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder [Internet]. Vol. 1, Therapeutic Advances in Chronic Disease. Ther Adv Chronic Dis; 2010 [cited 2021 Feb 11]. p. 85–93.
23. Seidel EM, Habel U, Finkelmeyer A, Hasmann A, Dobmeier M, Derntl B. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. J Psychiatr Res. 2012 Mar 1;46(3):382–8.
24. Yücel MO, Devrimci Özgüven H, Sakarya A, Baskak B, Özel Kizil ET, Sakarya D, et al. The relationship of verbal working memory and theory of mind in first degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Turk Psikiyatr Derg [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 31];27(1).
25. Bora E, Özerdem A. A meta-analysis of neurocognition in youth with familial high risk for bipolar disorder [Internet]. Vol. 44, European Psychiatry. Elsevier Masson SAS; 2017 [cited 2021 Feb 11]. p. 17–23.
26. Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, Daros AR, Gershon ES, Tamminga CA, et al. Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. Schizophr Res. 2014 Sep 1;158(1–

3):105–12.

27. Sharma S, Bhatia T, Mazumdar S, Deshpande SN. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J Psychiatr*. 2016 Aug 1;22:53–9.
28. Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li S, Marie Sanders E, Dijamco C, et al. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):112–7.
29. Delawalla Z, Barch DM, Fisher Eastep JL, Thomason ES, Hanewinkel MJ, Thompson PA, et al. Factors Mediating Cognitive Deficits and Psychopathology Among Siblings of Individuals With Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2021 Jul 19];32(3):525–37.
30. Byrne M, Clafferty BA, Cosway R, Grant E, Hodges A, Whalley HC, et al. Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2003;112(1):38.
31. Johnson JK, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Kaprio J, et al. Do schizotypal symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic patients? *Biol Psychiatry*. 2003 Dec 1;54(11):1200–4.
32. Ozturk MO, Ulusahin NA. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14th ed. 2016. 189–249 p.
33. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9904):1575–86.
34. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: Analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Feb 17];127(5):403–11.

35. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Feb 17];9(1–2):103–13.
36. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: Results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Feb 17];16(12):1234–46.
37. Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I, Fawcett J, Keck P, McClellan J, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder [Internet]. Vol. 151, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association; 1994 [cited 2021 Feb 17]. p. 1–36.
38. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2021 Feb 11];55(9):875–81.
39. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* [Internet]. 1994 [cited 2021 Feb 11];31(4):281–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7989643/>
40. Potash JB, Bienvenu OJ. Neuropsychiatric disorders: Shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2021 Mar 1];5(6):299–300.
41. Potash JB. Carving chaos: Genetics and the classification of mood and psychotic syndromes [Internet]. Vol. 14, *Harvard Review of Psychiatry*. Harv Rev Psychiatry; 2006 [cited 2021 Mar 1]. p. 47–63.
42. Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood

- disorders [Internet]. Vol. 106, Journal of Affective Disorders. J Affect Disord; 2008 [cited 2021 Mar 1]. p. 209–17.
43. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis genetics: Modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder and mixed (or “schizoaffective”) psychoses [Internet]. Vol. 35, Schizophrenia Bulletin. Schizophr Bull; 2009 [cited 2021 Mar 1]. p. 482–90.
 44. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary [Internet]. Vol. 34, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Neurosci Biobehav Rev; 2010 [cited 2021 Mar 1]. p. 897–921.
 45. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. In: Schizophrenia Bulletin [Internet]. Schizophr Bull; 2007 [cited 2021 Mar 1]. p. 905–11.
 46. Van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. World Psychiatry [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Mar 1];15(2):118–24.
 47. van Os J, Kapur S. Schizophrenia [Internet]. Vol. 374, The Lancet. Elsevier; 2009 [cited 2021 Mar 1]. p. 635–45.
 48. Ratakonda S, Gorman JM, Yale SA, Amador XF. Characterization of Psychotic Conditions: Use of the Domains of Psychopathology Model. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2021 Jul 19];55(1):75–81.
 49. Lindenmayer JP, Brown E, Baker RW, Schuh LM, Shao L, Tohen M, et al. An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale. Schizophr Res. 2004 Jun 1;68(2–3):331–7.
 50. Dikeos DG, Wickham H, McDonald C, Walshe M, Sigmundsson T, Bramon E, et al. Distribution of symptom dimensions across Kraepelinian divisions. Br J Psychiatry [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Jul 19];189(4):346–53.
 51. OS J VAN, GILVARRY C, BALE R, HORN E VAN, TATTAN T, WHITE I, et al. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. Psychol Med [Internet]. 1999 [cited 2021 Jul 19];29(3):595–606.

52. Chapman LJ, Chapman JP. The Search for Symptoms Predictive of Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1987 Jan 1;13(3):497–503.
53. Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: Epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 10];152(7):967–72.
54. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1995 Oct 1 [cited 2021 Jul 10];92(4):241–9.
55. H. H, W. L, K. M, M. H, W. an der H. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100(2):105–18.
56. an der Heiden W, Häfner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):292–303.
57. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002;28(3):415–29.
58. Tan HY, Ang YG. First-episode psychosis in the military: a comparative study of prodromal symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 Aug;35(4):512–9.
59. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*. 1996 Oct;30(5):587–99.
60. Lencz T, Smith CW, Auther A, Correll CU, Cornblatt B. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 May 1;68(1):37–48.
61. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Dingemans PM, Klaassen R, et al. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Feb 17];109(1–3):60–5.
62. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”)

- group. *Schizophr Res* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Feb 17];60(1):21–32.
63. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 1996 Oct [cited 2021 Feb 17];30(5):587–99.
 64. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];32(2):238–45.
 65. Park SG, Llerena K, McCarthy JM, Couture SM, Bennett ME, Blanchard JJ. Screening for negative symptoms: preliminary results from the self-report version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms. *Schizophr Res*. 2012 Mar;135(1–3):139–43.
 66. Thompson KN, Conus PO, Ward JL, Phillips LJ, Koutsogiannis J, Leicester S, et al. The initial prodrome to bipolar affective disorder: prospective case studies. *J Affect Disord*. 2003 Oct 1;77(1):79–85.
 67. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Jul 10];9(7):671–8.
 68. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J, Pauls DL, Allen CR, Hostetter AM, et al. Prospective Study of Prodromal Features for Bipolarity in Well Amish Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Jul 1;42(7):786–96.
 69. Skjelstad D V., Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2010 Oct 1;126(1–2):1–13.
 70. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 11];39(10):1245–52.
 71. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited

2021 Jul 10];16(5):478–92.

72. McGlashan, T., Walsh, B., Woods S. *The Psychosis-Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-up*. New York: Oxford University Press; 2010.
73. A.R. Y, P.O. M. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* [Internet]. 1996;22(2):353–70.
74. De La Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res*. 2011 Sep 1;131(1–3):35–42.
75. Debbané M, Barrantes-Vidal N. Schizotypy From a Developmental Perspective. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jul 10];41(suppl_2):S386–95.
76. Meehl PE. Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *J Pers Disord* [Internet]. 1990 [cited 2021 Feb 6];4(1):1–99.
77. Vollema MG, van den Bosch RJ. The multidimensionality of schizotypy. *Schizophr Bull*. 1995;21(1):19–31.
78. Venables PH. Schizotypal status as a developmental stage in studies of risk for schizophrenia. In: Raine, A.; Lencz, T.; and Mednick, S.A., eds. *Schizotypal Personality*. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 1995. 107–135 p.
79. Yung AR, Nelson B, Baker K, Buckby JA, Baksheev G, Cosgrave EM. Psychotic-Like Experiences in a Community Sample of Adolescents: Implications for the Continuum Model of Psychosis and Prediction of Schizophrenia: <http://dx.doi.org/101080/00048670802607188> [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];43(2):118–28.
80. Linscott RJ, Os J van. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jul 10];43(6):1133–49.

81. HL F, A C, R P, MH M, R H, H H, et al. Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Jul 10];43(10):2077–86.
82. GP A, S P, D R, SA R, SL O, E S-W, et al. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1999 Apr [cited 2021 Jul 10];156(4):525–30.
83. Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, Diwadkar V, Prasad K, Sweeney JA. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res* [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 Jul 10];103(1–3):114–20.
84. Keshavan MS, DeLisi LE, Seidman LJ. Early and broadly defined psychosis risk mental states. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Jul 10];126(1–3):1.
85. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353–70.
86. Lewandowski KE, Cohen BM, Keshavan MS, Ongür D. Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Nov 1];133(1–3):212–7.
87. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Feb 20];30(3):388–404.
88. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA psychiatry*. 2013 Jan;70(1):107–20.
89. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Feb

20];69(3):220–9.

90. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2021 Jul 10];58(2):158–64.
91. Schultze-Lutter F. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jul 10];35(1):5.
92. M W, MH H, CG R, J O, WA N, FC V. Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jul 11];40(9):1094–102.
93. DH M, L C, AM E, ES G, WE B. Offspring of patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1979 [cited 2021 Jul 11];134(2):148–52.
94. ES G, D M, L C, J H, J S, E H, et al. Diagnoses in school-age children of bipolar affective disorder patients and normal controls. *J Affect Disord* [Internet]. 1985 [cited 2021 Jul 11];8(3):283–91.
95. M G-S, D C, I J, A T, E M, V A. Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jul 11];16(2–3):167–79.
96. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: A metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 11];42(6):623–31.
97. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2021 Jul 11];123C(1):26–35.
98. A D, M A, L C, R M, P G. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Jul 11];9(8):828–38.
99. HS A. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions

- pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 11];34(6):754–63.
100. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*. 2010 Dec 1;127(1–3):316–20.
 101. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2005 Mar 1;85(1–2):181–9.
 102. RH P, S M, LB M, SR W, M O, MP D, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2021 Jul 11];55(9):875–81.
 103. U R, ND R, B B, RE D, DE W, J K, et al. Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 11];34(5):566–78.
 104. W C, J E, JD M, MB K, AC L, HS A. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 11];152(3):385–90.
 105. Strober M, Carlson G. Bipolar Illness in Adolescents With Major Depression: Clinical, Genetic, and Psychopharmacologic Predictors in a Three-to Four-Year Prospective Follow-up Investigation. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1982 May 1 [cited 2021 Jul 11];39(5):549–55.
 106. HS A, P W, VR P, D K, TL R, M D. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* [Internet]. 1983 [cited 2021 Jul 11];5(2):115–28.
 107. B B, C A, D B. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jul 11];11(3):619–37.

108. G S, D L, G C, A A, F M, M P, et al. Differential clinical characteristics and possible predictors of bipolarity in a sample of unipolar and bipolar inpatients. *Psychiatry Res* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];270:1099–104.
109. Leopold K, Ritter P, Correll CU, Marx C, Özgürdal S, Juckel G, et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: Rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 1];136(3):1000–10.
110. Correll CU, Olvet DM, Auther AM, Hauser M, Kishimoto T, Carrión RE, et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospicive (BPSS-P): Description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 1];16(5):505–22.
111. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: A prospective study. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 1];16(5):493–504.
112. Pull CB. Diagnosis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia*. 2002;2:1–31.
113. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone; 1919.
114. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. - PsycNET [Internet]. [cited 2021 Jul 11].
115. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];32(2):214–9.
116. Andreasen N.C. Negative Symptoms in Schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):784–8.
117. Fenton WS, McGlashan TH. Testing Systems for Assessment of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];49(3):179–84.
118. SR K, A F, LA O. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jul 11];13(2):261–

76.

119. Overall JE, Gorham DR. THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE¹. *Psychol Rep*. 1962;10:799–812.
120. B K, RW B, PD M, LD A, WT C. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jul 11];30(2):119–23.
121. M K, D G, M V. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1977 [cited 2021 Jul 11];55(4):299–308.
122. RR L, L F, HY M. Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1983 [cited 2021 Jul 11];9(3):368–76.
123. R A, MA T. A rating scale for emotional blunting. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1978 [cited 2021 Jul 11];135(2):226–9.
124. Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia—A review. <https://doi.org/10.1080/08039480801959307> [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 11];62(5):334–41.
125. Strauss GP, Sandt AR, Catalano LT, Allen DN. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov 6 [cited 2021 Feb 2];53(8):1137–44.
126. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2012 Apr 30 [cited 2021 Feb 2];196(2–3):220–4.
127. Erol A, Keleş Ünal E, Tunç Aydın E, Mete L. Türk Psikiyatri Dergisi 2009; Turkish Journal of Psychiatry Predictors of Social Functioning in Schizophrenia.
128. McGlashan T, Walsh B, Woods S, McGlashan, T., Walsh, B., Woods S. The Psychosis-Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-up. New York: Oxford University Press; 2010.

129. Craver JC, Pogue-Geile MF. Familial Liability to Schizophrenia: A Sibling Study of Negative Symptoms. *Schizophr Bull* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2021 Aug 23];25(4):827–39.
130. Zhang Z, Zhang R, Qin P, Tan L. Cognitive dysfunction and negative symptoms in patients with schizophrenia and their first-degree relatives from simplex and multiplex families. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 23];14:3339.
131. Hawkins KA, Ralph PD, Hoffman E, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, et al. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: A comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 2];9(1):81–9.
132. Herbener ES, Harrow M. Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophr Bull*. 2001;27(3):527–37.
133. Lewine RRJ. A discriminant validity study of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1990 [cited 2021 Feb 2];147(11):1463–6.
134. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, Berk M, Young A, Castle DJ. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Feb 2];172:30–7.
135. Thaler NS, Strauss GP, Sutton GP, Vertinski M, Ringdahl EN, Snyder JS, et al. Emotion perception abnormalities across sensory modalities in bipolar disorder with psychotic features and schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Feb 2];147(2–3):287–92.
136. Pearlson GD, Garbacz DJ, Moberg PJ, Ahn HS, Depaulo JR. Symptomatic, familial, perinatal, and social correlates of computerized axial tomography (Cat) changes in schizophrenics and bipolars. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1985 [cited 2021 Jul 22];173(1):42–50.
137. Reddy R, Mukherjee S, Schnur DB. Comparison of negative symptoms in

- schizophrenic and poor outcome bipolar patients. *Psychol Med* [Internet]. 1992 [cited 2021 Jul 22];22(2):361–5.
138. Husted JA, Beiser M, Iacono WG. Negative symptoms in the course of first-episode affective psychosis. *Psychiatry Res*. 1995 Mar 27;56(2):145–54.
 139. Maziade M, Roy MA, Martinez M, Cliche D, Fournier JP, Garneau Y, et al. Negative, psychoticism, and disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: Continuity and discontinuity between the major psychoses. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 22];152(10):1458–63.
 140. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol* [Internet]. 1998 Jul [cited 2021 Feb 3];11(3):120–6.
 141. Ameen S, Ram D. Negative symptoms in the remission phase of bipolar disorder. *Ger J Psychiatry*. 2007;10(1):1–7.
 142. Möller HJ, Bottlender R, Groß A, Hoff P, Wittmann J, Wegner U, et al. The Kraepelinian dichotomy: preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: focus on negative symptoms. *Schizophr Res*. 2002 Jul 1;56(1–2):87–94.
 143. Pearlson GD, Garbacz DJ, Breakey WR, Ahn HS, DePaulo JR. Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 1984 May 1;12(1):1–9.
 144. COGNITION | Definition of COGNITION by Oxford Dictionary on Lexico.com also meaning of COGNITION [Internet]. [cited 2021 Sep 5].
 145. Sadock BJ, Sadock VA, Levin Z. Kaplan and Sadock’s study guide and self-examination review in psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 146. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Palacky Univ Olomouc*. 2011;155(1).

147. Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. <https://doi.org/101146/annurev.psych60110707163514> [Internet]. 2008 Nov 26 [cited 2021 Jul 20];60:693–716.
148. Ochsner KN. The Social-Emotional Processing Stream: Five Core Constructs and Their Translational Potential for Schizophrenia and Beyond. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;64(1):48–61.
149. Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, Harvey PD, Heaton RK, et al. Assessment of Community Functioning in People With Schizophrenia and Other Severe Mental Illnesses: A White Paper Based on an NIMH-Sponsored Workshop. *Schizophr Bull* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2021 Jul 20];33(3):805–22.
150. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Jul 20];34(6):1211–20.
151. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2021 Jul 20];34(3):408–11.
152. Allen DN, Strauss GP, Donohue B, van Kammen DP. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Jul 1;93(1–3):325–33.
153. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the Neural Basis of Social Cognition for the Study of Schizophrenia. <https://doi.org/101176/appi.ajp1605815> [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Jul 20];160(5):815–24.
154. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res*. 2007 Feb 1;90(1–3):316–24.
155. van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, à Campo J, Mengelers R, et al. Social cognition and neurocognition as independent

- domains in psychosis. *Schizophr Res*. 2008 Aug 1;103(1–3):257–65.
156. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: Implications for dsm-v criteria and beyond [Internet]. Vol. 36, *Schizophrenia Bulletin*. Schizophr Bull; 2010 [cited 2021 Feb 13]. p. 36–42.
 157. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? [Internet]. Vol. 26, *Schizophrenia Bulletin*. DHHS Public Health Service; 2000 [cited 2021 Feb 7]. p. 119–36.
 158. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: A distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? [Internet]. Vol. 120, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Acta Psychiatr Scand; 2009 [cited 2021 May 31]. p. 253–64.
 159. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* [Internet]. 1998 [cited 2021 Feb 13];12(3):426–45.
 160. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia [Internet]. Vol. 45, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2015 [cited 2021 Feb 13]. p. 1–9.
 161. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analytic review [Internet]. Vol. 36, *Schizophrenia Bulletin*. Schizophr Bull; 2010 [cited 2021 Feb 13]. p. 1009–19.
 162. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 144, *Schizophrenia Research*. 2013 [cited 2021 Jan 31]. p. 31–6.
 163. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis [Internet]. Vol. 109, *Schizophrenia Research*. 2009 [cited 2021 Jan 31]. p. 1–9.
 164. Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF. Social and

- nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: Relative levels of impairment. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Jan 31];170(3):334–41.
165. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 Dec 7 [cited 2021 Feb 2];145(2–3):95–103.
 166. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Hellemann GS, Horan WP, et al. Social cognition in schizophrenia, part 1: Performance across phase of illness. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Feb 13];38(4):854–64.
 167. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez M de G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis [Internet]. Vol. 35, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Neurosci Biobehav Rev; 2011 [cited 2021 Feb 13]. p. 573–88.
 168. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 1;56(5):301–7.
 169. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V., Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Feb 17];23(3):315–36.
 170. J A-B, LJ S. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Jul 19];18(1–2):44–82.
 171. J M, CJ S, PJ Q, K V. Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Jul 19];125(1):66–76.
 172. BE S, AW M, CS C. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of

- schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Jul 19];32(1):179–94.
173. MM S, A A, SJ E, MC A, RS K. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2021 Jul 19];71(2–3):285–95.
 174. M B, A H, E G, DC O, EC J. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* [Internet]. 1999 [cited 2021 Aug 23];29(5):1161–73.
 175. WG S, R H, HE HP, RS K. Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2000 Jul 11 [cited 2021 Aug 23];95(3):227–35.
 176. BA C, JG K. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1994 [cited 2021 Aug 23];20(1):31–46.
 177. PT M, A K, R S, R C, J J, K D, et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 23];34 Suppl:S74–85.
 178. T T, S R-H, H K, RM M, RG M. Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophr Res* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2021 Aug 23];63(3):261–71.
 179. SR S, VR S, KA M. Verbal memory processes in schizophrenia patients and biological relatives of schizophrenia patients: intact implicit memory, impaired explicit recollection. *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2021 Aug 23];71(2–3):339–48.
 180. MF G, DL P, R B, WT C, W G, RC G, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Jul 24];34(6):1211–20.
 181. MF G, CE B, TD C, AP F, GS H, WP H, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun

[cited 2021 Jul 24];38(4):854–64.

182. E B, C P. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Jul 24];175(1–3):72–8.
183. CM G, DL P, MJ P, DO P, A B. Social skill and social cognition in adolescents at genetic risk for psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Jul 24];122(1–3):179–84.
184. CA D, D P, J A, KS C, TD C, BA C, et al. Age-related trajectories of social cognition in youth at clinical high risk for psychosis: An exploratory study. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jul 24];201:130–6.
185. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study. *World Psychiatry* [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Aug 24];3(3):163.
186. J A, D P, SW W, D A, DO P. Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Jul 20];192(1):67–8.
187. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(10):424–33.
188. Cavanagh JTO, Van Beck M, Muir W, Blackwood DHR. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 2];180(APR.):320–6.
189. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 2];180(APR.):313–9.
190. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Feb 2];93(1–3):105–15.

191. Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder [Internet]. Vol. 46, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2016 [cited 2021 Feb 11]. p. 253–64.
192. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives [Internet]. Vol. 38, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2008 [cited 2021 Feb 3]. p. 771–85.
193. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2021 Jan 31];112(2):110–6.
194. Daros AR, Ruocco AC, Reilly JL, Harris MSH, Sweeney JA. Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophr Res*. 2014 Mar 1;153(1–3):32–7.
195. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: Systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Feb 13];125(4):266–80.
196. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 Jan 31];7(s5):43–52.
197. Ratheesh A, Lin A, Nelson B, Wood SJ, Brewer W, Betts J, et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania - An exploratory study. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Feb 17];147(1–3):441–5.
198. Metzler S, Dvorsky D, Wyss C, Müller M, Traber-Walker N, Walitza S, et al. Neurocognitive profiles in help-seeking individuals: Comparison of risk for psychosis and bipolar disorder criteria. *Psychol Med* [Internet]. 2014 Dec 6 [cited 2021 Feb 17];44(16):3543–55.
199. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Feb 20];123(1):59–63.

200. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Feb 17];32(8):1426–38.
201. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2008 Dec 15;161(3):318–24.
202. Miskowiak KW, Kjaerstad HL, Meluken I, Petersen JZ, Maciel BR, Köhler CA, et al. The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. Vol. 73, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2017. p. 1–22.
203. Hıdıroğlu C, Torres IJ, Er A, Işık G, Yalın N, Yatham LN, et al. Response inhibition and interference control in patients with bipolar I disorder and first-degree relatives. *Bipolar Disord* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jan 31];17(7):781–94.
204. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103–16.
205. E B. A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Aug 18];45:121–8.
206. McCormack C, Green MJ, Rowland JE, Roberts G, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, et al. Neuropsychological and social cognitive function in young people at genetic risk of bipolar disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Feb 17];46(4):745–58.
207. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus [Internet]. Vol. 70, *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2013 [cited 2021 Feb 13]. p. 1107–12.

208. Demjaha A, MacCabe JH, Murray RM. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Feb 13];38(2):209–14.
209. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report [Internet]. Vol. 18, *European Neuropsychopharmacology*. 2008 [cited 2021 Feb 11]. p. 787–93.
210. Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder [Internet]. Vol. 71, *Schizophrenia Research*. 2004 [cited 2021 Feb 11]. p. 405–16.
211. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Lagopoulos J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. Vol. 57, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2014. p. 1–11.
212. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Feb 11];41(5):1095–104.
213. Bora E, Özerdem A. Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Feb 11];47(16):2753–66.
214. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014 Aug 1;164:130–8.
215. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2015 Mar 1;173:146–53.
216. Bora E, Hıdıroğlu C, Özerdem A, Kaçar ÖF, Sarısoy G, Civil Arslan F, et al.

- Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug 1;26(8):1338–47.
217. Donohoe G, Duignan A, Hargreaves A, Morris DW, Rose E, Robertson D, et al. Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: Comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disord* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Feb 13];14(7):743–8.
218. Rossell SL, Van Rheenen TE, Joshua NR, O'Regan A, Gogos A. Investigating facial affect processing in psychosis: A study using the Comprehensive Affective Testing System. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 13];157(1–3):55–9.
219. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis [Internet]. Vol. 175, *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2021 Feb 13]. p. 72–8.
220. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study [Internet]. Vol. 195, *British Journal of Psychiatry*. Br J Psychiatry; 2009 [cited 2021 Feb 13]. p. 475–82.
221. Krabbendam L, Arts B, Van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophr Res* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2021 Feb 3];80(2–3):137–49.
222. Schubert EW, McNeil TF. Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 May 31];162(4):758–66.
223. Diagnosis THE, Meares A. *The Lancet*.
224. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M, Rodgers B, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1994 Nov 19 [cited 2021 Feb 7];344(8934):1398–402.

225. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: Results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 7];59(5):449–56.
226. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1999 Sep [cited 2021 Feb 7];156(9):1328–35.
227. Jones P, Murray R, Rodgers B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* [Internet]. 1994 Nov 19 [cited 2021 Feb 7];344(8934):1398–402.
228. Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Mark M, Kaplan Z, Davidson M. Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2021 Feb 7];157(9):1514–6.
229. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, et al. School Performance in Finnish Children and Later Development of Schizophrenia: A Population-Based Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2021 Jul 22];56(5):457–63.
230. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder: Results From a Longitudinal Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2021 Jul 22];59(5):449–56.
231. Jones P, Murray R, Rodgers B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1398–402.
232. Schiffman J, Walker E, Ekstrom M, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick S. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: A prospective investigation. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Jul 22];161(11):2021–7.

233. SCHIFFMAN J, LAM CW, JIWATRAM T, EKSTROM M, SORENSEN H, MEDNICK S. Perspective-taking deficits in people with schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Psychol Med* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Jul 22];34(8):1581–6.
234. Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with “at-risk mental states.” *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2021 Feb 17];71(2–3):227–37.
235. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 2004 Apr 1;67(2–3):131–42.
236. Ballon JS, Kaur T, Marks II, Cadenhead KS. Social functioning in young people at risk for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007 May 30;151(1–2):29–35.
237. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of Social Functioning in Preschizophrenia Children and Adolescents: A Systematic Review. *Psychol Bull* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Jul 22];134(4):561–83.
238. Glatt SJ, Stone WS, Faraone S V., Seidman LJ, Tsuang MT. Psychopathology, personality traits and social development of young first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Jul 22];189(4):337–45.
239. Dworkin RH, Lewis JA, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1994;
240. HANS SL, Auerbach JG, ASARNOW JR, STYR B, MARCUS J. Social Adjustment of Adolescents at Risk for Schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2021 Jul 20];39(11):1406–14.
241. Stone WS, Faraone S V., Seidman LJ, Olson EA, Tsuang MT. Searching for the Liability to Schizophrenia: Concepts and Methods Underlying Genetic High-Risk Studies of Adolescents. <https://home.liebertpub.com/cap> [Internet]. 2005

Aug 10 [cited 2021 Jul 22];15(3):403–17.

242. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in Manic Disorders: A Naturalistic Follow-up Study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1990 Jul 1 [cited 2021 Jul 22];47(7):665–71.
243. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jul 22];150(5):720–7.
244. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 22];152(11):1635–40.
245. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2021 Jul 22];59(6):530–7.
246. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2021 Jul 22];101(5):374–81.
247. T P, W R, RD T, P J, M G, T R, et al. Psychosocial variables in children and teens of extended families identified through bipolar affective disorder probands. *Bipolar Disord* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Jul 22];6(2):106–14.
248. CG R, J van der E, M W, MH H, WA N, J O, et al. Social functioning of bipolar offspring. *J Affect Disord* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Jul 22];98(3):207–13.
249. Hodgins S, Faucher B, Zarac A, Ellenbogen M. Children of parents with bipolar disorder: A population at high risk for major affective disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2021 Jul 22];11(3):533–53.
250. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2007 Sep 1;102(1–3):131–6.

251. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 1;58(7):554–61.
252. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Linnen AM, Walker EF, Hammen C, Hodgins S. Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009 Apr 1;114(1–3):74–84.
253. Kutcher S, Robertson HA, Bird D. Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study. *J Affect Disord*. 1998 Nov 1;51(2):137–44.
254. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: Similarities and differences. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1544–50.
255. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, et al. Prefrontal Dopamine D1 Receptors and Working Memory in Schizophrenia. *J Neurosci* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2021 Jul 19];22(9):3708–19.
256. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol*. 2004 Oct 15;68(8):1507–14.
257. Rao SG, Williams G V., Goldman-Rakic PS. Destruction and Creation of Spatial Tuning by Disinhibition: GABAA Blockade of Prefrontal Cortical Neurons Engaged by Working Memory. *J Neurosci* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2021 Jul 19];20(1):485–94.
258. Constantinidis C, Williams G V., Goldman-Rakic PS. A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2002 52 [Internet]. 2002 Jan 22 [cited 2021 Jul 19];5(2):175–80.
259. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 2004 Sep 1;74(1):1–58.
260. Berridge KC. Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav*. 2004 Apr 1;81(2):179–209.
261. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and

- Reward. *Science* (80-) [Internet]. 1997 Mar 14 [cited 2021 Jul 19];275(5306):1593–9.
262. Barch DM. The Relationships Among Cognition, Motivation, and Emotion in Schizophrenia: How Much and How Little We Know. *Schizophr Bull* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2021 Jul 19];31(4):875–81.
 263. PD H, D K, A R, CR B, Harvey PD, Koren D, et al. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Aug 29];32(2):250–8.
 264. Bora E, Veznedaroğlu B, Vahip S. Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophr Res*. 2016 Oct 1;176(2–3):500–5.
 265. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Öngür D. Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2014 Nov 12 [cited 2021 Sep 17];44(15):3239–48.
 266. Nieuwenstein MR, Aleman A, De Haan EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J Psychiatr Res*. 2001;35(2):119–25.
 267. Dibben CRM, Rice C, Laws K, McKenna PJ. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Sep 17];39(3):381–92. metaanalysis/D5C08B14D18CD107861D60FEB73649A5
 268. de Gracia Dominguez M, Viechtbauer W, Simons CJP, van Os J, Krabbendam L. Are Psychotic Psychopathology and Neurocognition Orthogonal? A Systematic Review of Their Associations. *Psychol Bull* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Feb 20];135(1):157–71.
 269. Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG. Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*. 2005 Jan 1;43(6):930–42.

270. Gorissen M, Sanz JC, Schmand B. Effort and cognition in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2005 Oct 15;78(2–3):199–208.
271. Gildas Brébion PD, Rodrigo A. Bressan MD. PD, Lyn S. Pilowsky PD. MRCP, Anthony S. David MD. FRCP. Depression, Avolition, and Attention Disorders in Patients with Schizophrenia: Associations with Verbal Memory Efficiency. <https://doi.org/101176/jnp2009212206> [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2021 Jul 22];21(2):206–15.
272. Piskulic D, Addington J. Social cognition and negative symptoms in psychosis. *Psychiatry Res.* 2011 Jul 30;188(2):283–5.
273. Frith CD, Corcoran R. Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Psychol Med* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jul 22];26(3):521–30.
274. Bora E, Gökçen S, Kayahan B, Veznedaroglu B. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: Effect of residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Jul 22];196(2):95–9.
275. Shean G, Meyer J. Symptoms of schizophrenia and social cognition. *Psychiatry Res.* 2009 Dec 30;170(2–3):157–60.
276. Stratta P, Bustini M, Daneluzzo E, Riccardi I, D’Arcangelo M, Rossi A. Deconstructing theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011 Nov 30;190(1):32–6.
277. Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, et al. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: Intensity Effects and Error Pattern. <https://doi.org/101176/appi.ajp160101768> [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2021 Jul 22];160(10):1768–74.
278. Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK, Hoy KE, Herring SE, Fitzgerald PB. Symptom Correlates of Static and Dynamic Facial Affect Processing in Schizophrenia: Evidence of a Double Dissociation? *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Jul 22];36(4):680–7.
279. Bertrand MC, Sutton H, Achim AM, Malla AK, Lepage M. Social cognitive impairments in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2007 Sep 1;95(1–

3):124–33.

280. Mancuso F, Horan WP, Kern RS, Green MF. Social cognition in psychosis: Multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res*. 2011 Feb 1;125(2–3):143–51.
281. Lindgren M, Manninen M, Laajasalo T, Mustonen U, Kalska H, Suvisaari J, et al. The relationship between psychotic-like symptoms and neurocognitive performance in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Feb 20];123(1):77–85.
282. Meyer EC, Carrión RE, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. The Relationship of Neurocognition and Negative Symptoms to Social and Role Functioning Over Time in Individuals at Clinical High Risk in the First Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014;40(6):1452–61.
283. Gur RE, March M, Calkins ME, Weittenhiller L, Wolf DH, Turetsky BI, et al. Negative symptoms in youths with psychosis spectrum features: Complementary scales in relation to neurocognitive performance and function. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 20];166(1–3):322–7.
284. Barbato M, Liu L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, McGlashan TH, et al. Theory of mind, emotion recognition and social perception in individuals at clinical high risk for psychosis: Findings from the NAPLS-2 cohort. *Schizophr Res Cogn*. 2015 Sep 1;2(3):133–9.
285. Gerritsen C, Maheandiran M, Lepock J, Ahmed S, Kiang M, Bagby RM, et al. Negative symptoms in the clinical high-risk state for psychosis: Connection with cognition and primacy in impacting functioning. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jul 24];14(2):188–95.
286. Suhr JA, Spitznagel MB. Factor versus cluster models of schizotypal traits. II: relation to neuropsychological impairment. *Schizophr Res*. 2001 Dec 1;52(3):241–50.
287. Diforio D, Walker EF, Kestler LP. Executive functions in adolescents with schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*. 2000 Apr 7;42(2):125–34.

288. Dinn WM, Harris CL, Aycicegi A, Greene P, Andover MS. Positive and negative schizotypy in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Schizophr Res.* 2002 Jul 1;56(1–2):171–85.
289. Barrantes-Vidal N, Fañanás L, Rosa A, Caparrós B, Riba MD, Obiols JE. Neurocognitive, behavioural and neurodevelopmental correlates of schizotypy clusters in adolescents from the general population. *Schizophr Res.* 2003 Jun 1;61(2–3):293–302.
290. Vollema MG, Postma B. Neurocognitive correlates of schizotypy in first degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2002;28(3):367–77.
291. Stratta P, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Rossi A. No deficit in Wisconsin Card Sorting Test performance of schizophrenic patients' first-degree relatives. *Schizophr Res* [Internet]. 1997 Aug 29 [cited 2021 Feb 6];26(2–3):147–51.
292. Conklin HM, Calkins ME, Anderson CW, Dinzeo TJ, Iacono WG. Recognition memory for faces in schizophrenia patients and their first-degree relatives. *Neuropsychologia.* 2002 Jan 1;40(13):2314–24.
293. Chaves AC, Seeman M V, Mari JJ, Maluf A. Schizophrenia: impact of positive symptoms on gender social role. *Schizophr Res.* 1993 Dec;11(1):41–5.
294. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996 Aug;21(2):75–83.
295. Hofer A, Rettenbacher MA, Widschwendter CG, Kemmler G, Hummer M, Fleischhacker WW. Correlates of subjective and functional outcomes in outpatient clinic attendees with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2006;256(4):246–55.
296. Wittorf A, Wiedemann G, Buchkremer G, Klingberg S. Prediction of community outcome in schizophrenia 1 year after discharge from inpatient treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Feb;258(1):48–58.
297. Voges M, Addington J. The association between social anxiety and social functioning in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2005 Jul 15;76(2–3):287–

92.

298. Ho B-C, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-Year Outcome in First-Episode Schizophrenia: Predictive Value of Symptoms for Quality of Life. <https://doi.org/101176/ajp15591196> [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2021 Jul 22];155(9):1196–201.
299. Milev P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen NC. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. <https://doi.org/101176/appi.ajp1623495> [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2021 Jul 22];162(3):495–506.
300. Goulding SM, Franz L, Bergner E, Compton MT. Social functioning in urban, predominantly African American, socially disadvantaged patients with first-episode nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2010 Jun 1;119(1–3):95–100.
301. Lee SJ, Kim KR, Lee SY, An SK. Impaired Social and Role Function in Ultra-High Risk for Psychosis and First-Episode Schizophrenia: Its Relations with Negative Symptoms. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jul 26];14(5):539.
302. Corcoran CM, Kimhy D, Cressman VL, Stanford AD, Thompson J. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. 2011;251–61.
303. Meyer EC, Carrión RE, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. The Relationship of Neurocognition and Negative Symptoms to Social and Role Functioning Over Time in Individuals at Clinical High Risk in the First Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jul 22];40(6):1452–61.
304. Schlosser DA, Campellone TR, Biagianti B, Delucchi KL, Gard DE, Fulford D, et al. Modeling the role of negative symptoms in determining social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2015 Dec 1;169(1–3):204–8.
305. Horton LE, Smith AA, Haas GL. The nature and timing of social deficits in

- child and adolescent offspring of parents with schizophrenia: Preliminary evidence for precursors of negative symptoms? *Schizophr Res.* 2014 Oct 1;159(1):27–30.
306. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom Assessment in Schizophrenic Prodromal States. *Psychiatr Q* 1999 704 [Internet]. 1999 [cited 2021 Aug 11];70(4):273–87.
307. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(8):742–7.
308. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001 Mar 1;42(2):161–5.
309. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300–5.
310. Polat Nazlı I, Ergül C, Aydemir Ö, Chandhoke S, Üçok A, Gönül AS. Validation of Turkish version of brief negative symptom scale. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(4):265–71.
311. Aydemir Ö, Üçok A, Esen-Danaci A, Canpolat T, Karadayı G, Emiroğlu B, et al. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Klin Psikofarmakol Bul.* 2009;19(2).
312. Golden CJ, Freshwater SM. Stroop color and word test. 1978;
313. Weintraub S. Neuropsychological Assessment. *Princ Behav Cogn Neurol.* 2000;121.
314. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol Gen.* 1992;121(1):15.
315. Doğutepe Dinçer E, Karakaş S. Nöropsikolojik Dikkat Testleri Arasındaki İlişkilerin Modellenmesi. *Klin Psikofarmakol Bul.* 2008;18(1).
316. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve

- geçerlik. *Klin Psikiyatr.* 1999;2(2):75–88.
317. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia.* 1968;6(1):53–60.
318. Tumaç A. NORMAL DENEKLERDE, FRONTAL HASARLARA DUYARLI BAZI TESTLERDE PERFORMANSA YAŞ VE EĞİTİMİN ETKİSİ. 1191;
319. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Oxford University Press; New York. Oxford; 1998.
320. Rey A. L'examen clinique en psychologie, Paris: Presses Universitaires de France, 1964. *Chemother Object Cogn Funct.* 1964;95.
321. Genç-Açıkgöz D, Karakaş S. AVL'T'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX Ulus Psikol Kongresi (İstanbul) Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikol Bölümü. 1996;
322. Karakas S. Turk kulturu icin standardizasyonu yapilmis noropsikolojik testler toplulugu. 32 Ulus noroloji Kongre Kitabi (Turkish) 1996 Istanbul. 1996;
323. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. American Chemical Society; 2006.
324. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçi E, Kitis A, Güven E, et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol.* 2003;17(2):159–69.
325. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol.* 1948;39(1):15–22.
326. Heaton RK, Staff PAR. Wisconsin card sorting test: computer version 2. *Odessa Psychol Assess Resour.* 1993;4:1–4.
327. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, Ankara. 2004;
328. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults

- with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2001;42(2):241–51.
329. YILDIRIM EA, Kasar M, Gdk M, Ateş E, Kkparlak I, ZALMETE EO. Investigation of the reliability of the "reading the mind in the eyes test" in a Turkish population. *Turkish J Psychiatry*. 2011;22(3).
 330. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*. 1998;10(5):640–56.
 331. C V, S R, M G-R, E C, S V, S F, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Sep 7];14(6):641–53.
 332. Zappitelli MC, Bordin IA, Hatch JP, Caetano SC, Zunta-Soares G, Olvera RL, et al. Lifetime psychopathology among the offspring of Bipolar I parents. *Clinics* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 7];66(5):725–30.
 333. DR H-B, J B, A H, SV F, ST D, LA DP, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 Dec 7 [cited 2021 Sep 7];145(2–3):155–67.
 334. D A, B G, T G, K M, H Y, MB H, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Sep 7];172(7):638–46.
 335. Ross RG, Compagnon N. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr Res*. 2001;50(1–2):121–9.
 336. De la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, Rodrguez-Toscano E, et al. Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020 301 [Internet]. 2020 Mar 7 [cited 2021 Aug 18];30(1):117–29.
 337. Tamminga CA, Ivleva EI, Keshavan MS, Pearlson GD, Clementz BA, Witte B, et al. Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12.10.1339> [Internet]. 2013 Nov 1 [cited

2021 Aug 23];170(11):1263–74.

338. Gkintoni E, Pallis EG, Bitsios P, Giakoumaki SG. Neurocognitive performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15;208:512–20.
339. Addington J, Liu L, Perkins DO, Carrion RE, Keefe RSE, Woods SW. The Role of Cognition and Social Functioning as Predictors in the Transition to Psychosis for Youth With Attenuated Psychotic Symptoms. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Sep 8];43(1):57–63.
340. Maziade M, Rouleau N, Gingras N, Boutin P, Paradis ME, Jomphe V, et al. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Feb 17];35(5):919–30.
341. Ivleva EI, Morris DW, Osuji J, Moates AF, Carmody TJ, Thaker GK, et al. Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. *Psychiatry Res*. 2012 Mar 30;196(1):38–44.
342. Kim D, Kim J, Koo T, Yun H, Won S. Shared and Distinct Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Aug 18];13(1):94.
343. 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* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Aug 18];186(5):378–85.
344. Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004 Jan 1;121(3):207–17.
345. Touloupoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM. The Maudsley Family Study: Premorbid and Current General Intellectual Function Levels in Familial Bipolar I Disorder and Schizophrenia.

<http://dx.doi.org/101080/13803390500360513> [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Aug 18];28(2):243–59.

346. Burton BK, Vangkilde S, Petersen A, Skovgaard LT, Jepsen JR, Hemager N, et al. Sustained Attention and Interference Control Among 7-Year-Old Children With a Familial High Risk of Schizophrenia or Bipolar Disorder—A Nationwide Observational Cohort Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Aug 1;3(8):704–12.
347. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, Mermon D, Montrose DM, Birmaher B, et al. Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;35(5):1349–54.
348. Goldstein JM, Seidman LJ, Buka SL, Horton NJ, Donatelli JL, Rieder RO, et al. Impact of Genetic Vulnerability and Hypoxia on Overall Intelligence by Age 7 in Offspring at High Risk for Schizophrenia Compared With Affective Psychoses. *Schizophr Bull* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2021 Aug 22];26(2):323–34.
349. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A, Christiani C, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Assessment of Neurocognitive Functions in 7-Year-Old Children at Familial High Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Aug 22];75(8):844–52. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2685325>
350. De la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V, Moreno D, Romero S, Sugranyes G, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016 Feb 4;65:54–9.
351. W M, A Z, M W. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2021 Aug 18];19(2):165–70.
352. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* [Internet]. 2003 Nov

- 15 [cited 2021 Aug 18];123C(1):59–64.
353. M M, MA R, YC C, D C, JP F, N M, et al. Shared and specific susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a dense genome scan in Eastern Quebec families. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Aug 18];10(5):486–99.
 354. Owoso A, Carter CS, Gold JM, MacDonald AW, Ragland JD, Silverstein SM, et al. Cognition in schizophrenia and schizo-affective disorder: impairments that are more similar than different. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Sep 18];43(12):2535–45.
 355. Lewandowski KE, Cohen BM, Keshavan MS, Öngür D. Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses. *Schizophr Res*. 2011 Dec 1;133(1–3):212–7.
 356. Lynham AJ, Hubbard L, Tansey KE, Hamshere ML, Legge SE, Owen MJ, et al. Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Sep 18];43(4):245.
 357. Hill SK, Reilly JL, Keefe RSE, Gold JM, Bishop JR, Gershon ES, et al. Neuropsychological Impairments in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298> [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Sep 18];170(11):1275–84.
 358. Hill SK, Reilly JL, Harris MSH, Rosen C, Marvin RW, DeLeon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Sep 1;113(2–3):167–75.
 359. Rheenen TE Van, Lewandowski KE, Tan EJ, Ospina LH, Ongur D, Neill E, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia–bipolar disorder spectrum. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Sep 18];47(10):1848–64.
 360. Lewandowski KE, Baker JT, McCarthy JM, Norris LA, Öngür D. Reproducibility of Cognitive Profiles in Psychosis Using Cluster Analysis. *J Int*

- Neuropsychol Soc [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Sep 18];24(4):382–90.
361. Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 18];44(14):3083–96.
 362. De la Serna E, Camprodón-Boadas P, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, et al. Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020 Dec 20;103:109972.
 363. Christiani CJ, Jepsen JRM, Thorup A, Hemager N, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Social Cognition, Language, and Social Behavior in 7-Year-Old Children at Familial High-Risk of Developing Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7—A Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2021 Aug 22];45(6):1218–30.
 364. Journal T, Onur YÜCEL M, Devrimci Özgüven H, Sakarya A, Baskak B, Tuğba ÖZEL KIZIL E, et al. ARTICLE IN PRESS The Relationship of Verbal Working Memory and Theory of Mind in First Degree Relatives of Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder 2. *Psychiatry*. 2015;
 365. Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C. Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 1993 Jun 1;10(1):77–84.
 366. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 1976;85(4):374.
 367. Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T, Duly D, Anchisi AM, Bosson JL, et al. Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2000 Dec 15;46(2–3):269–83.
 368. Chen LS, Rice TK, Thompson PA, Barch DM, Csernansky JG. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and

- without schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Jun 1;111(1–3):159–66.
369. Scala S, Lasalvia A, Cristofalo D, Bonetto C, Ruggeri M. Neurocognitive profile and its association with psychopathology in first-degree relatives of patients with schizophrenia. A case-control study. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2–3):137–43.
370. Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, et al. Social Cognition Deficits Among Individuals at Familial High Risk for Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Aug 24];36(6):1081–8.
371. Raju V V, Grover S, Nehra R. Social cognitions in siblings of patients with schizophrenia: a comparison with patients with schizophrenia and healthy controls - a cross-sectional study. *Asian J Psychiatr*. 2019 Jun 1;43:24–33.
372. Lewandowski KE, Cohen TR, Ongur D. Cognitive and clinical predictors of community functioning across the psychoses. *PsyCh J* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Sep 18];9(2):163–73.
373. Ventura J, Wood RC, Helleman GS. Symptom Domains and Neurocognitive Functioning Can Help Differentiate Social Cognitive Processes in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Sep 17];39(1):102–11.
374. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;
375. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, Campos MS, Cuesta MJ. Characterization of the Deficit Syndrome in Drug-Naive Schizophrenia Patients: The Role of Spontaneous Movement Disorders and Neurological Soft Signs. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Sep 17];40(1):214–24.
376. Wheeler AL, Wessa M, Szeszko PR, Foussias G, Chakravarty MM, Lerch JP, et al. Further Neuroimaging Evidence for the Deficit Subtype of Schizophrenia: A Cortical Connectomics Analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Sep 17];72(5):446–55.

377. Voineskos AN, Foussias G, Lerch J, Felsky D, Remington G, Rajji TK, et al. Neuroimaging Evidence for the Deficit Subtype of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2021 Sep 17];70(5):472–80.
378. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Sep 17];47(14):2401–13.
379. American Psychiatric Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Vol. 3. American Psychiatric Association Washington, DC; 1980.
380. JJ B, WP H, LM C. Examining the latent structure of negative symptoms: is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? *Schizophr Res* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2021 Sep 18];77(2–3):151–65. A
381. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. Are Negative Symptoms Dimensional or Categorical? Detection and Validation of Deficit Schizophrenia With Taxometric and Latent Variable Mixture Models. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Sep 18];41(4):879.
382. Dantas CR, Barros BR, Banzato CEM, Fernandes PT, Li LM. Deficit and nondeficit schizophrenia: boundaries in question. *Schizophr Res*. 2011;130(1–3):289–90.
383. Fervaha G, Agid O, Foussias G, Siddiqui I, Takeuchi H, Remington G. Neurocognitive impairment in the deficit subtype of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015 2665 [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2021 Sep 17];266(5):397–407.
384. Brazo P, Delamillieure P, Morello R, Halbecq I, Marié RM, Dollfus S. Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. *Psychiatry Res*. 2005 Jan 30;133(1):45–55.

EKLER:

EK-1 VERİ KAYIT FORMU

Olgu No:

VERİ KAYIT FORMU

Şizofreni-Bipolar Bozukluk Spektrumunda Yüksek Riskli Bireylerde Negatif Belirtilerin Sosyal İşlevsellik ve Bilişsel Bozuklukla İlişkisi

Yürütücü: Doç. Dr. İbrahim Emre BORA

Çalıştığı Kurum: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı / İzmir

İletişim: [REDACTED]

Katılımcı Bilgileri-Demografik Veriler:

Yaş:

Cinsiyet: 1. Erkek () 2. Kadın ()

Boy/Kilo:

El dominansı: 1. Sağ () 2. Sol () 3. Mikst ()

Medeni durum: 1. Evli () 2. Bekar () 3. Boşanmış () 4. Dul ()

Meslek:

İş: Son 36 ay içinde çalıştığı ay () 2. Çalışmıyor ()

Eğitim süresi (yıl):

Alışkanlıklar:

Sigara:.....paket/gün/yıl

Alkol: 1.Abuse () 2.Bağımlılık () 3. Yok ()

Esrar: 1.Var () 2.Yok ()

Diğer: ()

Ailesel Özellik:

1.º akrabalarda şizofreni: 1.Var () 2.Yok ()

1.º akrabalarda diğer psikotik bozukluklar: 1.Var () 2.Yok ()

2.º akrabalarda şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar: 1.Var () 2.Yok ()

Kaç kişi?..... Kimler?

1.º akrabalarda bipolar bozukluk: 1.Var () 2.Yok ()

2.º akrabalarda bipolar bozukluk: 1.Var () 2.Yok ()

Kaç kişi?..... Kimler?

1.º akrabalarda depresyon: 1.Var () 2.Yok ()

1.º akrabalarda nörogelişimsel bozukluk: 1.Var () 2.Yok ()

Baba eğitim yılı:

Anne eğitim yılı:

Adli Öykü: 1.Var () 2.Yok ()

Gelişim (mümkünse aileden de öykü):

Zor doğum/perinatal komplikasyon: 1.Evet () 2.Hayır ()

Enürezis: 1.Evet () 2.Hayır () Kaç yaşından beri?.....

Gelişimsel motor koordinasyon bozukluğu: 1.Evet () 2.Hayır () 3.Olası ()

Motor ya da dil gelişiminde gecikme: 1.Evet () 2.Hayır () 3.Olası ()

Disleksi/Diskalkuli/diğer: 1.Evet () 2.Hayır () 3.Olası ()

DEHB: 1.Evet () 2.Hayır () 3.Olası ()

Febril nöbet veya epilepsi: 1.Evet () 2.Hayır ()

Beyin travması öyküsü: 1.Evet () 2.Hayır () 3.Olası ()

Çocukluk çağı travması: Fiziksel () Cinsel () Psikolojik/Sözel ()

Çocukluk çağı ihmali: Fiziksel () Psikolojik/Sözel () CTQ skor:.....

Psikotik bulguların başlangıç yaşı:

DUP süre:

Manik semptomlarının başlangıç yaşı:

DUM süre:

Depresif semptomların başlangıç yaşı:

Depresif atak sayısı:

Melankolik özellikli depresif bulgular: 1.Var () 2.Yok () Melankolik prototipik endeks:.....

Hastaneye yatış sayısı:

İlk yatışta yaş:

Suicid: 1.Var () 2.Yok ()

Kullanılan psikiyatrik ilaçlar ve doz:

Komorbid Psikiyatrik Tanılar:

Otizm spektrum bozukluğu: 1.Evet () 2.Hayır ()

Basit tik bozukluğu: 1.Evet () 2.Hayır ()

Tourette sendromu: 1.Evet () 2.Hayır ()

Anksiyete bozukluğu: 1.Evet () 2.Hayır () Tipi:.....

Sosyal fobi: 1.Evet () 2.Hayır ()

Diğer fobiler: 1.Evet () 2.Hayır ()

OKB: 1.Evet () 2.Hayır ()

OKB ile ilişkili bozukluklar: 1.Evet () 2.Hayır () Tipi:.....

Dürtü denetim bozuklukları: 1.Evet () 2.Hayır () Tipi:.....

Yeme bozuklukları: 1.Evet () 2.Hayır ()

TSSB: 1.Evet () 2.Hayır ()

EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Adı: ŞİZOFRENİ-BİPOLAR BOZUKLUK SPEKTRUMUNDA YÜKSEK RİSK GRUBUNDA NEGATİF BELİRTİLERİN SOSYAL İŞLEVSELLİK VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ

Psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluk, belirgin sosyal/mesleki işlevsellikte bozulma ile karakterize, toplumsal ve kişisel maliyeti belirgin ciddi psikiyatrik hastalıklardır. Klinik olarak, birçok hastanın bulgularının ve seyrinin, tipik şizofreni ve bipolar bozukluğa denk düşmediği, her iki hastalığın özelliklerinin değişik oranlarda bazı hastalarda görüldüğü (şizobipolar fenotip) uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle, modern psikiyatrik sınıflandırma sistemleri, şizoafektif bozukluk tanı kategorisini içermektedir.

Şizofreni, bipolar bozukluk ve şizoafektif bozukluk genellikle genç erişkinlik ya da ergenlik dönemlerinde başlamaları nedeniyle mesleki ve toplumsal biçimlenme açısından kritik olan bu yıllarda belirgin yeti yitimine yol açmaktadırlar. İşlevselliği yaşam boyu ciddi derecede etkileyen şizo-bipolar spektrumdaki bozukluklarda prodromal evrede ve ilk atakta yapılacak müdahaleler, hastalığın ortaya çıkmasının engellenmesi, geciktirilmesi ya da hastalığın şiddetinin hafifletilmesi açısından önemli bir hedeftir. İlk psikotik atak öncesinde genellikle bireylerin %80 ile 90'ı hastalığın öncüsü sayılan eşik altı pozitif ve negatif semptomlar ve işlevsellikte düşüş ile karakterize olan, süresi değişken prodromal bir evre yaşarlar. Bipolar bozukluğun prodromu, psikotik bozukluğa göre daha az araştırılmıştır.

Bu araştırmaya, şizofreni/şizoafektif bozukluk/bipolar bozukluk hastalıklarına klinik ve/veya ailesel artmış riski olan bireylerden oluşan toplam 60 kişi dahil edilecektir. Bipolar bozukluk ya da şizofreni/şizoafektif bozukluk tanısı olan bireylerin 18-29 yaş arası olan 1. derece akrabaları ve genel polikliniğe bu hastalıkların prodromal döneminde olabileceği şüphesi olan bulgularla başvuran bireyler önce hastalık belirtilerini tarayan ölçeklerle değerlendirileceklerdir. Bu kişiler arasından çalışmaya

alınma ölçütlerini karşılayanlar ve herhangi bir şizofreni spektrum veya bipolar bozukluk tanısı olmayan bireyler ailesel ve/veya klinik yüksek risk grubunun parçası olarak bu çalışmaya katılmak için davet edilecektir. Katılmayı kabul eden bireylerin tanısal ve tıbbi görüşmeleri (kullanılan ilaç, diyabet, hipertansiyon öyküsü) ve fiziksel muayeneleri (kilo/boy, gelişimsel özelliklerin değerlendirilmesi) yapılacak, görüşme sırasındaki ve geçmişteki psikiyatrik bulguları ve olası prodromal belirtileri ayrıntılı klinik görüşme ve öz bildirim ölçeklerine dayanılarak değerlendirilecektir. Dikkat, soyut düşünce, sosyal biliş gibi yetileri ölçen bir nöropsikolojik değerlendirme yapılacaktır.

Yapılan bu araştırma, şu anda size veya ailenize bir tanı hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Gönüllünün beyanı:

Asist. Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER tarafından “Şizofreni-Bipolar Bozukluk Spektrumunda Yüksek Riskli Bireylerde Negatif Belirtilerin Sosyal İşlevsellik ve Bilişsel Bozuklukla İlişkisi” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım [REDACTED]

telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve klinik takibime yönelik bir değişiklik olmayacağı belirtildi.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Gönüllü	Tanıklık Eden	Uygulayıcı
Adı Soyadı / Tel / İmza:	Adı Soyadı / Tel / İmza:	Adı Soyadı/İmza



EK-3 PSİKOZ RİSK SENDROMLARI İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME

HstNo _____ Tarih: _____ / _____ / _____ Görüşmecı Kod: _____ PSYG

PSYG BİLGİLERİNİN ÖZETİ

Pozitif Semptom Ölçeği						
0 Yok	1 Şüpheli Mevcut	2 Hafif	3 Orta	4 Orta Şiddetli	5 Şiddetli ama Psikotik Değil	6 Şiddetli ve Psikotik

POZİTİF SEMPTOMLAR

P1. Olağandışı Düşünce İçeriği/Sanrılar (s. 11)	0	1	2	3	4	5	6
P2. Şüphencilik/Kötülük Görme Düşünceleri (s. 13)	0	1	2	3	4	5	6
P3. Büyüklük Düşünceleri (s. 15)	0	1	2	3	4	5	6
P4. Algı Anormallikleri/Varsanılar (s. 18)	0	1	2	3	4	5	6
P5. Dezorganize İletişim (s. 20)	0	1	2	3	4	5	6

Negatif, Dezorganize, Genel Semptom Ölçeği						
0 Yok	1 Şüpheli Mevcut	2 Hafif	3 Orta	4 Orta Şiddetli	5 Şiddetli	6 Aşırı

NEGATİF SEMPTOMLAR

N1. Sosyal Anhedoni (s. 21)	0	1	2	3	4	5	6
N2. İsteksizlik (s. 22)	0	1	2	3	4	5	6
N3. Duyguların İfade Edilmesi (s. 23)	0	1	2	3	4	5	6
N4. Duyguların ve Kendiliđin Deneyimlenmesi (s. 24)	0	1	2	3	4	5	6
N5. Düşünce İçeriğinde Zenginlik (s. 25)	0	1	2	3	4	5	6
N6. Mesleki İşlevsellik (s. 26)	0	1	2	3	4	5	6

DEZORGANİZE SEMPTOMLAR

D1. Garip Görünüm veya Davranış (s. 27)	0	1	2	3	4	5	6
D2. Tuhaf Düşünme (s. 28)	0	1	2	3	4	5	6
D3. Odaklanma ve Dikkatle ilgili Güçlük (s. 29)	0	1	2	3	4	5	6
D4. Kişisel Bakım (s. 30)	0	1	2	3	4	5	6

GENEL SEMPTOMLAR

G1. Uyku Düzensizlikleri (s. 31)	0	1	2	3	4	5	6
G2. Disforik Duygudurum (s. 32)	0	1	2	3	4	5	6
G3. Motor Düzensizlikler (s. 33)	0	1	2	3	4	5	6
G4. Normal Strese Toleransta Bozulma (s. 34)	0	1	2	3	4	5	6

GAS (s. 37)

Şu anki skor _____ Geçen Yıldaki En Yüksek _____

Şizotipal Kişilik Bozukluğu (s. 38)

evet _____ hayır _____

Psikotik Hastalık Aile öyküsü (s. 7)

evet _____ hayır _____

EK-4 HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Değerlendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihan düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.

5. Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon

(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon

0.Yok.

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sübjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkulannı daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

0.Yok.

- | | |
|-----------------|---|
| 1. Hafif | Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme |
| 2. İlmili | Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı |
| 3. Şiddetli | Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme |
| 4. Çok şiddetli | Sık idrara çıkma
Terleme |

12. Somatik semptomlar
Gastrointestinal

- 0. Yok.
- 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar
Genel

- 0. Yok.
- 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2. Herhangi bir kesin şikâyet 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

- 0. Yok.
- 1. Hafif.
- 2. Şiddetli.
- 3. Anlaşılamadı.

15. Hipokondriyaklık

- 0. Yok.
- 1. Kuruntulu
- 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3. Sık sık şikâyet ediyor, yardım istiyor.
- 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama
(A ya da B'yi doldurunuz)

- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
- 0. Kilo kaybı yok.
- 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
- 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
- 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17. Durumu hakkında görüşü

- 0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK- 5 BİPOLAR PRODROM BELİRTİ ÖLÇEĞİ

BPBÖ'NÜN ÖZETİ

Mani Semptom İndeksi

0 Yok	1 Şüpheli Mevcut	2 Hafif	3 Orta	4 Orta Şiddetli	5 Şiddetli	6 Aşırı
----------	---------------------	------------	-----------	--------------------	---------------	------------

I. Mani Semptom İndeksi

	0	1	2	3	4	5	6	Başlangıç	Kötüleşme†
M1. Yükselmiş Duygudurum (s. 11)	0	1	2	3	4	5	6		
M2. İrritabilite (s. 12)	0	1	2	3	4	5	6		
M3. Kabarmış Benlik Saygısı/Büyüklik Düşünceleri (s. 13)	0	1	2	3	4	5	6		
M4. Uyku Gerekçinin Azalma (s. 14)	0	1	2	3	4	5	6		
M5. Aşırı Konuşkanlık (s. 15)	0	1	2	3	4	5	6		
M6. Düşüncelerin Yarışması/Fikir Uçuşması (s. 16)	0	1	2	3	4	5	6		
M7. Çelenebilirlik (s. 17)	0	1	2	3	4	5	6		
M8. Enerji Artışı/Amaca Yönelik Aktivite (s. 18)	0	1	2	3	4	5	6		
M9. Artmış Psikomotor Aktivite (s. 19)	0	1	2	3	4	5	6		
M10. Umursamaz veya Tehlikeli Davranış (s. 20)	0	1	2	3	4	5	6		
G1. Duygudurumda Değişkenlik (s. 33)	0	1	2	3	4	5	6		

†**Kötüleşme** – Bir semptomun 3-5 düzeyinde ve en az bir derecelendirme puanı artmış bir yoğunlukla yaşandığı en yakın tarihi kaydediniz.

***İsteğe bağlı maddeler**; Sadece SIPS/SOPS'yi veya CAARMS'yi prodromal psikotik semptomların daha ayrıntılı bir değerlendirmesi için kullanmıyorsanız derecelendiriniz.

EK-6 KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ

KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ: PUAN ÇİZELGESİ

I. ANHEDONİ

1. ETKİNLİKLER SIRASINDA ALINAN KEYFİN YOĞUNLUĞU	0	1	2	3	4	5	6
2. KEYİF ALINAN ETKİNLİKLERİN SIKLIĞI	0	1	2	3	4	5	6
3. GELECEKTE YAPILACAK ETKİNLİKLERDEN ALINMASI BEKLENEN KEYİF YOĞUNLUĞU	0	1	2	3	4	5	6

II. SIKINTI HİSSİNİN EKSİKLİĞİ

4. SIKINTI HİSSİNİN EKSİKLİĞİ	0	1	2	3	4	5	6
-------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

III. ASOSYALLİK

5. ASOSYALLİK: DAVRANIŞ	0	1	2	3	4	5	6
6. ASOSYALLİK: İÇSEL DENEYİM	0	1	2	3	4	5	6

IV. AVOLÜSYON

7. AVOLÜSYON: DAVRANIŞ	0	1	2	3	4	5	6
8. AVOLÜSYON: İÇSEL DENEYİM	0	1	2	3	4	5	6

V. KÜNT AFFEKT

9. YÜZ İFADESİ	0	1	2	3	4	5	6	
10. SESLİ İFADE	0	1	2	3	4	5	6	9
11. ANLAM İFADE EDEN VÜCUT HAREKETLERİ	0	1	2	3	4	5	6	

VI. ALOJİ

12. KONUŞMANIN MİKTARI	0	1	2	3	4	5	6	9
13. KENDİLİĞİNDEN AYRINTILANDIRMA	0	1	2	3	4	5	6	9

-56-

EK-7 KİŞİSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ

Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP)

Lütfen kişiyi geçen ay boyunca gösterdiği fonksiyon düzeyine göre değerlendiriniz.

Bu ölçekte ele alınan dört ana fonksiyon alanı bulunmaktadır:

	Yok	Hafif	Görünür düzeyde	Belirgin	Şiddetli	Çok şiddetli
a) sosyal açıdan yararlı aktiviteler; çalışma ve öğrenim görmek dahil						
b) kişisel ve sosyal ilişkiler						
c) öz-bakım						
d) rahatsız edici ve agresif davranışlar						

Skor

--	--	--

EK-8 ETİK KURUL ONAYI

AR BİLGİLERİ	Karar No:2021/03-35	Tarih:01.02.2021				
Doç.Dr. İbrahim Emre Bora'nın sorumlusu olduğu "Şizofreni-Bipolar Bozukluk Spektrumunda Yüksek Risk Grubunda Negatif Belirtilerin Sosyal İşlevsellik Ve Bilişsel Bozuklukla İlişkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesini uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	