

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİDE MOTİVASYONEL
BOZUKLUĞUN ELEKTROFİZYOLOJİK VE
NÖROPSİKOLOJİK YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ: KİLO ALIMI VE SİGARA
KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ**

ÖZGE AKGÜL

TEMEL SİNİRBİLİMLER

DOKTORA TEZİ

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU. HSI. PhD -2015970062

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİDE MOTİVASYONEL
BOZUKLUĞUN ELEKTROFİZYOLOJİK VE
NÖROPSİKOLOJİK YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ: KİLO ALIMI VE SİGARA
KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ**

TEMEL SİNİRBİLİMLER

DOKTORA TEZİ

ÖZGE AKGÜL

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

İkinci Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. İbrahim Emre BORA

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2018. KB. SAG. 024 sayı ile desteklenmiştir.)

TEZ KODU: DEU. HSI. PhD -2015970062

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Doktora programı öğrencisi Özge AKGÜL “ Şizofrenide Motivasyonel Bozukluğun Elektrofizyolojik Ve Nöropsikolojik Yöntemlerle İncelenmesi: Kilo Alımı ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi” konulu Doktora tezini 17/07/2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

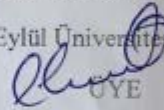
Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAŞKAN



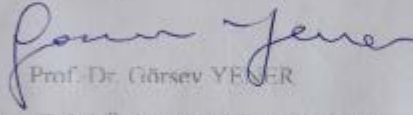
Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE (Danışman, oy kullanmıyor)



Prof. Dr. Can CİMİLLİ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



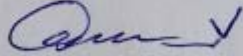
Prof. Dr. Gürsev YENER
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



Doç. Dr. Ahmet Levant METE
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



Prof. Dr. Şebnem PIRILDAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



Doç. Dr. İbrahim Tolga BİNBAY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE



Doç. Dr. Nabi ZORLU
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Şizofreninin Tarihçesi.....	7
2.2. Tanı.....	8
2.3 Epidemiyoloji.....	10
2.3.1. Sıklık ve yaygınlık.....	10
2.3.2. Risk Faktörleri.....	10
2.4. Etiyoloji.....	13
2.4.1. Kalıtım.....	13
2.4.2. Nöroanatomik Bulgular.....	13
2.4.3. Biyokimyasal etkenler.....	14
2.4.4. Varsayımlar.....	15
2.5. Ödül Beklentisi.....	16
2.6. Şizofrenide Motivasyonel Bozukluk ve Anhedoni.....	19
2.6.1. Şizofrenide hoşlanma aşamasında bozulmalar.....	19
2.6.2. Beklentisel haz (Anticipatory pleasure).....	20
2.7. Şizofrenide Negatif Semptomlar.....	21
2.8. Madde Kullanımında Ödül İşleme.....	22
2.9. Kilo Alımında Ödül İşleme.....	22
2.10. Motivasyon ve Kognisyon.....	23
2.10.1. Bellek.....	23
2.10.2. Karar Verme.....	24
2.10.3. Dikkat.....	25
2.11. Sosyal Kognisyon ve Motivasyon.....	25
2.12. Motivasyonu Değerlendiren Deneyler.....	26
2.13. Motivasyonel Bozuklukta Elektrofizyolojik ve Beyin Görüntüleme Bulguları.....	27

3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3. 1.	Araştırmanın Tipi.....	30
3. 2.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	30
3. 3.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	30
3. 4.	Çalışma Materyali.....	31
3. 5.	Araştırmanın Değişkenleri	31
3. 6.	Veri Toplama Araçları	32
3.7.	Araştırma Planı ve Takvimi	40
3. 8.	Verilerin Değerlendirilmesi	42
3. 9.	Çalışmanın Sınırlılıkları.....	42
3. 10.	Etik Kurul Onayı.....	42
4.	BULGULAR.....	43
4. 1.	Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	43
4.2.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Beslenme, Kilo ve Sigara Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.....	48
4.3.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Anhedoni ve Dürtüsellik Skorları Açısından Karşılaştırılması	49
4.4.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş Becerilerinin Karşılaştırılması	51
4.5.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması.....	51
4.6.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Motivasyonu Değerlendiren Deneylerinin Karşılaştırılması	53
4.6.1.	Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi (Money Food Delay Task).....	53
4.6.2.	Yiyecek Devam Et/Etme Görevi (Food Go/No Go Task)	55
4.6.3.	Iowa Kumar Testi (Iowa Gambling Task)	59
4.7.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	60
4.7.1.	Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Olaya İlişkin Ortalama P300 Genlik Değerlerinin Karşılaştırması	60

4.7.2. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Olaya İlişkin Ortalama CNV Genlik Değerlerinin Karşılaştırması	62
4.8. Şizofreni Hastalarının Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Klinik Verilerle İlişkisi	64
4.9. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni Ölçekleri ile İlişkisi.....	66
4.10. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Kilo ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi	67
4.11. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Sosyal Kognisyon ve Nörokognisyon ile İlişkisi	69
4.12. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni ve Dürtüsellik Ölçekleri ile İlişkisi	72
4.13. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Kilo ile Üç Faktörlü Beslenme Ölçeği Arasındaki İlişki.....	74
4.14. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Sigara Kullanımı ve Kilo Arasındaki İlişki.....	75
4.15. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Iowa Kumar Deneyi ile Klinik Veriler Arasındaki İlişki.....	76
4.16. Şizofreni Hastalarının 6 Ay Sonraki Kilo Takibi	77
4.17. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki ..	78
4.18. Şizofreni Hastalarında Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki.....	78
4.19. Şizofreni Hastalarında Yiyecek Devam Et/Etme Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki	79
5. TARTIŞMA.....	81
5.1. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Ödül Sistemi Bakımından İncelenmesi ...	81
5.2. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Motivasyonun Elektrofizyolojik Açıdan İncelenmesi	85

5.3. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Nörokognisyon ve Sosyal Kognisyonun İncelenmesi	87
5.4. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Kilo, Sigara Kullanımı ve Anhedoninin İncelenmesi	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
7. KAYNAKLAR.....	92
8. EKLER.....	110



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Şizofrenide DSM V tanı ölçütleri.....	8
Tablo 2: Şizofrenide ICD-10 tanı ölçütleri.....	9
Tablo 3. Hasta ve Sağlıklıların Sosyodemografik Özellikleri	43
Tablo 4. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri.....	47
Tablo 5. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Katılımcıların Kilo ve Madde Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.....	48
Tablo 6. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Anhedoni ve Dürtüsellik Skorları.....	50
Tablo 7. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş Test Skorları.....	51
Tablo 8. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel İşlev Test Skorları	52
Tablo 9. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Deneyinin Teşviğin Türü ve Sağlık Durumuna Göre İncelenmesi	54
Tablo 10. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Deneyinin Karşılaştırılması	55
Tablo 11. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Yiyecek Devam Et/Etme Deneyinin Uyarın Türü ve Sağlık Durumuna Göre İncelenmesi	56
Tablo 12. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Yiyecek Devam Et/Etme Deneyinin Karşılaştırılması.....	57
Tablo 13. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Motivasyonu Değerlendiren Deneylerinin Karşılaştırılması.....	59
Tablo 14. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Klinik Veriler arasındaki İlişki	64
Tablo 15. Tüm Katılımcılarda Elektrofizyolojik Ölçümler ile Anhedoni Arasındaki İlişki.....	66
Tablo 16. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Kilo ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi.....	68
Tablo 17. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Nörokognitif Testler ile İlişkisi	70
Tablo 18. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni ve Dürtüsellik ile İlişkisi.....	73
Tablo 19. Tüm Katılımcılarda Kilo ve Beslenme Anketi Arasındaki İlişki	75

Tablo 20. Tüm Katılımcılarda Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Sigara Kullanımı ve Kilo Arasındaki İlişki	76
Tablo 21. Şizofreni Hastalarında Iowa Kumar Testi ile Klinik Veriler Arasındaki İlişki.....	77
Tablo 22. Şizofreni Hastalarında 6 Aylık Kilo Takibi.....	77
Tablo 23. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki	78
Tablo 24. Şizofreni Hastalarında Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki	79
Tablo 25. Şizofreni Hastalarında Yiyecek Devam Et/Etme Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki.....	80



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grupların kontrol, ödül ve ceza koşullarında açığa çıkan ortalama P300 genlik değerlerinin topografik beyin haritaları.....	61
Şekil 2. Teşvik edici uyarana verilen CNV yanıtlarının genel grup ortalamaları	62
Şekil 3. Teşvik edici uyarana verilen CNV yanıtlarının topografik beyin haritaları	64



KISALTMALAR

DSM	Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ICD	Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalık Sınıflaması
NIMH.....	National Institute of Mental Health
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
DA.....	Dopamin
OFC.....	Orbitofrontal korteks
RDoC.....	Research Domain Criteria
EEG.....	Elektroensefalografik görüntüleme
ERP.....	Olaya İlişkin Potansiyel
CNV.....	Şarta bağlı negatif varyasyon
PANSS.....	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
BNSS.....	Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği
FAÖ.....	Fiziksel Anhedoni Ölçeği
SAÖ.....	Sosyal Anhedoni Ölçeği
TEPS.....	Geçici Keyif Deneyimleme Ölçeği
RMET.....	Gözlerden Zihin Okuma Testi
MID.....	Para Teşvikinin Gecikmesi Görevi
PEBL.....	Sürekli Performans Testi
IGT.....	Iowa Kumar Testi
MFD.....	Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Görevi
FGNG.....	Yiyecek Devam Et/Etme Görevi

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca destek ve yardımları için Prof. Dr. Berna Binnur Akdede'ye ve Doç. Dr. İbrahim Emre Bora'ya;

Tez sürecimin bana kattığı en önemli değerlerden olan Prof. Dr. Görsev Yener'e;

Desteklerinden ötürü değerli hocam Prof. Dr. Köksal Alptekin'e;

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Şermin Genç'e, Prof. Dr. Pınar Akan'a, Prof. Dr. Kürşat Genç'e, Prof. Dr. Tunç Alkın'a, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e, Prof. Dr. Can Cimilli'ye, Prof. Dr. Beyazıt Yemez'e, Prof. Dr. Elif Onur Aysevener'e, Doç. Dr. Halis Ulaş'a, Doç. Dr. Tolga Binbay'a, Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Derya Durusu Emek Savaş'a;

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum çok değerli meslektaşım Ezgi Fide'ye başta olmak üzere tüm DEÜ Beyin Dinamiği araştırmacılarına;

Tez sürecinde yardımını ve arkadaşlığını esirgemeyen çok değerli arkadaşım Dr. Fatih Özel'e;

Dostluklarından keyif aldığım, desteklerini hep hissettiğim Sinirbilimler ve Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına ve asistanlarına;

Eğitimim boyunca bana hep dostluklarıyla destek olan isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim sevgili arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma;

Tez çalışmama katılmayı kabul eden ve tezimi severek yapmamı sağlayan tüm katılımcılara;

EEG paradigmamı hazırlamadaki yardımları için Inquisit by Millisecond çalışanı Dave'e;

DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalışanlarına;

Doktora eğitimim süresince bana maddi destek olan BİDEB 2228-B Yüksek Lisans Öğrencileri için Doktora Burs Programı kapsamında TÜBİTAK'a;

Son olarak, şu anda bu satırları yazmamı sağlayan yaşamımın her alanında her zaman bana destek olan çok sevdiğim değerli aileme çok çok teşekkür ederim.

Özge AKGÜL

ŞİZOFRENİDE MOTİVASYONEL BOZUKLUĞUN ELEKTROFİZYOLOJİK VE NÖROPSİKOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ: KILO ALIMI VE SİGARA KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

Özge AKGÜL

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı

akgullozge@gmail.com

Tez danışmanları: Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

Doç. Dr. İbrahim Emre BORA

ÖZET

Amaç: Striatal fonksiyon bozukluğunun şizofreni patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Hastaların da hoşlanma aşamasında herhangi bir sıkıntı çekmedikleri ama isteme aşamasında zorluklar yaşadığı bildirilmektedir. Şizofreni hastalarının yeme ve sigara kullanımı miktarları da artış gösterdiğinden ödül mekanizmasıyla incelenmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında motivasyon ve ödül konusu hem nöropsikolojik hem de elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bilgisayar ortamında orbitofrontal korteksi aktive eden testler ve EEG ile şizofreni hastalarının motivasyonel işlevlerinin sağlıklılara göre bozuk olduğu ve bunun da sosyal biliş ve nörobilişsel işlevler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 60 şizofreni hastası ile 30 sağlıklı kontrol çalışma grubuna dahil edilmiştir. Katılımcılara motivasyon ve ödülü değerlendiren testler verilmiştir. Sosyal biliş değerlendiren testler, nörobilişsel testler ile negatif ve pozitif bulguları, beklentisel ve tamamlayıcı anhedoniye değerlendiren klinik görüşmeler ve anhedoniye ölçeği anketleri ile öz bildirim anketleri uygulanmıştır. EEG sırasında ise katılımcılara motivasyonu değerlendiren bir deney uygulanmıştır.

Bulgular: Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında motivasyonu değerlendiren deneyler ile elektrofizyolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca şizofreni hastalarının “Para Teşvikinin Gecikmesi Görevinde” ödül koşulunda P300 ortalama genliklerinin daha artmış olduğu, teşvik edici ipuçlarına ise sağlıklı kontrollerden daha düşük

CNV değerleri ile yanıt verdikleri bulunmuştur. Kilo alımı ve sigara kullanımı ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç: Araştırmamızın sonucunda şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında motivasyonel bozukluk gösterdikleri görölmüştür. Yapılan elektrofizyolojik incelemeler sonucunda da hastaların sağlıklılarından farklı yanıt verdikleri saptanmıştır. Yine, nöropsikolojik açıdan ve anhedoni özelinde değerlendirildiğinde de hastaların daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Kilo alımı ve sigara kullanımının elektrofizyolojik bulgularla ve motivasyonu değerlendiren deneyler sonuçlarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Şizofrenide motivasyonel bozukluğun, nörobilimsel çalışmalarla ileri düzeyde ve detaylı şekilde incelenmesine gerek duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: motivasyon, şizofreni, elektrofizyoloji, nöropsikoloji, ödöl beklentisi

INVESTIGATION OF MOTIVATIONAL DYSFUNCTION AND ITS RELATION TO WEIGHT GAIN AND SMOKING IN SCHIZOPHRENIA WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL METHODS

Özge AKGÜL

Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences Department of Neuroscience

akgullozge@gmail.com

Supervisors: Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

Doç. Dr. İbrahim Emre BORA

ABSTRACT

Objective: Striatal dysfunction is thought to be important in the pathophysiology of schizophrenia. It was reported that the patients did not have any problems during the liking phase but that they had problems in wanting phase. The amount of eating and smoking among schizophrenic patients is also increasing and the importance of reward is gaining attention. In this perspective, both neuropsychological and electrophysiological methods were examined for motivation and reward in schizophrenia patients. The aim of the study was to investigate the relationship between social cognition and neurocognitive functions to understand the motivational functions of the schizophrenia patients by experimental tasks and EEG activating the orbitofrontal cortex.

Method: Sixty patients with schizophrenia and 30 healthy controls were included in the study according to the Mental Health and Diseases Outpatient Clinic of Dokuz Eylül University Hospital. Social motivation tests, neurocognitive tests, clinical interviews evaluating anticipatory and consummatory anhedonia self-questionnaires were applied. In the EEG, an experimental motivation assessment were applied to the participants.

Results: There was a statistically significant difference between the schizophrenia patients and healthy controls in terms of motivational and electrophysiological assessments. In addition, it was found that the average amplitudes of P300 were increased in schizophrenia patients under reward condition in the Monetary Incentive Delay Task and they responded to the incentive

cues with lower CNV values than healthy controls. There was no significant relationship between weight gain and smoking in terms of motivational and electrophysiological evaluation.

Conclusion: As a result of our study, it was seen that schizophrenia patients showed motivational disorder when compared with healthy controls. As a result of electrophysiological examinations, it was found that the patients responded differently than the healthy ones. Again, when evaluated in terms of neuropsychological and anhedonia-specific features, patients were found to perform worse. When electrophysiological findings of weight gain and cigarette smoking and the results of experiments evaluating motivation were examined, no statistically significant relationship was found. Motivational disorder in schizophrenia needs to be examined in detail with neuroscientific studies.

Key Words: motivation schizophrenia electrophysiology neurocognition reward expectancy

1. GİRİŞ VE AMAC

Antipsikotikler ile ilişkili kilo alımının şizofreni hastalarında metabolik sendroma ve tip 2 diyabete yol açarak hastaların ömrünü yaklaşık olarak 20 yıl kısalttığı bilinmektedir. Dopaminerjik hücrelerin antipsikotiklere bağlı olarak kilo alımında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan araştırma bulgularına bakıldığında striatal fonksiyon bozukluğunun şizofreni patofizyolojisindeki önemine dair kanıtlar artmaktadır. Ventral tegmental alandan striatuma projekte olan dopaminerjik hücreler, beyin ödül sisteminde başrolde yer almaktadırlar. Öyle ki, ödül sistemi iştah regulasyonunun merkezindedir. Ödül eksikliği hipotezi; azalmış dopamin aktivasyonunun ödül döngüsünü bozacağını ve böylelikle de anormal derecede isteme davranışına, aşırı yemeye ve obeziteye neden olacağını savunmaktadır. Şizofreni hastalarının sigara kullanımı miktarları da yeme miktarlarında olduğu gibi artış gösterdiğinden yine madde kullanımının ödül mekanizmasıyla incelenmesi önem kazanmaktadır. İki aşamanın ödül sistemini oluşturduğu bilinmektedir. Bunlardan iştah açıcı (hazırlayıcı ya da beklentisel) aşama tamamlayıcı aşama ile son bulmaktadır. Şizofreni hastalarının ise ikinci aşamada ya da hoşlanma aşamasında herhangi bir sıkıntı çekmedikleri ama ilk aşamada bir diğer deyişle isteme aşamasında zorluklar yaşadığı bildirilmektedir. Bu da şizofrenide anhedoniyi daha iyi anlayabilmek adına çalışmaların yapılmasını etkilemiştir. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında motivasyon ve ödül konusu hem testler hem de elektrofizyolojik yöntemlerle incelenecektir. Bilgisayar ortamında orbitofrontal korteksi aktive eden testler ve EEG ile şizofreni hastalarının motivasyonel işlevlerinin sağlıklılara göre bozuk olduğu ve bunun da sosyal biliş ve nörobilişsel işlevler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız sayesinde hem hastalarda bilişsel işlevler incelenecek hem de psikofarmakolojik tedaviler ile psikoterapötik yaklaşımların belirlenmesine ışık tutulacaktır. Çalışmada, şizofreni hastalarında motivasyon ve ödül konusu hem testler hem de elektrofizyolojik yöntemlerle incelenecektir. Bu çalışmada, şizofrenide motivasyonel bozukluğun elektrofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemlerle incelenmesi ve kilo alımı ve sigara kullanımı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmanın hedefleri: 1) Şizofrenide kilo alımını yordayabilecek nörobilişsel ve nörobiyolojik belirteçlerin belirlenmesi, 2) Şizofrenide farklı motivasyonel bozukluk tiplerinin özgül nörobilişsel ve nörobiyolojik belirteçlerinin belirlenmesi, 3) Şizofrenideki motivasyonel bozukluğun sosyal bilişsel ve nörobilişsel bozukluklara ne ölçüde katkı yaptığının belirlenmesi

Çalışmanın hipotezleri:

H1) Hasta ve sağlıklı kontrol gruplar, MID (Para Teşvikinin Gecikmesi) görevinde P300 ve CNV amplitüdlere ve latansları açısından farklı yanıtlar verecektir. Hasta grubunda belirgin bilişsel ve motivasyonel işlev bozukluğu ve saptanacaktır.

H2) Kilo alımı, yeme davranışı bozuklukları, sigara kullanımı ile EEG anormallikleri ve ventral striatum/orbitofrontal korteks aktivitesine duyarlı bilişsel işlev testleri arasında ilişki saptanacaktır.

H3) 6 ay izlemdeki kilo alımı ile bazal EEG anormallikleri, ventral striatum/orbitofrontal korteks aktivitesine duyarlı bilişsel işlev testleri ve anhedoni arasında anlamlı ilişki saptanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreniye dair ilk bulgulara M.Ö 15. yüzyılda rastlanılmıştır (1) M.Ö 400'lü yıllarda psikiyatrik hastalıkları tıbbi olarak değerlendiren ilk kişi olan Hipokrat, hezeyanlı ve dağınık düşünme durumlarını “*paranoia*” olarak tanımlamıştır (2). Bénédict Augustin Morel ise ‘*démence precoce*’ (Latince; “erken bunama”) terimini ilk kez 1856 yılında kullanmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın sonuna kadar hebefreni, katatoni ve *démence précoc*enin birbirinden farklı ruhsal hastalıklar olduğu düşünülürken ilk kez Emil Kraepelin, tek bir hastalığa işaret etmiştir. Modern anlamda 1896 yılında Emil Kraepelin ‘*dementia praecox*’ tanımını ortaya koyarak tüm bu klinik tabloları tek bir çatı altında toplamıştır (2, 3). Bu tanıma göre hastalıkta erken yaşta başlangıç ve bilişsel süreçlerde yıkım olması beklenendir. Kraepelin, bunama olmayan durumlara ise *paranoia* demiştir (4). Hastalığın sonlanışına göre ise hastaları yıkım gösteren (*dementia praecox*) ve yıkım göstermeyen (manik-depresif psikoz) olmak üzere ikiye ayırmıştır (5). Günümüzdeki psikiyatrik sınıflandırmanın temellerini atan Kraepelin, hastalığın başlangıç ve sonlanımına değinmiş; bu hastalığın temel özelliği olarak süregelen ve kötü bir seyrin varlığını vurgulamıştır (2, 3, 6). Hastalığa dair zihinsel süreçleri de araştıran Eugen Bleuler, hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını söyleyerek ve bunun sadece çok ağır vakalarda görülebileceğine değinerek Kraepelin’den ayrılmıştır (2, 7). Bu nedenle Bleuer, Kraepelin’in “*dementia praecox*” tanımının yerine 1908 yılında şizofreni kavramını kullanmıştır. Eski bir Yunan terimi olan “*schizein*” yarıлма anlamına gelirken “*phren*” ise akıl anlamına gelmektedir (2). Kişinin ruhsal hayatındaki yarımanın önemini vurgulamak adına şizofreni terimini önermiştir. Bleuer’e göre hastalık belirtileri, klasik psikiyatride “*4A Belirtisi*” altında toplanmaktadır.

Çağrışımlardaki bozukluk, ambivalans, otizm ve affektte küntleşme birincil belirtiler olarak tanımlanırken “ikincil belirtiler” olarak sanrı ve varsanıları kapsayan psikotik belirtiler vurgulanmıştır (5, 8). Daha sonraki yıllarda tanıya yardımcı olan “Schneiderian belirtiler” ise şizofrenide düşünce yayınlanması, sokulması ve çekilmesi, kontrol edilme ve kendisiyle ilgili yorum yapan sesler duyma gibi bizar sanrıları ve varsanıları içermiştir (5). 1911 yılında “*dementia praecox*” teriminin yerine “şizofreni grubu hastalıklar” teriminin kullanılması önerilmiş olup şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler 1974 yılında ayırt edilmiştir. 1980 yılında

ise şizofrenide pozitif belirtilerin baskın olduğu Tip I ve negatif belirtilerin baskın olduğu Tip II sınıflandırması yapılmıştır (5). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)'nin hazırladığı 1952 yılında yayımlanan DSM-I tanı ölçütlerinde şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak kategorize edilmiştir. Daha sonra bunun yerine geçen “latent şizofreni” kavramı ise DSM-II’de 1968 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1980 yılında yayımlanan DSM-III’te ise şizofrenide işleme ve dışlama ölçütleri yer almıştır. 1994 yılında yayımlanan ve 2000 yılında revize edilen DSM-IV’te ise şizofreni ile ilgili tanılar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında toplanmış olup şu anda (5) DSM V kullanılmaktadır.

Günümüzde şizofreni, değişik klinik türler, gidiş ve sonlanım göstermekle birlikte değişik etiyolojiler ve sağaltım yollarına sahip olan bozukluklar kümesi olarak tanımlanmaktadır (4).

2.2. Tanı

Klinik uygulamada günümüzde sıklıkla DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) ve ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) sınıflama sistemlerinde önerilen tanı ölçütleri kullanılmaktadır (4). Bu tanı ölçütleri Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir (9).

Tablo 1: Şizofrenide DSM V tanı ölçütleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir. 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma) 4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı. 5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama). B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

- C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.
- D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.
- E. Bu bozukluk, bir maddenin (ör. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanısıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Tablo 2: Şizofrenide ICD-10 tanı ölçütleri

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B- Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enکوherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor. Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için:

A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

2.3 Epidemiyoloji

2.3.1. Sıklık ve yaygınlık

Şizofreni, ciddi yeti yitimiyle seyreden tüm toplumlar da sıkça görülen ruhsal bir bozukluktur. Yapılan çalışmalar, şizofreni sıklığının toplumlar arasında farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir. Şizofreninin tüm dünyada kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan bir bozukluk olduğu konusunda ise görüş birliği bulunmaktadır (10). Birçok çalışmada, şizofreni sıklığı (insidans), %0.4 – 0.7 aralığında verilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü özellikle endüstri toplumlarında, bir yıllık sıklığın %0.16 – 0.28 şeklinde olduğunu bildirmiştir (11). Bununla birlikte şizofreni için yaşam boyu hastalanma riski ortalama %1 olarak saptanmıştır. Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) destekli yürütölen Epidemiyolojik Alan Tarama Çalışması (ECA)'nın verdiği yaygınlık yüzdesi ise % 1.3 tür (8). Bahsedilen yaygınlık ölçümlerine şizofreni spektrum bozukluklarının da dâhil edilmesiyle birlikte bozukluktan etkilenen kişi sayısı artmakta ve (10) Dünyada yılda 1.5 – 3 milyon kişinin şizofreni hastalığına yakalandığı belirtilmektedir (4, 12).

2.3.2. Risk Faktörleri

Cinsiyet

Hastalık sıklığı açısından bakıldığında erkek/kadın oranı 1.4 olarak bildirilmiştir. Hastalığın başlama yaşı ve seyrinde ise iki cinsiyet arasında farklılık olduğu görölmüştür (13). Buna göre, kadın şizofreni hastalarının erkek şizofreni hastalarına kıyasla göreceli olarak hastalık seyri daha iyidir (14).

Başlangıç yaşı

Hastalık başlangıç yaşına bakıldığında, başlangıç yaşı erkeklerde kadınlara kıyasla daha düşüktür. Erkeklerde yaş aralığı 15-25 iken, kadınlarda 25-35 yaş aralığı göze çarpmaktadır (8). Kadınlar, ortalama 5 yıllık bir gecikme süresi göstermekle birlikte hastalık 40-45 yaş arasında menopoz öncesi ikinci bir pik yapabilmektedir. Tüm bu bilgilere ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün çok sayıda ülkeyi kapsayan çalışmasında şizofreninin 54 yaşına kadar kadın ve erkeklerdeki risk oranının eşit olduğu bildirilmiştir (4).

Medeni Durum

Şizofreni hastalarında evli olmayanların evli olanlara oranının 2.6 – 7.6 aralığında olduğu bildirilmiştir (13). Şizofreninin, hiç evlenmemiş kişilerde aynı yaştaki evlenmiş kişilere kıyasla daha sık görüldüğü ve evli olanlara kıyasla bu hastalarda daha ağır hastalık gidişatı ve daha erken başlangıç yaşı gözlenmiştir. Buna ek olarak, şizofreni tanılı hastaların evlilik oranı toplum ortalamasının altında olmakla birlikte boşanmış veya ayrı yaşama oranlarının artmış olduğu rapor edilmiştir. (6, 7, 15). Bu da, yalnız yaşamamanın şizofreniyi artırıyor olabileceğini veya hastalıkları sebebiyle aile kurmakta zorluk çekmekte olduklarını düşündürülebilir (1).

Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan kesimlerde şizofreniye, beş kat daha sık rastlanılmaktadır (7). Bu durumu açıklamaya yönelik iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunların ilkinde göre; düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde enfeksiyon görülmesi, doğum öncesi bakımın yetersiz olması ve stresle baş etmede toplumsal desteklerinin zayıf olması gibi durumlar daha sık gözlenmektedir ve bu sebeplerle de bireylerin şizofreniye yatkınlıkları artmaktadır. İkinci yaklaşıma göre ise; genetik açıdan şizofreniye yatkınlığı olan kişiler, hastalık sebebiyle sosyal ve mesleki anlamda gelişmemekte ve kuşaklar boyunca alt sınıflara doğru bir kayma durumu olmaktadır (1, 16, 17).

Özkıyım

Şizofreni hastalarında oldukça sık karşılaşılan özkıyım girişiminin yaşam boyu en az bir kez olduğu ve %10-15'inin girişimler sonucunda hayatını kaybettiği bildirilmiştir (15).

Esrar (Kannabis) Kullanımı

Esrar kullanımı, şizofreniye yatkın kişilerde hastalığın ortaya çıkma riskini 2 kata kadar arttırmakla birlikte yaklaşık olarak %43- 51 oranında şizofreni hastasının kannabis kullanımının olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, esrar dopamin salınımını arttırdığından şizofrenlerde yinleme oranı daha da artabilmektedir (13, 17, 18).

İlerlemiş paternal yaş

İlerlemiş paternal yaş ile şizofreni arasındaki ilişki birçok çalışma tarafından ortaya konmuştur. Özellikle de spermdeki de novo mutasyonlarının artmasıyla babanın ilerleyen yaşta çocuk sahibi olması şizofreni için risk faktörü olarak gösterilmiştir (11, 17).

Gebelik ve doğum komplikasyonları

Gebeliklerinin ikinci trimester döneminde pnömoni ve akut bronşit gibi solunum yolu enfeksiyonları geçiren annelerin çocuklarında şizofreni riski artmakla birlikte diğer risk etmenleri olarak; diabetes mellitus, antepartum kanama, pre-eklampsi, küçük kafa çevresi, asfiksi, Rh uyuşmazlığı, uterus atonisi, konjenital malformasyonlar, uzamış doğum ve acil sezaryen operasyonu belirtilmiştir (11, 13, 18).

Doğum mevsimi

Şizofreni tanısı alan bireylerin genellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında doğdukları görülmüştür. Bunun da bir nedeninin soğuk mevsimde maruz kalınan enfeksiyonlar yüzünden beynin gelişiminde olabilecek hasarlar olabileceği bildirilmiştir (11, 19).

Şehirleşme ve Göç

Şizofreni ile doğum yeri arasındaki ilişki incelendiğinde, kırsal bölgelere nazaran şehirlerde doğumun şizofreni için relatif riski 2.4 kat arttırarak şizofreninin daha sık görülmekte olduğu saptanmıştır (16). Göç ise şizofreni riskini arttıran bir diğer etmen olarak kabul edilmekle ve göçmenlerde daha yüksek oranda şizofreni görülmektedir (4).

2.4. Etiyoloji

2.4.1. Kalıtım

Aile çalışmalarına bakıldığında, anne veya babanın hasta olması durumunda çocuklarda hastalığın görülme riskinin %12.5- 13.8, anne ve babanın hasta olması durumunda ise bu oranın %35-46 olduğu bildirilmiştir. Kardeşlerinden birisi hasta olduğunda ise bireylerin şizofreni geliştirme riski %6.7-8.2; ve yine şizofreni hastası olan bir bireyin birinci derece akrabalarında şizofreni olma riski %3-10 olarak saptanmıştır (4, 19, 20). İkiz çalışmaları, şizofreni genetiğini çalışmak için oldukça önemlidir. Yapılan ikiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinin eş hastalanma oranlarının %31-78, çift yumurta ikizlerinde ise şizofreni riskinin %12-28 arasında olduğunu raporlamakla şizofrenide kalıtımın etkisini göstermektedir (21). Evlat edinme çalışmalarına bakıldığında ise, öz anne babası şizofreni hastası olan bireylerde psikotik bozukluklar görülme riski öz anne babası şizofreni olmayan kişilere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (4). Buna ek olarak; öz anne babasında şizofreni bozukluğu olmayan bireylerin evlat edinildiği anne babada şizofreni varsa, bu bireylerin şizofreni olma riskinin artmadığı bildirilmiştir (22). Bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) araştırmalarında şizofreni ile ilişkilendirilen birçok gen ve kromozom belirlenmekle birlikte çok genli-çok etkenli kalıtım gösteren şizofreni, tek gen kalıtımını savunan Mendel yasalarıyla çelişmektedir. 1q, 2q, 5q, 6q, 8q, 10q, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomları şizofreni ile ilişkilendirilen kromozomlardan olup (23, 24) şizofrenide en önemli genler olarak nörogülin-1(NRG-1) ve disbindin belirlenmiştir (4). Ayrıca DAOA/G72, RGS4, AKT1, DISC1, PRODH2, COMT, PCM1, PPP3CC, DTNBP1, GRM3, CHRNA7, PIP5K şizofrenide çalışılan diğer önemli genlerdir (4, 25).

2.4.2. Nöroanatomi Bulgular

Beyin görüntüleme yöntemleri, anatomik ve işlevsel bulgular sağlaması bakımından şizofreninin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir (26). Bunlardan bilgisayarlı tomografi (BT) şizofrenide kullanılan ilk görüntüleme yöntemi olup BT ile şizofreni hastalarında lateral ve üçüncü ventriküllerin sağlıklılara kıyasla daha geniş olduğu görülmüştür. Buna ek olarak yapılan bir meta analiz çalışmasında, şizofreni hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında beyin hacimlerinde (sol hipokampus/amigdala, sağ hipokampus/amigdala ve sol üst temporal girus) azalma olduğu saptanmıştır (5). Tüm çalışmaların gösterdiği bulgu ise frontal loblarda azalmış kan akımını ifade eden hipofrontalitedir.

Şizofreni hastalarında sağlıklılara kıyasla beyaz madde hacminde azalma olduğu ise Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) çalışmalarında bildirilmiştir (23).

Frontal ve temporal bölgelerde, singulatta, talamusta, beyincikte kan akımı ve metabolizma değişiklikleri ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) yöntemleri ile görülmüştür (4). Ayrıca, yürütücü işlevler ve işlem belleği ile ilgili testler sırasında şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal kortekste glukoz kullanımında ve kan akımında bozukluklar olduğu bulunmuştur (27).

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) çalışmaları yardımıyla da şizofreni hastalarında hücresel bozukluklar ile ilgili olarak hastaların frontal loblarında nöron ölümüne işaret eden N – asetil aspartat yoğunluğunda azalma saptanmıştır. (3, 5, 19).

Post-mortem çalışmalardan elde edilen nöropatolojik incelemelerde de, frontal lobda beyaz madde yoğunluğunun yüzeyel bölgelerde azalmış, derin bölgelerde ise artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca kortikal ve hippokampal nöronlarda küçülme, entorinal kortekste displazi, dorsal talamusta nöron sayısı ile hippokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma saptanmıştır (4, 23).

2.4.3. Biyokimyasal etkenler

Dopamin: “Dopamin hipotezi”, şizofreninin artmış dopaminerjik aktivasyon nedeniyle ortaya çıktığını savunur (23). Hipotezin ilk dayanağına göre, dopaminerjik etkinliği arttıran amfetamin, kokain gibi maddeler psikomimetik etkide bulunmaktadır. Diğer dayanağı ise, dopamin reseptörünü bloke eden özellikle antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmasıdır. Dopamin hipotezine göre, şizofrenide prefrontal kortikal alanlarda azalmış dopaminerjik aktivite, subkortikal alanlarda ise aşırı dopaminerjik aktivite mevcuttur. Buna göre; subkortikal alanda artmış dopaminerjik aktivite pozitif belirtiler, prefrontal yapılardaki azalmış dopaminerjik aktiviteye negatif belirtiler ve bilişsel kayıplar ile ilişkilidir (15, 28).

Serotonin: Dopaminerjik ve seratonerjik yollar birbirleriyle ilişkili olup, şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların hem dopaminerjik hem de seratonerjik antagonist özellikleri bulunmaktadır (4). Şizofreni hastalarında kortekste 5-HT_{2A} yoğunluğu azalırken 5-HT_{1A} yoğunluğunun arttığı bulunmuştur (26).

Glutamat: Şizofrenide en önemli uyarıcı nörotransmitterlerden olan glutamat; kortiko-kortikal, kortiko-subkortikal ve talamokortikal iletimde rol oynar. Özellikle NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörü düzeyinde glutamaterjik işlev bozukluğu mevcuttur (19, 23). Bir NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidinin ve ketamininin, şizofreni benzeri bir duruma yol açmasının görülmesiyle birlikte glutamat daha da önem kazanmıştır (29). Yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarının frontal kortikal bölgelerinde glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerinde ise glutamaterjik etkinliğinde azalma olduğunu göstermiştir (23, 29). Bu bilgiler doğrultusunda şizofreninin hipoglutamaterjik bir durum olduğu düşünülürse NMDA reseptör aktivitesinin arttırılmasının olumlu sonuçlar vereceği düşünülebilir ki, NMDA reseptör kompleksinin glisin, D-sikloserin veya D-serin ile aktive edilmesi ile şizofreni hastalarında olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir (30).

GABA (Gama Aminobütirik Asit): İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA düzeyi, şizofreni hastalarında hipokampusta ve kortikal alanda azalmaktadır ve bu durum dopaminerjik aktivite artışı ile açıklanmıştır (23).

Noradrenalin: Şizofreni hastalarının özellikle de paranoid olanların beyinlerinde BOS'da noradrenalin miktarında artış bulunmuştur (3, 4, 7).

Ayrıca; P maddesi, nörotensin, asetilkolin, nikotin şizofrenide çalışılan diğer nörotransmitterlerdendir (15).

2.4.4. Varsayımlar

Şizofreniyi anlamak adına birçok varsayım ortaya atılmıştır. Bunlar; nörogelişimsel varsayım, nörodejeneratif varsayım ve karma-tamamlayıcı yaklaşımdır. Bunlardan nörogelişimsel varsayım şizofrenide en çok çalışılmakta ve buna göre şizofreni, beyin gelişimi esnasında meydana gelen bir bozukluktur. Bu varsayıma göre, beynin gelişimini etkileyen bazı patolojik süreçler nöronal gelişimin ilk dönemlerinde görülmekte ve bunun sonucundaysa beynin normal gelişmesi bozularak beyin hasarı oluşmaktadır ve bu hasar hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, ölümü ve sinaptik budanma basamaklarında görülebilmektedir. Tüm bu sinir sistemi gelişiminde meydana gelen bozulmaların şizofreninin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (5, 7). Teorinin en önemli özelliği; prenatal ya da postnatal dönemde hasar gören nöronların hastalığa hemen değil, aradan zaman geçtikten sonra yol açmasını savunmasıdır. Buna iki faktörün neden olduğu düşünülmektedir: ilki, hastalığa sebep olan

faktörlerin normal gelişim ile gösterdiği etkileşim; diğeri ise bireyin anormallik olan beyin bölgelerinin hastalıklı olan alanları kompanse edebilme yeteneğidir. Bu sayede şizofreni, diğer nörogelişimsel hastalıklardan olan otizm, fragil X ve Down sendromundan ayrılabilir (31).

Antipsikotikler ile ilişkili kilo alımının şizofreni hastalarında metabolik sendroma ve tip 2 diyabete yol açarak hastaların ömrünü yaklaşık olarak 20 yıl kısalttığı bilinmektedir. Dopaminerjik hücrelerin antipsikotiklere bağlı olarak kilo alımında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (32). Ayrıca, şizofreni ile artmış sigara kullanımı arasında belgin bir ilişki vardır. Daha önce yapılan araştırma bulgularına bakıldığında striatal fonksiyon bozukluğunun şizofreni patofizyolojisindeki önemine dair kanıtlar artmaktadır. Ventral tegmental alandan striatuma projekte olan dopaminerjik hücreler, beynin ödül sisteminde başrolde yer almaktadırlar. Öyle ki, ödül sistemi iştah regulasyonunun merkezindedir. Ödül eksikliği hipotezi; azalmış dopamin aktivasyonun ödül döngüsünü bozacağını ve böylelikle de anormal derecede isteme davranışına, aşırı yemeye ve obeziteye neden olacağını savunmaktadır (33). Benzer şekilde sigara, madde kullanımı ve ödül eksikliği arasında da ilişki olduğu öne sürülmektedir. Şizofrenideki bu sorunlar da motivasyon alanındaki çalışmalara hız vermiştir.

2.5. Ödül Beklentisi

Adaptasyon becerisi olan bir organizma, gelecek olayları; örneğin yiyecek, tehlike ya da potansiyel eş adayının varlığını tahmin edebilmelidir. Hayatta kalım açısından önemli olan tahmin becerisi, canlıya gerekli davranışsal reaksiyonları hazırlaması açısından zaman tanır ve canlının gelecekteki tercihlerini yönlendirir. Bu beklenti kapasitesi, davranış seçenekleri arasında karar vermeyi sağlaması açısından oldukça önemlidir. Çünkü örneğin bazı tercihler yiyeceği elde etmeyle sonlanırken diğerleri bu tercih sonucu zarar görmekle sonuçlanabilir. Çalışmalar göstermiştir ki hayvanlar, uzamsal konumlama ve uyaranların fiziksel özellikleri gibi karmaşık özellikler de dahil olmak üzere, çevrelerindeki öğelerin birçok farklı yönünü tahmin edebilir (34).

Aslında hayvanların yaptığı bu tahmin gelecekte yüksek olasılıkla ödül sağlayabilecek olayların zamanını ve şiddetini öngörebilmelerine yardımcı olur. Ödül; canlının nesneye, davranışa ya da içsel fiziksel durumuna yönelik pozitif değeri anlatan operasyonel bir kavramdır. Ödülün fonksiyonu, gösterilen davranışa göre tanımlanabilir (35). Örneğin, iştah açıcı (*appetitive*) ödül uyararı yaklaşma davranışını başlatır ve bu da canlının tüketim

davranışına geçmesini sağlar. Ödüller ayrıca pozitif pekiştireç rolü de oynar, öğrenme sonrasında meydana gelen iştah açıcı davranışları muhafaza etmede ve bizzat öğrenme aşamasında o öğrenmeyi sağlayan davranışın sıklığını artırmada önemlidir. Başka bir deyişle ödüller, insan ve hayvan davranışlarını etkileyen arzu edilen çıktılar olarak tanımlanmaktadır. Öğrenme psikolojisinde davranışçı araştırmacıların çalıştığı konuların başını çeken ödül konusu, operant koşullanmayla ilişkili olup gelecekte ödülü sağlayan davranışın gösterilme olasılığını artırır, bu anlamda da motivasyonla yakından ilişkili hale gelir.

Ödüller birincil ve ikincil olmak üzere ikiye ayrılırlar. Birincil ödüller, bireyin ödülü almasında doğrudan pozitif etki gösterir. Fizyolojik anlamı olan bu ödüllere örnek olarak yiyecek, içecek, ağrı gösterilebilir. Buna karşın ikincil ödüllerin anında direkt bir etkisi bulunmaz ancak organizma bu ödüllerin sıklıkla pozitif sonuçlar doğurduğunu bilir. Örneğin; para, simge (*token*) ve bazı sosyal durumlar ikincil ödüllerdendir (36). Birçok psikolog ve sinirbilim uzmanı, insanların ödül almak için kısıtlı kaynaklarını nasıl yöneteceklerini anlamaya çalışmaktadırlar.

Çeşitli araştırmacılar ödülü tanımlamıştır: Rolls'a göre ödül, canlının ne için çalışmak istediğini ifade ederken, Schultz ödül uyaranın üç ana bileşeni olduğunu savunmuştur (37). İlk bileşene göre ödül uyaranı; hazırlayıcı (*preparatory*), tamamlayıcı (*consummatory*) ve hedefe yönelik davranışa (*goal directed behavior*) neden olabilir. İkinci olarak bu uyaran, hedefe yönelik davranışın ortaya çıkma olasılığını artırabilir, çünkü hayvanlar iki uyarıcı arasında ilişki kurabilir; bu da öğrenmenin gerçekleştiği operant koşullanma sürecinin başlamasına neden olur. Son bileşen olarak da ödüllerin, ödül uyaranına dair nesnel haz duygularına neden olması gösterilmektedir.

Dürtü azaltma teorisi (*Drive Reduction Theory*), Clark Hull tarafından 1943 yılında geliştirilen motivasyonla ilgili olan ilk teoridir. Bu teoriye göre, insanlar homeostasisden sapma adına fizyolojik ihtiyaçlarından mahrum bırakıldıklarında homeostasisi tekrar dengelemek ve dürtüyü azaltmak için motive davranışlarda bulunurlar. Başka bir deyişle eğer fizyolojik ihtiyaçlar giderilmezse organizma dengeyi sağlamak amacıyla negatif tansiyonu azaltmak için hangi davranışı yapması gerekiyorsa ona yönelir (38). Buna karşın, teşvik edici motivasyon teorisi (*Incentive Motivation Theory*) karşı tarafta yer alır ve dürtü azaltma teorisinin, canlıların aç ya da susuz olup olmadıklarını anlamak için çevresini keşfetmeye neden devam ettiğini açıklayamadığını savunur. Teşvik edici motivasyon teorisini savunanlar, organizmanın motivasyonunun ödülün hedonik değeriyle alakalı olduğunu önerir. Öyle ki, ödül ile ilişkili bir

ipucu, keyif veren bir ödül sağladığında organizmanın motivasyonu artmaktadır (21, 39-41). Bu bakış açısına göre, organizma ödül elde etmek istiyorsa ondan hoşlanmalıdır. Teşvik edici motivasyon teorisinin hedonik perspektifi bazı araştırmacılar tarafından eleştirilmiştir. Yaptıkları kemirgen çalışmalarında canlının ödülü sevmese de almaya çalıştığını gözlemlemişlerdir (42-44).

Teşvik edici motivasyon teorisinin daha kapsamlı hale getirilmiş hali olan teşvik edici belirginlik hipotezi (*Incentive Salience Hypothesis*) ilk kez Berridge ve Robinson tarafından doksanlı yılların sonunda ortaya atılmıştır (42). Bu hipoteze göre, beklenen ödül çıktısına ait istek her zaman tüketim aşamasındaki (*consumption phase*) hedonik duygularla ilişkili olmayabilir. Aslında çoğu çalışma, insanlar ve hayvanların ödülü keyif verici bulmasalar da onu elde etmek için çaba sarf etmeye devam ettiklerini ortaya koymuştur (45). Teşvik edici belirginlik hipotezini savunanlara göre insanlarda ödül sistemi, isteme (*wanting*-motivasyonel) ve hoşlanmayı içeren (*liking*-hedonik) iki ayrı psikolojik bileşenden oluşur. Ödülde isteme bileşeni, teşvik edici belirginliğin motivasyonel sürecini yansıtır. Hoşlanma ise hedonik bileşene karşılık gelir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalar ödül sistemindeki bu iki bileşenin genellikle korele olduğunu ama belli durumlar altında birbirlerinden ayrılacağını ortaya koymuştur. Berridge'e göre (1998) isteme, ödülü teşvik eden ipucu ile ödülü tahmin etmeyi sağlayan ve motivasyonel değerini belirleyen teşvik edici belirginliği ifade eder. İsteme, uyarının hedonik etkisinden bağımsız olup sadece o uyarana dair motivasyonel değeri tarif eder ve hoşlanmadan farklı olarak farklı fizyolojik ve nörobiyolojik özelliklere sahiptir (42). İsteme davranışı, ödül uyarını varlığı ya da yokluğunda ödül ile ilişkili ipuçları ile tetiklenebilir. Berridge'e göre, ödül veren uyarının zihinsel sunumu teşvik edici değere sahiptir, öyle ki bu uyarın daha dikkat çekici hale gelir ve onunla ilişkili ipuçları motivasyonel hedefler haline gelir. Berridge'e göre (2009) hoşlanma, hazzı duyulan sübjektif ya da objektif deneyimle ilişkilendirilen psikolojik ve nörobiyolojik olayı ifade eder. İnsanlarda ve hayvanlarda ise aynı şekilde ifade edilir. Bilinci olan insanlarda sübjektif olarak ödülünden hoşlanma sözel olarak belirtilirken dilin varlığı objektif ölçüm için gerekli değildir. Yeni doğan bebeklerde ya da dili kullanamayan memelilerde afektif ekspresyon, hedonik zevk için hangi beyin bölgelerinin sorumlu olduğunu saptamak adına kullanılabilir (46).

2.6. Şizofrenide Motivasyonel Bozukluk ve Anhedoni

2.6.1. Şizofrenide hoşlanma aşamasında bozulmalar

O andaki keyif deneyimi insanların pozitif şeylere karşı yanıtlarını içermektedir. Örneğin, insanlar komik resimler gördüğünde, lezzetli yiyecekler gördüğünde ya da para ödülü kazandığında nasıl hissettiklerinin yanıtını arar. Bu o andaki keyif deneyimi insanlarda ve hayvanlarda tamamlayıcı haz (*consummatory*) ya da hoşlanma olarak adlandırılmaktadır. Klinik çalışmalar sonucunda her ne kadar şizofreni hastalarının kısıtlı düzeyde pozitif duygu deneyimlediği belirtilse de (47), davranışsal çalışmalar bunun aksini göstermektedir. Şizofreni hastalarında özellikle tekrarlanan bir bulgu olarak hastaların duygu uyandıran uyaran karşısında (48-50) günlük yaşamda (51-53) ve hatta ilaç durumlarından bağımsız olarak (54, 55) sağlıklılarla benzer ya da onlarınkinden biraz daha az olarak pozitif duygular deneyimledikleri bildirilmiştir. İlginç şekilde bazı çalışmalarda da şizofreni hastalarının sağlıklılarla kıyasla pozitif uyaranlara ya da durumlara negatif duygu gösterdiği bulunmuştur (48, 56-58). Kısaca, şizofreni hastalarının günlük hayattaki amaca yönelik aktiviteler söz konusu olduğunda o andaki pozitif duygulara sağlıklılarla benzer düzeyde sahip oldukları gösterilmiştir.

Berridge and Kringelbach; ödülün bileşenleri olarak hoşlanma, isteme ve öğrenmeyi tanımlamışlardır (59). Hoşlanma, ödülün hedonik etkisi ya da o esnadaki hazzı ifade ederken isteme ödüle karşı duyulan motivasyonu belirtmektedir. Hoşlanma, daha üst düzey beyin mekanizmalarını içeren bilinç düzeyinde olmayan deneyimlemeyi belirtirken isteme, “teşvik eden belirginlik” (*incentive salience*) süreçlerini içeren ve teşviklere veya hedeflere yönelik bilinçli isteğin olmasını ifade eder. Teşvik eden belirginlik, daha önceki ödül veya ceza ile ilgili asosiyasyonlar doğrultusunda yönelme davranışını ve dikkati toplamayı işaret eder. Öğrenme ise, geçmiş deneyimlerden gelen örtük veya belirgin olan gelecek ödüllere dair tahmini ve ödülün değerini içeren bir kavramdır. Bu çerçevede yayınlar hedonik deneyimlerde opiat ve kannabioide sistemlere dikkat çekerken, isteme ile öğrenme komponentlerinin primer olarak dopaminerjik olduğuna işaret etmiştir. Şizofreni hastalarında da ödül işlemlerindeki bozulmanın özellikle öğrenme ve teşvik eden belirginlikteki bozulmalardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Psikotik semptomları dopamine bağlı ilişkisel ve edimsel öğrenmeyle ilişkilendiren ilk bilim insanı Miller olmuştur (60-62). Hiperdopaminerjik durum her ne kadar anormal ilişkili öğrenmeye neden olsa da hipodopaminerjik durum motivasyonel bozulmalara da neden olabilir.

2.6.2. Beklentisel haz (Anticipatory pleasure)

Hayattaki çoğu keyif veren şeyin önemli kısmı gelecek hakkında düşünmekten geçer. “Öğle yemeğinde yiyeceğim yemeği begenecek miyim? Yeni işimde mutlu olacak mıyım?” gibi gelecekte yanıt bulacak soruların getirdiği haz ve keyif hakkında düşünme, beklentisel haz ya da hoşlanma olarak tanımlanır. Şizofreni hastalarının da bu aşamada sorunları olduğu düşünülmektedir (51, 63-65). Çoğu çalışmada şizofreni hastalarının pozitif uyaranlara karşı duygusal yanıtlarının bozulmamış olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda tam tersi durumu, yani gelecek veya geçmişteki olaya karşı duyulan anhedoniye rapor etmiştir (66). Ya da beklentisel ve tamamlayıcı haz açısından şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bir farka rastlanılmamıştır (67). Ancak daha önemlisi, çoğu araştırma beklentisel ve tamamlayıcı hazzın hedefe yönelik davranışın temelinde yattığını belirtmiştir (63, 68, 69). Bu araştırmacılara göre şizofreni hastaları gelecekteki potansiyel ödülleri tahmin edemedikleri için bunu sağlayacak davranışları daha az sıklıkta göstermektedirler. Hayvan çalışmalarına bakıldığında, beklentisel hazzın isteme ile aynı olduğu ve hoşlanma deneyiminden farklılaştığı görülmüştür. Sağlıklılarla kıyasla şizofreni hastaları, gelecekteki olayları daha az keyif verici olarak tahmin etmekte ya da beklemektedirler (42, 70). Ya da bazı şeylerin olmasını beklemekle ilgili daha az keyif duymakta ve bu keyif veren aktivitelere katılım sıklığında azalma göstermektedirler. Bu da akıllara şizofrenideki negatif semptomları getirmektedir.

Motivasyonel bozukluk, çoğunlukla negatif semptomlar kapsamında değerlendirilmekte ve şizofrenide temel klinik özelliklerden biri olarak kabul edilmektedir (71). Kraepelin, şizofreni tanımında hastalıkta gözlenen progresif bozulmaların birincil nedeni olarak avölüsyona işaret etmiştir (72). Benzer şekilde, Bleuler şizofreninin primer göstergesi olarak duygulardaki ve motivasyondaki bozulmaya dikkat çekmiştir (73). Son yıllarda şizofrenide motivasyonel bozukluk çalışmalarına olan ilgi canlanmıştır. Bu yenilenen ilgi büyük ölçüde negatif semptomlardan ve ilişkili motivasyonel bozuklukların şizofrenide işlevsel bozulmayla çok yakından ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, afektif sinirbilim alanında gelişen kavram ve yöntemlerin ortaya çıkması ile bu bozuklukların nöro-davranışsal bileşenleri de incelenmeye başlanmıştır. Günümüzde, motivasyonel bozukluğun negatif semptomların önemli bir alt bileşeni olduğu kabul görmektedir.

2.7. Şizofrenide Negatif Semptomlar

Negatif semptomlar genel olarak duygu, sosyallik, hedefe yönelik davranış ve iletişim alanlarında normal fonksiyonların yokluğuna veya azalmasına karşılık gelir. Her ne kadar son yıllarda negatif semptomları değerlendirmek adına çeşitli klinik ölçekler kullanılsa da bu ölçekler negatif semptomları birbirinden farklı tanımlamakla birlikte değerlendirdikleri alan açısından da birbirinden ayrılır. 2006 yılında negatif semptomların değerlendirilmesine dair fikir birliği sağlamak ve tedavi yöntemlerini geliştirmek amacıyla NIMH (*National Institute of Mental Health*) sponsorluğunda bir konferans düzenlenmiştir (74). Kapsamlı bir literatür taramasına dayanarak hemfikir olunan beş adet negatif semptom tanımlanmıştır. Bunlar; motivasyonel boyut altında yer alan işlevsel, sosyal ve entellektüel aktivitelere azalmış katılımı ifade eden avolüsyon; keyif almada azalma anlamında gelen anhedoni; sosyal geri çekilmeyi belirten asosyallik; yüz ifadeleri ve mimiklerde duygu ifadesinin azalmasını anlatan duygulanımda küntleşme (*restricted affect*) ve de konuşma miktarında azalmayı ifade eden alojidir (75-77). Her ne kadar iki alanı da incelemek çok önem arz etse de tedavi yaklaşımlarının geniş alanda etkili olmaması göz önüne alındığında hastalığın motivasyonel boyutunu çalışmanın çok daha önemli olduğu düşünülmektedir. Hastalığın temel özelliklerini incelemeye işlevsellik, öznel yaşam kalitesi, iyileşmeyi değerlendirmede araştırmaya değer bulunmuştur (75-77). Şizofrenide motivasyonel bozuklukları tedavi etmenin gözle görülür önemi olmasına rağmen bu semptomlara neden olan bilişsel ve nörobiyolojik süreçleri anlamada bu alanda çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Nörobilim alanındaki son gelişmeler şizofrenide motivasyonel bozulmaları anlamak adına umut verici ilerlemeler kaydetmiştir (63).

Şizofrenideki motivasyonel bozulmayı tanımlayabilecek en basit yol, hastaların amaca yönelik aktivitelerden keyif almadığı için bu aktivitelere katılım sıklığında azalma göstermesidir. Bu anlayışın, uzun süredir doğru olduğu düşünülmekle birlikte şizofreni hastalarının önemli bir kısmının anhedonik olduğu kabul edilmektedir. Ancak, son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar bu yaklaşımlara soru işaretiyle yaklaşmıştır. Öyle ki, şizofrenide haz alma kapasitesindeki azalmanın anhedoniyi ifade etmesinin doğru olmayabileceği düşünülmeye başlanmıştır (49, 57). Kısaca, laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda keyif verici uyaran sunumundan sonra şizofreni hastalarının sağlıklılara benzer şekilde o andaki pozitif duygulara sahip olduğu (48) ve de günlük aktivitelere katılımlarında sağlıklılarla benzer düzeyde pozitif duyguda artış gösterdikleri bildirilmiştir (51, 78). Sübjektif ve nörofizyolojik

düzeyde normal hedonik yanıtlar vermelerine rağmen şizofreni hastaları ödül ve keyif veren çıktılar almak için daha az motive davranış göstermektedirler (52).

2.8. Madde Kullanımında Ödül İşleme

Madde kullanımı ve bağımlılık çeşitli psikopatolojilerle komorbid şekilde ilerlemektedir ve kişinin özel ve sosyal hayatında yıkıcı sonuçlara neden olmaktadır (79, 80). Son yıllarda bağımlılık konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında, ödül işleme süreçlerinde ve fronto striatal nöral döngüde anormallikler sonucunda dürtü kontrol bozukluğu ve madde kullanımının ortaya çıktığı bildirilmiştir (81). Ödül eksikliği hipotezine göre (*The Reward Deficiency Model*) düşük düzeyde ödül duyarlılığı olan bireyler, negatif duygulardan kurtulma adına kendi kendilerini tedavi yöntemi olarak madde kullanmakta ve sonuç olarak da yüksek riskli bağımlı davranışlar sergilemektedirler (33, 82). Bu açıdan bakıldığında striatuma baskılanmış (*blunted*) dopamin sinyallenmesinin madde ve alkol bağımlılığı başta olmak üzere yiyecek arama ve obezite ile de yakından ilişkili olduğu görülmüştür (82-84). İnsanlarda ise neden sonuç ilişkisine dair az kanıt bulunmaktadır. Ancak ilk çalışmalar nörojenetik araştırmalardan gelmiştir ve de striatumdaki ödülle ilişkili azalmış beyin fonksiyonlarının bağımlılıkta hem bir yatkınlık hem de sonuç olabileceğini göstermiştir (85). Buna karşın bağımlılıkta ödüle dair hipersensitivitenin bağımlı davranışlar için yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür (86, 87). Uyarılmış ödül duyarlılığının artmasının ödül uyaranına ve madde kullanıma karşı yaklaşma davranışına neden olmasından yola çıkılarak bu durumun bireyin bağımlı olma olasılığını arttırdığı söylenebilir. Bu mantıktan hareketle de kesitsel ve boylamsal çalışmalarda artmış ödül duyarlılığının artmış madde kullanımı ile ilişkili olduğu çalışmalar tarafından rapor edilmiştir (88, 89).

2.9. Kilo Alımında Ödül İşleme

Şizofreni, antipsikotik ilaçla uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalık olduğundan obezite ve madde kullanımı gibi bozukluklarla da yakından ilişkilidir (90, 91). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz sonucuna göre (92) mental hastalığı bulunan hastaların yaşam sürelerinin genel popülasyondan düşük olduğu bulunmuştur (93). Şizofreni hastaları sağlıklı bireylere kıyasla iki-üç kat daha fazla ölüm oranına sahiptir (32). Bunun da önemli bir

bölümünün şizofrenide obezitenin yaygınlığından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (94). Lezzetli yiyecek (95) ve ilaçların (96) tüketimi mezolimbik dopaminerjik sistemde dopamin transmisyonunu artırmaktadır. Bununla birlikte uyarana tekrar tekrar maruz kalmak dopaminerjik ateşlemeyi azaltmakta, sonucunda da alışma ve tolerans gerçekleşmektedir (97, 98). Sürekli olarak yiyeceğe (99) ve maddeye (100) maruz kalma nükleus akumbensteki dopaminerjik aktivitenin artışı yoluyla sensitizasyon ile sonuçlanır. Lezzetli yiyecekler sadece dopaminerjik ödül sistemiyle ilgili olmayıp aynı zamanda sistemi değiştirebilmektedir (101, 102). Aşırı yiyecek tüketimi koşullu öğrenme ile gerçekleşir; emosyonel ve davranışsal problemlere neden olur. Bu da aşırı yeme davranışı ile yiyecek bağımlılığına geçişe neden olur (103).

2.10. Motivasyon ve Kognisyon

Bilişsel işlevler için ödül işleme gereklidir çünkü çoğu bilişsel fonksiyon bir miktar çaba gerektirir (104). Örneğin, bir uyarana seçici dikkat göstermek (105), onları çalışma belleğinde tutmak (106) çaba gerektiren eylemlerdir. Kar-zarar durumuna göre canlılar kendileri için değerli olan şeylere dikkat eder, onları hafızasına alır, seçer ve öğrenir (107, 108).

2.10.1. Bellek

Çalışmamızda da değerlendirdiğimiz bilişsel işlevlerden olan belleği incelediğimizde, çalışma belleği ile uzun süreli belleği ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Çalışma belleği, bilgiyi kısa süreliğine akılda tutma becerisi ile ilgili olup dikkatle çok yakından ilişkilidir (106). Öyle ki, dikkat kısa süreli bellek için geçit olarak görülmektedir (106, 109). Aynı zamanda yukardan aşağıya doğru (*top down*) dikkat gerektirir (110). Beyin kendisi için ne önemliyse onu öğrenir ve neyi uzun süreli belleğe aktaracağını belirler bunu da dopamini (DA) kullanarak yapar (111, 112). Özellikle de, DA beklenen bir ödülü almada başarısız olduğunda dip yaparken beklenmeyen bir ödül aldığında da pik yapar. Ödül işleme nöroplastisiteyi kullanarak aynı zamanda çalışma belleğindeki değeri (*value*) de günceller (durum ya da davranış gibi). Çalışma belleğindeki öğelerin değeri öğrenildiğinde ise değerli öğeler muhafaza edilirken daha az

öneme sahip olanlar yok olur. Sonuç olarak, çalışma belleğindeki değer ödül süreci ile sıkı sıkıya bağlıdır (113).

İkinci bellek türü olan uzun süreli bellek ise, bilgiyi uzun süreliğine depolama ve ihtiyaç duyulduğunda o bilgiyi geri çağırma için kullanılır. Hem bilgiyi depolama hem de belleğin geri çağırılmasının farklı düzeylerde belli bedelleri de bulunmaktadır. Örneğin bilgiyi arama zamanı (bilişsel) ve metabolit harcaması (biyolojik) bunlardan sayılabilir (114). Bilginin çağırılmasında, eğer bilgi bir amacın elde edilmesinde yardımcı ise (ör: ödül kazanma) kazanç durumu söz konusudur. Bu sonuçlar, kar/zarar analizine göre değerlendirildiğinde olası kazanımın bilgiyi kodlama ve geri çağırmada zararı dengelemek adına yeterli olması gerektiğini gösterir. Bellek maliyetinin (*memory cost*) sabit olduğu sonucuna ulaşılabilir. Buna göre belleğin değeri 1) ihtiyaç duyulduğunda bilgiyi geri çağırmanın olası kazancın önemi ile ilişkili olması ve 2) bu bilgiye ihtiyaç duyma olasılığı ile ölçülür. Anderson and Schooler, belleğe ihtiyaç duyulma olasılığını Bayesian analizle incelemiş ve bunun bilgiyi geri çağırma olasılığı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmalarının sonucuna göre, uzun süreli bellekteki öğelerin değeri o öğenin geçmişi (ör: en son kullanımının üzerinden kaç sene geçtiği, geçmişte ne kadar sık kullanıldığı gibi), bağlamı (ör: öğenin kodlandığı durumla aynı durumda mıyım gibi) ve içerik (ör: öğe önemli mi?) ile değerlendirilmektedir (114). Uzun süreli bellekte kodlamanın hipokampus, dorsolateral prefrontal korteks ve posterior parietal korteks; uzun süreli bellekten geri çağırmanın ise dorsolateral prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks temelinde gerçekleştiği gösterilmiştir (115). Bu beyin bölgelerinin bir kısmının prefrontal korteks ve orbitofrontal korteksin değer biçme alanları ile içiçe geçmiş olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak değerlendirme, uzun süreli bellekte neyin kodlanıp neyin geri çağırılacağına karar veren önemli bir durumdur.

2.10.2. Karar Verme

Değer biçme ve ödül üzerine çoğu çalışma karar verme süreçleri üzerine kurgulanmıştır ve karar vermenin değerlendirme üzerine etkisi üzerine fikir birliği bulunmaktadır (116). Tipik bir karar verme deneyinde, katılımcıya ödülünü maksimize cezasını da minimize edebileceğine dair seçenekler verilir. Ödül ve cezalar genelde para ve puan olur, durum böyle olunca da karar verme deneylerinde kazançlar ve kayıplar değerlendirilir ve indirim etkisi değerlendirilir (116). Basit lieneer analiz ile 1970li yıllardan bu yana gözlenmiştir ki, puan ve paranın gösterdiği

gerçek değer ile onlara gösterilen öznel değer ilişkili değildir. Sonuç olarak, farklı seçeneklere ait subjektif değerler sıklıkla yararlar temelinde değerlendirilir. (örneğin, 5 TL, 10 TL den az bir miktar olarak görülürken bazı katılımcılar için 5 TL miktar olarak çok olarak görülebilir).

2.10.3.Dikkat

Bütün beyin fonksiyonları gibi dikkat de adaptiftir ve uyumu artıran hedefleri başarmayı sağlar. Dikkat genellikle aşağıdan yukarı ve yukardan aşağı süreçler olmak üzere ikiye ayrılır (117). Aşağıdan yukarı dikkat, uyaran temelli olur ve genellikle otomatiktir. Buna karşın yukarıdan aşağı dikkat, amaç hedefli olur ve çaba gerektirir. Aşağıdan yukarı süreçte değer ve ödül etkisi daha sezgisel olurken, yukarıdan aşağı işlemlerde irade devreye girer ve öğrenmeden etkilenilir. Aşağıdan yukarı dikkat gerektiren deneyde, hangi durum ve hareketlerin değerli olduğu hakkında talimatlar ile katılımcılar açık şekilde bilgilendirilir. Yukardan aşağı işlemlerde ise durum ve hareketlerin değeri ödül işleme ile öğrenilir. Sonuç olarak da katılımcı, sıklıkla yukardan aşağı olan dikkat stratejilerinin farkında olur ve hangi durumların değerli olduğunu rapor edebilir. Aşağıdan yukarı ödül işleme, evrimsel açıdan sağ kalımı sağlayacak uyaran ve ipuçlarına yönelik değerlerin öğrenilmesi temeline dayanmasıyla ve kısa süreli ödül işlemlerden pek de etkilenmemesi yönüyle ile ödül işlemlerden ayrılır. Şizofrenide nöropsikolojik çalışmalar da bilişsel bozulmaların özellikle negatif belirtilerle ilişkili olduğunu göstermiştir (118) ki bu da motivasyonel ve hedonik bozulmaların bilişsel bozukluklarla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.11. Sosyal Kognisyon ve Motivasyon

Şizofreni hastası olan birçok kişi sosyal (yani kişilerarası) işleyişte belirgin bozukluklar yaşamaktadır (119). Bu bozukluklar, hastanın diğer kişilerin niyetlerini ve davranışlarını anlama ve yorumlama becerisinde (sosyal biliş) (120, 121) ya da isteğinde bozulmalarla ilişkilidir (122). Sosyal bilişsel beceri, tipik olarak birinin bilgisini ve yeteneğini değerlendirir. Belirli testler yardımıyla da bireyin sosyal ipuçlarını algılayıp işlemesi için gerekli olan performansı değerlendirilmektedir (123). Grup olarak, şizofreni hastaları daha sağlıklı katılımcılara kıyasla bu testlerde daha kötü performans göstermişlerdir (124). Sosyal biliş ve nörobiliş testlerinde performans, test sırasında iyi sonuç verme isteği dâhil bir dizi faktörden

etkilenebilir. Şizofrenide yapılan birçok araştırma çaba ve motivasyonun nörokognitif testlerdeki performansla ilişkili olduğunu göstermiştir (125, 126); ancak sosyal biliş testlerindeki performanslar ile bu değişkenler arasındaki ilişki hakkında az bilgi bulunmaktadır. Bir çalışmada, katılımcıların motivasyon ve hedonik hazda rol oynadığı düşünülen zihinsel süreçlerin duygu tanıma testleri arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (127) ki bu bulgu daha sonraki sosyal biliş testleri ile de tekrarlanmıştır (128). Aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, hastaların motivasyon düzeylerinin duygu tanıma testleriyle değerlendirilen sosyal bilişsel performans ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (129). Başka bir çalışmadaysa, motivasyonu yüksek düzeylerde olan remisyonundaki şizofreni hastalarının sosyal biliş testlerinde (duygu tanıma, atıflama) daha iyi performans gösterdiği görülmüştür (130). Motivasyon ve sosyal biliş arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise hastaların duygu tanıma testlerindeki başarısının teşvik almalarından etkilendiği bildirilmiştir (131). Özellikle de sosyal biliş testlerindeki başarısına göre ödeme alan hastaların performansa bağlı teşvik ödülü almayan hastalara kıyasla daha iyi performans gösterdikleri görülmüştür. Ancak bazı çelişkili kanıtlar da mevcuttur. Özellikle yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre bir çaba testinde (ör: *exerted suboptimal effort*) başarısız olan hastaların testten başarılı olanlara kıyasla sosyal biliş testlerinde daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (126); ancak efor sarfetmenin sosyal biliş testleri ile korelasyonunun olup olmadığı hala net değildir, çünkü çalışmada efor ve nörokognitif test performansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Bu bulgular motivasyonu yüksek olan hastaların sosyal biliş testlerinde daha iyi performans gösterdiklerine işaret etmektedir. Ancak bazı karıştırıcı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın şiddeti, sosyal biliş testlerindeki sınırlılık, örneklem büyüklüğü ile ilgili sorunlar dikkate alınarak da araştırmaların yapılması gerekmektedir.

2.12.Motivasyonu Değerlendiren Deneyler

Sosyal bilişsel, motivasyonel, duygusal bozulmaların varlığının psikiyatrik hastalıkların nörodavranışsal patolojisini anlamak ve hastalığa müdahalede bulunmak adına oldukça önemli olduğu düşünülmektedir (132). Geçerli bir afektif bataryanın olması bu açıdan araştırmalarda çok önemli olacaktır. Örneğin, NIMH *Research Domain Criteria* (RDoC), DSM tanı kriterlerine göre yüksek risk taşıyan bireylerde hastalık biyobelirteçlerini belirleme ve endofenotipleri araştırma adına önemlidir (133). Ancak şu anda sıcak bilişsel fonksiyonları

değerlendiren kapsamlı bir nöropsikolojik test bataryası bulunmamaktadır. Örneğin, *Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery* (CANTAB; Cambridge Cognition Ltd) akademik ve klinik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak CANTAB, yürütücü işlevler, görsel uzamsal bellek ve dikkat gibi soğuk bilişsel fonksiyonlar üzerine yoğunlaşan bir bataryadır. Aynı şekilde çok yakın zamanda Cambridge Üniversitesi EMOTICOM adlı sıcak bilişsel yetileri ölçecek bir araç geliştirme çabasıdadır. Afektif bilişi değerlendirmek adına daha kapsamlı bir nöropsikolojik test bataryası geliştirmek de bu çalışmamızın amaçlarından bir tanesidir.

Ödül beklentisi operant koşullanma yoluyla çalışılabilir. Örneğin MID task- Para Teşvikinin Gecikmesi Görevi (*Monetary Incentive Delay Task*) ile katılımcılar butona basarak koşullu uyarana (genellikle bilgisayar ekranındaki görsel uyarın sunumu) yanıt vermeyi öğrenir (134). Eğer uygun yanıtı verirlerse ödül kazanırlar: Kemirgenler genelde yiyecek ödülü kazanırken, insanlar parasal ödülü temsil eden bir sembol alırlar. Teşvik edici ipucunu sinyalleyen koşullu uyarın kısa süreli bir gecikmeyle geldiğinden para teşvikinin gecikmesi (*monetary incentive delay*) olarak adlandırılır. Öğrenme gerçekleşmeden önce striatumdaki dopamin nöronları (34) ödülün alınmasına yanıt verirken öğrenmeden sonra uyarana yanıt vermeye başlar.

Şizofrenideki davranışsal çalışmalar göstermiştir ki hastaların değer hesaplama becerilerinde bozulmalar bulunmaktadır (135, 136). Buna ek olarak, orbitofrontal kortekse (OFC) dayanarak dolaylı olarak elde edilen kanıtlar da bulunmaktadır. Örneğin; tersine öğrenme (*reversal learning*) (137)) ve Iowa kumar testi (138, 139) kullanılan deneylerdendir. Her iki task da uygun şekilde değerleri hesaplama temeline dayanan ödül ceza mekanizmasıyla işlemektedir. Ayrıca şizofrenide OFC’de yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin de görüldüğüne dair kanıtlar bulunmakta ve (140) bunlardan bazılarının negatif semptomlarla da ilişkili olduğu bulunmuştur (141).

2.13. Motivasyonel Bozuklukta Elektrofizyolojik ve Beyin Görüntüleme Bulguları

Motivasyonel bozukluklar, şizofreninin temel bir özelliği olup hastalığın en erken evrelerinden itibaren bulunur ve bozulmuş gerçek dünya işleyişinin önemli bir yordayıcısı olarak kabul edilmektedir (142). Güncel klinik ve beyin görüntüleme verilerine göre, bu motivasyonel bozulmalar gelecekteki ödülleri öngörmedeki nöral sinirsel ve davranışsal

bozulmalarla ilişkili olabilmektedir (143). Özellikle de artan kanıtlar şizofreni hastalarının, ileriye yönelik ödül beklentisini, frontal-striatal bölgelerdeki dopaminerjik iletim bozuklukları nedeniyle sonraki hedefe yönelik davranışı modüle etmek için kullanamayabileceğini göstermektedir (126). Bu nedenle, şizofreni hastalarında bozulmuş frontal-striatal sistemlerin devreye girmesinin motivasyonu ve hedefe yönelik davranışı arttırıp arttırmayacağı merak edilmektedir. Aynı şekilde diğer bozulmamış ağların motivasyonda rol oynamasının gerçek dünyadaki hedefe yönelik fonksiyonları güçlendirmek için daha yararlı hedefler olup olmayacağı sorusuna yanıt aranmaya da devam edilmektedir. Ödül döngüsü sağlıklı katılımcılarda iyi şekilde çalışmaktadır. Çok miktarda nörogörüntüleme kanıtı göstermektedir ki, sağlıklı katılımcılarda, yaklaşmakta olan parasal ödülleri almaya yönelik motivasyon, medial prefrontal korteks (anterior cingulate cortex, mPFC / ACC'ye uzanan), kaudat, putamen, ventral striatum ve çekirdek akumbensteki beklentisel aktiviteyle ilişkilidir (63, 144). Spesifik olarak veriler, bir Parasal Teşvik Gecikmesi (MID) görevi sırasında ventral striatumdaki (VS) özellikle de çekirdek akumbensteki aktivitenin olumlu etki, uyarılma ve gerçek dünyadaki amaca yönelik tamamlayıcı davranışı (ör: alınan ürünler ve alışverişte harcanan para) yordadığını göstermiştir (144). Buna karşın, çoğu çalışmada tutarlı olarak şizofreni hastalarının MID taskında ödül beklentisi sırasında ventral striatumda (VS) azalmış aktivasyon gösterdikleri bildirilmiştir (145, 146). Ancak, önceki davranışsal araştırmalar, şizofreni hastalarının gelecekte ödüllendirici sonuçlara yol açan sinyalleri öngörmede spesifik olarak bozulmalar yaşadığını göstermektedir. Öyle ki, keyif verici bir uyarı ile karşılaşıldığında hastalar sağlıklı katılımcılarla benzer düzeyde tamamlayıcı hazzı (*consummatory*) yaşarlar (51).

Olayla ilgili potansiyeller (ERP'ler) çeşitli psikolojik olaylarla ilişkilendirilen serebral tepkiler olup bilişsel işlevleri yansıtan nesnel parametrelerdir. P300 ERP bileşeni, dikkat ve hafıza süreçleriyle ve geç biliş ile ilişkili bir ERP bileşenidir (147). P300 olaya ilişkin beyin potansiyeli, yönlendirilmiş dikkat ve çalışma belleğinin içeriğe dayalı güncellenmesini içeren endojen bilişsel süreçlerin bir endeksidir. P300 genliği, uyarı bellek sunumları sırasında ortaya çıkan merkezi sinir sistemi aktivitesinin bir ölçüsü olarak görülmektedir. Belirli bir göreve adanmış dikkat kaynaklarının miktarıyla orantılıdır. P300 latansı, uyarıcı sınıflandırma hızının bir ölçüsü olarak kabul edilir. Bu nedenle P300 latansı, tepki seçim süreçleriyle ilgili değildir ve davranışsal tepki süresinden bağımsızdır (148). Yapılan bir meta analize göre, şizofrenide P300 amplitudünde ve latanslarda gecikme gibi bozulmaların olduğu gösterilmiştir (149).

Şizofrenide ödöl eksikliği sadece anhedoniden ibaret değildir (150). Bazı durumlarda, keyfi deneyimleme becerisi bozulmadan kalsa bile şizofreni hastaları daha tutarlı bir şekilde, hemen elde edilmeyen ödöl alma beklentisinde bozulma ve motivasyona dâhil olan diğer bazı ödöl işleme durumlarında bozulmalar gösterir (77). Ödöl beklentisiyle ilgili olarak incelenen ERP bileşenlerinden şarta bağı negatif varyasyon (CNV-*contingent negative variation*), yaklaşmakta olan uyarı ve yanıt hazırlanmasını öngören yavaş bir beyin dalgası olup hazırlayıcı dikkat, motivasyon ve cevap hazırlığı ile ilişkilidir (151). Schevernels ve ark. (2014), ödöl beklentisinin, erken ipucu işleme bileşenleriyle ve CNV'nin erken ve sonraki bölümleriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (152). Wynn ve ark. (2010), şizofreni hastalarında, ipuculu motor cevabı (CNV) içeren bir paradigmadaki beklenti bozukluklarını ve bu ERP bileşenindeki anormalliklerinin anhedoni ölçekleri ya da beklentisel haz ve negatif belirtilerle ilişkilerini araştırmışlardır. Sonucunda da hastaların genellikle düşük CNV amplitüdlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (153).

Çalışmanın hipotezleri:

- 1) Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, MID görevinde P300 ve CNV amplitüdları ve latansları açısından farklı yanıtlar verecektir. Hasta grubunda belirgin bilişsel ve motivasyonel işlev bozukluğu saptanacaktır.
- 2) Kilo alımı, yeme davranışı bozuklukları, sigara kullanımı ile EEG anormallikleri ve ventral striatum/orbitofrontal korteks aktivitesine duyarlı bilişsel işlev testleri arasında ilişki saptanacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Tipi

Çalışmada, şizofreni hastalarında motivasyon ve ödül konusu hem nöropsikolojik testler hem de elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bilgisayar ortamında orbitofrontal korteksi aktive eden deneyler ve EEG ile şizofreni hastalarında motivasyonel bozukluk ve bunun da sosyal biliş ve nörobilişsel işlevler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlayan tanımlayıcı nitelikte bir araştırma olmuştur.

3. 2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, literatür tarama ile Haziran 2017’de başlamış Temmuz 2019’da sonlanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda ve DEÜ Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Hasta ve sağlıklı gönüllü katılımcılar, çalışmaya Haziran 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında katılmıştır.

3. 3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği’ne başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 60 hasta dâhil edilmiştir.

Örneklem büyüklüğü, istatistiksel açıdan parametrik test yapılmasına ve alt grupların incelenmesine olanak verecek şekilde şizofreni hastalarında nörobilişsel meta-analizleri sonuçları göz önüne alınarak yapılan konservatif bir güç analiziyle hesaplanmıştır. Çalışmada kullanılan örneklem sayısını belirlemek amacıyla, NCSS (Number Cruncher Statistical System) yazılımının PASS (Power and Sample Size) 2000 programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. 60 hasta ve 30 sağlıklı katılımcı alımı sonrası yapılan analizde, bu örneklem sayısı ile yapılacak olan istatistiksel analizlerin güvenilir sonuçlar vereceği sonucuna varılmıştır.

Araştırma kapsamında, 22 sağlıklı birey ve 23 şizofreni hastasının EEG çekimi yapılmıştır. Sağlıklı ve hasta grubundan 1’er kişi elektrofizyolojik kayıtlarının gürültü içermesi (göz hareketi, kas hareketi) nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Hasta grubunda çalışmaya dâhil edilen 2 kişi de deneyi yarım bırakmış ve dışlanmıştır. Sonuç olarak, 21 sağlıklı birey ve 20 şizofreni olgusu çalışmaya dâhil edilmiştir. Davranışsal deneylere ise 62 şizofreni hastası alınmıştır. 1 hasta gebe olduğu için, 1 hasta da deneylere devam edemediği için çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1.En az ilkokul mezunu olma (bütün katılımcılar)
- 2.18-55 yaş arası olma (bütün katılımcılar)
- 3.DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olma (Hasta grubu)
- 4.Son 3 aydır aynı tedaviyi alıyor olma (Stabil hasta grubu)
- 5.Son 3 ay içerisinde nöropsikolojik testlere katılmamış olma

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1.Ruhsal bozukluk olması (kontrol grubu)
- 2.DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı dışında başka bir psikiyatrik hastalık tanısı daha almış olmak,
3. Bilişsel işlevleri etkileyecek nörolojik ve tıbbi rahatsızlıkların olması,
4. Eş tanı mental retardasyon olması,
5. Son 6 ay içinde Elektro Konvülsif Tedavi almış olmak

Çalışmaya katılan tüm gönüllü hastalar ve sağlıklılar sözlü olarak bilgilendirilmiş ve hepsinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3. 4. Çalışma Materyali

Çalışma materyalini katılımcılardan alınan EEG kayıtları, nöropsikolojik testler, öz bildirim ölçekleri ve davranışsal deneylerin veri skorları oluşturmuştur.

3. 5. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenleri, grup (sağlıklılar ve şizofreni tanılı hastalar), elektrot yerleşimi (frontal, santral ve parietal); bağımlı değişkenleri ise nöropsikolojik, motivasyonel ve sosyal bilişsel test skorları ile klinik özellikleri ve anhedoniye değerlendiren ölçek puanları, P300 ve CNV bileşenlerinin genlik ve latans değerleridir.

4. 6. Veri Toplama Araçları

3.6.1.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği bilgi formu ile katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile madde kullanımı, sigara, kilo, BKİ vs. gibi ilgili veriler toplanmaktadır.

3.6.1.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS)

Şizofreni hastalarının son bir hafta içindeki semptomlarını ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçek olup toplam 30 madde ve 3 alt başlıktan meydana gelmektedir (Pozitif Belirtiler, Negatif Belirtiler ve Genel Psikopatoloji). Her madde görüşmeci tarafından, belirti şiddetine göre, 1 (hafif) - 7 (çok ağır) arası puanla değerlendirilir (154). Geçerlik ve güvenirlik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (155).

3.6.1.3. Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği (Brief Negative Symptoms Scale - BNNS)

13 maddeden oluşup altı alt ölçeği bulunmaktadır: anhedoni, stres, asosyallik, avölüsyon, 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 (156). Türkçe geçerlik ve güvenirliği Dr. Irmak Polat Nazlı ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmıştır (157).

3.6.1.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale of Schizophrenia)

Şizofreni tanısı almış hastalarda depresyonu değerlendirmek, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Addington ve arkadaşları tarafından 1994'te geliştirilmiştir (158). Temel uygulama grubu şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hasta gruplarıdır. Toplam 9 maddeden oluşur. Ölçek maddelerin değerlendirilmesine yönelik kendi içinde görüşme yönergesini bulundurmaktadır. Her madde 0-3 puan arasında değerlendirilip toplam puan bu puanların toplanmasından elde

edilir. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından 2000 yılında tamamlanmış olup, kesme puanının 11/12 olarak kullanıldığı belirtilmiştir (159).

3.6.1.5. Sigara- Nikotin Bağımlılık Testi (*Fagerstörn Testi*)

İsveçli psikolog Karl O. Fagerstörn tarafından nikotine bağımlılığının düzeyini saptamak amacıyla geliştirilmiştir (160). Fagerstörn nikotin bağımlılık testi, esas olarak 6 sorudan oluşmaktadır. Bazı sorular evet-hayır şeklinde, bazıları ise seçmeli cevap şeklindedir. Her cevabın 0-3 arası puanı vardır. Ölçekten alınan puanın artması sigaraya bağımlılığın da arttığını göstermektedir. Türkçe geçerlik güvenirliği ise Uysal ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (161).

3.6.1.6. Fiziksel Anhedoni Ölçeği (*Physical Anhedonia Scale*)

FAÖ, Chapman ve arkadaşları tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir (162). Bu araştırmacılara göre fiziksel anhedoni; yemek, dokunmak, cinsellik, sıcaklık, hareket, koku ve ses gibi fiziksel deneyimlerdir. 61 maddedenin 50'sinin Türk popülasyonunda geçerli ve güvenilir olduğu Baskak ve arkadaşları tarafından 2009 yılında bildirilmiştir (163).

3.6.1.7. Sosyal Anhedoni Ölçeği (*Social Anhedonia Scale*)

Ölçek ilk olarak, Chapman ve Raulin tarafından sosyal memnuniyeti ve sosyal kaygıyı ölçmek amacıyla geliştirilmiş öz bildirim ölçeği olup 48 maddeden oluşturulmuştur (162). 40 maddelik son halinin psikometrik özelliklerini Mislove ve Chapman oluşturmuştur (164). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması ise 2015 yılında Burçin Cihan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (165).

3.6.1.8. Geçici Keyif Deneyimleme Ölçeği (*The Temporal Experience of Pleasure Scale- TEPS*)

Gard ve ark. ölçeği, iki ayrı kavram olan beklentisel ve tamamlayıcı hazzı değerlendirebilmek adına geliştirmişlerdir (51). 18 maddeyi (10'u beklentisel hazzı (*anticipatory pleasure*) değerlendirirken 8'i tamamlayıcı hazzı (*consummatory pleasure*) değerlendirir) içeren öz bildirim anketidir. Ölçeğin Türk popülasyonunda faktörel yapısı ve psikometrik özellikleri, ekibimiz tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasıyla incelenmektedir.

3.6.1.9. Barratt Dürtüsellik Ölçeği (Barratt Impulsivity Scale)

Barratt ve arkadaşları tarafından geliştirilen 30 maddeden oluşan ve dürtüsellliği 3 alt boyutta (dikkatsel, motor ve plansızlık) inceleyen bir ölçektir (166). Likert tipinde yanıtlanmaktadır. Toplam puanlar dürtüsellik ile doğru orantılıdır. Türkçe geçerlik ve güvenirliği ise Güleç ve ark tarafından yapılmıştır (167).

3.6.1.10. Üç Faktörlü Beslenme Anketi (Three Factor Eating Questionnaire)

Bu anket ile kişilerin bilinçli olarak yemek yemelerini kısıtlama derecelerini, kontrolsüz olarak yemek yeme seviyelerini ve duygusal oldukları anlardaki yemek yeme derecelerini ölçmek mümkün olmaktadır. Anket, ilk olarak 51 soru olarak oluşturulmuş olup, çeşitli popülasyonlarda anketin geçerlik ve güvenirlik testi yapıldıktan sonra 18 soruluk son şeklini almıştır (168). Türkçe geçerlik ve güvenirliği ise Deniz Kırac ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılmıştır (169).

3.6.2. Sosyal Biliş Testleri

3.6.2.1. Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading Mind in the Eyes Test)

Sosyal bilişin alt başlıklarından olan zihin okuma ile bilişsel empati ölçeği olan test mentalizasyonu ölçmektedir (170). Gözler Testi, kadın ve erkek modellerin göz alanını içeren revize edilmiş olan 36 fotoğraftan oluşmaktadır. Her resim aynı emosyonel valansa sahip dört mental-durum tanımlı kelime içerir ve bunlardan üçü yanlış cevap iken sadece biri doğru cevaptır. Sadece görsel bilgi ile katılımcıların resimdeki kişinin ne hissettiğini ya da düşündüğünü en iyi tanımlayan kelimeyi seçmeleri istenir. Değerlendirmede doğru yanıtlanan soru sayısı esas alınır; alınan puanın yüksek olması, sosyal biliş ve zihin kuramı yetilerinin iyi olduğu anlamına gelmektedir. Testin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılmıştır ve 32 resmin (19. 21. 25. ve 35. resimler hariç) Türk popülasyonunda uygulanabilirliği sonucuna varmışlardır (171).

3.6.2.2. İma Testi (Hinting Task)

Ölçek, sosyal biliş alanlarının en önemlilerinden biri olan imayı değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. İma testi, 10 adet küçük hikâyeden ve bu hikâyelerle ilgili imayı değerlendiren sorulardan oluşmaktadır. Katılımcı her doğru yanıt için 2 puan, ek bir soru yardımıyla verdiği doğru yanıtta 1 puan almakta, yanlış yanıt verirse de hiç puan

alamamaktadır. En fazla 20 puan alınabilir ve bu da imada oldukça başarılı olduğu anlamına gelir. Testin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Dr. İ. Emre Bora tarafından yapılmaktadır.

3.6.3. Nöropsikolojik Test Bataryası

Genel Bilişsel İşlevler ve Dikkat- Çalışma Belleği

3.6.3.1. Stroop Testi

Odaklanmış dikkat ve tepki inhibisyonu, testin ilgili olduğu fonksiyonlardır. 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. Test, uygun olmayan cevap eğilimine (enterferans) karşı koyabilmeye duyarlıdır. Üç aşamadan oluşur: İlk aşamada hastanın teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada ise deneklerden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Bu son aşama enterferans ile ilgili aşamadır. Bu aşamada her bir renk ismi başka bir renkte yazılmıştır, katılımcıdan bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir. Bu testin Türkiye’de geçerlik ve güvenirliği tamamlanmış ve yayınlanmıştır (172).

3.6.3.2. Sayı Sembolleri

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 (173).

3.6.3.3. Wechsler Yetişkin Zeka Testi (WAIS-R) Sayı Dizisi alt testi (Digit Span)

Wechsler Yetişkin Zeka Testi, genel entellektüel işlevi ölçmeyi hedefleyen bir testtir. Altısı sözel, beşi performans alanında olmak üzere on bir alt testten oluşur. Sayı Dizisi alt testi, ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır (173).

3.6.3.4. *PEBL Sürekli Performans Testi (PEBL Continuous Performance Test)*

Test, iki adet ilişkili sürekli performans görevinden oluşur. Devamlı şekilde ekrana harf uyaranları gelir. Katılımcıdan X harfi hariç tüm uyaranlara boşluk tuşuna basarak yanıt vermesi beklenir. Test, vijilans testi olup yaklaşık 14 dakika kadar sürer. 360 adet harf ekrana teker teker gelir (360 doğru deneme vardır, uyaranlar arası süre 1, 2 ya da 4 saniye olarak değişir) ve 1 inç büyüklüğündedir. 18 adet hedef uyaran vardır (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, L, M, O, P, Q, R, S, ya da U). Bağımlı değişkenler: doğru denemelerdeki reaksiyon zamanının ortalama değerleri (msec), doğru denemelerdeki standard sapma, komisyon hataları (commission errors- hedef olmayan uyarana verilen yanıt), ihmal hataları (omission errors- hedef uyarana yanıt verememe), duyarlılık (d') ve yanlılıktır (Beta) (174).

3.6.4. *Motivasyonu Değerlendiren Bilgisayar Deneyleri*

3.6.4.1. *Iowa Kumar Testi (Iowa Gambling Task)*

Bu testte, katılımcı her biri farklı ödül çizelgesi içeren dört desteden birini seçer. “Bechara Gambling Task” baz alınarak Bechara ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (175). Yöntem olarak; katılımcılara başlangıçta 2000 dolar (çalışmamızda TL) verilir. Her denemede, dört desteden seçim yaparlar ve her karttan sonra bir miktar ödül kazanırlarken bir miktar da kaybedebilirler. Desteler avantajlı ve dezavantajlı olmak üzere sınıflandırılmıştır. Ödül/ceza mekanizmasıyla ilerleyen bu testte 100 adet kart seçildiğinde görev sona erer.

3.6.4.2. *Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Görevi (Inquisit’s Delay Discounting Task with Money and Food)*

Odum ve ark. tarafından geliştirilen deneyde katılımcılardan iki seçenekten birini seçmeleri istenir: seçeneklerden biri yüksek değeri olan ama gecikmeyle gelmekteyken (7 adet farklı « 1 gün”, “2 gün”, “1 hafta”, “2 hafta”, “1 ay”, “6 ay”, “2 yıl”);); ikinci seçenek düşük değerli ama anında ödeme vermektedir. Düşük değerli olan sürekli şekilde artmakta ya da azalmaktadır (ya da tam tersi formatta). Seçeneklerse “para” ya da “yiyecek”tir (176).

3.6.4.3. Yiyecek Devam Et/Etme Görevi (Food Go/No Go Task)

Devam et/Go kategorisine ait uyarı ekrana geldiğinde klavyeden boşluk tuşuna basılarak yanıtlanır (örneğin, yemek görüntüleri). Devam etme/No Go kategorisinden (örneğin; oyuncaklar) bir uyarı geldiğinde de katılımcılardan yanıt vermemeleri beklenir.

Katılımcılar dört duruma maruz kalırlar.

- 1) Yüksek kalorili yiyecek devam et “go” ile oyuncak devam etme “no go”
- 2) Düşük kalorili yiyecek “go” ile oyuncak “no go”
- 3) Oyuncak “go” ile yüksek kalorili yiyecek
- 4) Oyuncak “go” ile düşük kalorili yiyecek

Her durumda %75 go denemesi ile %25 no go denemesi yer almaktadır.

3.6.5. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.6.5.1. Kayıtlama

EEG kayıtları, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı EEG laboratuvarında, elektriksel olarak korunmuş, ses yalıtımlı izole bir odada sabah saatlerinde gerçekleştirilmiştir. EEG, uluslararası 10-20 sistemine göre, elastik bir bone üzerine (Easycap) yerleştirilmiş olan F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz ve O2 Ag/AgCl elektrotlarından kaydedilmiştir. Bağlantılı kulak memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanılacaktır. EOG, sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 k Ω 'den daha az tutulmuştur. EEG, 0.1 – 250 Hz band limidi olan BrainAmp 32-kanal DC amplifiyer cihazı ile 500 Hz örnekleme hızında dijital ortama aktarılmıştır.

3.6.5.2. Uyarı ve Paradigma

Para Teşvikinin Gecikmesi Görevi- Monetary Incentive Delay (MID) Task

Knutson ve ark. tarafından geliştirilen deney EEG ölçümü sırasında katılımcılara uygulanmıştır (144). MID görevi, katılımcıların görsel uyarıya olabildiğince hızlı yanıt vermeleri ile ödül kazanması ya da ödül kayıplarını minimize etmesini amaçlar. Örneğin; verilecek yanıt katılımcının ya para kazanmasını sağlayacaktır ya da para kaybını önleyecektir ya da hiç para olmayacaktır. Her deneme gri zemin üzerinde siyah renkli bir

teşvik edici ipucunun 1000 ms ekranda sunulmasıyla başlar. Ekrana teşvik edici (turuncu kare) ve teşvik edici olmayan ipuçları (mavi kare) geldikten sonra beyaz kare geldiğinde yanıt vermeleri beklenir. Teşvik edici olmayan ipuçlarının ardından gelen uyarana verilen yanıt herhangi bir para kazanıp kaybetmezken sadece hızlı olup olmadıklarıyla ilgili geribildirim alırlar. Teşvik edici ipuçlarına verilen yanıtlar 3 farklı ödül koşulunu içerir: kontrol - ödül - ceza. Ödül koşulunda; katılımcılar teşvik edici ipucundan sonra yeterince hızlı yanıt verirlerse para ödülü kazanırlar (1 TL). Yeterince hızlı değillerse kazanamazlar. Ceza koşulunda; katılımcılar teşvik edici ipucundan sonra yeterince hızlı yanıt verirlerse para kaybetmezler (1 TL). Eğer cevapları gecikirse para kaybederler (1 TL). Kontrol koşulunda ise; teşvik edici ipucu ile teşvik edici olmayan ipuçları arasında fark yoktur. Ne para kazanılır, ne de para kaybedilir. EEG ölçümünde iken fareyi tıklayarak yanıtlarını verirler. Katılımcıdan gelen kazanma, kayıp ya da nötr ipucu deneme yanıtlarına bağlı olarak doğru yanıttan sonra hedef uyarın süresi 64 ms kısılırken yanlış yanıttan sonra 64 ms uzar. EEG sırasında 1500-2500 ms arasında geribildirim verilir. Geribildirimde, katılımcının ne kadar para kazancı ya da kaybının olduğu ekranda yansır. Ve son durumdaki para durumu gösterilir. Her koşul orijinalde 100 deneme içerir. 20'si teşvik edici deneme, 80'i de teşvik edici olmayan denemedir. Her koşul için ipuçlarının rengi farklıdır. Bizim çalışmamızda ise EEG analizinde göz hareketlerinin elimine edilebilmesi açısından denemelerde uyarın sayıları artırılmıştır; 40 teşvik edici 110 teşvik edici olmayan ipucu olmak üzere tek koşul için toplam 150 uyarın kullanılmıştır (177).

3.6.5.3. Elektrofizyolojik Analizler

Tüm EEG analizleri, Brain Products BrainVision Analyzer 2.1 programı ile gerçekleştirilmiştir. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP'ler), kontrol, ödül ve ceza koşullarını içeren üç ayrı oturumda incelenmiştir. Araştırmada P300 ve CNV bileşenleri değerlendirilmiştir. Her oturumdan elde edilen EEG kayıtları öncelikle göz ve kas hareketleri açısından incelenmiş ve artefaktlar saptanmıştır. Sonrasında Bağımsız Bileşenler Analizi (*Independent Components Analysis, ICA*) yardımıyla ölçüm yapılacak elektrotlardaki (Fz, Cz ve Pz) artefaktlara düzeltme uygulanmıştır. Düzeltme uygulanmış süregelen EEG kayıtları, teşvik edici olan/olmayan ipuçları için uyarın öncesi 500 ve uyarın sonrası 2000 ms olmak üzere 2500 ms'lik epoklara; hedef uyarın için uyarın öncesi 200 ve

uyaran sonrası 800 ms olmak üzere 1000 ms'lik epoklara; geri bildirim uyaranları için ise uyaran öncesi 200 ve uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere 1700 ms'lik epoklara ayrılmıştır. Tüm epoklar, 0.5-30 Hz aralığında, 12 dB/octave eğim ile filtrelenmiş ve epoklara 50 Hz notch filtresi uygulanmıştır. Epoklara, teşvik edici olan/olmayan ipuçları için uyaran öncesi 500 ms temel alınacak şekilde *baseline* düzeltilmesi uygulanmıştır. Ek olarak, hedef uyaran için uyaran öncesi 200 ve geri bildirim uyaranları için uyaran öncesi 200 ms temel alınarak *baseline* düzeltilmesi uygulanmıştır. Sonrasında EOG, elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG) ve deri potansiyellerini içeren artefaktlı epoklar, otomatik olarak dışlanmış ve manuel olarak kontrol edilmiştir. Epok sayılarının, sağlıklı ve hasta grupları arasında uyaranlar açısından dengeli dağılmasına dikkat edilmiştir.

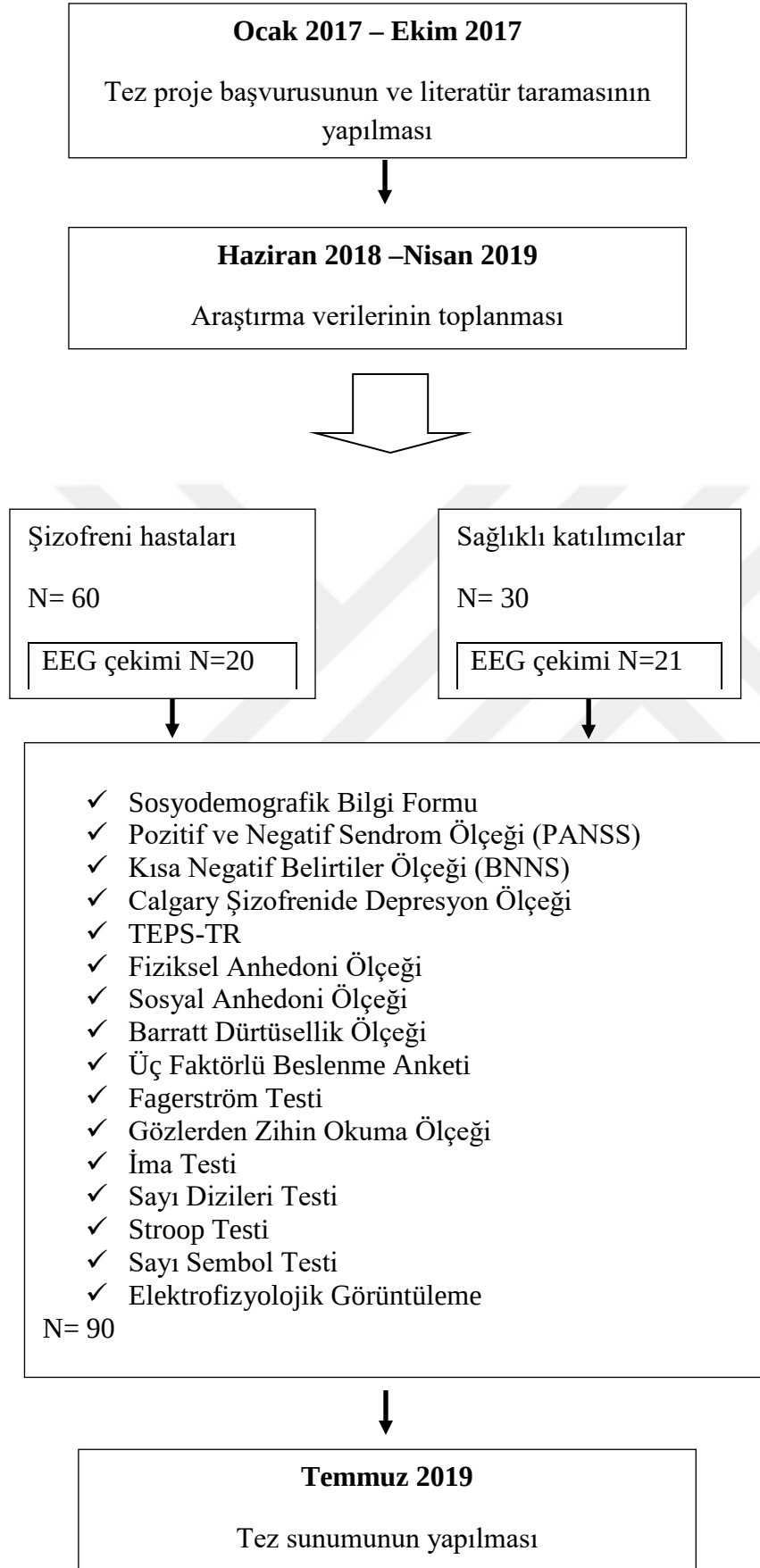
Potansiyellerin ölçümünde, öncelikle alan ortalamalarının belirlenmesi amacıyla sağlıklı kontrollere ait büyük ortalamalar oluşturulmuş ve potansiyellerin açığa çıktığı zaman aralıkları belirlenmiştir. Sonrasında, belirlenmiş olan zaman aralıklarındaki ortalama P300 ve CNV genlik değerleri Fz, Cz ve Pz kanallarından otomatik olarak ölçülmüştür. Ortalama P300 genliği, teşvik edici olan uyaranlarda 150-370 ms zaman aralığında; teşvik edici olmayan uyaranlarda 250-400 ms zaman aralığında, hedef uyaranlarda 250-450 ms zaman aralığında ve geri bildirim uyaranlarında 200-350 ms zaman aralığında ölçülmüştür.

Ortalama CNV genliği, teşvik edici olan ve olmayan uyaranlarda 500-1000 ms zaman aralığında; hedef uyaranlarda 380-580 ms zaman aralığında ve geri bildirim uyaranlarında 6600-1000 ms zaman aralığında ölçülmüştür. Ek olarak, grupların görsel karşılaştırmaları için katılımcı ortalamalarından grup ortalamaları hesaplanmıştır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırma 2018 yılının Haziran ayında, olguların ilk klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri ve elektrofizyolojik çekimleri ile başlamıştır. Araştırmaya olgu alımı 2019 yılının Haziran ayına kadar devam etmiştir. Verilerin analize hazırlanması Mayıs ve Haziran ayı içinde yapılmıştır. Haziran 2019'dan itibaren araştırmanın sonuç raporları yayına hazır hale getirilmiştir.

İş Paketi Ad/Tanım	Haziran 2017- Eylül 2017	Eylül 2017- Mayıs 2018	Haziran 2018- Nisan 2019	Mayıs 2019	Haziran 2019	Temmuz 2019
Literatür taraması ve uygun makalelerin belirlenmesi	x					
Proje başvurusunun yapılması		x				
Klinik çalışma için materyallerin hazırlanması, klinik ve elektrofizyolojik uygulamaların yapılması			x			
Verilerin bilgisayara aktarılması				x		
Araştırma verilerinin analizi					x	
Tez sunumu ve verilerinin bilimsel yayın haline getirilmesi						x



3. 8. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya başlamadan önce alınacak katılımcı sayısının belirlenmesi amacı ile güç testi uygulanarak çalışmaya alınacak katılımcı sayılarına karar verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 24 sürümü ile yapılmıştır. Kategorik değişkenleri değerlendirirken Chi Square testi, sürekli değişkenler için Varyans Analizi ve değişkenler arası korelasyona bakmak için de Pearson correlation coefficient verilere uygulanmıştır. Bağımlı değişkenlerin (nöropsikolojik, motivasyonel ve sosyal bilişsel test skorları, EEG ölçümleri), gruplararası farkları (ana bağımsız değişken) uygun parametrik ve non-parametrik metodlarla incelenmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenlere etkisi basit ve çoklu regresyon testleri ve grup analizlerinde kovaryasyon faktörü olarak seçilmeleriyle araştırılmıştır.

3. 9. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın sınırlılıklarına, ayrıntılı şekilde tezin tartışma bölümünde değinilmiştir. Ancak, çalışmanın kesitsel oluşu, deneylerin uzun sürmesi, EEG grubu için örneklem sayısının görece az olması ve çalışmaya ilk atak psikoz hastalarının değil de kronik şizofreni hastalarının dâhil edilmesi araştırmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir. Çalışmamız, şizofrenide motivasyonel bozukluğun elektrofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemlerle incelenmesi bakımından ise yenilikçi bir araştırma olmuştur.

3. 10. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.10.2017 tarih ve 2017/5 karar numarası ile onay alınmıştır (Ek 13). Ayrıca, çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrollere yemek ve yol masraflarının karşılanması için verilen para teşvikleri için de Etik Kurul onayı alınmıştır (20 TL- EEG'ye katılım için, 20 TL- deneylere katılım için).

5. BULGULAR

4. 1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 60 şizofreni hastası (%67) ve 30 sağlıklı (%33) olmak üzere toplam 90 katılımcı alınmıştır. Hastaların ve sağlıklı katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde ise t-test uygulanmıştır.

Yaş ortalamaları, cinsiyet, toplam eğitim yılı ve öğrenim durumları açısından hastalar ve sağlıklılar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Hastaların yaş ortalamasının 41.23, sağlıklıların yaş ortalamalarının ise 37.87 olduğu bulunmuştur. Kadın hasta sayısı grubun %37'sini oluştururken sağlıklı grupta bu oran %11 idi. Erkek hastaların sayısı da 38 iken ve sağlıklı erkeklerin sayısı 19 olup toplam 57 erkek katılımcı çalışmaya dâhil edilmiştir. Öğrenim durumlarına göre hastaların 14'ünün ilköğretim mezunu (%29.2), 19'unun lise mezunu (%39.6), 15'inin yüksekokul mezunu (%31.3) olduğu saptandı. Sağlıklıların öğrenim durumları ile hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır. Hastaların 10'u evli (%16.7), 43'ü bekâr (%71.7), 6'sı boşanmış (%10), 1 kişi de dul idi. Medeni durumları açısından şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0.001$). Ayrıca, hasta ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında son 6 ayda çalışabilme açısından yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.001$). Hastaların %10'u çalışırken sağlıklılarda bu oran % 83.3 idi. Kilo ve diyabet açısından da gruplar karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının yüksek oranda kilo ve diyabete sahip oldukları gözlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 3. Hasta ve Sağlıklıların Sosyodemografik Özellikleri

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	41.23 $\pm$ 9.88	37.87 $\pm$ 9.10	F= 0.088 p= 0.121

Cinsiyet			
erkek	38 (%63.33)	19 (%63.33)	$\chi^2= 0.000$
kadın	22 (%36.66)	11 (%36.66)	df= 1
			p= 0.594
Eğitim yılı			
(ortalama $\pm$ SS)	11.52 $\pm$ 3.07	12.33 $\pm$ 4.78	F= 4.760
			df= 1
			p= 0.329
Öğrenim durumu			
İlköğretim	12 (%20)	8 (%26.7)	$\chi^2= 3.91$
lise	29 (%48.3)	8 (%26.7)	df=2
yüksekokul	19 (%31.7)	14 (%46.7)	p= 0.141
Medeni durum			
evli	10 (%16.7)	19 (%63.33)	$\chi^2= 21.164$
bekar	50 (%83.33)	11 (%36.66)	df= 3
			p= 0.001*
Son 6 ayda çalışabilme			
çalışıyor	6 (%10)	25 (%83.33)	$\chi^2= 47.932$
çalışmıyor	54 (%90)	5 (%16.67)	df= 3
			p= 0.001**

Kilo	86.98 ± 19.44	74.96± 12.14	F= 6.918 df= 88 p= 0.003*
Beden Kitle Endeksi (BKİ)	30.26 ± 6.49	25.51± 3.63	F= 4.760 df= 1 p= 0.329
Kolesterol			
var	4 (%6.7)	0 (%0)	x ² = 2.754
yok	42 (%70)	30 (%100)	df= 1 p= 0.097
Diyabet			
var	10 (%16.7)	1 (%3.3)	x ² = 4.969
yok	36 (%60)	29 (%96.7)	df= 1 p= 0.026**
Kardiyovasküler hastalık			
var	7 (%11.7)	3 (%10)	x ² = 0.433
yok	39 (%65)	27 (%90)	df= 1 p= 0.511
Ailede kolesterol öyküsü			
İki tarafta da var	5 (%8.3)	3 (%10)	x ² = 2.433
İki tarafta da yok	30 (%50)	21 (%70)	df= 3

Annede var	8 (%13.3)	5 (%16.7)	p= 0.488
Babada var	7 (%11.7)	1 (%3.3)	
Ailede diyabet öyküsü			
İki tarafta da var	2 (%3.3)	2 (%6.7)	$\chi^2= 4.415$
İki tarafta da yok	34 (%56.7)	21 (%70)	df= 3
Annede var	8 (%13.3)	7 (%23.3)	p= 0.220
Babada var	6 (%10)	0 (%0)	
Ailede kardiyovasküler öykü			
İki tarafta da var	4 (%6.7)	1 (%3.3)	$\chi^2= 1.286$
İki tarafta da yok	34 (%56.7)	21 (%70)	df= 3
Annede var	4 (%6.7)	4 (%13.3)	p= 0.732
Babada var	8 (%13.3)	4 (%13.3)	

N: Hasta sayısı, SS: Standart sapma

Klinik Özellikler

PANSS pozitif belirtiler toplam puanı; şizofreni hasta grubunda ortalama 13.83 olarak belirlenmiştir. PANSS negatif belirtiler toplam puanı ortalaması 21.22, PANSS genel psikopatoloji ortalaması 32.81 olarak bulunmuştur. Son olarak, PANSS toplam puanı şizofreni hasta grubunda ortalama 67.86 olarak değerlendirilmiştir.

Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği (BNSS- Brief Negative Symptoms Scale) toplam puanı 38.46, BNSS anhedoni puanı 8.96, BNSS asosyallik puanı 8.59, BNSS avolüsyon 6.05, BNSS künt afekt 9.46, BNSS aloji puanı ise 5.39 olarak belirlenmiştir.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puanları da 1.94 olarak saptanmıştır. Kullandıkları antipsikotiklerin Klopromazin eşdeğer dozu ise 572.66 mg olarak hesaplanmıştır. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri

	Şizofreni hastaları (N=59)
PANSS Pozitif belirtiler toplam puan (ortalama ± SS)	13.83 ± 4.77
PANSS Negatif belirtiler toplam puan (ortalama ± SS)	21.22 ± 6.08
PANSS Genel psikopatoloji toplam puan (ortalama ± SS)	32.81 ± 8.74
PANSS Toplam puan (ortalama ± SS)	67.86 ± 16.78
BNSS Anhedoni toplam puan (ortalama ± SS)	8.96 ± 4.01
BNSS Asosyallik toplam puan (ortalama ± SS)	8.59 ± 3.72
BNSS Avolüsyon toplam puan (ortalama ± SS)	6.05 ± 2.27
BNSS Künt afekt toplam puan (ortalama ± SS)	9.46 ± 5.47

BNSS Aloji toplam puan (ortalama $\pm$ SS)	5.39 $\pm$ 3.23
BNSS Toplam Puan (ortalama $\pm$ SS)	38.46 $\pm$ 14.49
Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Toplam puan (ortalama $\pm$ SS)	1.94 $\pm$ 3.08 (N=51)
Klopromazin eşdeğer dozu (ortalama $\pm$ SS)	572.66 $\pm$ 381.22

N: Hasta sayısı, SS: Standart sapma

4.2. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Beslenme, Kilo ve Sigara Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları ve sağlıklı katılımcıların kilosu, beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara kullanımı bağımsız gruplar için t-testi ile karşılaştırıldı. Kilo, BKİ ve bir günde içilen sigara sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak, gruplar Fagerström Ölçeği açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0.35$). Hastaların 29u sigara içerken sağlıklıların 11i sigara kullanmaktaydı. Şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları sigara kullanımı ve beslenme anketi puanları bakımından karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun Fagerström ve Üç Faktörlü Beslenme Anketi puanlarının karşılaştırılması Tablo 7’de verilmekte olup hasta grubu ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 5. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Katılımcıların Kilo ve Madde Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Kilo (ortalama $\pm$ SS)	86.98 $\pm$ 19.44	74.96 $\pm$ 12.14	F= 6.92 df= 88 p= 0.003 **
BKİ (ortalama $\pm$ SS)	30.26 $\pm$ 6.49	25.51 $\pm$ 3.63	F= 5.72 df= 88

BKİ			p= 0.01**
(ortalama ± SS)			
Üç Faktörlü Beslenme Anketi	42.47 ± 8.64	41.27 ± 9.68	F= 0.62
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.552
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- Duygusal Yeme	0.1262 ± 0.963	-0.0397 ± 0.972	F= 0.061
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.090
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- Kontrolsüz Yeme	-0.0397 ± 0.972	0.0794 ± 1.065	F= 0.858
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.597
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- Kendini Kısıtlama	0.0046 ± 0.9765	-0.0093 ± 1.0623	F= 0.005
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.951
Fagerström Testi	5.34± 2.33	4.55 ± 2.46	F= 0.050
(ortalama ± SS)			df=38
			p= 0.35
Bir günde içilen sigara sayısı	12.78 ± 16.69	6.67 ± 9.59	F= 9.712
			df=88
			p= 0.030**

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.3. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Anhedoni ve Dürtüsellik Skorları Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları fiziksel anhedoni (FAÖ) ve sosyal anhedoni (SAÖ) puanlarını karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun FAÖ ve SAÖ puanlarının karşılaştırılması Tablo 6’da verilmekte olup anhedoni bakımından hasta grubu ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Geçici Keyif Deneyimleme Ölçeği skorları (TEPS-TR) sonucuna göre ise gruplar anlamlı farklılık göstermemişlerdir ($p=0.356$). Hipotezde de belirtildiği gibi

şizofreni hastalarının anhedoni ölçeklerinden sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek puan aldığı görülmüştür. Fakat Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı bakımından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p= 0.139$), aynı şekilde ölçeğin alt ölçütlerinden olan dikkat dürtüsellliği, motor dürtüsellik ve plan yapmada da gruplararası anlamlı farklılığa rastanılmamıştır.

Tablo 6. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Anhedoni ve Dürtüsellik Skorları

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Fiziksel Anhedoni (FAÖ) (ortalama $\pm$ SS)	0.42 $\pm$ 40.36	0.23 $\pm$ 0.13	F= 4.51 df= 88 p= 0.007 **
Sosyal Anhedoni (SAÖ) (ortalama $\pm$ SS)	0.51 $\pm$ 0.55	0.25 $\pm$ 0.15	F= 3.98 df= 88 p= 0.015**
TEPS-TR (ortalama $\pm$ SS)	4.32 $\pm$ 0.84	4.48 $\pm$ 0.66	F= 2.015 df= 88 p= 0.356
Barratt Dürtüsellik Ölçeği (ortalama $\pm$ SS)	64.52 $\pm$ 10.30	61.3 $\pm$ 8.14	F= 1.07 df=88 p= 0.139
Barratt-Dikkat Dürtüsellliği (ortalama $\pm$ SS)	14.20 $\pm$ 4.64	12.57 $\pm$ 4.17	F= 0.86 df=88 p= 0.107
Barratt- Motor Dürtüsellik (ortalama $\pm$ SS)	7.03 $\pm$ 2.15	6.63 $\pm$ 21.40	F= 3.96 df=88 p= 0.357
Barratt- Plan Yapmama (ortalama $\pm$ SS)	10.72 $\pm$ 4.12	10.3 $\pm$ 3.00	F= 0.0522 df=88

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.4. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş Becerilerinin Karşılaştırılması

Şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları Gözlerden Zihin Okuma ve İma testlerindeki puanlarını karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun sosyal biliş puanlarının karşılaştırılması Tablo 7’de verilmekte olup hasta grubu ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$)

Tablo 7. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş Test Skorları

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Gözlerden Zihin Okuma Testi	16.82 ± 4.27	21.53 ± 4.50	F= 0.020
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.001**
İma Testi	13.35 ± 4.59	17.23 ± 2.74	F= 17.63
(ortalama ± SS)			df= 88
			p= 0.001**

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.5. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması

Şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıların nörokognitif testlerinin karşılaştırılması bağımsız gruplar için t testi analizi ile gerçekleştirilmiştir. İki grup arasında sayı dizi testi, sayı dizisi testi geri sayı menzili, stroop testi ve alt kategorilerinde, sayı sembol testinde, sürekli performans testinde doğru yanıt verilen deneme sayılarında, komisyon ve yanlışlık alt kategorilerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 8. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel İşlev Test Skorları

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Sayı Dizisi Testi (ortalama ± SS)	10.12 ± 3.52	12.13 ± 3.39	F= 0.047 df= 88 p= 0.011**
Sayı Dizisi Testi (ileri sayı menzili) (ortalama ± SS)	5.57 ± 2.18	6.43 ± 1.83	F= 0.470 df= 88 p= 0.063
Sayı Dizisi Testi (geri sayı menzili) (ortalama ± SS)	4.55 ± 1.83	5.70 ± 2.00	F= 0.444 df= 88 p= 0.008**
Stroop Testi (kare rengi söyleme) (ortalama ± SS)	52.25 ± 17.05	36.97 ± 8.42	F= 11.24 df= 88 p= 0.001**
Stroop Testi (renkli kare okuma) (ortalama ± SS)	40.85 ± 15.80	30.40 ± 5.85	F= 12.02 df= 88 p= 0.001**
Stroop Testi (renkli kare rengi söyleme) (ortalama ± SS)	95.22 ± 35.08	65.77 ± 16.48	F= 11.357 df= 88 p= 0.001**
Stroop Testi- İnterferans (ortalama ± SS)	54.36 ± 30.40	35.37 ± 14.26	F= 10.07 df= 88 p= 0.002**
Sayı Sembol Testi (ortalama ± SS)	34.10 ± 12.09	49.97 ± 14.42	F= 0.595 df= 88 p= 0.001**
PCPT doğru yanıt verilen denemeler (ortalama ± SS)	308.366 ± 38.74	331.069 ± 16.938	F= 12.954 df= 87

			p= 0.003**
PCPT- RT (yanıt verme süresi)	506.81 ± 106.80	391.50 ± 82.75	F= 1.77
(ortalama ± SS)			df= 87
			p= 0.001**
PCPT- omissions (ihmal)	36.11 ± 36.68	13.31 ± 12.26	F= 15.14
(ortalama ± SS)			df= 87
			p= 0.002**
PCPT- commissions (komisyon)	15.52± 7.71	15.21 ± 7.96	F= 0.24
(ortalama ± SS)			df= 87
			p= 0.31
PCPT- d (duyarlılık)	1.64 ± 1.14	2.13 ± 0.96	F= 0.55
(ortalama ± SS)			df= 87
			p= 0.05*
PCPT- Beta (yanlılık)	1.28 ± 5.99	0.24 ± 0.21	F= 1.618
(ortalama ± SS)			df= 87
			p= 0.362

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PCPT: Sürekli Performans Testi

4.6. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Motivasyonu Değerlendiren Deneylerinin Karşılaştırılması

4.6.1. Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi (Money Food Delay Task)

Yapılan çift yönlü ANOVA analizinin sonuçlarına göre, para ve yiyecek teşviklerinin gecikmeli gelişlerinin ortalamasının sağlık durumu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ama anlamlılığa yönelik bir eğiliminin olduğu söylenebilir ($F = (3, 1) = 3.641$, $p = 0.058$). Öyle ki, sağlıklı kontrollerde şizofreni hastalarına kıyasla teşvikler daha gecikmeli olarak yanıtlanmıştır. Teşvik türünün ise teşviklerin ortalama gecikme sürelerinden etkilendiği görülmüştür ($F = (3, 1) = 4.318$, $p = 0.039$). Her iki grupta da para teşvikine verilen gecikme yanıtı, yiyecek teşvikine

verilen gecikmeli yanıtta daha fazladır. Fakat sağlık durumu ve tür arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir ($F(1,176) = 0.734$, $p = 0.393$).

Para ve yiyecek teşviklerinin yedi değişik zamanda gelmesi sağlık durumundan bağımsız şekilde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiştir ($F(1, 1) = 147.815$, $p=0.001$). Sağlık durumu ve gecikmeler arasında ise etkileşim bulunmamıştır ($p= 0.434$). Tablo 9’da teşviklerin genel ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Deneyinin Teşviğin Türü ve Sağlık Durumuna Göre İncelenmesi

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırmaları	post-hoc
Para (ortalama $\pm$ SS)	4.2046 $\pm$ 2.54339	5.3648 $\pm$ 2.85442	t= -1.958 p= 0.053	
Yiyecek (ortalama $\pm$ SS)	3.6921 $\pm$ 2.558	4.1333 $\pm$ 2.84894	t= -0.742 p= 0.460	

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

Yapılan post-hoc analizlerde ise, şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi deney sonuçları bakımından karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun deney puanlarının karşılaştırılması Tablo 10’da verilmekte olup hasta grubu ve sağlıklı grup arasında deneyin tamamlandığı süre ile yiyeceğin 2 gün, 1 hafta ve 2 hafta gecikme ile gelmesi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 10. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Deneyinin Karşılaştırılması

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Para ve Yiyecek Gecikmesi Deneyi	1435051.033 ± 1140098.128	883254.8000 ± 249311.1551	F= 14.043
Tamamlandığı süre			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.01*
Para ve Yiyecek Gecikmesi Deneyi	3.6921 ± 2.55861	4.1333± 2.84894	F= 0.599
Ortalama			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.460
Para ve Yiyecek Gecikmesi Deneyi	5.60042 ± 3.604019	7.33667 ± 2.788042	F= 5.081
MFDdelay2_M (2gün)			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.023*
Para ve Yiyecek Gecikmesi Deneyi	4.67375 ± 3.079554	6.31083 ± 3.353438	F= 2.293
MFDdelay3_M (1 hafta)			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.023*
Para ve Yiyecek Gecikmesi Deneyi	4.08833 ± 3.294148	5.71833 ± 3.644392	F= 0.936
MFDdelay4_M (2 hafta)			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.035*

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.6.2. Yiyecek Devam Et/Etme Görevi (Food Go/No Go Task)

Yapılan çift yönlü ANOVA analizinin sonuçlarına göre, Yiyecek Devam Et/Etme Görevinde yiyecek ve oyuncaklara verilen ortalama yanıt sürelerinin sağlık durumu üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır ((F= (3, 1) = 12.958, p=0.001). Şizofreni hastalarının verdikleri ortalama yanıt süresi, sağlıklı kontrollerden daha uzun bulunmuştur. Uyaran türünün ise ortalama gecikme sürelerinden etkilenmediği görülmüştür

($F = (3, 1) = 1.572$, $p = 0.212$). Sağlık durumu ve uyaran türü arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir ($F (1,176) = 0.191$, $p = 0.663$).

Yiyecek Devam Et/Etme Görevinde yiyecek ve oyuncaklar için omisyon ortalama değerlerinin sağlık durumu üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır (($F = (3, 1) = 18.565$, $p = 0.001$). Hastaların omisyon değerleri, sağlıklı kontrollerinkine kıyasla daha fazla bulunmuştur. Uyaran türünün ise ortalama omisyon değerinden etkilenmediği görülmüştür ($F = (3, 1) = 1.473$, $p = 0.226$). Sağlık durumu ve uyaran türü arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir ($F (1,176) = 1.473$, $p = 0.226$).

Yiyecek Devam Et/Etme Görevinde yiyecek ve oyuncaklar için komisyon ortalama değerlerinin sağlık durumu üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (($F = (3, 1) = 1.757$, $p = 0.187$). Uyaran türünün de ortalama komisyon değerinden etkilenmediği görülmüştür ($F = (3, 1) = 1.074$, $p = 0.301$). Sağlık durumu ve uyaran türü arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir ($F (1,176) = 0.497$, $p = 0.482$). Tablo 11’de teşviklerin genel ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Yiyeceklerin yüksek ya da düşük kalorili olmasına göre omisyon ve komisyon incelendiğinde ise bunların kaloriden etkilenmediği (sırasıyla; $p = 0.15$, $p = 0.31$) ve de kaloriyle sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan etkileşim göstermedikleri bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0.519$, $p = 0.899$).

Tablo 11. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Yiyecek Devam Et/Etme Deneyinin Uyaran Türü ve Sağlık Durumuna Göre İncelenmesi

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırmaları	post-hoc
Yiyecek ortalama yanıt süresi (ortalama $\pm$ SS)	569.701802 $\pm$ 121.8943292	501.849650 $\pm$ 118.0578934	t= 2.515	p= 0.014*
Oyuncak ortalama yanıt süresi (ortalama $\pm$ SS)	605.963919 $\pm$ 164.5025549	519.378712 $\pm$ 111.7543853	t= 2.595	p= 0.004*

Omisyon_ Yiyecek ortalama yanıt süresi	0.056429 ± 0.0756123	0.223076 ± 0.2270708	t= 2.764
(ortalama ± SS)			p= 0.007*
Omisyon_ Oyuncak ortalama yanıt süresi	0.087619 ± 0.1141484	0.016667 ± 0.316302	t= 3.333
(ortalama ± SS)			p= 0.001*
Komisyon_ Yiyecek ortalama yanıt süresi	0.307051 ± 0.2477956	0.231551 ± 0.2096287	t= 1.431
(ortalama ± SS)			p= 0.156
Komisyon_ Oyuncak ortalama yanıt süresi	0.242308 ± 0.2294945	0.219231 ± 0.2441208	t= 0.440
(ortalama ± SS)			p= 0.661
N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma			

Yapılan post-hoc analizlerde ise şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları Yiyecek Devam Et/Etme Görevi deney sonuçları bakımından karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun deney puanlarının karşılaştırılması Tablo 12’de verilmekte olup hasta grubu ve sağlıklı grup arasında deneyin tamamlandığı süre, yüksek kalorili yiyeceklerin ihmal edilmesi, yüksek kalorili yiyeceklere verilen ortalama yanıt süresi, düşük kalorili yiyeceklerin ihmali, düşük kalorili yiyeceklere verilen ortalama yanıt süresi, oyuncak uyarılarının ihmali ve oyuncak uyarılarına verilen ortalama yanıt süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 12. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Yiyecek Devam Et/Etme Deneyinin Karşılaştırılması

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Yiyecek Devam Et/Etme	605.438586 ± 137.1843125	521.034014 ± 117.8750528	F=3.075
Ortalama Yanıt Süresi			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.005*

Yiyecek Devam Et/Etme	0.067619 ± 0.1194901	0.020952 ± 0.0424004	F= 8.251
Omisyon HC			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.041*
Yiyecek Devam Et/Etme	0.296154 ± 0.2560373	0.223076 ± 0.2270708	F= 1.748
Komisyon HC			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.189
Yiyecek Devam Et/Etme	572.863698 ± 135.4083930	508.465511 ± 126.3424602	F= 2.134
Ortalama Yanıt Süresi			df= 88
HC			p= 0.032*
(ortalama ± SS)			
Yiyecek Devam Et/Etme	0.045238 ± 0.584101	0.012381 ± 0.0332887	F= 11.421
Omisyon LC			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.005*
Yiyecek Devam Et/Etme	0.317949 ± 0.2658916	0.240025 ± 0.2296604	F= 0.849
Komisyon LC			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.174
Yiyecek Devam Et/Etme	566.539906 ± 118.5813834	0495.233788 ± 112.6534016	F= 1.399
Ortalama Yanıt Süresi			df= 88
LC			p= 0.008*
(ortalama ± SS)			
Yiyecek Devam Et/Etme	0.087619 ± 0.1141484	0.016667 ± 0.316302	F= 15.206
Omisyon Kontrol			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.001*
Yiyecek Devam Et/Etme	0.242308 ± 0.2294945	0.219231± 0.32441208	F= 0.003
Komisyon Kontrol			df= 88
(ortalama ± SS)			p= 0.661
Yiyecek Devam Et/Etme	605.963919 ± 164.5025549	519.378712± 111.7543853	F= 4.243
Ortalama Yanıt Süresi			df= 88
Kontrol			p= 0.01*
(ortalama ± SS)			

HC: Yüksek Kalori (high calorie), LC: Düşük Kalori (low calorie)

4.6.3. Iowa Kumar Testi (Iowa Gambling Task)

Şizofreni hastası olan katılımcılar ile sağlıklı katılımcıları Iowa Kumar Testi açısından karşılaştırmak için bağımsız gruplar için olan t-testi yapılmıştır. İki grubun karşılaştırılması Tablo 13'te verilmekte olup hasta grubu ve sağlıklı grup arasında Iowa Kumar Testinin tamamlandığı süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 13. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Motivasyonu Değerlendiren Deneylerinin Karşılaştırılması

	Şizofreni hasta grubu (N=60)	Sağlıklı grup (N=30)	Grupların karşılaştırılması
Iowa Testi tamamlandığı süre (ortalama $\pm$ SS)	596140.7000 $\pm$ 467205.6757	415798.1667 $\pm$ 238812.7898	F= 1.433 df= 88 p= 0.050*
Iowa Testi total	1960.0000 $\pm$ 739.6632307	2030.000 $\pm$ 958.3210894	F= 1.476 df= 88 p= 0.862
Iowa Testi avantajlı desteler total	48.766667 $\pm$ 13.0531724	48.23333 $\pm$ 14.9566807	F= 0.065 df= 88 p= 0.862
Iowa Testi dezavantajlı deseteler total	51.23333 $\pm$ 13.0531724	51.766667 $\pm$ 14.9566807	F= 0.065 df= 88 p= 0.862
Iowa Testi NET	-2.46667 $\pm$ 26.1063449	-3.533333 $\pm$ 29.9133615	F= 0.065 df= 88 p= 0.862

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, NET: Toplam avantajlı ve dezavantajlı seçim sayısı arasındaki fark

4.7. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

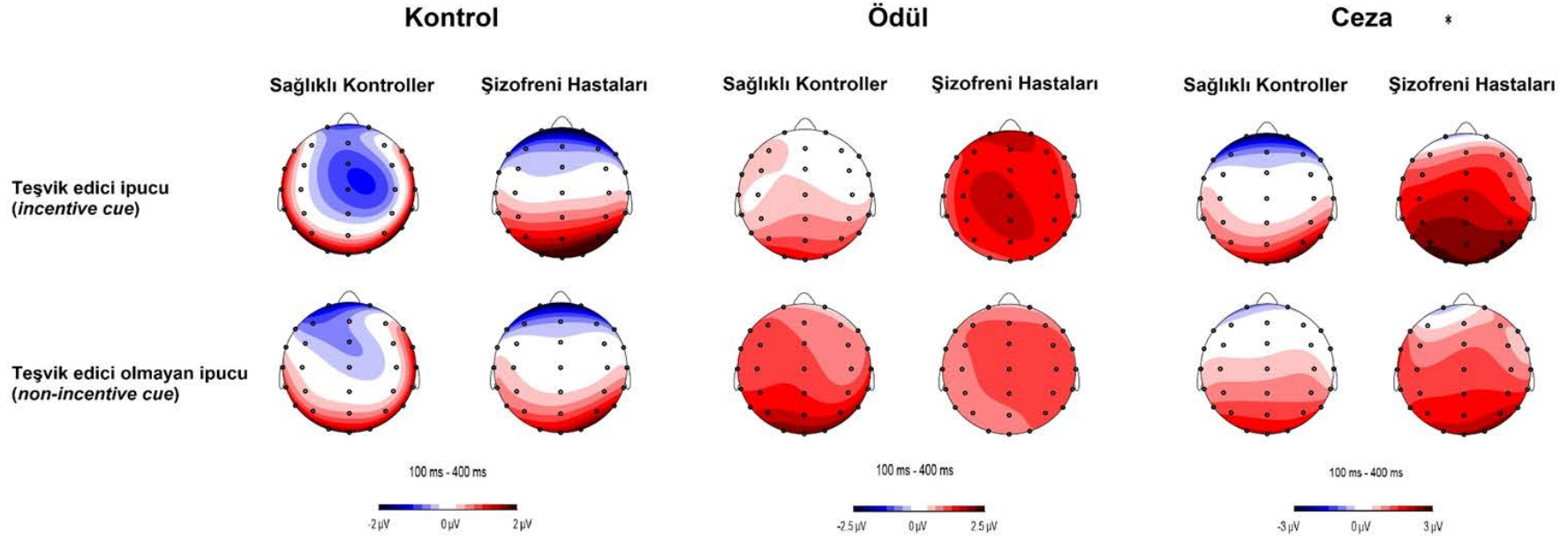
4.7.1. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Olaya İlişkin Ortalama P300 Genlik Değerlerinin Karşılaştırması

P300 ortalama genlik değerlerinde Grup ana etkisi bulunmamıştır. Ancak, Grup x Koşul x Lokasyon etkileşim etkisi gözlenmiştir ($F_{4,156}=3.517$; $p=0.013$). Yapılan post-hoc analizlerinde, ceza koşulunda şizofreni hastalarının santral bölgesinden ölçülen ortalama P300 genliklerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük olduğu görülmüştür ($p=0.034$) (Şekil 1).

Koşul ana etkisi görülmüştür ($F_{2,78}=7.663$; $p=0.001$). Post-hoc analizlerde; kontrol koşulunda ölçülen ortalama genlik değerlerinin, ceza ($p=0.001$) ve ödül ($p=0.005$) koşullarından daha küçük olduğu görülmüştür.

Lokasyon ana etkisi gözlenmiştir ($F_{2,78}=19.241$; $p<0.001$). Bu etki sonucunda, parietal elektrottan ölçülen ortalama P300 genliğinin, frontal ve santral elektrot yerleşimlerinden ölçülen değerlerden büyük olduğu görülmüştür (tümü için; $p<0.001$).

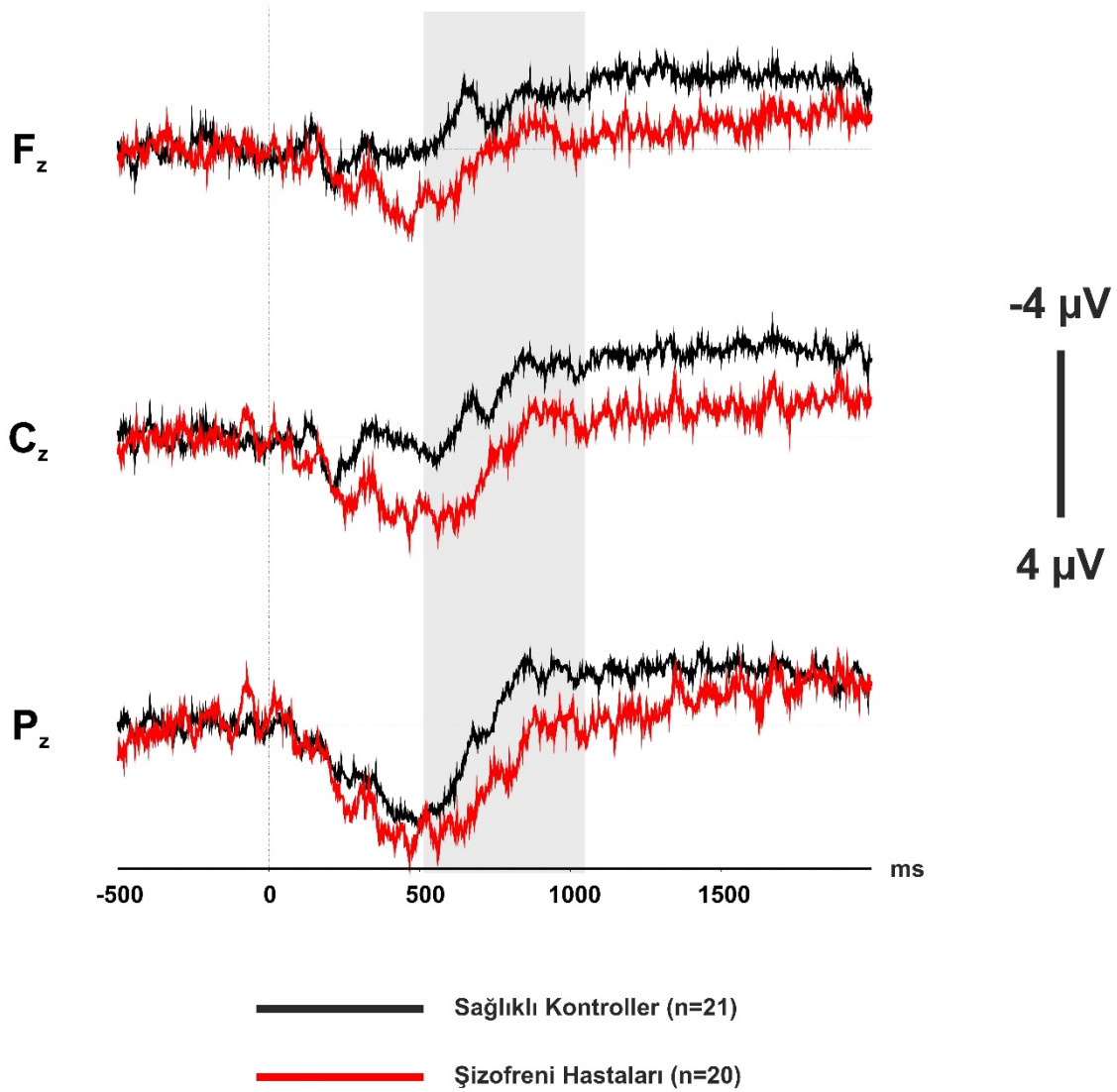
Ayrıca, Koşul x Lokasyon etkileşim etkisi ($F_{4,156}=5.795$; $p=0.001$) ile; frontal ve santral bölgelerden ölçülen değerlerde, kontrol koşulu sırasında açığa çıkan ortalama P300 genliklerinin ödül (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.007$) ve ceza (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.002$) koşullarından küçük olduğu bulunmuştur. Ek olarak, parietal bölgede açığa çıkan genlik değerleri kontrol koşulunda iken; ödül koşulunda ölçülen değerlerden küçük bulunmuştur ($p=0.023$). Aynı zamanda, kontrol ve ceza koşullarında parietal bölgede açığa çıkan genlik değerleri, frontal ve santral bölgeden ölçülen genlik değerlerinden büyük bulunmuştur (tümü için; $p<0.001$).



Şekil 1. Grupların kontrol, ödül ve ceza koşullarında açığa çıkan ortalama P300 genlik değerlerinin topografik beyin haritaları

4.7.2. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Olaya İlişkin Ortalama CNV Genlik Değerlerinin Karşılaştırması

CNV ortalama genlik değerlerinde Grup ana etkisi bulunmamıştır. Ancak, Grup x Uyaran Tipi etkileşim etkisi gözlenmiştir ($F_{3,117}=2.866$; $p=0.043$). Yapılan post-hoc analizlerinde, şizofreni hastalarının teşvik edici uyaran verildiğinde açığa çıkan ortalama CNV genliklerinin sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu görülmüştür ($p=0.019$) (Şekil 2, 3). Aynı zamanda Grup x Koşul x Uyaran Tipi etkileşim etkisi eğilimi gözlenmiştir ($F_{6,234}=2.309$; $p=0.065$).



Şekil 2. Teşvik edici uyarana verilen CNV yanıtlarının genel grup ortalamaları

Koşul ana etkisi görülmüştür ($F_{2,78}=7.535$; $p=0.001$). Post-hoc analizlerde; kontrol koşulunda ölçülen ortalama genlik değerlerinin, ceza ve ödül koşullarından daha büyük olduğu görülmüştür (tümü için; $p=0.003$).

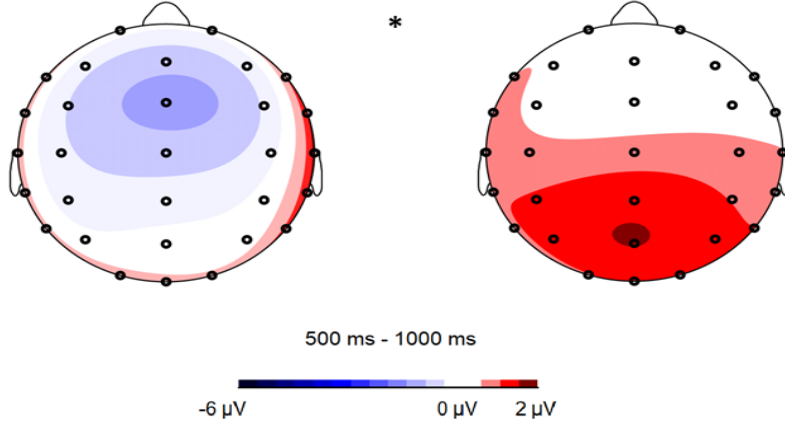
Lokasyon ana etkisi gözlenmiştir ($F_{2,78}=17.510$; $p<0.001$). Frontal hat elektrotundan ölçülen ortalama CNV genliğinin, parietal ($p<0.001$) ve santralden ($p=0.015$) ölçülenlerden büyük olduğu görülmüştür. Santral elektrottan ölçülen genlik değerleri aynı zamanda parietal lokasyonda ölçülen genlik değerlerinden büyük bulunmuştur ($p=0.006$).

Uyaran Tipi ana etkisi gözlenmiştir ($F_{3,117}=41.525$; $p<0.001$) ve bu etki sonucunda hedef ve geri bildirim uyaranlarının verilmesiyle açığa çıkan ortalama CNV değerlerinin, teşvik edici olan ve teşvik edici olmayan uyaranlardan daha küçük yanıtlar açığa çıkardığı gözlenmiştir (tümü için; $p<0.001$).

Uyaran Tipi x Lokasyon etkileşim etkisi bulunmuştur ($F_{6,334}=23.335$; $p<0.001$). Yapılan post-hoc analizler sonucunda, geri bildirim uyararı sırasında frontal, santral ve parietal bölgede açığa çıkan ortalama CNV genlik değerlerinin, teşvik edici olan ve teşvik edici olmayan uyaranlardan küçük olduğu bulunmuştur (tümü için; $p<0.003$). Aynı zamanda, hedef uyaran sunulmasıyla frontal, santral ve parietal bölgede açığa çıkan yanıtlar, teşvik edici olan ve teşvik edici olmayan uyaranlardan küçüktür (tümü için; $p<0.008$). Frontal bölgede hedef uyarana verilen yanıtlar, geri bildirim uyarana verilenlerden büyükken ($p=0.013$); tam tersi olarak, parietal bölgede geri bildirim uyarana verilen yanıtlarından küçük olarak ölçülmüştür ($p<0.001$). Hedef uyarana yönelik frontal bölgede açığa çıkan CNV yanıtları, santral ve parietal bölgeden büyüktür (tümü için; $p<0.001$). Benzer şekilde, hedef uyaran sırasında santral bölgeden ölçülen yanıtlar, parietal bölgeden büyüktür ($p=0.001$). Teşvik edici uyaran sırasında frontal ve santral bölgeden ölçülen ortalama CNV değerleri, parietal bölgeden ölçülenlere kıyasla daha büyük bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.016$ ve $p=0.014$).

Sağlıklı Kontroller

Şizofreni Hastaları



Şekil 3. Teşvik edici uyarana verilen CNV yanıtlarının topografik beyin haritaları

4.8. Şizofreni Hastalarının Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Klinik Verilerle İlişkisi

Şizofreni hastası olan katılımcıların ortalama P300 ve CNV genliklerinin Calgary Depresyon Ölçeği, PANSS ve Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği ile (BNSS) arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. P300 ile BNSS avolüsyon değişkenlerinin orta düzeyde pozitif yönlü ilişki gösterdiği saptanmıştır ($r=0.47$, $p=0.038$). İlgili veriler Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Klinik Veriler arasındaki İlişki

	Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri (N=20)	Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri (N=20)
BNSS Anhedoni Puanları		
r	0.404	0.002
p	0.077	0.994

BNSS Asosyallik Puanları		
r	0.376	-0.100
p	0.103	0.675
BNSS Avolüsyon Puanları		
r	0.466	-0.200
p	0.038*	0.397
BNSS Künt Afekt Puanları		
r	-0.087	0.045
p	0.716	0.850
BNSS Aloji Puanları		
r	0.205	-0.241
p	0.386	0.305
BNSS Toplam Puan		
r	0.289	-0.080
p	0.216	0.739
Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (N=16)		
r	0.021	0.125
p	0.940	0.644
PANSS Pozitif Toplam Puan		
r	0.230	0.257
p	0.329	0.329
PANSS Negatif Toplam Puan		
r	-0.016	-0.261
p	0.946	0.266
PANSS Genel Psikopatoloji		
Toplam Puan		
r	0.328	-0.318
p	0.158	0.171

PANSS Toplam Puan

r	0.247	-0.186
p	0.293	0.432

N: Katılımcı sayısı

4.9. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni Ölçekleri ile İlişkisi

Şizofreni hastası olan katılımcıların ortalama P300 ve CNV genliklerinin TEPS-TR, Fiziksel ve Sosyal Anhedoni ile arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. CNV ile TEPS ölçeğinin beklentisel alt bileşeninin tüm katılımcılarda orta düzeyde pozitif yönlü ilişki gösterdiği saptanmıştır ($r=0.32$, $p=0.041$). İlgili veriler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Tüm Katılımcılarda Elektrofizyolojik Ölçümler ile Anhedoni Arasındaki İlişki

	Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin P300 Ortalama Genlikleri (N=21)	Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin CNV Ortalama Genlikleri (N=21)	Tüm katılımcılar için P300 Ortalama Genlikleri (N=41)	Tüm katılımcılar için CNV Ortalama Genlikleri (N=41)
TEPS Total						
r	-0.296	0.008	0.265	0.418	-0.168	0.180
p	0.205	0.973	0.259	0.059	0.295	0.259
TEPS beklentisel anhedoni puanı						
r	-0.348	0.080	0.419	0.323	-0.081	0.320
p	0.132	0.732	0.066	0.153	0.616	0.041*

TEPS tamamlayıcı anhedoni puanı						
r	-0.185	-0.065	0.071	0.123	-0.154	-0.033
p	0.436	0.780	0.768	0.595	0.337	0.838
FAÖ toplam puan						
r	0.355	0.025	0.112	-0.112	0.235	0.192
p	0.124	0.913	0.638	0.628	0.140	0.228
SAÖ toplam puan						
r	0.442	-0.079	0.039	-0.128	0.259	0.140
p	0.051	0.735	0.872	0.580	0.102	0.382

TEPS: Geçici Keyif Deneyimleme Ölçeği, FAÖ: Fiziksel Anhedoni Ölçeği; SAÖ: Sosyal Anhedoni Ölçeği

4.10. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Kilo ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama P300 ve CNV genlikleri ile kilo, BKİ, Üç Faktörlü Beslenme Anketi, bir günden içtiği sigara sayısı, Fagerström Testi arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Şizofreni hastalarının P300 ortalama genlikleri ile üç faktörlü beslenme anketinin faktörlerinden biri olan kontrolsüz yeme ile ($r=-0.477$, $p=0.034$) istatistiksel olarak negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Kalan diğer değişkenler ile elektrofizyolojik ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. İlgili veriler Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Kilo ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi

	Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin P300 Ortalama Genlikleri (N=21)	Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin CNV Ortalama Genlikleri (N=21)
Kilo				
r	-0.059	0.134	-0.114	-0.297
p	0.805	0.564	0.633	0.191
BKİ				
r	-0.195	0.092	-0.086	-0.024
p	0.411	0.691	0.717	0.917
Üç Faktörlü Beslenme Anketi Puanı				
r	-0.357	0.086	-0.040	0.065
p	0.122	0.711	0.868	0.781
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- duygusal yeme				
r	-0.268	0.051	0.026	-0.003
p	0.254	0.826	0.912	0.991
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- kontrolsüz yeme				
r	-0.477	0.052	-0.082	0.057
p	0.034*	0.824	0.730	0.805

Üç Faktörlü Beslenme Anketi-kendini kısıtlama				
r	0.057	0.070	-0.043	0.080
p	0.812	0.763	0.859	0.729
Bir günde içtiği sigara sayısı				
r	-0.162	-0.275	-0.032	-0.243
p	0.494	0.227	0.893	0.289
Fagerström Ölçeği toplam puan				
r	0.369	-0.344	-0.287	-0.631
p	0.215	0.450	0.341	0.128

BKİ: Beden Kitle Endeksi

4.11. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Sosyal Kognisyon ve Nörokognisyon ile İlişkisi

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama P300 ve CNV genlikleri ile sosyal kognisyon ve nörokognisyon becerileri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Şizofreni hastalarının ortalama P300 genliği ile geri menzili sayı dizi testi ($r=0.483$, $p=0.031$) ve sürekli performans testi (PCPT) komisyon ($r=0.555$, $p=0.011$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Şizofreni hastalarının ortalama CNV genliği ile stroop testinde renkli kareleri okuma ($r=0.523$, $p=0.018$), renkli karelerin rengini söyleme ($r=0.535$, $p=0.015$) ve interferans okuma ($r=0.458$, $p=0.042$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. İlgili veriler Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Nörokognitif Testler ile İlişkisi

	Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin P300 Ortalama Genlikleri (N=21)	Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin CNV Ortalama Genlikleri (N=21)
RMET				
r	-0.172	-0.118	-0.208	0.100
p	0.470	0.610	0.379	0.665
İma Testi				
r	-0.104	-0.120	-0.365	0.160
p	0.662	0.605	0.113	0.488
Sayı Dizisi Testi				
r	0.387	-0.075	-0.135	-0.023
p	0.092	0.748	0.570	0.920
Sayı Dizisi Testi (ileri sayı menzili)				
r	0.255	-0.212	-0.303	-0.012
p	0.279	0.356	0.194	0.958
Sayı Dizisi Testi (geri sayı menzili)				
r	0.483	0.039	0.075	-0.028
p	0.031*	0.866	0.753	0.903
Stroop Testi (kare rengi söyleme)				
r	-0.332	0.269	0.076	0.074
p	0.153	0.239	0.749	0.751

Stroop (renkli okuma)	Testi				
r		0.118	-0.208	0.523	-0.219
p		0.619	0.365	0.018**	0.341
Stroop (renkli kare rengi söyleme)	Testi				
r		-0.090	-0.130	0.535	-0.214
p		0.706	0.574	0.015**	0.352
Stroop-İnterferans	Testi-				
r		-0.162	-0.078	0.458	-0.168
p		0.494	0.736	0.042*	0.467
Sayı Sembol Testi					
r		0.135	-0.330	-0.256	-0.040
p		0.570	0.144	0.276	0.863
PCPT doğru yanıt verilen denemeler					
r		-0.042	-0.170	-0.176	-0.085
p		0.860	0.474	0.459	0.723
PCPT- RT (yanıt verme süresi)					
r		-0.323	0.149	0.017	0.066
p		0.165	0.530	0.942	0.783

PCPT- omissions (ihmal)				
r	-0.077	0.126	0.107	-0.002
p	0.747	0.595	0.652	0.993
PCPT- commissions (komisyon)				
r	0.555	0.259	0.347	0.162
p	0.011**	0.271	0.134	0.496
PCPT- d (duyarlılık)				
r	-0.236	-0.139	-0.296	0.010
p	0.317	0.559	0.204	0.966
PCPT- Beta (yanlılık)				
r	-0.058	0.219	0.263	0.042
p	0.807	0.353	0.263	0.859

RMET: Gözlerden Zihin Okuma Testi; PCPT: Sürekli Performans Testi

4.12. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni ve Dürtüsellik Ölçekleri ile İlişkisi

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama P300 ve CNV genlikleri ile anhedoni ve dürtüsellik punaları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Şizofreni hastalarının ortalama P300 genliği ile sosyal anhedoni ($r= 0.459$, $p=0.042$) pozitif yönlü ilişki gösterirken ve Barratt dikkat dürtüsellliği ($r= -0.516$, $p=0.020$) ile negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde ise ortalama P300 genliğinin barratt plan yapmama arasında ($r= -0.459$, $p=0.036$) negatif yönlü orta düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. İlgili veriler Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Elektrofizyolojik Ölçümlerinin Anhedoni ve Dürtüsellik ile İlişkisi

	Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin P300 Ortalama Genlikleri (N=21)	Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri (N=20)	Sağlıklı Kontrollerin CNV Ortalama Genlikleri (N=21)
TEPS TR Toplam Puan				
r	-0.220	-0.031	0.265	0.418
p	0.352	0.895	0.259	0.059
TEPS TR- beklentisel				
r	-0.142	-0.128	0.419	0.323
p	0.551	0.579	0.066	0.153
TEPS TR- tamamlayıcı				
r	-0.240	0.087	0.071	0.123
p	0.308	0.709	0.768	0.595
FAÖ				
r	0.166	0.219	0.112	-0.112
p	0.485	0.341	0.638	0.628
SAÖ				
r	0.459	0.050	0.039	-0.128
p	0.042*	0.829	0.872	0.580

Barratt Dürtüsellik Ölçeği				
r	-0.401	0.322	-0.028	0.207
p	0.079	0.154	0.907	0.369
Barratt- Plan yapmama				
r	0.229	-0.459	-0.165	0.118
p	0.331	0.036*	0.486	0.611
Barratt- Motor dürtüsellik				
r	-0.338	0.305	0.128	0.052
p	0.145	0.179	0.591	0.822
Barratt- Dikkat dürtüsellik				
r	-0.516	0.257	0.022	0.285
p	0.020*	0.261	0.927	0.211

4.13. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Kilo ile Üç Faktörlü Beslenme Ölçeği Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde kilo ile beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hastalarda BKİ ile Üç Faktörlü Beslenme Anketi ve bu anketin iki faktörünün (duygusal yeme ve kontrolsüz yeme) istatistiksel olarak pozitif yönlü ilişki gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. İlgili veriler Tablo 19 'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tüm Katılımcılarda Kilo ve Beslenme Anketi Arasındaki İlişki

	Şizofreni Hastalarının Kilosu (N=30)	Sağlıklı Kontrollerin Kilosu (N=60)	Şizofreni Hastalarında BKİ (N=30)	Sağlıklı Kontrollerde BKİ (N=60)
Üç Faktörlü Beslenme Anketi Puanı				
r	0.271	0.075	0.527	0.076
p	0.147	0.567	0.003**	0.565
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- duygusal yeme				
r	0.240	0.172	0.487	0.154
p	0.201	0.189	0.006*	0.242
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- kontrolsüz yeme				
r	0.292	-0.125	0.529	-0.088
p	0.118	0.343	0.003*	0.503
Üç Faktörlü Beslenme Anketi- kendini kısıtlama				
r	-0.102	0.019	-0.132	0.009
p	0.593	0.884	0.487	0.948

4.14. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Sigara Kullanımı ve Kilo Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi deneyi ile kilo ve sigara kullanımı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hastalarda deneyin hem para hem de yiyecek gecikme ortalamaları ile Fagerström Sigara Bağımlılık testinin yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla;

$r=0.765$, $p=0.006$; $r=0.629$, $r=0.038$). Sağlıklı kontrollerde ise deneyin yiyecek gecikme ortalaması ile kilo ve BKİ'nin zayıf güçte pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla; $r=0.277$, $p=0.032$; $r=0.292$, $r=0.024$). İlgili veriler Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Tüm Katılımcılarda Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Sigara Kullanımı ve Kilo Arasındaki İlişki

	Şizofreni Hastaları nın Kilosu (N=30)	Sağlıklı Kontrollerin Kilosu (N=60)	Şizofreni Hastaların da BKİ (N=30)	Sağlıklı Kontrollerde BKİ (N=60)	Şizofreni Hastaları nın Fagerström Puanı (N=30)	Sağlıklı Kontrollerin Fagerström Puanı (N=60)	Şizofreni Hastaların Beslenme Anketi Puanı (N=30)	Sağlıklı Kontrollerin Beslenme Anketi Puanı (N=60)
MFD Delay Para Ortalaması	-0.158	0.089	-0.197	0.070	0.765	0.296	-0.220	-0.163
r	0.404	0.500	0.298	0.594	0.006**	0.120	0.242	0.215
p								
MFD Delay Yiyecek Ortalaması	-0.062	0.277	-0.066	0.292	0.629	0.182	-0.030	-0.229
r	0.746	0.032*	0.729	0.024*	0.038*	0.345	0.876	0.079
p								

MFD: Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi deneyi

4.15. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Iowa Kumar Deneyi ile Klinik Veriler Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında Iowa Kumar Testi ile klinik veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hastaların PANSS total puanı ile deney sonunda kazanılan total miktar arasında ve BNSS künt afekt ile de Iowa total miktar ve net miktar arasında negatif

yönlü ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r = -0.291$, $p=0.025$; $r = -0.302$, $r=0.020$; $r = -0.419$, $r=0.001$). İlgili veriler Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Şizofreni Hastalarında Iowa Kumar Testi ile Klinik Veriler Arasındaki İlişki

	Iowa Total	Iowa NET
PANSS		
r	-0.291	-
p	0.025*	
BNSS künt afekt		
r	-0.302	-0.419
p	0.020*	0.001**

PANSS: Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği; BNSS: Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği

4.16. Şizofreni Hastalarının 6 Ay Sonraki Kilo Takibi

Şizofreni hastalarında 6 ay önceki ve 6 ay sonraki kiloları arasındaki fark, eşleştirilmiş örneklem t testi ile incelenmiştir. Hastaların 6 aylık süre zarfında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik göstermediği görülmüştür ($p = 0.705$). İlgili veriler Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 22. Şizofreni Hastalarında 6 Aylık Kilo Takibi

	Şizofreni hasta grubu (N=26)	Şizofreni hasta- 6 ay sonra takibi (N=26)	Grupların karşılaştırılması
Kilo	88.1462 ± 20.78513	88.5533 ± 22.09228	$t=-0.383$
(ortalama ± SS)			$df= 25$
			$p= 0.705$

SS: Standart sapma

4.17. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında elektrofizyolojik ölçümler ile kilo alımları arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). İlgili veriler Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Şizofreni Hastalarında Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

	Kilo Alımı (N=10)
Şizofreni Hastalarının P300 Ortalama Genlikleri	
r	-0.074
p	0.840
Şizofreni Hastalarının CNV Ortalama Genlikleri	
r	-0.245
p	0.495

4.18. Şizofreni Hastalarında Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile kilo alımları arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). İlgili veriler Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. Şizofreni Hastalarında Yiyecek/Para Teşvikinin Gecikmesi Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

	Kilo Alımı (N=26)
MFD Delay Para Ortalaması	
r	0.216
p	0.312
MFD Delay Yiyecek Ortalaması	
r	0.207
p	0.311

4.19. Şizofreni Hastalarında Yiyecek Devam Et/Etme Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında Yiyecek Devam Et/Etme Deneyi ile kilo alımları arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). İlgili veriler Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25. Şizofreni Hastalarında Yiyecek Devam Et/Etme Deneyi ile Kilo Alımı Arasındaki İlişki

	Kilo Alımı (N=26)
Food Go/No Go	
Mean RT HC	0.178
r	0.383
p	
Food Go/No Go	
Mean RT LC	0.362
r	0.069
p	
Food Go/No Go	
Mean RT Control	
r	0.344
p	0.086

HC: Yüksek kalori; LC: Düşük kalori

5.TARTIŞMA

5.1. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Ödül Sistemi Bakımından İncelenmesi

Bu çalışmanın birincil amacı, şizofreni hastalarının motivasyonel işlev bozukluğu gösterip göstermediğini araştırmaktır. Çalışmanın hipotezi ile uyumlu olarak ödül mekanizmasını araştıran bilgisayar ortamındaki deneylerde ve şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır.

Ödül sistemi, isteme (*wanting*-motivasyonel) ve hoşlanmayı içeren (*liking*-hedonik) iki ayrı psikolojik bileşenden oluşur (42). Şizofreni hastalarının da hoşlanma aşamasında değil de isteme aşamasında sıkıntılar yaşadığı düşünülmektedir. Şizofrenideki negatif semptomlara neden olan bilişsel ve nörobiyolojik süreçleri anlamada bu alanda çalışmaların yapılmasına olan ihtiyaç açısından çalışmamız önem teşkil etmektedir.

Araştırmamızda kullandığımız Para ve Yiyecek Teşvikinin Gecikmesi Deneyinde, hastaların sağlıklılardan daha uzun sürede deneyi tamamladıkları görülmüştür. Bu sonuç, hastaların işlem hızı göz önüne alındığında beklenen bir sonuçtur. Gecikme sürelerinin sağlık durumu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ama anlamlılığa yönelik bir eğiliminin olduğu söylenebilir. Şizofreni hastaları, para ve yiyecek söz konusu olduğunda daha azını kabul etmeye meyilli oldukları düşünülebilir. Hastalıktan bağımsız şekilde ise yiyecek paraya kıyasla daha az beklenilebilir bir durumda yer almaktadır.

Teşvik gecikmelerinin incelendiği çoğu çalışmada (*delay discounting*), katılımcılar şimdi alabilecekleri ödüle karşı gecikmeyle gelecek olan arasında tercih yapmak durumunda kalır ve çalışmaların çoğunda şizofreni hastalarının “miktar olarak az ama şimdi verilen” ödülleri, “miktar olarak fazla ama daha sonra gelecek olan” ödüllere tercih ettiği bildirilmiştir (178). Bahsedilen *delay discounting* konusunun, RDoC çerçevesinde hem pozitif valans (ödül/motivasyon) hem de kognitif (inhibisyon) bileşenlerin arasında bir yerde yer aldığı düşünülmektedir (179).

Bu açıdan değerlendirildiğinde hastaların gelecekteki çıktıları anlamada zorluk yaşamaları ve daha küçük miktarlarda ama şu anda alabilecekleri şeyleri tercih etmeleri onların eğitim ve iş konusunda yaşadıkları zorlukları açıklamada rol oynayabilir. Çalışmamızda ise

anlamalı sonuç bulamamamızın nedeni deneyin uzun sürmesinden kaynaklı olabilir. Her ne kadar çalışmadaki diğer deneylerle tesadüfi bir şekilde katılımcılara sunulsa da katılımcıların motivasyonlarını sürdürmelerinde sorun yaşanmış olabilir.

Çalışmamızda ayrıca, hastalıktan bağımsız şekilde yiyeceğin paraya kıyasla daha az beklenilebilir bir durumda olduğu saptanmıştır. Bunun da birkaç nedeninin olduğu düşünülebilir. Örneğin, paranın ikincil bir pekiştireç olması ve yiyeceğin birincil bir pekiştireç oluşu açıklamalardan bir tanesi olabilir. Daha önceki çalışmalarda, insanların paradan ziyade yiyeceğe daha fazla şekilde indirim uygulayabildiği bildirilmiştir. Bunun bir diğer nedeninin de paradan farklı şekilde yemek porsiyonlarının tek seferde tüketilemeyecek kadar büyük olması düşünülebilir. Benzer şekilde, yiyeceğin bozulabilir olmasından ve zamanla değerini kaybedeceğinden ötürü de yiyecek ve para erteleme farklılıkları oluşmuş olabilir.

Kilo ve madde kullanımı olan katılımcılara bakıldığında ise çalışmamızda şizofreni hastalarının hem para hem de yiyecek gecikme ortalamaları ile Fagerström Sigara Bağımlılık testinin yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişkili olduğu bulunmuştur (180). Bu bağlamda yapılan araştırmalar aşırı şekilde erteleme şizofreni hastalarının niçin yüksek düzeyde nikotin bağımlısı olduğunu açıklayabilir. Buna ek olarak, çoğu çalışma bulgularıyla tutarlı olarak çalışmamızda sağlıklı kontrollerde deneydeki yiyecek gecikme ortalaması ile kilo ve BKİ'nin zayıf güçte pozitif korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (181, 182). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde de güçlü kanıtlar doğrultusunda orta şiddette bir etki büyüklüğü ile obezite ile gecikme indirimi deneylerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (183). Bu bulgu, daha az dürtüsellikte gecikme indiriminin diyet yapan obez bireylerin uzun süreli başarısını yordadığını destekler niteliktedir (184). Fakat dikkat edilmesi gereken nokta, şu ana dek yapılan çalışmaların küçük etki büyüklüklerine sahip olduğu, negatif sonuçlu olan çalışmaların da yayımlanmaması nedeniyle bir tür yayın yanlılığı söz konusu olabileceğidir. Bulunan ilişki kuvvetinin derecesi, ancak büyük örneklemli çalışmalarla ortaya konabilir.

Bir diğer nokta da obezitenin BKİ ile bu çalışmalarda tanımlanmış olmasıdır. İlerleyen çalışmalara vücuttaki yağ oranının da dahil edilmesi konunun araştırılması bakımından faydalı olacaktır. Antipsikotiklerden kaynaklı kilo alımı konusunda da şizofreni hastalarına oldukça yararlı olacaktır.

Araştırmamızda kullandığımız bir diğer motivasyon deneyi olan Yiyecek Devam Et/Etme görevinde ise; şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında hem deneyin genel

tepki süreleri (RT) hem de düşük ve yüksek kalorili yiyecekler ile oynucağa verilen tepki süreleri açısından anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Hastaların tepki süreleri, sağlıklılardan daha uzun saptanmıştır. Şizofreni hastalarındaki yanıt verme süresindeki bu uzama önceki araştırmalarla tutarlıdır (185, 186). Şizofreni grubundaki artmış RT'ler, bilgi işleme açısından kaynaklanabilir ki bu da daha önce şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun merkezi bir özelliği olarak tanımlanmıştır (187). Şizofreni hastalarında RT'lerin bu yavaşlamasının, işlemin geç aşamalarında, uyarıcı değerlendirmesi ve yanıtın başlangıcından önce meydana geldiği düşünülmektedir (188). Şizofreni hastalarının devam et/etme ilişkisini işlemek için daha fazla zamana ihtiyaç duyduğunu buna bağlı olarak da daha fazla yanıt gecikmesine yol açtığı düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca, yüksek kalorili yiyeceklerin ihmal edilmesi, yüksek kalorili yiyeceklerle verilen ortalama yanıt süresi, düşük kalorili yiyeceklerin ihmal, düşük kalorili yiyeceklerle verilen ortalama yanıt süresi, oyuncak uyarılarının ihmal ve oyuncak uyarılarına verilen ortalama yanıt süresi bakımından da şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Şeker ve yağ gibi göreceli olarak yüksek miktarlarda kendinden ödüllendirici içerikler içeren gıda maddelerinin tüketilmesi, bu yiyeceklerle tüketim arasında operant veya Pavlovian koşullandırma yoluyla güçlü bağlantılar oluşturur (189). Ayrıca, enerji yoğunluğunun fazla olduğu gıdaların ödüllendirici kalitesinin öğrenilmesi ile bu gıdalar daha sonra dikkatleri tetikleyebilir ve yemeğe yönelik motor tepkileri harekete geçirebilir; bu da yiyeceklerle erişimin mümkün olduğu zamanlarda tüketim olasılığını artırabilir (190). Motor dürtüsellliği yansıtan kilit nokta, bireyin uygunsuz bir yanıtı engelleme yeteneğini temsil ettiği için, kullanılmayan uyarıcılara verilen tepkilerin sayısıdır (komisyon hataları) (191). Şizofrenide de patolojik dürtüsellik hastalığın önemli karakteristik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (192). Diğer bağımlı değişken ise, sürekli dikkatin bir ölçüsü olduğu düşünülen bir go uyarana yanıt verilmemesidir (ihmal hataları) (191). Aynı zamanda go denemelerindeki tepki süreleri de önemlidir ki dürtüsellğin daha hızlı yanıt vermeye neden olduğu düşünülmektedir (193). “Otomatik inhibisyon” gelişimi, reaksiyonun yavaşladığını gösteren devam et /etme çalışmalarından gelir. Daha az komisyon hatası, iyi bir yukarıdan aşağı (*top down*) inhibitör kontrolünden ve otomatik inhibisyon kaynaklanabilir. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda şizofreni hastalarının otomatik inhibisyonlarının kötü olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Çalışmamızda ayrıca karar verme mekanizması da değerlendirilmiş olup Iowa Kumar Testi şizofreni hastalarına ve sağlıklı kontrollere uygulanmıştır. Testin tamamlandığı süre açısından şizofreni hastalarının yine bilgi işleme sorunu kaynaklı olarak düşünülebilecek şekilde yanıt sürelerinin uzadığı bulunmuştur. Dezavantajlı ve avantajlı destelerden kart seçimi konusunda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu da aslında beklenenin tersi yönünde bir bulgudur.

Gerçek hayattaki karar verme süreçlerinin bir tür simülasyonu olan Iowa Kumar testi (IGT) aynı zamanda risk alma davranışlarıyla da ilişkilidir. Öyle ki, katılımcılar bu deneyde daha uzun süreli kazanç için anında alabileceği ödülleri feda eder (194). Iowa testi kullanılan şizofreni çalışmalarında tutarsız sonuçlar mevcuttur. Kimi çalışma; hastaların sağlıklılara kıyasla sıklıkla dezavantajlı destelerden kart seçtiğini bildirirken (195, 196) kimi çalışmalarda da aksi rapor edilmiştir. Örneğin bizim çalışmamızın bulgularıyla da uyumlu şekilde iki çalışmada, şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde performans gösterdikleri rapor edilmiştir (197, 198). Bunun da nedeninin hastaların klinik özelliklerinden kaynaklandığı söylenebilir. Çalışmamızın bir diğer bulgusu PANSS toplam puanı ile BNSS künt afektin Iowa total kazanılan miktar arasında negatif yönlü, Iowa NET skor ile de BNSS künt afekt arasında yine negatif yönlü anlamlı bir ilişkinin bulunmuş olmasıdır. Shurman ve ark. negatif semptomları fazla olan şizofreni hastalarının IGT daha kötü performans gösterdiklerini bildirirken (2005), Struglia ve ark. pozitif semptomlarının varlığının kötü performansta etkili olduğunu bildirmişlerdir (195). Böyle olmasının bir diğer nedeni de anlamlı sonuç bulunmayan çalışmalarda hasta profilinde hem şizofreni hem şizoafektif bireylerin olması (196, 198), pozitif sonuç veren çalışmalara da sadece şizofreni hastalarının kabul edilmesi düşünülebilir (138, 199). Sadece şizofreni hastalarını içeren bazı çalışmalarda ise gruplar arasında fark bulunmamıştır (197, 200). Her ne kadar IGT kompleks ve kesin olmayan koşullar altında risk almayla ilişkili karar verme mekanizmasını değerlendiren duyarlı bir test olarak görülse de bulunan total skorlar, karar vermeye özgü spesifik bilgi sağlamayabilir (201). Çoğu matematiksel modeller IGT yi içeren karar verme mekanizmalarını belirlemek için geliştirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen başka bir alan olan dikkat için de sürekli performans testi (CPT) katılımcılara uygulanmıştır. Sonucunda ise; şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere

kıyasla daha fazla yanlış yanıt verdikleri, yanıt verme sürelerinin daha uzun, komisyonun değil ama omisyonların daha fazla ve duyarlılıklarının daha az olduğu bulunmuştur.

CPT sürdürülebilir dikkati değerlendiren hedef uyaran ile yanıt inhibisyonu arasında bir çeşit dengenin varlığını ortaya koymaya çalışan kognisyon için de oldukça önemli bir araştırma deneyidir. Şizofreni hastaları ve onların birinci derece akrabaları için de önemli bir klinik duyarlılığı bulunmaktadır (202). Hızlı yanıt verme ile komisyon hatalarının fazla olması dürtüselliğin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (203). Yine, yanlış yanıt vermenin de dikkatte bazı sorunların olduğunu gösterdiği bilinmektedir (204). Uzun süreli dikkat gerektiren bu deneyde çalışmamızda komisyon hataları açısından gruplararası farklılık bulamamızın nedeni yorgunluk etkisi olabilir. Örneklemimizi oluşturan şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrollerin hali hazırda dürtüsellikleri arasında da ilişki olmayışı ve bundan kaynaklı olarak dürtüselliğin yüksek olmayışı komisyon hatalarının anlamlı farklılık göstermemesinde bir başka etken olabilir.

5.2. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Motivasyonun Elektrofizyolojik Açıdan İncelenmesi

Araştırmamızın ikinci hipotezi olarak şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde motivasyonel bozukluğun elektrofizyolojik ölçümlerdeki etkisi incelenmiştir. Bu doğrultuda EEG kaydı sırasında katılımcılara uygulanan MID Task deneyi kapsamında ceza koşulunda şizofreni hastalarının santral bölgesinden ölçülen ortalama P300 genliklerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük olduğu görülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ipucu temelli P300 potansiyelinin ödül beklentisi sırasında ventral striatumdaki aktivasyonla ilişkili olduğu (177) ve katılımcıların yaklaşma motivasyonunu yordadığı gösterilmiştir (205). Bu sebeple ödül mekanizmasında diğer beyin görüntüleme yöntemlerine kıyasla elektronörofizyolojik ölçüm yapılması oldukça pratik ve önemlidir.

Olaya ilişkin potansiyellerden biri olan P300 (206) olası ödülle ilgili elektrofizyolojik belirteçlerden birisi olarak kabul edilmektedir (152, 177, 207). Dikkati toplama (208) ve motivasyonel süreçlerle (209), ilişkili olan bu pozitif potansiyel, çeşitli araştırmalar tarafından çalışılmış ve amplitüdün göreve ilişkin dikkat (208), görevin karmaşıklığı (210) ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir. Şu ana dek yapılan araştırmalarda beyin aktivitesinin göstergelerinden biri olan P300'ün para ödülü beklentisi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (152, 177, 207). Bir çalışmada MID task para kazanç ve kayıp koşullarında katılımcılara uygulanmış ve ipucuna ilişkin P300'ün parasal kayıpları değil de parasal kazançları beklemede rol oynadığı bildirilmiştir (207) (Broyd et al., 2012). Bu konuda yapılan az sayıda araştırmalardan bir diğerinde ise, MID task sırasında sağlıklı kontrollerin kontrol ve ceza koşullarına değil ödül koşuluna artmış P300 yanıtları verdikleri görülmüştür (177). Başka bir çalışmadaysa, yine ödül ipuçlarının nötr ipuçlarına kıyasla daha yüksek P300 yanıtına neden olduğu bildirilmiştir (152). Bu bağlamda, ödül mekanizmasını inceleyen olaya ilişkin potansiyel (OİP) çalışmalarında P300'ün para ödülüne olan duyarlılığına dair kanıtlar artmıştır. Hatta, fMRI çalışmaları ile de korele olduğu, ventral striatumdaki BOLD sinyallerine dikkat çekilmiştir (177). Çalışmamızın bulgusu Vignapiano ve ark. (2016) çalışmasıyla da tutarlı bulunmuştur. Kazançtan ziyade kayıp beklentisinde P300 amplitudünde artış görülmüştür ki bu da ödüle karşı gösterilen ters duyarlılığa (kazançtan çok kayba aşırı duyarlılık) işaret etmektedir (211). Çalışmamızda da ceza koşulunda şizofreni hastalarının santral bölgesinden ölçülen ortalama P300 genliklerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük olduğu görülmüştür. Ayrıca, ceza koşuluna verilen P300 yanıtları ile BNSS avölüsyon arasında orta düzeyde pozitif yönlü ilişki olduğu görülmüştür. Bu da elde ettiğimiz bulguyu açıklar niteliktedir.

Ödül mekanizmasıyla ilişkili olan elektrofizyolojik belirteçlerden bir diğeri olan CNV(koşullu negatif vasyasyon) (151), ödül beklentisi aşamasındaki motor ve kognitif hazırlığa işaret etmektedir (212). Çalışmamızın önemli bir diğer bulgusu da şizofreni hastalarının teşvik edici uyaran verildiğinde açığa çıkardıkları ortalama CNV genliklerinin sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğunun görülmesidir. Aynı zamanda çalışmamızda Grup x Koşul x Uyaran Tipi etkileşim etkisi eğilimi gözlenmiştir. CNV amplitüdü ile ödül ve ceza beklentisi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarının sonuçlarının tutarsız olduğu söylenebilir. Bazı araştırmacılar, para kazanç ve kayıp beklentisine dair ipuçlarına bağlı CNV'lerde farklılık bulmazken (207), bazı araştırmacılar da ödül ve kontrol koşullarını içeren taskta sadece ödül koşulunda büyük CNV yanıtları gördüklerini bildirmişlerdir (152). Sadece bir çalışmada, teşvik edici ipuçlarının koşullar arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur (177). Bizim araştırmamızda da bu sonuçla tutarlı olarak şizofreni hastalarına kıyasla sağlıklı kontrollerin teşvik edici ipuçlarına verilen ortalama CNV genliklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Para kazandıran ya da kaybetmemeyi sağlayan bu ipuçlarına sağlıklı kontrollerin hastalardan yüksek şekilde motor ve kognitif hazırlık göstermesi yine beklenen bir bulgudur.

Tüm bunlara ek olarak, çalışmamızda ayrıca katılımcıların elektrofizyolojik ölçümleri ile anhedoni ve kognisyon arasındaki korelasyon da incelenmiştir. Tüm katılımcıların ortalama CNV genlikleri ile TEPS beklentisel anhedoni arasında pozitif yönlü ilişki olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarında ise bu ilişkinin varlığına dair eğilimin olduğu söylenebilir. CNV, bilindiği üzere sunulacak olan uyarana beklentisini ve o uyarana verilecek yanıtın hazırlığını gösteren bir dalga olduğundan motivasyon ve hazırlayıcı dikkat ile ilişkidir. Çalışmamızda da Schevernels ve ark. (2014) ödül beklentisi ile CNV arasında gördükleri ilişkiye benzer şekilde bizim araştırmamızda da TEPS ölçeğinin beklentisel keyif komponenti ile CNV'nin ilişkili olduğu görülmüştür (152). Yine şizofreni hastalarının ortalama P300 genlikleri ile sosyal anhedoni ölçeği arasında orta şiddette pozitif yönde ilişkili olduğu diğer bir bulgumuzdur. Bu bulgumuz Vignapiano ve ark. bulgusuyla ters yöndedir (211). Onlar sosyal anhedoni ne kadar çok olursa MID görevi esnasındaki P3 amplitüdünün o kadar düşük olacağını bildirmişlerdir. İlerleyen çalışmalarla bulgumuz desteklenmelidir.

Şizofreni hastalarının P300 ortalama genlikleri ile çalışma belleği arasında pozitif yönlü ilişki de bulunmuştur. P300, dikkat ve bellek ile ilişkilidir (147). Özellikle de sayı dizisi testi geri sayı menziline saptanan bu sonuç, P300'ün çalışma belleğinin işlemesi için gerekli olan görevleri gerçekleştirirken beyin aktivasyonlarından ileri geldiği düşünüldüğünde bulgumuz şaşırtıcı değildir (213).

Dürtüsellik/heyecan arama kişilik özellikleri farklı ödül işleme süreçleri ile ilişkilidir (214, 215). Bu yüzden çalışmamızda OİP ile ilişkisi de incelenmiştir. P300 ve sürekli performans testi komisyonunda; CNV ile de stroop interferans ve dikkat dürtüsellliği ile arasında da ilişki saptanmıştır. Dürtüsellik temeline dayanan bu testlerde de elektrofizyolojik korelasyon bulunması hastaların nöral yanıtlarının daha duyarlı olması ile açıklanabilir.

5.3. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Nörokognisyon ve Sosyal Kognisyonun İncelenmesi

Araştırmamızın bir diğer hipotezi ile uyumlu olarak şizofreni hasta grubunda belirgin sosyal ve nöro-bilişsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Nörokognitif bozukluk şizofreninin önemli karakteristik özelliklerinden biri olarak değerlendirilmektedir (216). Çalışmamızda

literatürle uyumlu olarak, çoğu kognitif beceride şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden kötü performans gösterdiği bulunmuştur (217).

Yine sosyal bilişsel beceriler; zihin kuramı ve ima olmak üzere şizofrenideki sosyal işlevselliği zaman zaman geleneksel kognitif testlerden daha iyi yordadığı düşünülmektedir (122). Çalışmamızın bu bulgusu literatürle uyumludur (218, 219). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde de zihin kuramı bozukluklarının şizofrenide büyük etki büyüklükleri ile kendini gösterdiği bildirilmiştir (216).

5.4. Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Kilo, Sigara Kullanımı ve Anhedoninin İncelenmesi

Çalışmamızda yine beklenen şekilde şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden daha kilolu olduğu ve BKİ'lerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Antipsikotiklere bağlı kilo alımı göz önüne alındığında elde edilen sonuçlar şaşırtıcı değildir. Üç faktörlü beslenme anketine göre ise gruplarında farklılık bildirilmemiştir. Bu da öz bildirim ölçeği olan beslenme anketine hastaların şeffaf bir şekilde yanıt vermemesi ile açıklanabilir. Yine hastaların bir günde içtikleri sigara sayısı sağlıklılardan yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur. Ve yine Fagerström sigara bağımlılık ölçeğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da ölçeğin öz bildirim ölçeği olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda bir diğer değerlendiren husus fiziksel ve sosyal anhedoni idi. Beklenen şekilde hastaların fiziksel ve sosyal anhedoni puanları sağlıklılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Anhedoni keyif veren duyguları deneyimleme kapasitesindeki bozulma olarak tariflenebilir ve uzun zamandır da şizofreninin temel semptomlarından biri olarak görülmektedir. Dowd ve ark. (2017) yaptığı çalışmayla da uyumlu olarak şizofreni hastaları anhedoni öz bildirim ölçeklerinden sağlıklılardan daha yüksek puan almışlardır.

TEPS ölçeğinde de Da Silva ve ark. çalışma sonuçlarıyla tutatlı olarak şizofreni ve sağlıklı grup arasında beklentisel ve tamamlayıcı keyif arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (67). Bunun bir nedeni şizofreni hastalarının, keyif veren olayı hayal etmede ya da hatırlamada sorunlar yaşamaları ve bu konuda her zaman çok da iyi olmaması olarak görülebilir. Bu bağlamda TEPS ölçeği sağlıklı popülasyonda kullanıldığında daha objektif sonuçlar verebilir (220).

Çalışmamızda araştırılan bir diğer önemli konu da hastaların 6 ay sonra kilo takiplerinin yapılması ve kilo alımının elektrofizyolojik ve motivasyonel bulgular ile ilişkinin incelenmesi idi. 2016 yılında yayımlanan bir fMRI çalışmasında, antipsikotik kullanmaya henüz başlamamış şizofreni hastalarında MID task çalışılmıştır. Uygulanan deneyin, hastaların antipsikotik kullanmaya başladıktan 6 ay sonraki kilo alımını yordadığı bulunmuştur (221). Bu alanda yapılan ilk çalışma olan bu araştırmaya ek olarak EEG ile incelediğimiz araştırmamızda kilo alımının gerçekleşmediği, elektrofizyolojik bulgularla ve motivasyonu değerlendiren deneyler ile de arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bunun birkaç nedeni olduğu söylenebilir. Çalışmamızın örneklem boyutunun yetersiz oluşu ve çalışmaya katılan şizofreni hastalarının kronik olduğu, bununla bağlantılı olarak da uzun yıllardır antipsikotik kullanmaları beklediğimiz sonuca ulaşamamamıza neden olmuş olabilir. Hâlihazırda ilaç kullanımına devam eden hastalar, çalışmanın yapıldığı tarihe kadar antipsikotiklere bağlı olan kilo alımında zaten plato yapmış olduklarından olası bir kilo alımı gözlenmemiş olabilir ve bu da sonucu etkilemiş olabilir. Bu konuda ilerleyen çalışmalarda ilk atak psikoz hastalarının araştırmaya dahil edilmesi ilk kez antipsikotik kullandıktan sonraki kilo alımını gözleyebilmek adına önem teşkil etmektedir. Ya da en azından, takip edilen örneklemde belirgin kilo artışı olan hastalarla çalışmak daha farklı sonuçlar verebilir. Bunların göz önüne alınıp yeni araştırmaların tasarlanması daha iyi olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anormal ödül işleme, çeşitli psikopatolojilerin belirgin bir özelliği olup şizofreni ile ilişkisi de bilinmektedir. Şizofreni hastalarının ödül beklentilerinin azaldığı ve ödüle anormal fizyolojik tepki verdiği çalışmalar tarafından bildirilmiştir. Özellikle, ödül beklentisinin azalması (örneğin, ödülleri beklemek ve / veya yaklaşmak için azalmış bir eğilim), şizofreninin çekirdek bir semptomu olarak ileri sürülmüş ve psikofizyolojik araştırmalarla desteklenmiştir. Bununla bağlantılı olarak anhedoni; zevk almada azalma olarak tarif edilmekle birlikte şizofreninin temel klinik özelliklerinden birisi olarak düşünülmektedir. Bu çalışmada, şizofrenide motivasyonel bozukluğun elektrofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemlerle incelenmesi ve kilo alımı ve sigara kullanımı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızın sonucunda şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında motivasyonel bozukluk gösterdikleri görülmüştür. Yapılan elektrofizyolojik incelemeler sonucunda da hastaların sağlıklılardan farklı yanıt verdikleri saptanmıştır. Yine, nöropsikolojik açıdan ve anhedoni özelinde değerlendirildiğinde de hastaların daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Kilo alımı ve sigara kullanımının elektrofizyolojik bulgularla ve motivasyonu değerlendiren deneyler sonuçlarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır.

Ancak, araştırmamız anhedoninin alt tiplerini elektrofizyolojik açıdan inceleyen ilk çalışma olması, anhedoninin alt tiplerini sıcak bilişsel ve sosyal bilişsel yetileri inceleyecek şekilde nörobilişsel karşılıklarını inceleyen ilk çalışma olması ve şizofrenide kilo alımının elektrofizyolojik ve bilişsel yordayıcılarını araştıran ilk çalışma olması bakımından özgün bir çalışma olmuştur. Şizofrenide kilo alımını yordayabilecek nörobilişsel ve nörobiyolojik belirteçlerin belirlenmesi, şizofrenide farklı motivasyonel bozukluk tiplerinin özgül nörobilişsel ve nörobiyolojik belirteçlerinin belirlenmesi ve şizofrenideki motivasyonel bozukluğun sosyal bilişsel ve nörobilişsel bozukluklara ne ölçüde katkı yaptığıının belirlenmesi gibi çalışma hedeflerine ulaşılmıştır.

Kilo alımının yordayıcılarının bulunabilmesi bakımından daha sonraki araştırmalarda ilk atak psikoz hastaları çalışmalara dahil edilebilirse antipsikotiklere bağlı kilo alımı daha iyi gözlemlenebilir. Deney sürelerinin kısaltılması ise bir başka olumlu ilerleme olacaktır. Katılımcılara her ne kadar para teşviki verilse de dikkatlerini ve motivasyonlarının sürdürebilmeleri açısından bu konunun da göz önüne alınması gerekmektedir. Antipsikotikler

ile ilişkili kilo alımının şizofreni hastalarında metabolik sendroma ve tip 2 diyabete yol açarak hastaların ömrünü yaklaşık olarak 20 yıl kısalttığı bilinmektedir. Aynı şekilde sigara kullanımlarının da önemli ölçüde fazla olduğu düşünüldüğünde ilerleyen zamanlarda şizofrenide ödül mekanizmasını inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı ed. Ankara HYB Basın. 2007; 1-12.
2. Erkoç Ş. Tarihçe. Şizofreni 1. Baskı ed. Okyanus yayınları, İstanbul, 1998; 6-21.
3. Ebert MH, Loosen TP, Nurcombe B, Leckman FJ. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. 1. Baskı ed. Ankara, Güneş Kitabevi. 2003.
4. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı ed. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım. 2008; 242-316.
5. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu CE, Herken H. Şizofreni kavramına tarihsel bir bakış. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. Ankara, BAYT Bilimsel Araştırmalar. 2007.
6. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 7. Baskı ed. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1997.
7. Işık E. Güncel Şizofreni. 1. Baskı ed. 2006.
8. Kaplan HI. Şizofreni. Klinik Psikiyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004.
9. Öztürk MO. Dünya sağlık örgütü. ICD-10 ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması. Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını. 1993.
10. Belene, E. Şizofrenide Anksiyete Belirtilerinin, Pozitif, Negatif Ve Depresif Belirtiler, İntihar Düşüncesi, İçgörü Ve Yaşam Kalitesi Açısından İncelenmesi, Sağlık Bakanlığı Prof. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. 2009.
11. Doğan O. Şizofreninin epidemiyolojisi. psikiyatrik epidemiyoloji. 2011, Sivas: ESFORM.
12. Yalınçetin, B. Şizofrenide Düşünce-Dil Bozukluğunun Belirtilerin İyileşmesi ve Psikososyal Düzelmeye İle İlişkisi, Sinirbilimler Anabilim Dalı. Dokuz Eylül Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi. 2014.
13. Saka MC. Şizofreni epidemiyolojisi. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar. 2007.
14. Kültür S, Mete L. Şizofreni. İçinde: Güleç C, Köroğlu E editörler. Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 321-355
15. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı ed., Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007.

16. McGrath J, Saha S, Welham C, El Saadi O ve ark. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2004; 2(13).
17. McGrath, J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology. *Acta Psychiatr*, 2005. 111(1): p. 4-11.
18. McGrath, J.J. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull*, 2006. 32(1): p. 195-197.
19. Stefan, M., Travis M, Murray R. *Atlas of Schizophrenia*. Taylor & Francis. 2002
20. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA ve ark. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001. 105(8): p. 794-800.
21. Berridge, KC, Reward learning: Reinforcement, incentives, and expectations. *Psychol Learn Motiv* 2000, Elsevier. p. 223-278.
22. Waldo MC, Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry* 2002. 47(3): p. 231-239.
23. Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar 2007; 28-53.
24. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1999. 45(5): p. 551-558.
25. Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet* 2003. 73(1): p. 17-33.
26. Işık E, Taner E. *Güncel Klinik Psikiyatri*, Ankara: Golden PrintMatbaası 2008
27. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F ve ark. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naïve and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998. 44(8): p. 787-790.
28. Shin JK, Malone DT, Crosby IT, Capuano B. Schizophrenia: a systematic review of the disease state, current therapeutics and their molecular mechanisms of action. *Curr Med Chem* 2011. 18(9): p. 1380-1404.
29. Stone JM, Imaging the glutamate system in humans: relevance to drug discovery for schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2009. 15(22): p. 2594-2602.

30. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N ve ark. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998. 44(11): p. 1081-1089.
31. Ceylan E. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. Cilt 4. İstanbul: İncekara kâğıt. Mat. San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti. 2009.
32. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997. 275(5306): p. 1593-1599.
33. Pavlov I. Conditioned reflexes Oxford: Oxford University Press. Google Scholar OpenURL Yorkville University, 1927.
34. Lutz K, Widmer M. What can the monetary incentive delay task tell us about the neural processing of reward and punishment. *Neuroscience and Neuroeconomics*, 2014. 3: p. 33-35.
35. Keitz M, Martin-Soelch C, Leenders LK, Reward processing in the brain: a prerequisite for movement preparation? *Neural Plast* 2003. 10(1-2): p. 121-128.
36. Graham S, Weiner B. Theories and principles of motivation. *Educ Psychol* 1996. 4: p. 63-84.
37. Bindra D, How adaptive behavior is produced: a perceptual-motivational alternative to response reinforcements. *Behav Brain Sci* 1978. 1(1): p. 41-52.
38. Bolles RC. Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychol Rev* 1972. 79(5): p. 394.
39. Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1997. 22(1): p. 59-83.
40. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998. 28(3): p. 309-369.
41. Wyvell CL, Berridge KC. Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward “wanting” without enhanced “liking” or response reinforcement. *J Neurosci* 2000. 20(21): p. 8122-8130.
42. Mahler SV, Berridge, KC. What and when to “want”? Amygdala-based focusing of incentive salience upon sugar and sex. *Psychopharmacology* 2012. 221(3): p. 407-426.
43. Pool E. Is comfort food really comforting? Mechanisms underlying stress-induced eating. *Food Res Int* 2015. 76: p. 207-215.
44. Berridge KC. Wanting and liking: Observations from the neuroscience and psychology laboratory. *Inquiry* 2009. 52(4): p. 378-398.

45. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2005. 32(2): p. 259-273.
46. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2008. 36(1): p. 143-150.
47. Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull* 2008. 34(5): p. 819-834.
48. Llerena K, Strauss GP, Cohen AS. Looking at the other side of the coin: a meta-analysis of self-reported emotional arousal in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012. 142(1-3): p. 65-70.
49. Gard DE, Kring MA, Gard GM, Horan PW ve ark. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007. 93(1-3): p. 253-260.
50. Myin-Germeys I, Delespaul PA, DeVries MW. Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 2000. 26(4): p. 847-854.
51. Oorschot M, Kwapil T, Delespaul P, Myin-Germeys I. Momentary assessment research in psychosis. *Psychol Assess* 2009. 21(4): p. 498.
52. Kring A, Earnst K, Germans M. Microexpressive facial activity and psychophysiological deficits in schizophrenia. Yayınlanmamış manuskript, University of California, Berkeley, 1999.
53. Kring AM, Kerr SL, Earnst KS, Schizophrenic patients show facial reactions to emotional facial expressions. *Psychophysiology* 1999. 36(2): p. 186-192.
54. Kring AM, Elis O. Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2013. 9: p. 409-433.
55. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012. 169(4): p. 364-373.
56. Ursu S, Kring AM, Gard MG, Minzenberg MJ ve ark. Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011. 168(3): p. 276-285.
57. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology* 2008. 199(3): p. 457-480.

58. Miller R. Schizophrenic psychology, associative learning and the role of forebrain dopamine. *Med Hypotheses* 1976. 2(5): p. 203-211.
59. Miller R. Major psychosis and dopamine: controversial features and some suggestions. *Psychol Med* 1984. 14(4): p. 779-789.
60. Miller R. Striatal dopamine in reward and attention: a system for understanding the symptomatology of acute schizophrenia and mania. *Int Rev Neurobiol* 1993, Elsevier. p. 161-278.
61. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal–striatal interactions. *Schizophr Bull* 2010. 36(5): p. 919-934.
62. Dowd EC, Barch MD. Pavlovian reward prediction and receipt in schizophrenia: relationship to anhedonia. *PloS one* 2012. 7(5): p. e35622.
63. Kring AM, Caponigro JM. Emotion in schizophrenia: where feeling meets thinking. *Curr Dir Psychol Sci* 2010. 19(4): p. 255-259.
64. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA, Kasanova Z ve ark. Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011. 69(5): p. 424-431.
65. Da Silva S, Saperia S, Siddiqui I, Fervaha G ve ark. Investigating consummatory and anticipatory pleasure across motivation deficits in schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 2017. 254: p. 112-117.
66. Heerey EA, Gold JM. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *J Abnorm Psychol* 2007. 116(2): p. 268.
67. Painter JM, Kring AM. Toward an understanding of anticipatory pleasure deficits in schizophrenia: Memory, prospection, and emotion experience. *J Abnorm Psychol* 2016. 125(3): p. 442.
68. Berridge KC. Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav* 2004. 81(2): p. 179-209.
69. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia *Schizophrenia* 2017, Routledge. p. 21-46.
70. Kraepelin E, Barclay RM, Robertson GM. Dementia praecox and paraphrenia 1919.
71. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias 1950.
72. Kirkpatrick B, Fenton SW, Carpenter TW, Marder RS. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006. 32(2): p. 214-219.

73. Meehl PE. Primary and secondary hypohedonia. *J Abnorm Psychol* 2001. 110(1): p. 188.
74. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr Bull* 2008. 36(4): p. 788-799.
75. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, Fischer BA ve ark. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013. 47(6): p. 783-790.
76. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V, Lardinois M. Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia—no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophr Bull* 2011. 39(1): p. 217-225.
77. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006. 67(2): p. 247-257.
78. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP ve ark. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004 29(2): p. 107.
79. Salloum IM, Thase ME. Thase, Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000. 2(3p2): p. 269-280.
80. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF ve ark. The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000. 32(sup1): p. 1-112.
81. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003. 111(10): p. 1444-1451.
82. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2005. 132(1): p. 29-37.

83. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol* 2007. 64(11): p. 1575-1579.
84. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008. 322(5900): p. 449-452.
85. Alloy LB, Bender RE, Wagner CA, Whitehouse WG ve ark. Bipolar spectrum–substance use co-occurrence: Behavioral approach system (BAS) sensitivity and impulsiveness as shared personality vulnerabilities. *J Pers Soc Psychol* 2009. 97(3): p. 549.
86. Kambouropoulos N, Staiger PK. Reactivity to alcohol-related cues: relationship among cue type, motivational processes, and personality. *Psychol Addict Behav* 2004. 18(3): p. 275.
87. Franken IH, Muris P. BIS/BAS personality characteristics and college students' substance use. *Pers Individ Dif* 2006. 40(7): p. 1497-1503.
88. Johnson SL, Turner RT, Iwata N. BIS/BAS levels and psychiatric disorder: An epidemiological study. *J Psychopathol Behav Assess* 2003. 25(1): p. 25-36.
89. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001. 50(2): p. 71-83.
90. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013. 170(3): p. 324-333.
91. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J ve ark. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS one* 2014. 9(4): p. e94112.
92. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT ve ark. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PloS One* 2011. 6(5): p. e19590.
93. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012. 25(2): p. 83-88.
94. Ratliff CJ, Palmese BL, Reutenauer LE, Srihari HV. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages

- than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics* 2013. 54(1): p. 67-73.
95. Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004. 286(1): p. R31-R37.
 96. Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci* 1988. 42(18): p. 1705-1712.
 97. Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999. 89(3): p. 637-641.
 98. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004. 47: p. 24-32.
 99. Rada P, Avena N, Hoebel B. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 2005. 134(3): p. 737-744.
 100. Steketee JD. Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex: potential role in sensitization to psychostimulants. *Brain Res Rev* 2003. 41(2-3): p. 203-228.
 101. Bello NT, Lucas LR, Hajnal A. Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *Neuroreport* 2002. 13(12): p. 1575.
 102. Hajnal A, Norgren R. Repeated access to sucrose augments dopamine turnover in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002. 13(17): p. 2213-2216.
 103. Tuomisto T, Hetherington MM, Morris MF, Tuomisto MT ve ark. Psychological and physiological characteristics of sweet food “addiction” *Int J Eat Disord* 1999. 25(2): p. 169-175.
 104. Westbrook A, Braver TS. Cognitive effort: A neuroeconomic approach. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2015. 15(2): p. 395-415.
 105. Shamloo F, Helie S. Changes in default mode network as automaticity develops in a categorization task. *Behav Brain Res* 2016. 313: p. 324-333.
 106. Ashby FG, Ell SW, Valentin VV, Casale MB. FROST: a distributed neurocomputational model of working memory maintenance. *J Cog Neurosci* 2005. 17(11): p. 1728-1743.

107. Kaping D, Vinck M, Hutchison MR, Everling S ve ark. Specific contributions of ventromedial, anterior cingulate, and lateral prefrontal cortex for attentional selection and stimulus valuation. *PLoS Biol* 2011. 9(12): p. e1001224.
108. Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001. 1(2): p. 137-160.
109. Knudsen EI. Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 2007. 30: p. 57-78.
110. Baluch F, Itti L. Mechanisms of top-down attention. *Trends Neurosci* 2011. 34(4): p. 210-224.
111. Moustafa AA, Maida AS. Using TD learning to simulate working memory performance in a model of the prefrontal cortex and basal ganglia. *Cogn Syst Research* 2007. 8(4): p. 262-281.
112. Schroll H, Vitay J, Hamker FH. Working memory and response selection: a computational account of interactions among cortico-basalganglio-thalamic loops. *Neural Netw* 2012. 26: p. 59-74.
113. Collins AG, Frank MJ. How much of reinforcement learning is working memory, not reinforcement learning? A behavioral, computational, and neurogenetic analysis. *Eur J Neurosci* 2012. 35(7): p. 1024-1035.
114. Anderson JR, Schooler LJ. The adaptive nature of memory. *Psychol Sci* 2000.
115. Davachi L, Dobbins IG. Declarative memory. *Curr Dir Psychol Sci* 2008. 17(2): p. 112-118.
116. Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 2008. 9(7): p. 545.
117. Baluch F, Itti L. Mechanisms of top-down attention. *Trends Neurosci* 2011. 34(4): p. 210-24.
118. Ventura J, Helleman SG, Thames DA, Koellner V ve ark. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009. 113(2-3): p. 189-199.
119. Bellack AS, Morrison LR, Wixted TJ, Mueser TK. An analysis of social competence in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990. 156(6): p. 809-818.

120. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006. 32(suppl_1): p. S44-S63.
121. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL ve ark. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011. 35(3): p. 573-588.
122. Green MF, Penn LD, Bentall R, Carpenter TW ve ark. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008. 34(6): p. 1211-1220.
123. Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B ve ark. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull* 2013. 40(4): p. 813-823.
124. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL ve ark. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2012. 39(5): p. 979-992.
125. Fervaha G, Zakzanis KK, Foussias G, Guerrero A. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2014. 71(9): p. 1058-1065.
126. Strauss GP, Morra LF, Sullivan SK, Gold JM. The role of low cognitive effort and negative symptoms in neuropsychological impairment in schizophrenia. *Neuropsychology* 2015. 29(2): p. 282.
127. Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000. 6(6): p. 649-658.
128. Lysaker P, Gumley A, Luedtke B, Buck KD ve ark. Social cognition and metacognition in schizophrenia: evidence of their independence and linkage with outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2013. 127(3): p. 239-247.
129. Gard DE, Fisher M, Garrett, Genevsky A ve ark. Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009. 115(1): p. 74-81.
130. Mehta UM, Thirthalli J, Bhagyavathi HD, Kumar K. Similar and contrasting dimensions of social cognition in schizophrenia and healthy subjects. *Schizophr Res* 2014. 157(1-3): p. 70-77.
131. Penn D, Combs D. Modification of affect perception deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000. 46(2-3): p. 217-229.

132. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology* 2012. 37(1): p. 117.
133. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R ve ark. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am Psychiatry* 2010.
134. Grimm O, Heinz A, Walter H, Kirsch P ve ark. Striatal response to reward anticipation: evidence for a systems-level intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2014. 71(5): p. 531-539.
135. Brown JK, Waltz JA, Strauss GP, McMahon RP ve ark. Hypothetical decision making in schizophrenia: the role of expected value computation and “irrational” biases. *Psychiatry Res* 2013. 209(2): p. 142-149.
136. Heerey EA, Bell-Warren KR, Gold JM. Decision-making impairments in the context of intact reward sensitivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008. 64(1): p. 62-69.
137. Waltz JA, Gold JM. Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res* 2007. 93(1-3): p. 296-303.
138. Kester HM, Sevy S, Yechiam E, Burdick KE ve ark. Decision-making impairments in adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006. 85(1-3): p. 113-123.
139. Yip SW, Sacco KA, George TP, Potenza MN. Risk/reward decision-making in schizophrenia: a preliminary examination of the influence of tobacco smoking and relationship to Wisconsin Card Sorting Task performance. *Schizophr Res* 2009. 110(1-3): p. 156-164.
140. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI ve ark. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000. 57(8): p. 761-768.
141. Baaré WF, Hulshoff HE, Hijman R, Mali WP ve ark. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry* 1999. 45(12): p. 1597-1605.
142. Schlosser DA, Fisher M, Gard D, Fulford D ve ark. Motivational deficits in individuals at-risk for psychosis and across the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 2014. 158(1-3): p. 52-57.

143. Simon JJ, Biller A, Walther S, Roesch ED ve ark. Neural correlates of reward processing in schizophrenia—relationship to apathy and depression. *Schizophr Res* 2010. 118(1-3): p. 154-161.
144. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001. 21(16): p. art. no.-RC159.
145. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T ve ark. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006. 29(2): p. 409-416.
146. Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T ve ark. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology* 2008. 196(4): p. 673-684.
147. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A ve ark. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 2007. 33(1): p. 69-94.
148. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000. 38(1): p. 3-19.
149. Bramon E, Rabe S, Sham P, Murray RM ve ark. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004. 70(2-3): p. 315-329.
150. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull* 2008. 36(2): p. 359-369.
151. Walter WG, Cooper R, Alridge VJ, McCallum WC ve ark. Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964. 230: p. 380-384.
152. Schevernels H, Krebs MR, Santes P, Woldorff M ve ark. Task preparation processes related to reward prediction precede those related to task-difficulty expectation. *Neuroimage* 2014. 84: p. 639-647.
153. Wynn JK, Horan WP, Kring AM, Simons RF ve ark. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2010. 77(2): p. 141-149.
154. Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987. 13(2): p. 261.

155. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 1999. 14(44): p. 23-32.
156. Kirkpatrick B, Strauss G, Nguyen L, Fischer B ve ark. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2010. 37(2): p. 300-305.
157. Polat Nazlı I, Ergül C, Aydemir Ö, Chandhoke S ve ark. Validation of Turkish version of brief negative symptom scale. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016. 20(4): p. 265-271.
158. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993. 163(S22): p. 39-44.
159. Aydemir Ö, Danacı A, Deveci A. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Noro Psikiyatr Ars* 2000. 37(1): p. 82-6.
160. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991. 86(9): p. 1119-1127.
161. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG ve ark. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tuberk Toraks* 2004. 52(2): p. 115-21.
162. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976. 85(4): p. 374.
163. Baskak B, Saka M, Gönüllü İ, Artar M ve ark. Gözden Geçirilmiş Fiziksel Anhedoni Ölçeğinin Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Noro Psikiyatr Ars* 2009. 46.
164. Mishlove M, Chapman LJ. Social anhedonia in the prediction of psychosis proneness. *J Abnorm Psychol* 1985. 94(3): p. 384.
165. Cihan B, Saka M, Gönüllü İ, Artar M ve ark. Sosyal Anhedoni'nin Pozitif ve Negatif Şizotipi Boyutlarındaki Yerinin Klinik Olmayan Örneklemde İncelenmesi. *Noro Psikiyatr Ars* 2015.
166. Barratt ES. Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Percept Motor Skills* 1959. 9(3): p. 191-198.
167. Güleç H, Tamam L, Yazıcı M, Turhan M ve ark. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2008. 18(4).

168. Karlsson J, Persson LO, Sjöström L, Sullivan M. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000. 24(12): p. 1715.
169. Kırac D, Kaspar E, Avcılar T, Çakır Ö ve ark. Obeziteyle ilişkili beslenme alışkanlıklarının araştırılmasında yeni bir yöntem “Üç faktörlü beslenme anketi”. *Journal of Marmara University* 2015.
170. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y ve ark. 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* 2001. 42(2): p. 241-251.
171. Yıldırım EA; Kaşar M, Güdük M, Ateş E ve ark. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlilik Çalışması. *Turk Psikiyatri Derg* 2011. 22(3).
172. Karakaş S. BİLNOT Bataryası Nöropsikolojik Testler için Arastırma ve Gelistirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset, 2004.
173. Spreen O, Strauss E. A compendium of neurological tests: administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press. 1998
174. Mueller ST, Piper BJ. The psychology experiment building language (PEBL) and PEBL test battery. *J Neurosci Methods* 2014. 222: p. 250-259.
175. Bechara A, Damasio A, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994. 50(1-3): p. 7-15.
176. Odum AL, Rainaud CP. Discounting of delayed hypothetical money, alcohol, and food. *Behav Processes* 2003. 64(3): p. 305-313.
177. Pfabigan DM, Seidel EM, Sladky R, Hahn A ve ark. P300 amplitude variation is related to ventral striatum BOLD response during gain and loss anticipation: an EEG and fMRI experiment. *NeuroImage* 2014. 96: p. 12-21.
178. Heerey EA, Matveeva TM, Gold JM. Imagining the future: degraded representations of future rewards and events in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2011. 120(2): p. 483.
179. Simon JJ, Skunde M, Hamze M, Brockmeyer T ve ark. Impaired cross-talk between mesolimbic food reward processing and metabolic signaling predicts body mass index. *Front Behav Neurosci* 2014. 8: p. 359.

180. MacKillop J, Tidey JW. Cigarette demand and delayed reward discounting in nicotine-dependent individuals with schizophrenia and controls: an initial study. *Psychopharmacology* 2011. 216(1): p. 91-99.
181. Garza KB, Ding M, Owensby JK, Zizza CA. Impulsivity and fast-food consumption: a cross-sectional study among working adults. *J Acad Nutr Diet* 2016. 116(1): p. 61-68.
182. Dassen FC, Houben K, Jansen A. Time orientation and eating behavior: Unhealthy eaters consider immediate consequences, while healthy eaters focus on future health. *Appetite* 2015. 91: p. 13-19.
183. Amlung M, Petker T, Jackson J, Balodis I ve ark. Steep discounting of delayed monetary and food rewards in obesity: a meta-analysis. *Psychol Med* 2016. 46(11): p. 2423-2434.
184. Weygandt M, Mai K, Dommes E, Ritter K ve ark. Impulse control in the dorsolateral prefrontal cortex counteracts post-diet weight regain in obesity. *Neuroimage* 2015. 109: p. 318-327.
185. Badcock JC, Michie PT, Johson L, Combrinck J. Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychol Med* 2002. 32(2): p. 287-297.
186. Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG ve ark. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability—an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998. 31(1): p. 19-26.
187. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007. 64(5): p. 532-542.
188. Luck SJ, Kappenman E. Impaired response selection in schizophrenia: evidence from the P3 wave and the lateralized readiness potential. *Psychophysiology* 2009. 46(4): p. 776-786.
189. Jansen A, Schyns G, Bongers P, Akker K. From lab to clinic: extinction of cued cravings to reduce overeating. *Physiol Behav* 2016. 162: p. 174-180.
190. Stice E, Lawrence NS, Kemps E, Veling H. Training motor responses to food: A novel treatment for obesity targeting implicit processes. *Clin Psychol Rev* 2016. 49: p. 16-27.
191. Trommer BL, Hoepfner JA, Lorber R, Armstrong KJ. The Go—No-Go paradigm in attention deficit disorder. *Ann Neurol* 1988. 24(5): p. 610-614.
192. Moeller FG, Barratt ES; Dougherty Dm, Schmitz JM. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001. 158(11): p. 1783-1793.

193. Rentrop M, Backenstrass M, Jaentsch B, Kaiser S. Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology* 2008. 41(1): p. 50-57.
194. Kim MS, Kang BN, Lim JY. Decision-making deficits in patients with chronic schizophrenia: Iowa Gambling Task and Prospect Valence Learning model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016. 12: p. 1019.
195. Struglia F, Stratta P, Gianfelice D, Pacifico R ve ark. Decision-making impairment in schizophrenia: relationships with positive symptomatology. *Neurosci Lett* 2011. 502(2): p. 80-83.
196. Ritter LM, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004. 68(1): p. 65-73.
197. Evans CE, Bowman CH, Turnbull OH. Subjective awareness on the Iowa Gambling Task: The key role of emotional experience in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005. 27(6): p. 656-664.
198. Rodríguez-Sánchez JM, Crespo B, Perez R, Gonzalez C ve ark. Prefrontal cognitive functions in stabilized first-episode patients with schizophrenia spectrum disorders: a dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning. *Schizophr Res* 2005. 77(2-3): p. 279-288.
199. Beninger RJ, Wasserman J, Zanibbi K, Charbonneau D ve ark. Typical and atypical antipsychotic medications differentially affect two nondeclarative memory tasks in schizophrenic patients: a double dissociation. *Schizophr Res* 2003. 61(2-3): p. 281-292.
200. Turnbull OH, Evans CEY, Kemish K, Park S. A novel set-shifting modification of the iowa gambling task: Flexible emotion-based learning in schizophrenia. *Neuropsychology* 2006. 20(3): p. 290.
201. Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove MW ve ark. Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007. 45(6): p. 1305-1317.
202. Chen WJ, Liu SK, Chang Cj, Lien YJ ve ark. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998. 155(9): p. 1214-1220.

203. Wu YH, Gau SS, Lo YC, Tseng WY. White matter tract integrity of frontostriatal circuit in attention deficit hyperactivity disorder: association with attention performance and symptoms. *Hum Brain Mapp* 2014. 35(1): p. 199-212.
204. Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT ve ar. Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia* 1997. 35(6): p. 747-758.
205. Zhang Y, Li Q, Wang Z, Liu X ve ark. Temporal dynamics of reward anticipation in the human brain. *Biol Psychol* 2017. 128: p. 89-97.
206. Johnson R. A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 1986.
207. Broyd SJ, Richards HJ, Helps SK, Chronaki G ve ark. An electrophysiological monetary incentive delay (e-MID) task: a way to decompose the different components of neural response to positive and negative monetary reinforcement. *J Neurosci Methods* 2012. 209(1): p. 40-49.
208. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 1995. 41(2): p. 103-146.
209. Groom MJ, Scerif G, Liddle PF, Batty MJ ve ark. Effects of motivation and medication on electrophysiological markers of response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010. 67(7): p. 624-631.
210. Coles MG, Gratton G, Bashore TR, Eriksen CW ve ark. A psychophysiological investigation of the continuous flow model of human information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1985. 11(5): p. 529.
211. Vignapiano A, Mucci A, Ford J, Montefusco V ve ark. Reward anticipation and trait anhedonia: an electrophysiological investigation in subjects with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2016. 127(4): p. 2149-2160.
212. Boecker R, Holz N, Buchmann A, Blomeyer D ve ark. Impact of early life adversity on reward processing in young adults: EEG-fMRI results from a prospective study over 25 years. *PLoS One* 2014. 9(8): p. e104185.
213. Donchin E, Karis D, Bashore T, Coles M ve ark. Cognitive psychophysiology: systems, processes, and applications. *Psychophysiology: Systems, processes, and applications*, 1986: p. 309-330.

214. Leicht G, Troschütz S, Andreou C, Karamatskos E ve ark. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. *PLoS One* 2013. 8(12): p. e83414.
215. Novak BK, Novak KD, Lynam DR, Foti D. Individual differences in the time course of reward processing: stage-specific links with depression and impulsivity. *Biol Psychol* 2016. 119: p. 79-90.
216. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009. 109(1-3): p. 1-9.
217. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 2015. 45(1): p. 1-9.
218. 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. *Schizophr Res* 2013. 144(1-3): p. 31-36.
219. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM ve ark. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2009. 36(5): p. 1009-1019.
220. Rømer Thomsen K. Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward. *Front Psychol* 2015. 6: p. 1409.
221. Nielsen OM, Rostrup E, Wulff S, Glenthøj B ve ark. Striatal Reward Activity and Antipsychotic-Associated Weight Change in Patients With Schizophrenia Undergoing Initial Treatment. *JAMA Psychiatry* 73(2): 1-8.

8. EKLER

Ek – 1: Veri Kayıt Formu

VERİ KAYIT FORMU

AD SOYAD:

DOSYA NO:

CİNSİYET: 1. Erkek () 2. Kadın ()

TARİH:

YAŞ:

ADRES:

TELEFON:

BOY/KİLO:

Göbek çevresi:

Beden kütle indeksi (BKİ):

Son 1 yılda alınan kilo:

6 ay izlemi

BOY/KİLO:

Göbek çevresi:

Beden kütle indeksi (BKİ):

Son 1 yılda ve şimdi takipte kullanılan antipsikotik adı:

Son 1 yılda ve şimdi takipte kullanılan antipsikotiğin dozu:

Son 1 yılda ve şimdi takipte kullanılan antipsikotiğin klorpromizine eş değer dozu:

EL DOMİNANSI: 1. sağ () 2 sol () 3. mikst ()

MEDENİ DURUM:1- Evli () 2- Bekar () 3- Boşanmış () 4. Dul ()

MESLEK:

İŞ: Son 36 ay içinde çalıştığı ay () 2. çalışmıyor () 3. aktif olarak iş arıyor () 4. Ev hanımı ()

ÖĞRENİM DURUMU: 1- Okur yazar değil () 2- İlköğretim () 3- Lise () 4- Yüksekokul()

Toplam eğitim yılı: () yıl

Annenin Öğrenim Durumu: 1- Okur yazar değil () 2- İlköğretim () 3- Lise () 4- Yüksekokul ()

Babanın Öğrenim Durumu: 1- Okur yazar değil () 2- İlköğretim () 3- Lise () 4- Yüksekokul ()

ALİŞKANLIKLAR: Sigara:.....paket / gün / yıl

Alkol: 1. Abuse () 2. bağımlılık () 3. yok ()

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

Diğer: ()

AİLESEL ÖZELLİK:

1° akrabalarda şizofreni : 1.var () 2. yok()

1° akrabalarda diğer psikiotik bozukluklar: 1. var () 2. yok()



Ek – 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Şizofreni, dünya nüfusunun %1'ini etkileyen, kişilerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen psikiyatrik hastalıklardandır. Anhedoni (isteksizlik) ve kilo alımı gibi olumsuz birtakım etkilerini daha iyi anlayabilmek adına şizofrenide motivasyon çalışmaları yapılmaktadır. Ödül mekanizmasının nasıl işlediğini görebilmek için de bu çalışmada birtakım bilgisayar programları kullanılacak ve beyindeki değişiklikler EEG ile kayıt altına alınacaktır. Çalışmamızda şizofreni hastalarında ödül işleme, nörobilişsel işlevler ve sosyal biliş gibi alanlar elektrofizyolojik açıdan incelenecektir.

Çalışmaya 80 hasta 40 sağlıklı olmak üzere 120 kişi katılacaktır. Katılımcılara sosyodemografik bilgi formu verilecek; nörobilişsel test bataryası, sosyal biliş ölçen testler ile klinik değerlendirmeler adına ölçekler uygulanacaktır. Ayrıca bilgisayar ortamında motivasyon ve ödül mekanizmasını anlamaya yönelik görevler verilecektir. Tüm uygulama süresi yaklaşık 3 saat olacaktır. Bilgisayar ile kâğıt ve kalemin kullanılacağı tüm bu testler sırayla uygulanacak; katılımcı istediği takdirde 15'er dakikalık molalar verilecek ve uygulayıcı ile karşılıklı ve sözel olarak gerçekleşecektir. Katılımcılar ayrıca EEG çalışmasına da alınacak ve bu da yaklaşık olarak 30 dakika sürecektir.

Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak; veriler ve size ait bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. 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 çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

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

Katılımcının beyanı

Psikolog Özge Akgül tarafından “**Şizofrenide Motivasyonel Bozukluğun Elektrofizyolojik ve Nöropsikolojik Yöntemlerle İncelenmesi: Kilo Alımı ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi**” adlı bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım **05543918211** telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim ve araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmaya kendi gönüllü olurumla katılmayı kabul ediyorum.

Bu çalışma kapsamında hakkımda toplanan klinik, elektrofizyolojik ve nörobilişsel test verilerinin:

- o “**Şizofrenide Motivasyonel Bozukluğun Elektrofizyolojik ve Nöropsikolojik Yöntemlerle İncelenmesi: Kilo Alımı ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi**” başlıklı çalışma kapsamında kullanılmasına izin veriyorum.
- o İleride bu konuda yapılması planlanan tüm diğer araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Katılımcı Adı Soyadı / Tel / İmza:

Veli Adı Soyadı / Tel / İmza:

Tanıklık Eden Kişinin Adı Soyadı / Tel / İmza:

Uygulayıcı Adı Soyadı / İmza:

Ek – 3: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphencilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İççekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

Ek – 4: Kısa Negatif Semptom Ölçeği

KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ: PUAN ÇİZELGESİ

	← NORMAL	BOZULMUŞ →
I. ANHEDONİ		
1. ETKİNLİKLER SİRASINDA 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

Ek – 5: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok

1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var

3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok

1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor

2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor

3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok

1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında

3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

0. Yok
1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

0. Yok
1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır
2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

6) Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

0. Yok: Depresyon yok
1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7) Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

0. Yok: Erken uyanma yok

1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Özkıym: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

0. Yok
1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıym düşünceleri
2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıym tasarısı ama girişimde bulunmamıştır
3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıym girişi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok
1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sikkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

Ek – 6: Erişkin Gözler Testi

Yönerge: Her bir çift göz için, resimdeki kişinin düşündüğü veya hissettiğini en iyi tarif eden kelimeyi seçin ve yuvarlak içine alın. Birden fazla kelimenin uygun olduğunu hissedebilirsiniz ancak lütfen sadece en uygun olduğunu düşündüğünüz tek bir kelimeyi seçin. Seçiminizi yapmadan önce 4 kelimeyi de okuduğunuzdan emin olun. Testi olabildiğince çabuk yapmaya çalışın fakat zaman tutulmayacaktır. Bir kelimenin anlamını tam olarak bilmiyorsanız kelime açıklama broşüründe arayabilirsiniz.

Kayıt sayfası

Doğum tarihi.....

Tarih.....

Eğitim durumu / mesleği.....

T kıskanç	paniklemiş	kibirli	nefret dolu
1 neşeli	teselli eden	rahatsız	sıkılmış
2 korkmuş	üzüntülü	kibirli	kızgın
3 şakacı	telaşlı	arzulu	ikna olmuş
4 şakacı	ısrarcı	keyifli	gevşemiş
5 rahatsız	iğneleyici	endişeli	arkadaş canlısı
6 donakalmış	hayal kuran	sabırsız	diken üstünde
7 özür dileyen	arkadaş canlısı	tedirgin	şevksiz
8 kötümser	rahatlamış	utangaç	heyecanlı
9 kızgın	düşmanca	dehşete düşmüş	zihni meşgul
10 temkinli	ısrarcı	sıkılmış	donakalmış
11 korkmuş	keyifli	pişman	işveli
12 aldırılmaz	mahcup	şüpheli	şevksiz
13 kararlı	bekleyen	tehditkar	utangaç
14 rahatsız	hayal kırıklığına uğramış	keyifsiz	suçlayıcı

15 mütefekkir	telaşlı	cesaret veren	keyifli
16 rahatsız	düşünceli	cesaret veren	cana yakın
17 şüphelenmiş	şefkatli	neşeli	donakalmış
18 kararlı	keyifli	donakalmış	sıkılmış
19 baskın	arkadaş canlısı	suçlu	dehşete düşmüş
20 zihni meşgul	minnettar	ısrarcı	yalvaran
21 memnun	özür dileyen	küstah	ilgili
22 tereddütlü	rahatsız	heyecanlı	düşmanca
23 diken üstünde	utangaç	düşmanca	gergin
24 şakacı	temkinli	kibirli	güven verici
25 merak eden	şakacı	şefkatli	memnun
26 sabırsız	donakalmış	rahatsız	dalgın
27 minnettar	işveli	düşmanca	hayal kırıklığına uğramış
28 utanmış	kendinden emin	şakacı	şevksiz
29 ciddi	utanmış	şaşırmış	diken üstünde
30 mahcup	suçlu	hayal kuran	kaygılı
31 donakalmış	hayrete düşmüş	güvenilmez	korkmuş
32 utanmış	sinirli	kuşkucu	kararsız

Ek – 7: İma Testi

1-Leyla tam evden ayrılmak üzereyken babasının evin önüne arabasını park ettiğini görür. Babası kapıdan içeri girdiğinde, Leyla babasına:

“Mutlaka alışveriş yapmaya gitmem gerekiyor, ancak süpermarket uzak ve yağmur çok şiddetli yağıyor.” der.

A-Soru: Leyla bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Leyla: “Arabayla sadece 5 dakika sürer” diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Leyla babasının ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

2-Ali televizyon izlemekteyken, eşi Jale gelip Ali’nin yanına oturur. Sonrasında, Jale Ali’ye:

“Futbol mu izliyorsun? İzlenebilecek başka birşey yok mu televizyonda?” der.

A-Soru: Jale, bu soruyla gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Jale: “Sanırım diğer kanalda güzel bir dizi var” diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Jale, Ali’nin ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

3-Seda, komşusu Cemile ile oturmuş, birlikte sabah kahvesi içmektedir. Seda’nın yakında gideceği yurtdışı seyahati hakkında konuşurlarken, Seda Cemile’ye:

“Seyahatten geri döndüğümde bütün çiçeklerimin susuzluktan kurumuş olmasından korkuyorum.” der.

A-Soru: Seda bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Seda: “Evin bende yedek bir anahtarı var” diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Seda Cemile’nin ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

4-Beşiktaş’ta oturan Celal ve babası, Beşiktaş futbol takımını tutmaktadırlar. Son zamanlarda takımlarının ne kadar iyi oynamakta olduğunu konuşurlarken, Celal babasına: “Biliyorsun, Beşiktaş sahamızda ligin en önemli maçına çıkacak. Bu maçın çok heyecanlı olacağını düşünüyorum.” der.

A-Soru: Celal bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Celal: ``Hayatımda henüz hiç maça gitmedim ben " diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Celal babasının ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

5-Mehmet ve kardeşi Serkan sabah işe gitmek için hazırlanmaktadırlar. Mehmet banyoya gittiğinde, Serkan'ın duşa girmek üzere olduğunu fark eder ve Serkan'a:

``Bugün işe erken gitmem gerekiyor ve geç kalkmak üzereyim." der.

A-Soru: Mehmet bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Mehmet: ``Benim banyoda işim uzun sürmez" diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Mehmet Serkan'ın ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

6-Hakan and Kemal aynı işyerinde beraber çalışmaktadırlar. Birgün Hakan Kemal'e:

``Bugün öğlen uzun bir araya ihtiyacım var, çünkü bankaya gitmem gerekiyor. Bugün öğle yemeği için dışarı çıkacak mısın?"der.

A-Soru: Hakan bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Hakan Kemal'e: ``Sence patron sadece birimizin burada olmasını mesele eder mi?" diyerek sözlerine devam eder.

B-Soru: Hakan Kemal'in ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

7-Haftaiçi bir akşam vakti, Kerem arkadaşı Duygu'nun evine uğrar. Kerem Duygu'yu dışarı yemek yemeye gitmeye ikna etmeye çalışır. Ancak, Duygu Kerem'e:

``Bu gece gerçekten çok meşgulüm, yetiştirmem gereken bir rapor üzerinde çalışacağım. Aslında, sohbet etmeye bile vaktim yok ". der.

A-Soru: Duygu bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Duygu: ``Şimdi çalışmama devam etmem gerekiyor, yemeğe gitmek için arayabileceğin bir başkası var mı?" diye sözlerine devam eder.

B-Soru: Duygu Kerem'in ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

8-Esra ve Şebnem beraber oynarlarken, Esra, Şebnem'in annesine ait bir heykeli kazayla kırar. Esra Şebnem'e:

``Eğer annen heykelini kırdığımı öğrenirse, bir daha buraya gelmeme izin vermez". der.

A-Soru: Esra bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Esra Şebnem'e: ``Annen sana ceza vermez" diyerek sözlerine devam eder.

B-Soru: Esra Şebnem'in ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

9-Özgür ve kız arkadaşı Bahar yeni evlerinde akşam yemeği vermeye hazırlanmaktadırlar. Davetli listesinin üzerinden geçerken, Bahar:

``Aaa! Listede eski kız arkadaşını davet etmiş gibi görünüyorsun. Bu doğru mu?" der.

A-Soru: Bahar bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Bahar Özgür'e: ``Biliyorsun, onunla pek anlaşıyorum" diyerek sözlerine devam eder.

B-Soru: Bahar Özgür'ün ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

10-Sedat arkadaşı Ali ile dışarı çıkmıştır. Ali, Sedat ve kendisine tekrar kahve söylemek ister. Sedat Ali'ye: ``Yarın benim için uzun ve zorlu bir gün olacak, bu gece iyi uyumam lazım" der.

A-Soru: Sedat bu ifadeyle gerçekte ne demek istiyor? Doğru (2)

İpucu: Sedat Ali'ye: ``Çok fazla çay ve kahve içtik zaten bu gece" diyerek sözlerine devam eder.

B-Soru: Sedat Ali'nin ne yapmasını istiyor? Doğru (1) Yanlış (0)

Toplam skor (Maksimum 20):

Ek – 8: Gözden Geçirilmiş Fiziksel Anhedoni Ölçeği (GG-FAÖ)

Aşağıdaki ifadeler size uyuyorsa “evet”i uymuyorsa “hayır”ı işaretleyiniz. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Kendinize uygun olanı seçiniz.

1. Günbatımının güzelliği fazla abartılır.	evet	hayır
2. Bazen yalnızca vücudumun müzikle hareket edişini hissetmek için kendi kendime dans etmişimdir.	evet	hayır
3. Yorucu bir günden sonra sakın bir yürüyüş çoğu kez rahatlatır.	evet	hayır
4. Canlı ve içten bir el sıkışma çoğu kez hoşuma gider.	evet	hayır
5. Eğlenceli sokak gösterileri beni hiçbir zaman heyecanlandırmamıştır.	evet	hayır
6. Sevdiğim bir yiyeceği çabucak bitmemesi için yavaş yavaş yerim.	evet	hayır
7. Yumuşak, tüylü bir halı görünce, bazen içimden ayakkabılarımı çıkarıp üzerinde yalınayak yürümek gelir.	evet	hayır
8. Çiçeklerin yanından geçerken çoğu kez koklamak için dururum.	evet	hayır
9. Seks iyidir ama çoğu kişinin söylediği kadar da zevkli bir şey değil.	evet	hayır
10. Yürüyüş yapmayı çoğu kez rahatlatıcı ve keyif verici bulmuşumdur.	evet	hayır
11. Yüksek bir yerde durup manzarayı seyretmek çok heyecan vericidir.	evet	hayır
12. Şehrin parlak ışıklarına bakmak heyecan vericidir.	evet	hayır
13. Arkadaşlarım bana dokunduklarında çoğu zaman kendimi rahatsız hissederim.	evet	hayır
14. Yiyeceklerin kıvamı hiçbir zaman pek umurumda olmamıştır.	evet	hayır
15. Bir fırının önünden geçerken taze ekmek kokusu çoğu zaman bana acıktığımı hissettirir.	evet	hayır
16. Şairler her zaman tabiatın güzelliğini ve verdiği hazları abartırlar.	evet	hayır
17. Güzel manzaralar benim için büyük bir keyif aracıdır.	evet	hayır
18. Değer verdiğim birinin bana uzanıp dokunması her zaman hoşuma gitmiştir.	evet	hayır
19. Kaslarım yorulduğunda veya ağrıdığına masaj yapmak çoğu kez iyi gelmiştir.	evet	hayır
20. Sırtıma masaj yaptırmaktan her zaman hoşlanmışımdır.	evet	hayır
21. Mevsimin ilk kar yağışını çoğu kez güzel bulmuşumdur.	evet	hayır
22. Uçurtma uçurmanın aptalca olduğunu düşünürüm.	evet	hayır

23. Dökülen yaprakların hışırtısı beni hiçbir zaman fazla hoşnut etmemiştir.	evet	hayır
24. Hafif müziği çoğu kez dinlendirici olmaktan çok sıkıcı bulurum.	evet	hayır
25. Güneşlenmeyi hiçbir zaman önemsememiştir, beni sadece ısıtır.	evet	hayır
26. Yağmurun sesi, bana kendimi rahat ve güvenli hissettirir.	evet	hayır
27. Genellikle, bir an önce bitsin diye çabucak yıkanıp banyodan çıkarım.	evet	hayır
28. Küçük kedi ve köpek yavrularıyla oynamayı ve onları okşamayı severim.	evet	hayır
29. Biraz hüzünlü olduğumda şarkı söylemek çoğu kez kendimi daha iyi hissetmemi sağlamıştır.	evet	hayır
30. Yeni yiyecek çeşitleri denemek için çok az istek duymuşumdur.	evet	hayır
31. Neden insanların gece yıldızlara bakmaktan hoşlandıklarını anlamıyorum.	evet	hayır
32. Bence güneşlenmenin açık havada uzanıp yatmaktan daha eğlenceli bir yanı yok.	evet	hayır
33. Bazı kişilerin müziğe neden bu kadar ilgi duyduklarını anlamıyorum.	evet	hayır
34. Çiçekler birçok kimsenin iddia ettiği kadar güzel değildir.	evet	hayır
35. Sobanın sıcaklığının beni özellikle sakinleştirip yatıştıran bir etkisi olmamıştır.	evet	hayır
36. Eşyaların rengi benim için nadiren önemli olmuştur.	evet	hayır
37. Herhangi bir cinsel tecrübeden nadiren zevk almışım.	evet	hayır
38. Güzel bir şarkı duyduğumda eşlik ederek söyleme isteğini nadiren bulmuşumdur.	evet	hayır
39. İpek, kadife veya kürke dokununca alınan histen çoğu kez hoşlanmışım.	evet	hayır
40. Sevişmeyi genellikle çok zevkli bulmuşumdur.	evet	hayır
41. Lunaparktaki dönme dolaplara binmeyi hiçbir zaman istemedim.	evet	hayır
42. Ayakkabılarımı çıkarıp bir su birikintisinden yalınayak geçmeyi hiçbir zaman istemedim.	evet	hayır
43. Yapmaktan gerçekten hoşlanmış olduğum pek fazla şey yok.	evet	hayır
44. Bazen, kaslarımın gücünü hissetmekten hoşlanmışım.	evet	hayır
45. Ney sesini her zaman yavan ve sıkıcı bulmuşumdur.	evet	hayır
46. Banyo yapmak bazen beni sakinleştirip canlandırmıştır.	evet	hayır

47. Bazen, hızlı bir yürüyüş kendimi tamamen iyi hissetmemi sağlamıştır.	evet	hayır
48. Ocaktaki alevlerin oyunu beni büyülemiştir.	evet	hayır
49. Yiyeceklerin tadı benim için her zaman önemli olmuştur.	evet	hayır
50. Dans etmek veya dans etme düşüncesi bana her zaman sıkıcı gelmiştir.	evet	hayır



Ek – 9: Gözden Geçirilmiş Sosyal Anhedoni Ölçeği

Aşağıdaki ifadeler size uyuyorsa “evet”i uymuyorsa “hayır”ı işaretleyiniz. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Kendinize uygun olanı seciniz.

1. İnsanın yakın arkadaşlarının olması birçok kişinin söylediği kadar da önemli değildir.	evet	hayır
2. Yakın arkadaşlarımın olmasına pek önem vermiyorum.	evet	hayır
3. İnsanlarla dışarı çıkmaktansa evde televizyon seyretmeyi tercih ederim.	evet	hayır
4. Arabayla bir yerlere gitmek, yanımda biri olduğunda çok daha eğlenceli olur.	evet	hayır
5. Başka şehirlerdeki arkadaşlarımı ve akrabalarımı telefonla aramayı severim.	evet	hayır
6. Çocuklarla oynamak bana yük gibi gelir.	evet	hayır
7. Arkadaşların fotoğraflarına bakmak her zaman hoşuma gitmiştir.	evet	hayır
8. Kendi başıma yapmaktan hoşlandığım şeyler olsa da, sanki başkaları ile bir şeyler yaparken daha çok eğleniyorum.	evet	hayır
9. Bazen, birlikte uzun zaman geçirdiğim insanlara fazlaca bağlanırım.	evet	hayır
10. Bazen ben aslında yalnız kalmak istediğimde, insanlar utangaç olduğumu düşünürler.	evet	hayır
11. Yakın arkadaşlarımın işleri çok iyi gittiğinde, ben de kendimi iyi hissederim.	evet	hayır
12. Bir yakınım mutsuz olduğunda benim de moralim bozulur.	evet	hayır
13. Sanki benim duygusal tepkilerim başkalarının duygusal tepkilerinden çok farklı.	evet	hayır
14. Yalnız olduğumda telefon açan ya da kapımı çalan insanlara genelde sinir olurum.	evet	hayır

15. Sadece arkadaşlarımın yanında olmak bile kendimi gayet iyi hissetmeme yeter.	evet	hayır
16. Canım bir şeye sıkı olduğunda, başkalarına anlatmak isterim.	evet	hayır
17. Tek başıma yapabileceğim hobi ve uğraşları tercih ederim.	evet	hayır
18. Başkalarıyla beraber şarkı söylemek eğlencelidir.	evet	hayır
19. Beni düşünen arkadaşlarım olduğunu bilmek, kendimi güvende hissetmemi sağlıyor.	evet	hayır
20. Yeni bir şehre taşındığımda, yeni arkadaşlar edinmeye çok ihtiyaç duyarım.	evet	hayır
21. İnsan fazla kişiyle samimiyet kurmaktan uzak durursa, kendisi için daha iyi olur.	evet	hayır
22. Belli kişilere sevgi duymam beklenir, biliyorum, ama ben pek öyle hissetmiyorum.	evet	hayır
23. İnsanlar genellikle kendileriyle benim istediğimden daha fazla konuşmamı bekliyorlar.	evet	hayır
24. Arkadaşlarımın duygusal yaşantıları hakkında daha fazla şey öğrenmek bana memnuniyet ve doyum verir.	evet	hayır
25. İnsanlar bana sorunlarından ve kafalarına takılan şeylerden bahsettiklerinde genellikle ilgi ve dikkatle dinlerim.	evet	hayır
26. Lisede bana gerçekten yakın olan hiç arkadaşım olmadı.	evet	hayır
27. Tek başıma oturup düşünmek ve hayal kurmak genellikle beni memnun etmeye yeter.	evet	hayır
28. Ben başkalarıyla içli dışlı olamayacak kadar fazla bağımsız biriyim.	evet	hayır
29. Biri ile kişisel konular hakkında uzun uzun konuşmak pek çok şeyden daha yorucudur.	evet	hayır

30. Lise bittiğinde arkadaşlarımin her birinin bir yere dağıldığını görmek beni hüzünlendirmişti.	evet	hayır
31. Başka işlerim olsa dahi, iyi bir arkadaşım la sohb etmekten çoğunlukla kendimi alamam.	evet	hayır
32. Yeni arkadaş edinmek için harcanan cabaya değmez.	evet	hayır
33. Benim için özel yaşamdan daha önemli şeyler vardır.	evet	hayır
34. Beni daha yakından tanımaya çalışan kişiler genellikle bir süre sonra vazgeçerler.	evet	hayır
35. Dağlarda veya ormanda bir kulübede tek başıma yaşayarak mutlu olabilirim.	evet	hayır
36. Tercihim sorulsa, benim için başkaları ile birlikte olmak yalnız olmaktan çok daha iyidir.	evet	hayır
37. Başkalarının günlük işleri ve görüşleri ilgimi çekmiyor, ama sıklıkla onlar öyle zannediyorlar.	evet	hayır
38. Aslında kendimi arkadaşlarıma pek yakın hissetmiyorum.	evet	hayır
39. Diğer insanlarla ilişkilerim hiçbir zaman çok sıkı olmaz.	evet	hayır
40. Hayvanlar ile beraber olmayı birçok yönden insanlarla beraber olmaya yeğlerim.	evet	hayır

Ek – 10: Üç Faktörlü Beslenme Anketi

Lütfen kendinize en uygun cevabı işaretleyin.

1. Yeni yemek yemiş olsam bile, pişen güzel bir et kokusu aldığımda, kendimi yememek için zor tutuyorum
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
2. Kilomu kontrol altında tutmak için küçük porsiyon yemeye çalışırım.
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
3. Huzursuz ve neşeli olduğumda, kendimi yemek yerken buluyorum.
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
4. Bazen yemek yemeye başladığımda, duramayacakmışım gibi geliyor.
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
5. Yemek yiyen bir kişi ile birlikte olmak, çoğunlukla yemek yiyecek kadar kendimi aç hissetmeme neden oluyor.
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
6. Üzgün olduğum zamanlarda, sıklıkla çok fazla yerim.
 - ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış

7. Lezzetli olan bir yiyecek gördüğümde, o kadar çok acıkırım ki o an yemem gerekir.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
8. O kadar çok acıkıyorum ki doymak bilmiyorum.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
9. Her zaman o kadar açım ki, tabağımdaki yemeği bitirmeden önce yemek yemeyi durdurmam benim için çok zor.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
10. Yalnızlık hissettiğimde, kendimi yemek yerken buluyorum.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
11. Öğünlerde kilo almamak için kendimi bilinçli bir şekilde durduruyorum.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
12. Bazı yiyecekler kilo almama neden olduğu için onları yemem.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış
13. Her zaman yemek yiyecek kadar açım.
- ☐ Kesinlikle doğru
 - ☐ Çoğunlukla doğru
 - ☐ Çoğunlukla yanlış
 - ☐ Kesinlikle yanlış

14. Ne kadar sıklıkla kendinizi aç hissediyorsunuz?

- ☐ Sadece yemek öğünlerinde
- ☐ Bazen öğünler arasında
- ☐ Sıklıkla öğünler arasında
- ☐ Neredeyse her zaman

15. Yemeyi sevdiğiniz yiyecekleri satın almaktan kendinizi ne kadar sıklıkla durdurabiliyorsunuz?

- ☐ Neredeyse hiç durduramıyorum
- ☐ Nadiren durduruyorum
- ☐ Çoğunlukla durduruyorum
- ☐ Hemen hemen her zaman durduruyorum

16. İsteddiğinizden daha az yemek yemeyi ne kadar ölçüde başarabiliyorsunuz?

- ☐ Hiç başaramıyorum
- ☐ Bazen başarıyorum
- ☐ Arada sırada başarıyorum
- ☐ Çoğunlukla başarıyorum

17. Aç olmadığınız halde, aşırı miktarda yemeye devam eder misiniz?

- ☐ Asla
- ☐ Ender olarak
- ☐ Bazen
- ☐ En az haftada bir kere

18. 1'den 8'e kadar olan bir derecelendirme yapıldığında, 1 sayısı yemek yemenizde bir kısıtlama yapılmadığını (istediğiniz zaman istediğiniz yiyeceği yemek) ve 8 de tamamıyla yemeğin kısıtlandığını (kesin olarak yemek miktarınızı sınırlamak ve porsiyonunuz bittikten sonra tekrar yememek), kendinize hangi sayıyı vereceğinizi aşağıdaki kutucuklardan size en yakın gelenini işaretleyerek belirtiniz.

1 2 3 4 5 6 7 8

--	--	--	--	--	--	--	--

Ek – 11: Geçici Keyif Deneyimleme Ölçeği (TEPS-TR)

	Hiç katılmıyorum	Katılmıyorum	Çok az katılıyorum	Kısmen katılıyorum	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
1. Hayatımda heyecan verici bir olay olacağında onu sabırsızlıkla beklerim.						
2. Şömineden (veya sobadan) gelen çatırdayan odun sesi çok rahatlatıcıdır.						
3. En sevdiğim yiyeceği düşündüğümde tadının ne kadar iyi olduğunu neredeyse damağımda hissediyorum.						
4. Sıcacık yatağımda uzanırken pencerelere vuran yağmur sesini severim.						
5. Yeni biçilmiş çim kokusunu hoş bulurum.						
6. Dışarıda yürüyüş yaparken taze havayı derin derin içime						

çekmekten hoşlanırım.						
7. Dışarıda yemek yemek gibi şeyleri heyecanla beklemem.						
8. Soğuk bir sabahta sıcak bir fincan kahve ya da çay bence çok tatmin edicidir.						
9. İnsanların saçım oynamasını severim.						
10. İyi bir esnemenin verdiği histen gerçekten hoşlanırım.						
11. Lunaparka gitmek üzere yoldayken, bir an önce dönme dolaba ya da çarpışan arabalara binmek için sabırsızlanırım.						
12. Büyük bir tatile çıkmadan veya memleketime ziyarete gitmeden önceki gece heyecandan uyuyamam.						

13. Yeni yağmış karın güzelliğini takdir ederim.						
14. Ne zaman çikolatalı kurabiye gibi lezzetli bir şey düşünürsem kendimi bir tane yemek zorunda hissederim.						
15. Keyif verici bir deneyimi sabırsızlıkla beklemenin kendisi bile keyif vericidir.						
16. Hayatta olmasını dört gözle beklediğim birçok şey vardır.						
17. Menüde olmayan, zevkime özel hazırlanmış, bir şey sipariş vereceğim zaman tadının ne kadar güzel olacağını hayal ederim.						
18. En sevdiğim aktörün yeni bir filmde başrolde oynayacağını duyduğumda filmi görmek						

in sabırsızlanırım.						
19. Takip ettiğim programın (dizi/spor/müzik) yeni sezonu geldiğinde ilk bölümü izlemek in sabırsızlanırım.						



Ek – 12: Sigara-Nikotin Bağımlılık Testi (Fagerström Testi)

1.Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?

- a) 10 veya daha az
- b) 11 – 20
- c) 21 – 30
- d) 31 ve üzeri

2. İlk sigaranızı uyandıktan ne kadar süre sonra içersiniz?

- a) 0 – 5 dakika sonra
- b) 6 – 30 dakika sonra
- c) 31 – 60 dakika sonra
- d) daha sonra

3. Sigara içmenin yasak olduğu (örneğin hastane, sinema gibi) yerlerde, bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

4. Sabah saatlerinde, günün diğer saatlerine göre çok sigara içer misiniz?

- a) Evet
- b) Hayır

5. Hangi sigaradan vazgeçmek size daha zor gelir?

- a) Sabah ilk sigara
- b) Diğer herhangi biri

6. Çok hasta olsanız bile sigara içer misiniz?

- a) Evet
- b) Hayır

Ek – 13: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

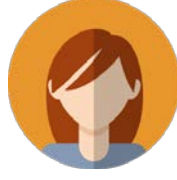
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İçeritaltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3511-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Motivasyonel Bozukluğun Elektrofizyolojik ve Nöropsikolojik Yöntemlerle İncelenmesi: Kilo Alımı ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVAN/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Berna Binnur AKDEDE Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/20-19	Tarih:03.08.2017			
	Prof.Dr.Berna Binnur AKDEDE'nin sorumlusu olduğu "Şizofrenide Motivasyonel Bozukluğun Elektrofizyolojik ve Nöropsikolojik Yöntemlerle İncelenmesi: Kilo Alımı ve Sigara Kullanımı ile İlişkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ALİŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ETİK KURUL ÜYELERİ					
İsmi/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu İNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Banu</i>
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Ny</i>
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Ayşe</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Müge</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Sevda</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Sülen</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Bilge</i>
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Ayhan</i>
Doç.Dr.M. Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Aylin</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Murat</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Mehmet</i>

Scanned with CamScanner



ÖZGE AKGÜL

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası 27200128518
Doğum Tarihi 18/04/1989
İletişim MİTHATPAŞA CADDESİ 580/11 KÜÇÜKYALI İZMİR
Adresi (232) 441 69 88 (554)
Telefon 391 82 11
E-posta akgullozge@gmail.com
Web Adresi

Eğitim Bilgileri

01 Eylül 2015 - Şu Anda (3 yıl 10 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, SİNİRBİLİMLER ANAE
DALI

01 Eylül 2013 - 01 Eylül 2015 (2 yıl 1 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTİ
TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, SİNİRBİLİMLER ANAE
DALI

Tez Başlığı: Şizofrenide Zihin Kuramı Ve Empati Ile 2d:4d Par
Oranları Arasındaki İlişki
Tez Konusu: Şizofrenide Zihin Kuramı Ve Empati Ile 2d:4d Pa
Oranları Arasındaki İlişki İncelenmiştir.
Tarih: 2015
Tez Danışmanı: BERNA BİNNUR AKDEDE

01 Eylül 2007 - 28 Haziran 2012 (4 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTİ
TÜRKİYE

Yabancı Dil Bilgileri

FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ
BÖLÜMÜ Diploma Numarası: 3.90

İSPANYOLCA (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

Ö. AKGÜL & K. ALPTEKİN, Şizofreninin Nörogelişimsel Kökenleri, Ö. BÖKE, M. C. SAKA, S. U. KAYMAK, A. E. DANACI & A. EROL [Editörler], Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizini , 18 Nisan 2018, Kitapta Bölüm.

Makaleler

Ö. AKGÜL & K. ALPTEKİN, Şizofreninin Biyokimyası (Dopamin ve Diğerleri), Ö. BÖKE, A. E. DANACI, A. EROL, S. U. KAYMAK & M. C. SAKA [Editörler], Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizini , 18 Nisan 2018, Kitapta Bölüm.

B. ÜNAL, Ö. AKGÜL, İ. T. BİNBAY, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, Geniş Sosyal Çevrenin Şizofrenide Relapslar Üzerine Etkisi: Kayıtlara Dayalı Altı Yıllık İzlem, Archives of Neuropsychiatry, 2019, 1309-4866(Electronic), 1, 1, 1.

İ. E. BORA, Ö. AKGÜL, D. CEYLAN TUFAN ÖZALP & A. ÖZERDEM, Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis, EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, 2018, 0924-977X, 28, 11, 1185-1193.

Bildiriler

O. AKGUL, O. KUCUKCOBAN, T. BİNBAY, E. BORA, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, Do clinical features relate to theory of mind, empathy and 2D:4D in schizophrenia?, PSYCHIATRY AND

CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, 2017, 2475-0573, 27, 4, 380-385.

B. YALINÇETİN, Ö. AKGÜL & K. ALPTEKİN, Assessing Thought Disorder In Patients With Schizophrenia, psychiatra, 2016, 1732-9841, 13, 4, 194-197.

Ö. AKGÜL, E. FİDE, F. ÖZEL, K. ALPTEKİN, G. YENER, İ. E. BORA & B. B. AKDEDE, An event-related potential study of reward processing in subjects with schizophrenia and healthy controls, Poster Sunumu, 32nd ECNP Congress, 07 Eylül 2019, 10 Eylül 2019.

Ö. AKGÜL, B. VERİM, B. B. AKDEDE, K. ALPTEKİN & İ. E. BORA, Does (g) Factor Predict Theory of Mind Abilities in Schizophrenia?, Sözlü Sunum, 16th European Congress of Psychology, 02 Temmuz 2019, 05 Temmuz 2019.

Ö. AKGÜL, B. VERİM, İ. E. BORA, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, Şizofrenide Zihin Kuramı İle Nörokognitif İşlevler Arasındaki İlişki, Sözlü Sunum, 18. Ulusal Psikoloji Kongresi, 15 Kasım 2018, 17 Kasım 2018.

İ. E. BORA, B. VERİM, Ö. AKGÜL, D. CEYLAN TUFAN ÖZALP, K. ALPTEKİN, A. ÖZERDEM & B. B. AKDEDE, The relationship between obesity and response inhibition in schizophrenia-bipolar continuum, Poster Sunumu, 31st ECNP Congress, 06 Ekim 2018, 09 Ekim 2018.

Ö. AKGÜL, İ. E. BORA, B. B. AKDEDE & K. ALPTEKİN, Şizofreni Hastalarının Etkilenmemiş Birinci Derece Akrabalarında Minör Fiziksel Anomaliler: Bir Meta Analiz Çalışması, Sözlü Sunum, Birinci Derece Akrabalarında Minör Fiziksel Anomaliler: Bir Meta Analiz Çalışması?, 54. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 02 Ekim 2018, 06 Ekim 2018.

Ö. AKGÜL, İ. E. BORA, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, A Meta-Analysis of Minor Physical Anomalies in First-Degree Unaffected Relatives of Patients with Schizophrenia, Poster Sunumu, 6th Biennial SIRS Conference, 04 Nisan 2018, 08 Nisan 2018.

Ö. AKGÜL, O. KÜÇÜKÇOBAN, İ. T. BİNBAY, İ. E. BORA, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE,

Şizofrenide Klinik Özellikler ile Zihin Kuramı, Empati ve 2D:4D İlişkili mi?, Poster Sunumu, IV. Deneysel- Bilişsel Psikoloji Sempozyumu, 14 Eylül 2017, 15 Eylül 2017.

Ö. AKGÜL, O. KÜÇÜKÇOBAN, İ. T. BİNBAY, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE,

Şizofrenide 2D:4D ile Sosyal Kognisyon, Poster Sunumu, 21. Yıllık Toplantı- Klinik Eğitim Sempozyumu, 19 Nisan 2017, 22 Nisan 2017.

Ö. AKGÜL, B. YALINÇETİN & B. B. AKDEDE, Beden Şekli ile Sosyal Kognisyon İlişkili mi?, Poster Sunumu, 19.Ulusal Psikoloji Kongresi, 05 Eylül 2016, 07 Eylül 2016.

Ö. AKGÜL, O. KÜÇÜKÇOBAN, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, Şizofrenide Zihin Kuramı ile Nörobilişsel İşlevlerin İlişkisi, Poster Sunumu, 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 20 Mayıs 2016, 23 Mayıs 2016.

Ö. AKGÜL, D. GÜNEYER, O. KÜÇÜKÇOBAN & B. B. AKDEDE, Şizofrenide Zihin Kuramı ile Düşünce- Dil Bozukluğu Arasındaki İlişki, Poster Sunumu, 20. Yıllık Toplantı- Klinik Eğitim Sempozyumu, 18 Mayıs 2016, 21 Mayıs 2016.

O. KÜÇÜKÇOBAN, D. GÜNEYER, A. YURDAKUL, Ö. AKGÜL, M. DİRİÖZ, İ. T. BİNBAY, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, The relation of schizotypy and cognition with theory of mind in first-degree relatives of patients with diagnosis of schizophrenia, Poster Sunumu, 5th Biennal SIRS Conference, 02 Nisan 2016, 06 Nisan 2016.

Ö. AKGÜL, O. KÜÇÜKÇOBAN, İ. T. BİNBAY, K. ALPTEKİN & B. B. AKDEDE, What does 2D:4D tell us about social cognition?, Poster Sunumu, 5th Biennal SIRS Conference, 02 Nisan 2016, 06 Nisan 2016.

Ödüller Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Uluslararası, CDE GRANT, KONGRE BURSUSU, Ödül Alınan Kurum: 32nd ECNP CONGRESS (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş) (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), DANİMARKA, 13 Haziran 2019.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Uluslararası, TRAVEL AWARD, KONGRE ÖDÜLÜ, Ödül Alınan Kurum: 6th Biennal SIRS Conference (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), İTALYA, 04 Nisan 2018.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Türkiye Bilimsel ve

Teknolojik Araştırma Kurumu Yüksek Lisans Öğrencileri için Doktora Burs Programı (2228-B), Doktora Bursu, Ödül Alınan Kurum: TÜBİTAK BİDEB (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 01 Ekim 2015.

Diğer, Ulusal, İzmir Ekonomi Üniversitesi Yüksek Şeref Öğrencisi , BÖLÜM İKİNCİLİĞİ, Ödül Alınan Kurum: PSİKOLOJİ BÖLÜMÜ, TÜRKİYE, 15 Haziran 2012.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, İzmir Ekonomi Üniversitesi Başarı Burslu Lisans Eğitimi, BAŞARI BURSUSU, Ödül Alınan Kurum: PSİKOLOJİ BÖLÜMÜ, TÜRKİYE, 01 Eylül 2008.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri Modaliteleriyle

111K233, Yönerge Temelli Korku Koşullaması Etkileri: Farklı Uyarıcı

Travma Beklentisinin Ediniminin ve Söndürülmesinin Sahip Olunan Kişilik

Özellikleri Temelinde İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB,

SOBAG - Sosyal Ve Beşeri Bilimler Araştırma Destek Grubu, Projeye

Katılma/Ayrılma Tarihleri: 01.10.2011 - 01.04.2013, Proje Başlangıç/Bitiş

Tarihleri: 01.10.2011 - 01.04.2013.

BİDEB Destekleri

116S399, Şizofrenide Sanal Gerçeklik Yoluyla Sigara Tedavisi, 1001 Araştırma, Burslu, Yürürlükte, ARDEB Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Kat Tarihleri: 03.10.2017 - 12.11.2018, Proje Başlangıç/Bi 15.05.2017 - 15.05.2020.

ÖZGE AKGÜL, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Burslar 2210-A Genel Yurt

İçerik Yüksek Lisans Burs Programı, Başvurusu Reddedil 01.03.2014 30.09.2015.

ÖZGE AKGÜL, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Burslar 2210-A Genel Yurt

İçerik Yüksek Lisans Burs Programı, Başvurusu Reddedil 01.10.2014 30.09.2015.

ÖZGE AKGÜL, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Burslar 2210-A Genel Yurt

İçerik Yüksek Lisans Burs Programı, Başvurusu Reddedil 01.10.2013 30.09.2015.

ÖZGE AKGÜL, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Burslar 2228-B Yüksek

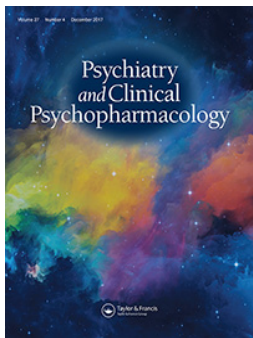
Lisans Öğrencileri için Doktora Burs Programı, Destel 1, 01.10.2015 - 30.09.2019.

ÖZGE AKGÜL, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Burslar 2211-A Genel Yurt

İçerik Doktora Burs Programı, Online Başvuru Onaylanm 01.06.2018 30.09.2021.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplan
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplan
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplan



Do clinical features relate to theory of mind, empathy and 2D:4D in schizophrenia?

Özge Akgül, Onur Küçükçoban, Tolga Binbay, Emre Bora, Köksal Alptekin & Berna Binnur Akdede

To cite this article: Özge Akgül, Onur Küçükçoban, Tolga Binbay, Emre Bora, Köksal Alptekin & Berna Binnur Akdede (2017) Do clinical features relate to theory of mind, empathy and 2D:4D in schizophrenia?, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 27:4, 380-385, DOI: 10.1080/24750573.2017.1373725

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1373725>



© 2017 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Published online: 10 Sep 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 507



View Crossmark data [↗](#)

Do clinical features relate to theory of mind, empathy and 2D:4D in schizophrenia?

Özge Akgül^a, Onur Küçükçoban^b, Tolga Binbay^c, Emre Bora^c, Köksal Alptekin^c and Berna Binnur Akdede^c

^aDepartment of Neuroscience, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylul University, İzmir, Turkey; ^bPsychiatry, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey; ^cDepartment of Psychiatry, Dokuz Eylul University School of Medicine, İzmir, Turkey

ABSTRACT

OBJECTIVE: Digit ratios may be accepted as an indicator of level of prenatal androgen exposure during the fetal developmental period. Female-typical digit ratios have been suggested to be associated with better mentalizing and empathic abilities in general population. Recently, a number of studies have investigated the ratio of hand's second and fourth digit fingers (2D:4D) in schizophrenia. The aim of this study was to investigate the hypothesis that positive symptoms are related to female-biased 2D:4D and relatively less impaired social cognition in schizophrenia, negative dimension is related to male-biased 2D:4D ratio and more pronounced deficits in social cognition.

METHOD: The study was carried out in 48 patients with schizophrenia and 48 healthy controls. Patients were evaluated by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). A digital caliper was used to measure 2D:4D finger lengths and social cognitive abilities were assessed using the Empathy Quotient (EQ) test and Reading Mind in the Eyes Test (RMET).

RESULTS: Patients with schizophrenia had increased left 2D:4D finger lengths and showed poor theory of mind (ToM) and empathic abilities compared to healthy controls ($p < 0.05$). It was found that negative symptoms but not male-biased 2D:4D ratio were significantly associated with impaired RMET performance ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The present study indicates that negative dimension is negatively related to the severity of deficits in social cognition in schizophrenia. There was no evidence for a significant effect of sexual dimorphism as measured by digit ratio on social cognition and symptoms in schizophrenia.

ARTICLE HISTORY

Received 6 June 2017
Accepted 25 August 2017

KEYWORDS

Anthropometry; empathy; schizophrenia; symptoms; theory of mind

Introduction

According to the neurodevelopmental perspective of schizophrenia, an early harm to the brain causes a long-lasting change of neural advancement and may prompt psychosis. The fundamental reason for this neurodevelopmental abnormality is not yet fully understood, but rather sex differences in the study of disease transmission, neuropathology, clinical presentation of the disorder and time of onset foresee that schizophrenia might be identified with sexual dimorphism in the brain [1]. Sexual dimorphism might be significant in neurodevelopmental disorders. To illustrate, like schizophrenia, autism is a neurodevelopmental issue and its attributes might be characterized by “Extreme Male Brain (EMB)” hypothesis [2]. As per this hypothesis, autistic people indicate regular male characteristics (lower 2D:4D, empathizing < systemizing) due to a high level of prenatal testosterone.

Taking after Baron-Cohen's idea, Crespi and Badcock portray an expansive arrangement of phenotypic qualities showing diametrically opposite phenotypes in the autistic spectrum versus psychotic spectrum conditions (especially schizophrenia). In this manner,

as of late, Crespi and Badcock [3] recommend that “Extreme Female Brain (EFB)” hypothesis is connected with psychosis [3]. Along these lines, it is very conceivable that schizophrenia patients demonstrate generally more female-typical digit ratio (2D:4D) [4–8]. However, results of 2D:4D studies in schizophrenia are conflicting. Supporting EFB hypothesis, while some of these studies reported increased 2D:4D [9,10], others have discovered lower digit ratios [11] or that there was no contrast amongst schizophrenia and control groups [12].

Crespi and Badcock [3] see autism spectrum disorder (ASD) and psychosis as inverse endings of a social mind continuum [3]. Hence social cognition capacities are relied upon to be less compromised in schizophrenia contrasted with autism. Crespi and Badcock's hypothesis [3] also contends that symptoms of positive schizophrenia (e.g. magical ideation, abnormal perceptual experiences and paranoia) and autism (social disability and correspondence issues) are considered as diametrical opposites [3]. Furthermore, they suggest that hyper-empathizing underlies paranoia in comparison with hypo-empathizing in autism.

CONTACT Özge Akgül  akgullozge@gmail.com  Department of Neuroscience, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylul University, İzmir 35340, Turkey

© 2017 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Assuming that schizophrenia is identified with EFB hypothesis, one should expect their performance on social cognition assignments such as the theory of mind and empathy would be relatively successful. Yet, studies investigating Theory of Mind (ToM) abilities in schizophrenia patients compared to controls found that patients with schizophrenia are severely hindered in comprehensive intentions and empathizing with other individuals [13–17].

However, sexual dimorphism might be relevant for the clinical course of schizophrenia. Crespi and Badcock presume that females are moderately more prone to have positive/paranoid schizophrenia whereas males have negative symptoms, early onset of schizophrenia and they are additionally more impervious to treatment [3]. Dimorphic features of the brain may not be the cause of the disorder but it may modify the course of the disease and change the presentation including the severity of the social cognitive impairment. Some tasks such as Reading Mind in the Eyes Test (RMET) [18] and Empathy Quotient (EQ) [19] might be particularly sensitive for demonstrating the effect of sexual dimorphism on social cognition. In regard to the Austin–Manning hypothesis, 2D:4D should be positively related to women like traits such as ToM and empathic abilities [20]. Concordantly, the aim of this study was (1) to examine whether there were significant differences among 2D:4D ratio, RMET and EQ in patient and control groups and (2) to examine whether there were specific relationships among digit ratio, RMET, EQ and symptoms in schizophrenia patients. The hypotheses of this study were as follows: first, the positive dimension is related to female-biased 2D:4D and relatively less impaired RMET, EQ in schizophrenia. Second, the negative dimension is related to male-biased 2D:4D ratio and more impaired performance on EQ and RMET. Third, ToM abilities and empathic abilities are impaired in patient group in comparison to control group.

Material and methods

Participants

A total of 96 participants (48 patients with schizophrenia and 48 healthy controls; 23 females and 25 males for both groups) were included in the study. The schizophrenia patients were recruited from Outpatient Unit for Schizophrenia and Psychosis-Related Disorders of Dokuz Eylül University (DEÜ) School of Medicine, İzmir, Turkey, with the following inclusion criteria: age between 18 and 55; a diagnosis of schizophrenia by using DSM-IV criteria, having been on the same medication for the last 3 months. Controls were drawn from DEÜ staff and the undergraduate students at the Dokuz Eylül University School of

Medicine, İzmir, Turkey, by means of flyers and announcements. Four patients with schizophrenia were reported to be left handed, one patient used both hands and three controls were reported to be left handed. The rest of the sample was stated to be right handed. Patients were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [21]. Participants having a neurological disorder or receiving electroconvulsive treatment in the past 6 months were excluded. All patients and controls were screened for history of broken fingers or disorders that could have influenced finger length and/or shape. The study was approved by the local institutional ethics board (Institutional Review Board, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir), and written informed consent following detailed description of the study and procedures was obtained from all participants prior to inclusion. All procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013.

Instruments

Digit ratio measurement

Prior studies have obtained finger lengths by means of photocopies or scans of the hand. However, because of the fact that those measurements may distort ratios [22], digital vernier caliper was used in order to measure digit ratios. Index and ring finger lengths were measured using a digital vernier caliper measuring to 0.01 mm (BGS Technik KG, Wermelskirchen, Germany; Model Bgs Art. 1930 Electronic Digital Caliper). Participants were instructed to place their hands on the table with their palms facing up and to extend their fingers as much as possible. The method was the commonly used measurement method. Absolute lengths of the digits of the right and left hands were taken from the middle of the basal crease where the fingers join the palm to the tip of the fingers. The digit ratio was computed by dividing the length of the index finger by that of the ring finger [23].

“Reading the Mind in the Eyes” test (RMET)

RMET is an advanced mind-reading test, measuring mentalizing (a female-typed trait) in adults [18]. The revised (36-item) RMET consists of photographs of the eye region of actors and actresses. Each item presents four mental-state descriptions (one target and three foil terms, of the same emotional valence). From the visual information alone, respondents are required to choose the word which best describes what the person in the picture is thinking or feeling. Scores are calculated as the total number of correct answers for all 36 items; higher scores on the RMET are associated with the better capacity to infer the

mental states of others. Turkish validity and reliability were conducted by Yıldırım et al. and 32 photographs were found to be applicable for Turkish population [24].

Empathy quotient (EQ)

The EQ is a 40-item questionnaire (20 filler items interspersed), measuring empathy (a female-typed trait) [19]. It includes 60 items and responses made on 4-point Likert scales (0 = “strongly disagree,” 1 = “slightly disagree,” 2 = “slightly agree,” 3 = “strongly agree”). EQ is a self-report scale, presenting statements regarding preferences and habits, with which to agree or disagree, while not actually asking respondents to judge their behaviour. How to evaluate the test is given with the test instructions. A participant can get 80 points at most (between 0 and 80). 80 points show that the participant is very good at empathizing. Bora and Baysan conducted the Turkish validity and reliability of EQ in 2009 [25].

Statistical analyses

SPSS for Windows version 18.0 was used for statistical analysis. Descriptive analyses are presented as mean and standard deviation values. Normal distribution of data was confirmed by the Kolmogorov–Smirnov test. Chi-Square for categorical variables, and univariate ANOVA for continuous variables were conducted. To assess potential ToM and empathy skills differences between groups, univariate analysis of variances was conducted. For the relation of 2D:4D with ToM and empathy, positive and negative dimensions, partial correlation analysis was employed in order to get measures of positive and negative dimensions by controlling general psychopathology dimension.

Results

Statistical analyses comparing sociodemographic variables between cases and controls

Table 1 shows the demographic characteristics of patient and control groups. There were no significant differences between schizophrenia patients and healthy controls in age ($F = 0.144$, $p > 0.05$), gender ($\chi^2 = 0.001$, $df = 1$, $p = 1.00$), education level ($\chi^2 = 0.001$, $df = 2$, $p = 1.00$) and total years of education ($F = 0.58$, $p > 0.05$). The marital status of patients and control groups was significantly different ($\chi^2 = 12.660$, $df = 2$, $p < 0.05$). Moreover, patients were not able to work compared to controls ($\chi^2 = 54.094$, $df = 1$, $p < 0.05$). Clinical characteristics of the patient group show that age of onset was 23.17 years, duration of illness was 17.125 years and duration of untreated period was 20.96 months.

Table 2 shows the finger digit measures of the patient and the control groups. Univariate ANOVA for left 2D:4D showed significant effect of group ($p = 0.009$). However, there was no significant effect of gender and gender group interaction on left 2D:4D. Also, univariate ANOVA for the right 2D:4D ratio was not significant for group, gender and gender×group.

The patients had a significant deficit in empathy and ToM based on the assessment by the EQ and RMET. Univariate ANOVA for RMET showed significant effect on group ($p = 0.001$). Yet, there was no significant effect for gender and gender×group on RMET. Group ($p = 0.006$) and gender ($p = 0.001$) effect was significant for EQ. However, EQ did not show a gender group interaction. Gender differences on clinical features are also shown in Table 3.

Relation of 2D:4D with RMET, EQ, positive and negative dimensions in schizophrenia patients

PANSS aims to differentiate between positive and negative symptoms, but items sensitive to general psychopathology can hinder the separation of negative and positive dimensions. Therefore, partial correlation analysis was used in order to get pure measures of positive and negative dimensions by excluding common factor of general psychopathology. Without this analysis, PANSS positive and negative dimensions were positively correlated with each other but after partial correlation analysis, they were negatively correlated.

As Table 4 shows, RMET was negatively correlated with negative dimension ($p < 0.05$) which was seen on only females ($p = 0.019$). However, there was no significant relationship among EQ, symptoms and digit ratio ($p > 0.05$).

Discussion

This study aimed to examine the link among positive dimension, female-biased 2D:4D and relatively less impaired social cognition and the link among negative dimension, male-biased 2D:4D ratio and relatively more impaired performance on social cognition and 2D:4D ratio in patients with schizophrenia. Our findings indicated that negative symptoms were negatively correlated with RMET performance and patients with schizophrenia had increased left 2D:4D in comparison with healthy controls. In our study, there was a significant relationship between the severity of negative symptoms and performance on RMET in patients with schizophrenia. It is known that negative symptoms in schizophrenia are related to ToM deficits both in the chronic and first episode [26,27]. Especially, affective ToM function (the capacity to ascribe affective mental states to others) was selectively impaired in patients with schizophrenia who had a high level of negative symptoms [28] and it is well known that

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of cases and controls.

Variables (mean $\pm$ SD)	Patient group (N = 48)	Control group (N = 48)	F/χ^2	<i>p</i>
Age (years)	39.85 $\pm$ 1.309	39.73 $\pm$ 1.351	0.144	0.947
Gender (M/F)	25/23	25/23	0.01	1.000
Education (years)	13.32 $\pm$ 0.588	12.67 $\pm$ 0.579	0.58	0.428
Marital status				
Married	12 (25%)	28 (58.3%)	12.660	0.002**
Single	32 (66.7%)	15 (31.3%)		
Divorced	4 (8.3%)	5 (10.4%)		
Working status in the past 6 months				
Working	7 (14.6%)	43 (89.6%)	54.09	0.001**
Not working	41 (85.4%)	5 (10.4%)		
Age of onset	23.17 $\pm$ 7.367			
DOI (duration of illness)	17.125 $\pm$ 10.690 years			
PANSS Positive Symptoms Scores	17.06 $\pm$ 6.827			
PANSS Negative Symptoms Scores	16.94 $\pm$ 5.64			
PANSS Scores	68.42 $\pm$ 17.996			

Note. SD: Standard Deviation; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.005$.

ToM impairments exist in schizophrenia [29]. Early studies concluded that female schizophrenia patients are better at discriminating emotions [30,31]. Moreover, the study showed that those ToM abilities were not influenced by positive symptom severity while negative symptoms showed statistically significant negative association with RMET results. This finding is consistent with the outcome of previous studies investigating the relationship between symptoms and neurocognition in schizophrenia [32]. However, in our study correlation was only seen in females.

In addition to this, while the relationship of 2D:4D with negative dimension and social cognition was in expected direction, it was not significant. The lack of significant relationship between digit ratio and social cognition and symptoms might indicate that sexual dimorphism has no significant effect on social cognitive deficits in schizophrenia. It could be argued that the relation between impaired social cognition and negative dimension is about general rather than sex-related abnormalities in neurodevelopmental processes. However, although the relationship between social cognitive abilities and 2D:4D ratio was not significant, its relation was in the expected direction. Therefore, it is not possible to exclude the potential small effect of sex-specific neurodevelopmental abnormalities on social cognitive deficits in schizophrenia. Also in our study, despite the fact that empathy was expected to be adversely connected with negative symptoms, we found no correlations between the EQ and symptoms. This is possibly because of the

EQ being a self-report instrument, it is well known that people are not always able to judge their own social abilities successfully and poor insight in schizophrenia might further decrease the reliability of self-assessment. Therefore, it could have been better to include informant-rated EQ scores in the assessment of empathic abilities [33]. Yet, we found that schizophrenia patients had increased left 2D:4D compared to healthy controls consistent with other findings [9,10], although some studies reported lower digit ratios [11] or no difference [12] compared to controls. The literature about digit ratios in schizophrenia is inconsistent. Hox genes which regulate testosterone levels are thought as one of the factors determining finger lengths in the prenatal period. However, consistent with several studies and meta-analyses, as hypothesized, it was found that schizophrenia patients showed poor performance on ToM tests [13, 34–37] and empathic abilities [28, 38–39]. A number of limitations of the study should be taken into account. The most important limitation is small sample size which may have reduced the power of detecting diagnostic group, sex differences and social cognition, and showing a statistically significant correlation between variables. Therefore, our results should be considered as preliminary. The lack of neurocognitive testing assessment and cross-sectional nature of the study are other limitations. Moreover, although the RMET is one of the commonly used ToM measure, it does not assess every aspect of the multi-dimensional construct of ToM. Therefore, future studies should include multiple tests measuring different aspects of

Table 2. 2D:4D, RMET and EQ in cases and controls.

Variables (mean $\pm$ SD)	Patient group (N = 48)	Control group (N = 48)	<i>F</i>	<i>p</i>	Group (N = 48, N = 48) <i>F/p</i>	Gender (M = 50, F = 46) <i>F/p</i>	Group $\times$ gender <i>F/p</i>
L2D:4D	1.0119 $\pm$ 0.04	0.9904 $\pm$ 0.032	3.209	0.008*	7.050/ 0.009*	0.165/0.685	1.383/0.243
R2D:4D	1.0067 $\pm$ 0.04	1.0069 $\pm$ 0.031	0.896	0.978	0.003/0.954	0.864/0.355	0.537/0.466
RMET	18.33 $\pm$ 4.34	21.73 $\pm$ 3.79	3.351	0.001**	16.924/ 0.001*	1.518/0.221	0.636/0.427
EQ	44.69 $\pm$ 11.51	50.25 $\pm$ 8.82	4.24	0.009*	7.757/ 0.006*	11.538/ 0.001*	0.002/0.968

Note. M: Male; F: Female; RMET: Reading Mind in the Eyes Test; EQ: Empathy Quotient; L2D:4D, left 2D:4D; R2D:4D, right 2D:4D.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.005$.

Table 3. Clinical differences between males and females.

Variables (mean $\pm$ SD)	Female patient group (N = 23)	Male patient group (N = 25)	df	p	F/ χ^2
DOI (duration of illness)	18.696 $\pm$ 11.56	15.680 $\pm$ 9.835	46	0.334	0.399
PANSS Positive Symptoms Scores	17.26 $\pm$ 6.897	16.88 $\pm$ 6.900	46	0.849	0.037
PANSS Negative Symptoms Scores	17.00 $\pm$ 6.551	16.88 $\pm$ 4.790	46	0.942	1.215
PANSS Scores	69.13 $\pm$ 19.01	67.76 $\pm$ 17.379	46	0.795	0.045

Note. SD: Standard Deviation; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

ToM. Also, in our study we reported that negative dimension is related to ToM. However, we cannot definitely conclude that the relationship between negative dimension and ToM is casual as other variables such as general cognition can mediate this relationship between these two measures.

The lack of significant correlation between digit ratio and other variables including social cognition and symptoms might be related to the inclusion of patients with better functional outcomes as patient and healthy control groups were matched for duration of education.

In conclusion, this study indicates that negative symptoms are related to impaired performance in social cognition. Schizophrenia patients had increased left 2D:4D, decreased ToM and empathy ability scores compared to healthy controls. A study with a larger size would be beneficial to reveal a potentially small effect of sexually dimorphic characteristics of schizophrenia on social cognition and symptoms. Also, since decreased 2D:4D is related to asymmetry and limbic abnormalities, further studies in schizophrenia are

Table 4. 2D:4D with RMET, EQ, positive and negative dimensions.

	Positive symptoms	Negative symptoms	EQ	RMET
L2D:4D				
Correlation	0.062	-0.182	0.022	-0.022
p	0.680	0.221	0.879	0.881
df	45	45	45	45
R2D:4D				
Correlation	0.037	-0.001	0.115	-0.063
p	0.807	0.995	0.436	0.672
df	45	45	45	45
EQ				
Correlation	0.211	0.008		
p	0.154	0.957		
df	45	45		
RMET				
Correlation	-0.155	-0.288		
p	0.298	0.049*		
df	45	45		
RMET (females)				
Correlation	-0.039	-0.495		
p	0.864	0.019*		
df	20	20		

Note. RMET, Reading Mind in the Eyes test; EQ, Empathy Quotient; L2D:4D, left 2D:4D; R2D:4D, right 2D:4D.

* $p < 0.05$.

needed to examine 2D:4D with brain structure and function as well as the association of digit ratio with empathy, ToM and symptoms in larger populations.

Acknowledgements

Ö.A. would like to thank all of the participants in this study and “The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) – National Scholarship Program for Ph.D. Students – 2228-B” for their support.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Özge Akgül  <http://orcid.org/0000-0001-8321-5485>

References

- [1] Castle D, Murray R. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med.* 1991;21(3):565–575.
- [2] Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002;6(6):248–254.
- [3] Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci.* 2008;31(3):241–261.
- [4] Arato M, Frecska E, Beck C, et al. Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(1):191–194.
- [5] Manning J, Henzi P, Bundred P. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for testosterone, and susceptibility to HIV and AIDS? *Med Hypotheses.* 2001;57(6):761–763.
- [6] Manning J. Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 2002.
- [7] Manning J, Stewart A, Bundred P, et al. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev.* 2004;80(2):161–168.
- [8] Walder D, Andersson T, McMillan A, et al. Sex differences in digit ratio (2D:4D) are disrupted in adolescents with schizotypal personality disorder: altered prenatal gonadal hormone levels as a risk factor. *J Schizophr Res.* 2006;86(1):118–122.
- [9] Bolu A, Oznur T, Develi S, et al. The ratios of 2nd to 4th digit may be a predictor of schizophrenia in male patients. *Clin Anat.* 2015;28(4):551–556.
- [10] Collinson S, Lim M, Chaw J, et al. Increased ratio of 2nd to 4th digit (2D:4D) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;176(1):8–12.
- [11] Venkatasubramanian G, Arasappa R, Rao N, et al. Digit ratio (2D: 4D) asymmetry and Schneiderian first rank symptoms: implications for cerebral lateralisation theories of schizophrenia. *Laterality.* 2011;16(4):499–512.
- [12] Zhu Y-K, Li C-B, Jin J, et al. The 2D:4D ratio of the hand and schizotypal personality traits in schizophrenia patients and healthy control persons. *Asian J Psychiatr.* 2014;9(9):67–72.
- [13] Bora E. Sizofreni Spektrum Bozukluklarında Zihin Kuramı. *Türk Psikiyatri Derg.* 2009;20(3):269–281.

- [14] Sarfati Y, Hardy-Bayle M-C, Nadel J, et al. Attribution of mental states to others by schizophrenic patients. *Cogn Neuropsychiatry*. 1997;2(1):1–18.
- [15] Sayın A, Candansayar S. Sizofrenide Zihin Kuramı. *Yeni Symposium*. 2008;46(74):74–79.
- [16] Green M, Horan W. Social cognition in schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci*. 2010;19(4):243–248.
- [17] Corcoran R, Rowse G, Moore R, et al. A transdiagnostic investigation of theory of mind and jumping to conclusions in patients with persecutory delusions. *Psychol Med*. 2008;38(11):1577.
- [18] Montag C, Heinz A, Kunz D, et al. Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;92(1):85–89.
- [19] Shamay-Tsoory S, Shur S, Barcai-Goodman L, et al. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;149(1):11–23.
- [20] Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M, et al. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;114(1):154–160.
- [21] Sparks A, McDonald S, Lino B, et al. Social cognition, empathy and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;122(1):172–178.
- [22] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, et al. 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*. 2001;42(2):241–251.
- [23] Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(2):163–175.
- [24] Manning J, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Is digit ratio (2D:4D) related to systemizing and empathizing? evidence from direct finger measurements reported in the BBC internet survey. *Pers Individ Dif*. 2010;48(6):767–771.
- [25] Kay S, Flszbein A, Opfer L. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276.
- [26] Manning J, Fink B, Neave N, et al. Photocopies yield lower digit ratios (2D:4D) than direct finger measurements. *Arch Sex Behav*. 2005;34(3):329–333.
- [27] Manning J, Barley L, Walton J, et al. The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. *Evol Hum Behav*. 2000;21(3):163–183.
- [28] Yıldırım E, Kaşar M, Güdük M, et al. Gözlerden Zihin Okuma Testi’nin Türkçe Güvenirlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22(3):177–186.
- [29] Bora E, Baysan L. Empati Ölçeği Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Psikometrik Özellikleri. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2009;19(1):39–47.
- [30] Lincoln T, Mehl S, Kesting M, et al. Negative symptoms and social cognition: identifying targets for psychological interventions. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):S23–S32.
- [31] Mazza M, Pollice R, Pacitti F, et al. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Riv Psichiatr*. 2012;47(4):327–336.
- [32] 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. *Schizophr Res*. 2013;144(1):31–36.
- [33] Bozikas V, Kosmidis M, Anezoulaki D, et al. Impaired perception of affective prosody in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):81–85.
- [34] Scholten M, Aleman A, Kahn R. The processing of emotional prosody and semantics in schizophrenia: relationship to gender and IQ. *J Psychol Med*. 2008;38(6):887–898.
- [35] Woodward T, Mizrahi R, Menon M, et al. Correspondences between theory of mind, jumping to conclusions, neuropsychological measures and the symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2009;170(2):119–123.
- [36] Kelemen O, Keri S, Must A, et al. No evidence for impaired “theory of mind” in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(2):146–149.
- [37] Sprong M, Schothorst P, Vos E, et al. Theory of mind in schizophrenia meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;191(1):5–13.
- [38] Voracek M, Dressler S. Brief communication: familial resemblance in digit ratio (2D:4D). *Am J Phys Anthropol*. 2009;140(2):376–380.
- [39] Bora E, Gökçen S, Veznedaroglu B. Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;160(1):23–29.

Geniş Sosyal Çevrenin Şizofrenide Yinelemeler Üzerine Etkisi: Kayıtlara Dayalı Altı Yıllık İzlem

Burcu Ünal, Özge Akgül, Tolga Binbay, Köksal Alptekin, Berna Binnur Kıvırcık Akdede

Özet

Amaç: Sosyal çevrenin şizofreni sıklığı ve yaygınlığı üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Ancak şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda sosyal çevrenin hastalık seyri ve yinelemeler üzerine etkisi ile ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklarda mahalle sosyal sermaye düzeyi ile adres değişikliğinin yinelemeler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma örneklemini *Psikotik Bozukluklar Birimi Polikliniği*'nde en fazla altı aylık düzenli aralıklara izlenen 147 kişiden (şizofreni %76,1; s=112) oluşmuştur. Hastalar 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında yineleme göstergeleri için izlenmiştir. İzlem sırasında yineleme ölçütleri olarak yatış, yardım ihtiyacında artış, kendine zarar verme, özkıyım düşünceleri, şiddet davranışı, intihar girişimi, antipsikotik doz artışı ve elektrokonvulsiv terapi uygulanması kullanılmıştır. Bu ölçütlerinden en az biri o dönem için yineleme yaşandığı yönünde kabul edilmiştir. Mahalle sosyal sermaye düzeyleri, İzmir kent merkezinde 2008 yılında yapılan bir genel toplum araştırmasından ve izlem süresi boyunca mahalledeki oy kullanma oranlarına bağılı olarak elde edilmiştir. Ayrıca izlem süresince kişilerin yer adres değişiklikleri kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Mahalle sosyal çevre bileşenleri ile yinelemeler arasında ilişki saptanmazken yinelemeler ile adres değişikliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Adres değişikliği olanlarda olmayanlara göre yineleme olasılığının 1,3 kat daha fazla olduğu (%95 GA:1,0-1,6; p<0,05),

aynı mahallede ikamet süresi uzadıkça yineleme olasılığının azaldığı (β :(-0,05); %95 GA: [(-0,10)-(-0,003)]; p :<0,05) saptanmıştır.

Sonuç: Şizofrenide yineleme kişinin içinde yaşadığı geniş sosyal çevre özelliklerinden (mahalle düzeyindeki sosyal sermaye) çok dar sosyal çevre (aile, ev adresi) ile ilişkili görünmektedir. Dar da olsa adres değişikliği ile ortaya çıkan yeni bir sosyal çevreye uyum ihtiyacı bir psikosyal stresör olarak şizofreni belirtilerinde artışa yol açabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, psikotik bozukluklar, sosyal çevre, sosyal sermaye, yineleme



Association of Wider Social Environment with Relapse in Schizophrenia: Registry Based Six-Year Follow-Up Study

Summary

Objective: The impact of social environment on the frequency and prevalence of schizophrenia is well known. However, in schizophrenia and other psychotic disorders, there are few studies which investigate the effect of social environment on disease prognosis and relapse. The aim of this study was to investigate the effect of neighborhood social capital level and address change on relapse in schizophrenia and similar psychotic disorders.

Method: The research sample consisted of 147 patients (schizophrenia, 76.1%; $n = 112$), who were being followed up at regular intervals of at most six months at the Psychotic Disorders Unit outpatient clinic. Patients were followed-up for relapse indicators between January 1, 2009 and December 31, 2013. During the follow-up, relapse criteria including hospitalization, increased need for help, self-harm, suicidal thoughts, violent behavior, suicide attempts, antipsychotic dose increase and electroconvulsive therapy were used. At least one of these criteria was accepted as a relapse for that period. Neighborhood social capital levels were obtained from a general public survey conducted in Izmir city center in 2008 and the voting rates in the neighborhood during the follow-up period. In addition, during the follow-up period, any change in the address of the patient was recorded.

Results: While there was no correlation between the neighborhood social environment and relapse, a significant relationship was found between relapse and address changes. The probability of relapse was 1.3 times higher in patients with change of address (95% CI: 1.0-1.6; $p < 0.05$), and decreased likelihood of relapse was found as the duration of residence in the same neighborhood shortened (β : (- 0.05) 95% CI: [(-0.10) - (- 0.003)]; $p < 0.05$).

Conclusion: In schizophrenia, relapse appears to be related with the narrow social environment (family, home address) in which the person lives, not with the wider social environment (social capital of the neighborhood). The need for adaptation to a new social environment that arises with a change of address, albeit narrowly, can lead to an increase in symptoms of schizophrenia as a psychosocial stressor.

Keywords: schizophrenia, psychotic disorders, social environment, social capital, relapse



Giriş

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların ortaya çıkışında çevresel risk faktörleri (aile ortamı, yerleşim yeri, sosyokültürel çevre gibi) ile bireysel risk faktörlerinin (genetik, ailevi kalıtsal yük) değişik düzeyde etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir (1, 2). Örneğin şizofreni yıllık sıklığı kentsel bölgelerde kırsal yerleşim bölgelerine göre iki kat daha yüksektir (3). Ancak psikoz kentsel alanlarda homojen bir dağılım göstermemektedir, toplumdaki dağılımı kentsel yerleşim özelliklerine göre farklılaşmaktadır (1, 3, 4). Kentsel alanlardaki bu dağılım farklılığının %23 oranında sosyal çevre özelliklerine atfedilebileceği de bildirilmiştir (5). Öte yandan sosyal çevre ile ilgili özellikler sadece psikotik bozuklukların ortaya çıkmasıyla değil eşikaltı belirti ve psikotik yaşantıların ortaya çıkması ile de ilişkilidir (6).

Psikiyatri araştırmalarında “sosyal çevre” oldukça geniş ve dağınık tanımlarla ele alınmaktadır. Şizofreni ve psikoz fenotipi araştırmalarında kentsel sosyal çevre, bazen nüfus yoğunluğu (7), bazen etnik yoğunluk (8), bazen etnik aidiyet (9), bazen de sosyal ayrımcılık (10) olarak dolaylı yollarla değerlendirilmektedir. Sosyal çevre, psikoz araştırmalarında çoğunlukla bireylerin yaşadığı mahalleler ve o mahallelerdeki *etnik dağılım*, *toplumsal düzensizlik*, *sosyoekonomik yoksunluk* gibi kavramlar üzerinden tanımlanmıştır (1). Bu özellikler birey, mahalle düzeyinde ele alınmaktadır ve bireysel düzey ile mahalle düzeyi arasındaki ters oran risk ilişkisi göstermektedir; yani psikoz riski kişiler benzer özellikler taşımadıkları ya da görece daha az taşıdıkları sosyal çevrelerde yaşadıkça artmaktadır (4).

Öte yandan kişinin içinde bulunduğu sosyal çevre yaş dönemine ve zamana göre değişiklik gösterir (11). Bu sosyal çevre aile, okul çevresi, akran grubu, etnik grup, azınlık grubu ya da semt olabilir (2). Bu nedenle kentlerdeki sosyal çevre içerdiği varsayımsal sosyalliğin hacmine göre dar ve geniş olarak ikiye ayrılabilir: *dar sosyal çevre* aile gibi görece tanımlanabilir öğelerden oluşurken *geniş sosyal çevre* ise mahalle gibi sınırları ve içeriği değişken öğelerden oluşur (12). Önemli sayıdaki araştırmaya rağmen *geniş sosyal çevre* bilimsel bir çerçeve çizerek

tanımlanması ve ölçümü zor olan, araştırmalarda çeşitli boyutları ile tanımlanarak incelenen bir kavram olduğu söylenebilir. Geniş sosyal çevreyi değerlendirmenin yollarından bir tanesi de sosyal sermaye kavramıdır (13).

Kentleşmenin etkisini anlamada mahallelerin sosyokültürel yapısının incelenmesi *sosyal sermaye* kavramının öne çıkmasını sağlamıştır (14). Sosyal sermaye toplulukları bir arada tutan görünmez bağlar olarak görülebilir ve mahalle özelliklerine göre değişim gösterebilir (13). Örneğin yıllar içinde terk edilen kent merkezilerinde sosyal sermaye düzeyi daha düşük olabilirken aynı bölgeden göç almış ailelerin bir arada yaşadığı semtlerde ise daha yüksek olabilir (6). Sosyal sermayenin kültürel olduğu kadar idari ve yönetsel boyutları da vardır. Bu çerçevede bir semtin ya da mahallenin seçimlere katılım yüzdesinin ülke ya da şehir genelinden yüksek ya da düşük olması sosyal etkileşim, dayanışma ve paylaşımın ya da dışlanma ve sosyal yalıtılmışlığın farklı boyutlarına işaret edebilir (13).

Az sayıdaki araştırma sosyal sermaye ile psikoz arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir: Düşük ya da yüksek sosyal sermaye artmış şizofreni sıklığı ile ilişkiliyken orta düzey sosyal sermaye ise daha düşük sıklık oranları ile ilişkilidir (5, 15). Bu anlamıyla psikoz ile sosyal sermaye arasında U-şeklinde bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (16).

Sosyal çevre ile ilişkili özellikler, risk faktörü olarak psikotik bozuklukların ortaya çıkışını kolaylaştırdığı gibi psikotik bozukluklarda hastalık seyrini de olumsuz etkilemekte ve yinelemeleri tetikleyebilmektedir (17). Yineleme sıklığı, yeti yitimi ve tedavi direnci ile ilişkili görünmektedir (17). Ayrıca şizofreninin toplum üzerine yarattığı ekonomik yükün önemli bir bölümünün yinelemeler ve hastaneye tekrar yatışlardan kaynaklı olduğu düşünüldüğünde yinelemenin önlenmesi şizofrenide önemli bir tedavi hedefi haline gelmektedir.

Sosyal çevre özelliklerinin psikotik bozuklukların sıklık ve yaygınlığı ile ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sosyal çevre özelliklerinin hastalık seyir ve yinelemeler üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ise, şizofreni tanılı

hastaların sahip olduğu sosyal sermayenin, psikoz risk faktörlerinden birisi olarak gösterilmesi ve sosyal çevre değişkenleri ile hastaların son beş yıldaki yinelemelerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu araştırma, şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk hastalarında yinelemeler ile geniş sosyal çevre özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen kayıtlara dayalı bir izlem araştırmasıdır. Örneklem XXXXX Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yer alan *Psikotik Bozukluklar Birimi* kayıtlı hasta izlemlerine dayanmaktadır. Bu birimde uluslararası tanı sistemlerine göre tanısı şizofreni ya da benzeri psikotik bozukluklar (şizoafektif, sanrısız bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve başka şekilde tanımlanamayan psikotik bozukluk) olan hastalar izlenmektedir. Birimde izlenen hastaların ayaktan ve yataklı tedavi başvuruları 2009 yılına kadar yazılı dosya sistemi ile kayıt altına alınmıştır. 1 Ocak 2009 tarihinden itibaren ise bilgisayar tabanlı bir kayıt sistemine geçilmiştir.

Araştırmaya alınma ölçütleri şu maddelerden oluşmuştur: i) *Psikotik Bozukluklar Birimi Polikliniği*'nde 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında izlenmek; ii) izlemi 1 Temmuz 2011 tarihinden önce başlamak; iii) söz konusu izlem tarihleri içinde poliklinik kontrollerine en seyrek 6 ayda bir olacak şekilde gelmiş olmak; iv) 18-65 yaş arası (1 Temmuz 2011 tarihine göre) olmak; v) izlem tarihleri sırasında en az 2,5 yıl boyunca İzmir kent merkezinde (Balçova, Bayraklı, Bornova, Buca, Çiğli, Gaziemir, Güzelbahçe, Karabağlar, Karşıyaka, Konak, Narlıdere) yerleşik olmak; vi) DSM-IV tanı sistemine göre tanısının şizofreni ya da şizoafektif bozukluk olmak.

Hastanın sosyal hareketliliğini etkileyebilecek olan ek hastalık (zekâ yetersizliği, otizm, bedensel özür gibi) durumunda ise kişi araştırmaya alınmamıştır.

Araştırmaya katılan kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılan kişilerden yazılı onamları alınmıştır. Çalışma XXXX Etik Kurul onayı almış olup Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Araştırma Verilerinin Toplanması

Araştırma verileri *Psikotik Bozukluklar Birimi* izlem kayıtlarından elde edilmiştir. İzlem kayıtlarında hastanın sosyodemografik bilgileri (*yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, yaşadığı yer*), SCID-I görüşmesi temel alınarak oluşturulan DSM-IV tanısı, kontrol dönemi içindeki belirti boyutları (*pozitif, negatif, dezorganizasyon*) açısından durumu, kontrol dönemi içindeki süregiden farmakolojik olan ve olmayan tedavileri, kontrol dönemi içindeki yatış durumu, kontrol dönemi içindeki özkıyım düşünceleri ya da girişimi, kontrol dönemi içindeki kendisine ya da yakınlarına zarar verici davranışları yer almaktadır. Söz konusu bilgiler her kontrol görüşmesinde ayrı maddeler olarak kodlanmaktadır. Araştırma süresi içindeki eksik veriler ise hastayla ve/veya hasta yakını ile yapılan yüzyüze görüşmelerde geriye dönük olarak tamamlanmıştır. Hasta görüşmeleri ve kayıt tarama Eylül 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Ayrıca hastanın yerleşim yeri durumu değerlendirilirken izlem dönemi içinde hastanın yaşadığı mahallenin adı, her bir mahallede yerleşim süresi, adres değişikliği olup olmadığı kaydedilmiştir.

Yineleme ile İlgili Verilerin Elde Edilmesi

Araştırmanın yineleme ölçütleri Csernansky ve arkadaşları tarafından tanımlanan ölçütlere dayanmaktadır (18) ve toplam sekiz maddeden oluşmaktadır. İlk beş madde (yatış, yardım ihtiyacında artış, kendine zarar verme, özkıyım düşünceleri, şiddet davranışı) bu ölçütlere alınmıştır (18). Son üç madde *Psikotik Bozukluklar Birimi* hasta izlem kayıtlarında rutin yer alan ölçütlerdir (Tablo 1). Her bir ölçüt 6 aylık süre için değerlendirilmektedir. Söz konusu 6 aylık süre içinde 8 ölçütten en az bir tanesinin bulunması yineleme olarak değerlendirilmektedir (18).

Araştırmada Kullanılan Yineleme Ölçütleri*

1. Psikiyatri kliniğine yatış,
2. Psikiyatrik yardım gereksiniminde artma (kliniğe başvurularda artma, gündüz hastası olarak yatış v.b.),
3. Kendine zarar verme davranışı,
4. Görüşmeci değerlendirmesinde anlamlı olduğu düşünülen suicidal ya da homosidal düşünce,
5. Kişiye ya da nesneye yönelik şiddet içeren davranışta bulunma
6. İntihar girişimi
7. Kullanılan antipsikotik ilaç dozunda artış yapılması
8. EKT almış olmak.

* (18)'den uyarlanmıştır.

Geniş sosyal çevrenin değerlendirilmesi

Araştırmada geniş sosyal çevre özellikleri hastanın yaşadığı yerleşim yeri (mahalle) temel alınarak değerlendirilmiştir. Örnekleme dâhil olan her bir hastanın izlem dönemi içinde yaşadığı mahalle, mahallede yaşadığı süre kayıtlardan ve kendisiyle yapılan görüşmelerden öğrenilmiştir. Hastanın izlem dönemi içinde en uzun süre ikamet ettiği mahalle **gösterge/indeks mahalle** kabul edilmiş ve geniş sosyal çevre verileri bu mahalle temel alınarak elde edilmiştir.

Geniş sosyal çevre özellikleri üç temel bileşen ile tanımlanmıştır: i) Mahalle sosyal sermaye düzeyi, ii) mahalle sosyoekonomik yoksunluk düzeyi (mahallede işsizlik oranı ve mahallede düşük gelirli hanelerin oranı), iii) mahallede seçimlere katılım düzeyi.

Mahalle sosyal sermaye ve sosyoekonomik yoksunluğu düzeyi ile ilgili veriler, *TürkSch: İzmir Psikotik Bozukluklarda Gen-Çevre Etkileşimi için Akıl Sağlığı Araştırması* projesinden alınmıştır (6). Bu proje kapsamında 2008 yılında İzmir kent merkezinde (Balçova, Bornova,

Buca, Çiğli, Gaziemir, Güzelbahçe, Karşıyaka, Konak, Narlıdere) yer alan 302 mahallenin sosyal sermaye düzeyleri ve sosyoekonomik yoksunluk göstergeleri 5134 kişi ile yapılan görüşmelerde saptanmıştır (6). Anketlere verilen bireysel düzeydeki cevapların toplu olarak değerlendirilip mahalle düzeyine genellenmesi ile mahalle sosyal sermaye düzeyi ve sosyoekonomik yoksulluk düzeyi ile ilgili veriler elde edilmiştir (6).

Mahalle sosyal sermaye verileri

TürkSch araştırmasında sosyal sermaye değerlendirmesi için 21 soru kullanılmıştır ve sorular Putnam ve arkadaşlarının araştırmalarından alınmıştır (19). Söz konusu sosyal sermaye ölçekleri İngiltere ve Hollanda'da psikoz araştırmalarında kullanılmıştır (15, 16). İzmir'de her bir mahallenin *gündelik toplumsal kontrol* (GTK 01-05), *toplumsal içiçelik ve güven* (TİG 06-13) ve *mahalle içi düzensizlik* (MİD 14-21) düzeyleri elde edilmiştir. Her mahalle için saptanan GTK, TİG, MİD düzeyleri ortalamaya göre *düşük/orta/yüksek* olarak üç gruba ayrılmıştır (6).

Mahalle sosyoekonomik yoksunluk verileri

TürkSch araştırması kapsamında her mahalle için ortalama işsizlik ve düşük gelir düzeyli hane (aylık net hane geliri 1000 TL'nin altında) oranları belirlenmiştir. Her mahalle için belirlenen *işsizlik* ve *düşük gelir düzeyli hanelerin oranı* ortalamaya göre *düşük/orta/yüksek* olarak üç gruba ayrılmıştır (6).

Mahalle seçimlere katılım düzeyleri

Bir mahallede yaşayan bireylerin kamu kurumlarına karşı güven duygusunun ve yurttaşlık katılımının göstergesi bir sosyal sermaye boyutu olarak kabul edilmektedir (13, 20). İdari seçimlerde bir mahallede/bölgede oy kullanan kişi sayısının seçmen sayısına bölünmesi (seçimlere katılım oranı) ile *sosyal sermaye* düzeyi elde edilmektedir (20). Araştırmanın izlem dönemi (1 Ocak 2009 - 31 Aralık 2013) içinde 29 Mart 2009 Mahalli İdareler Seçimi, 2010 Halk Oylaması ve Milletvekili Genel Seçimi (2011) yapılmıştır. İzmir kent merkezinde yer alan her bir mahalle için seçimlerdeki katılım oranları Yüksek Seçim Kurulu çevrim içi sayfasından

elde edilmiştir (www.ysk.gov.tr). Mahallelerin katılım oranları, her bir seçimdeki İzmir ortalamasına göre düşük/orta/yüksek olarak üç gruba ayrılmıştır.

İstatistik

Araştırmada tüm test istatistikleri için SPSS 18.0 yazılımı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılması için ise t-testi kullanılmıştır. Sosyodemografik özellikler, geniş sosyal çevre özellikleri (sosyal sermaye ve sosyoekonomik yoksunluk düzeyleri), yerleşim öyküsü (adres değişikliği ve mahallede ikametgâh süresi) **bağımsız değişkenler** olarak tanımlandı. Araştırma örnekleminin beş yıllık izlem döneminde yineleme öyküsü (var/yok) **bağımlı değişken** olarak tanımlandı. Beş yıllık izlem döneminde yinelemeyi öngören etkenlerin saptanması için bağımsız ve bağımlı değişkenler arasında logaritmik binominal regresyon ve Poisson regresyon yöntemleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerde göreceli risk (*relative risk*), sürekli değişkenlerde ise logaritmik katsayı (β) hesaplandı. Her bir risk ilişkisi önce ikili olarak (yineleme var/yok ve ilgili değişken) ve ardından da yaş, cinsiyet ve eğitim durumu kontrol edilerek hesaplandı. Sonuçlar için anlamlılık değeri $p<0,05$ alındı. Regresyon ile elde edilen ilişkiler, göreceli risk ve %95 güvenlik aralıkları üzerinden değerlendirildi.

Bulgular

Araştırma örneklemini, 112'si şizofreni (%76,1), 20'si şizoafektif bozukluk (%13,6) ve 15'i diğer psikotik bozukluklar (%10,2) tanılı olmak üzere toplam 147 hastadan oluştu. Örnekleimde 5 yıllık izlem süresi boyunca en az bir yineleme dönemi yaşama oranı % 61,2 (n: 90) olarak saptandı. Tablo 1'de yineleme durumuna göre örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması yer almaktadır. İzlem süresi içinde en az bir kez yineleme yaşayan grupta yineleme olmayan gruba göre bekâr ya da boşanmış olanlar (%76,7 ve %45,6),

ailesi ile yaşayanlar (%72,2 ve %47,4) ve esrar kullanımı (%15,6 ve %3,5) daha yüksekti, hastalık başlangıç yaşı 3 yaş kadar daha erkendi (23,9 ve 26,9 yaş).

Tablo 1. Örneklemenin 5 yıllık izlem boyunca yineleme durumuna göre sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Yineleme olmayan (s: 57)		Yineleme olan (s: 90)				Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	İstatistik	p	Sayı (%)	
Cinsiyet								
Kadın	27	47,4	31	34,4	Pearson χ^2 : 2,44	.12	58	39,5
Erkek	30	52,6	59	65,6			89	60,5
Medeni Durum								
Bekâr/boşanmış	31	54,4	69	76,7	Pearson χ^2 : 7,96	<.05	100	68,0
Evli/dul	26	45,6	21	23,3			47	32,0
Eğitim durumu								
≤8 yıl	20	35,1	31	34,4	Pearson χ^2 : 0,01	.94	51	34,7
>8yıl	37	64,9	2159	65,6			96	65,37
İstihdam Durumu*								
Çalışıyor	15	26,3	20	22,2	Pearson χ^2 : 0,32	.57	35	23,8
İstihdam dışı	42	73,7	70	78,8			112	76,2
Sosyoekonomik konum**								
Üst	6	10,53	11	12,22	Pearson χ^2 : 0,91	.71	17	11,5
Orta	18	31,58	26	28,89			44	30,0
Alt	33	57,89	53	58,89			86	58,5
Aylık Hane Geliri								
<4000 TL	47	82,5	71	78,9	Pearson χ^2 : 0,28	.59	118	80,3
≥4000 TL	10	17,5	19	21,1			29	19,7
Yaşama biçimi								

Ebeveynler ile	27	47,4	65	72,2	Pearson χ^2 : 14,8	.02	92	62,6
Eş ile	23	40,4	12	13,3			35	23,8
Yalnız/diğer	7	12,2	13	14,5			20	13,6
Alkol Kullanımı								
Kullanmamış	24	42,1	27	30,0	Pearson χ^2 : 2,25	0.13	51	34,7
Kullanmış	33	57,9	63	70,0			96	65,3
Esrar Kullanımı								
Kullanmamış	55	96,5	76	84,4	Pearson χ^2 : 5,22	<.05	131	89,1
Kullanmış	2	3,5	14	15,6			16	10,9
Ailede Psikiyatrik Hastalık								
Yok	19	33,3	34	37,8	Pearson χ^2 : 0,84	0,65	53	36,1
Var, diğer	23	40,3	38	42,2			61	41,5
Var, psikoz	15	26,3	18	20,0			33	22,4
	Ortalama SS	%95 GA	Ortalama SS	%95 GA	İstatistik	p	Ortalama SS	%95 GA
Hastalık Özellikleri								
Yaş	47,6 (9,6)	(45,0-50,1)	41,8 (10,4)	(39,6-43,9)	$t_{145}=3,4$	<.05	44,04 (10,4)	(42,3-45,7)
İlk atak yaşı	26,9 (10,5)	(23,9-29,9)	23,9 (7,5)	(22,3-25,5)	$t_{139}=2,0$	<.05	25,0 (8,9)	(23,6-26,5)
Hastalık Süresi	20,1 (10,7)	(17,1-23,1)	17,7 (8,8)	(15,8-19,6)	$t_{139}=1,4$	.07	18,6 (9,6)	(17,0-20,2)

*İstihdam durumu: Halen çalışıyor olanlar / çalışmış ve normal koşullarda emekli olmuş olanlar çalışıyor olarak değerlendirilmiştir.

**Sosyoekonomik konum hane reisinin meslek sınıfına göre belirlenmiştir: Üst: 1.Fabrika-işletme sahibi 2.Yönetici-müdür; 3.Doktor-mihendis-avukat-subay; Orta: 4.Öğretmen-hemşire-memur-astsubay, 5.Esnaf, 6.Çiğci; Alt: 7.Vasıflı işçi, 8.Vasıfsız işçi

Tablo 2’de örneklemin yinleme durumuna göre geniş sosyal çevre özellikleri açısından karşılaştırılması yer almaktadır. En az bir kez yinleme yaşayan grupta yinleme olmayan gruba

göre izlem süresi içinde en az bir kez adres değiştirilenler daha yüksekti (%23,3 ve %10,5), gösterge mahallede ikamet süresi ortalaması daha düşüktü (53,3 ve 58,2 hafta). Yineleme olmayan ve olan gruplar arasında izlem süresi içinde İzmir’de en uzun ikamet ettikleri mahallelerin sosyal sermaye göstergeleri açısından farklılık bulunmamaktaydı. Yineleme yaşayan grubun yineleme olmayan gruba göre yaşadıkları mahallelerde düşük gelirli hane oranı ortalaması daha yüksekti (%49,9 ve %44,6).

Tablo 2 Örneklem 5 yıllık izlem boyunca yineleme durumuna göre geniş sosyal çevre özellikleri

	Yineleme olmayan (s: 57)		Yineleme olan (s: 90)				Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	İstatistik	p	Sayı (%)	
Adres Değişikliği								
Yok	51	89,5	69	76,7	Pearson $\chi^2: 3,82$	<.05	120	81,6
*Var, en az bir	6	10,5	21	23,3			27	18,4
İkamet süresi^a	Ortalama SS	%95 GA	Ortalama SS	%95 GA			Ortalama SS	%95 GA
	58,2 (5,7)	(56,7- 59,7)	54,3 (11,0)	(52,0- 56,6)	$t_{145}=2,48$	<.05	55,8 (9,5)	(54,2- 57,3)
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	İstatistik	p	Sayı	(%)
2009 yerel seçimleri^b								
Aynı	34	(59,6)	51	(56,7)	Pearson $\chi^2: 0,33$	.84	85	(57,8)
Düşük	14	(24,5)	26	(28,9)			49	(27,2)
Yüksek	9	(15,7)	13	(14,4)			22	(15,0)
2010 halk oylaması^b								
Aynı	31	(54,4)	42	(46,7)	Pearson $\chi^2: 1,15$	.56	73	(49,7)
Düşük	8	(14,0)	18	(20,0)			26	(17,7)

Yüksek	18	(31,6)	30	(33,3)			48	(32,6)
2011 genel seçimleri^b								
Aynı	32	(56,1)	57	(63,3)	Pearson $\chi^2: 0,77$	.68	89	(60,5)
Düşük	14	(24,5)	19	(21,1)			33	(22,5)
Yüksek	11	(19,3)	14	(15,6)			25	(17,0)
Gündelik Toplumsal Kontrol								
Düşük	29	(50,8)	39	(46,3)	Pearson $\chi^2: 0,81$	.65	68	(46,3)
Orta	20	(35,1)	35	(37,4)			55	(37,4)
Yüksek	8	(14,1)	16	(16,3)			24	(16,3)
Toplumsal İçişçilik ve Güven								
Düşük	34	(59,6)	46	(51,1)	Pearson $\chi^2: 1,5$	.42	80	(54,4)
Orta	12	(21,1)	27	(30,0)			39	(26,5)
Yüksek	11	(19,3)	17	(18,9)			28	(19,1)
Sosyal Düzensizlik								
Düşük	19	(33,3)	30	(33,3)	Pearson $\chi^2: 0,61$	.72	49	(33,3)
Orta	24	(42,1)	33	(36,7)			57	(38,8)
Yüksek	14	(24,6)	27	(30,0)			41	(27,9)
Mahalle işsizlik oranı								
Düşük	19	(33,3)	35	(38,9)	Pearson $\chi^2: 0,46$	.75	54	(36,7)
Orta	32	(56,2)	46	(51,1)			78	(53,1)
Yüksek	6	(10,5)	9	(10,0)			15	(10,2)
Mahalle düşük gelirli oranı								
Düşük	36	(63,2)	51	(56,7)	Pearson $\chi^2: 0,92$	.63	87	(59,2)
Orta	15	(26,3)	25	(27,8)			40	(27,2)
Yüksek	6	(10,5)	14	(15,5)			20	(13,6)
	Ortalama SS	%95 GA	Ortalama SS	%95 GA	İstatistik	p	Ortalama SS	%95 GA
Mahalle işsizlik oranı	6,6 (4,4)	(5,4-7,5)	6,2 (5,6)	(5,1-7,5)	$t_{145}=0,4$	.69	6,4 (5,2)	(5,5-7,2)

Mahalle düşük gelirli oranı	44,6 (16,9)	(40,1-49,1)	49,9 (18,9)	(45,9-53,9)	$t_{145}=-1,7$	<.05	47,9 (18,4)	(44,9-50,8)
------------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	----------------	----------------	-------------	-------------

* 3 kişi ise son beş yıl içinde birden fazla kez yer değiştirmiş; ^a analiz için veri kabul edilen mahallede en uzun süre ikamet süresi; ^b analiz için veri kabul edilen mahallede seçimlere katılım yüzdesinin İzmir ortalamasına göre durumu

Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu kontrol edilerek, yinelemenin ikamet süresi ve adres değişikliği ile ilişkisi incelendiğinde ise adres değişikliği olanlarda olmayanlara göre yineleme olasılığının 1,3 kat daha fazla olduğu (%95 GA:1,0-1,7; $p<0,05$) ve aynı mahallede ikamet süresinin uzadıkça yineleme olasılığının azaldığı saptandı. (β :(-0,05); %95 GA: [(-0,10)-(-0,01)]; $p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3 Yineleme ile geniş sosyal çevre özellikleri arasındaki ilişki

	GR*	%95 GA	P	GR^a	%95 GA	P
Adres değişikliği						
Yok	Ref	-		ref	-	
Var	1,4	(1,0-1,7)	0.05	1,3	(1,0-1,6)	<.05
2009 yerel seçimleri						
Aynı	ref	-		ref	-	
Düşük	1,1	(0,8-1,4)	.59	1,1	(0,8-1,4)	.64
Yüksek	0,9	(0,7-1,4)	.94	0,9	(0,6-1,4)	.83
2010 halk oylaması						
Aynı	ref	-		ref	-	
Düşük	1,2	(0,9-1,7)	.26	1,1	(0,8-1,5)	.52
Yüksek	1,1	(0,8-1,4)	.58	1,1	(0,8-1,5)	.39
2011 genel seçimleri						
Aynı	ref	-		ref	-	
Düşük	0,9	(0,6-1,2)	.53	0,8	(0,6-1,1)	.29

Yüksek	0,9	(0,6-1,3)	.49	0,8	(0,2-1,2)	.36
Gündelik Toplumsal Kontrol						
Düşük	ref	-		ref	-	
Orta	1,1	(0,8-1,5)	.47	1,0	(0,8-1,4)	.82
Yüksek	1,2	(0,8-1,6)	.39	1,1	(0,8-1,6)	.50
Toplumsal İçişlik ve Güven						
Düşük	ref	-		ref	-	
Orta	1,2	(0,9-1,6)	.19	1,2	(0,9-1,5)	.25
Yüksek	1,0	(0,7-1,5)	.76	1,0	(0,7-1,5)	.80
Sosyal Düzensizlik						
Düşük	ref	-		ref	-	
Orta	0,9	(0,6-1,3)	.72	1,0	(0,7-1,4)	.94
Yüksek	1,1	(0,6-1,5)	.65	1,1	(0,8-1,4)	.66
Mahalle işsizlik oranı						
Düşük	ref	-		ref	-	
Orta	0,9	(0,7-1,2)	.49	0,9	(0,7-1,2)	.37
Yüksek	0,9	(0,6-1,4)	.74	0,8	(0,5-1,3)	.41
Mahalle düşük gelirli oranı						
Düşük	ref	-		ref	-	
Orta	1,1	(0,8-1,4)	.67	1,0	(0,7-1,4)	.85
Yüksek	1,2	(0,8-1,7)	.30	1,1	(0,8-1,5)	.55
	β	%95 GA	P	β^a	%95 GA	P
Mahallede ikamet süresi^b	-0,05	[(-0,10)-(-0,01)]	<.05	-0,05	[(-0,10)-(-0,003)]	<.05

*Görel risk. Yineleme olmayanlara göre yineleme olanlarda. ^a Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu için düzeltilmiş olasılıklar oranı; ^a Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu için düzeltilmiş olasılıklar oranı; ^b Analiz için veri kabul edilen mahallede en uzun süre ikamet süresi

Tartışma

Bu araştırmada sosyal sermaye ve yerleşim değişikliği gibi sosyal çevre özelliklerinin şizofreni ve benzeri bozukluklarda yinelemeler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bulgularımıza göre şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukta geniş sosyal çevre özelliği olarak kabul edilebilecek olan mahalle sosyal sermaye düzeyleri ile yinelemeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan dar sosyal çevre özelliği olarak kabul edilebilecek olan adres değişikliğinin ise yineleme olasılığını artırdığı saptanmıştır. Bu bulgu ile uyumlu olarak aynı adreste ikamet süresi kısaldıkça yineleme olasılığının arttığı görülmüştür.

Şizofreni ve sosyal çevre arasındaki karmaşık ilişki neredeyse yüzyıla yakın zamandır araştırılmaktadır. Sosyoekonomik yoksunluğun yüksek olduğu yerleşim bölgelerinde psikotik bozukluk sıklığının ve yaygınlığının daha fazla saptanması sık tekrarlanan bir bulgudur (21). Bireylerin içinde yaşadıkları toplum ve sosyal çevre ile psikotik belirti ve bozukluklar arasında ilişki de sıkça gösterilmektedir (1). Şizofrenide yinelemenin genellikle klinik değişkenlerle ilişkili olduğu düşünülür ancak hastanın içinde yaşadığı sosyal çevrenin de etkisi olacağı öngörülebilir (22). Öte yandan şizofreninin az gelişmiş ülkelerde ve kırsal bölgelerde daha iyi seyirli olduğuna dair Dünya Sağlık Örgütü verisi bulunmaktadır (23). Bu bölgelerde şizofreni gidişatının görece iyi olmasının koruyucu bir sosyal ortam (aile, dayanışma vb.) ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (23). Bu bulgu dolaylı da olsa geniş sosyal çevre özelliklerinin şizofreni seyri ve yinelemeleri üzerine etkili olduğu yönünde yorumlanabilir (24). Ancak geniş sosyal çevre ya da aile ortamı içinde yinelemeleri değerlendiren çalışma sayısı azdır. Yakın

zamanlı bir araştırmada tedaviye dirençli şizofreni yaygınlığının az kentleşmiş bölgelerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

İsveç'te mahalle sosyoekonomik yoksunluğu arttıkça psikotik bozukluk sıklığının arttığı bildirilmiştir (20). Sosyal çevre özelliklerinin (*sosyoekonomik yoksunluk/sosyal sermaye*) bireysel özelliklerden bağımsız olarak şizofreni ve diğer afektif olmayan psikoz sıklığını üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmada ise şizofreni sıklığındaki varyasyonun %23'ünün sosyal çevre özelliklerine atfedilebileceği saptanmıştır (5).

Hollanda Maastricht'te kayıtlara dayalı yapılan bir araştırmasında yineleme göstergesi olabilecek bir değişken olarak hastane yatışları incelenmiştir (15). Mahalle sosyal sermaye düzeyi azaldıkça şizofreni için başvuru ve yatışların arttığı bildirilmiştir (15). Araştırmamızda hastane yatışı yineleme ölçütlerinden yalnızca biri olup hastane yatışlarının yanı sıra diğer yineleme ölçütleri de göz önünde alındığında seyir ve yineleme açısından önceki araştırmalara göre daha geniş kapsamlı bir tarama yapıldığı düşünülebilir.

Sosyal sermaye, kişinin içinde bulunduğu sosyal ortamdan kaynaklanan sosyal stresi ayarlayan bir tampon işlevi olarak düşünülmektedir: düşük sosyal sermayeli bölgelerde yetişen bireylerde, dopamin duyarlılaşması ve genetik yatkınlık üzerinden sosyal çevredeki güvensizlik atıfları psikotik yaşantılara, belirtilere ve bozukluğa dönüşebilir. Ya da tam tersine, yüksek sosyal sermayeye sahip olan ortamlarda yetişen bireyler genetik yatkınlık taşıyıcılar bile, o bölgenin dayanışmacı, koruyucu sosyal özellikleri sayesinde bu tür atıfları bilişsel düzeyde bastırabilirler ve bu tür yaşantıları psikotik bozukluk düzeyine ulaşmayabilir (1). Ancak tüm bu ilişkiler içinde bulunulan ortama göre değişiklik göstermektedir. Keza Türkiye'de geniş sosyal çevrenin farklı boyutları (yerleşim yeri sosyal sermaye düzey ve sosyoekonomik yoksunluk düzeyi) ile psikoz sürekliliği arasında ters bir ilişki bildirilmiştir: yüksek sosyal sermaye düzeyine sahip bölgelerde psikoz sürekliliğinin daha şiddetli görünümüleri daha yaygın olarak saptanmıştır (6).

Seçimlere katılım (oy kullanma) bireylerin kamu kurumlarına duyduğu güven ve yurttaşlık kimliği ile ilişkili olarak bir sosyal sermaye bileşeni olarak tanımlamaktadır (13). Toplulukların demokratik katılımına vurgu yapan bu kavram, ölçülebilir, erişimi kolay ve güvenilir bir veridir ancak sosyal sermayenin dolaylı ve kısıtlı bir göstergesi olabilir. Çünkü seçimlere katılımı etkileyen, bireysel düzeyde (örn: eğitim, sosyoekonomik konum), bölgesel düzeyde (örneğin etnik köken) ve bölgesel düzeye kısıtlanamayacak başka pek çok politik ve kültürel faktörün olduğu belirtilmektedir (20).

Araştırmamızda önceki çalışmalara kıyasla (15, 16) sosyal sermayenin daha geniş ve farklı boyutları (*gündelik toplumsal kontrol, toplumsal içiçelik ve güven, mahalle içi düzensizlik*) ile değerlendirilmiştir. Ancak sosyal sermaye ile yinelemeler arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış olması, sosyal sermayenin mahallelerdeki sosyopolitik, sosyokültürel ve sosyodemografik özelliklerden etkilenen, karmaşık ve ölçümü zor bir veri olması ile ilişkili olabilir (13). Ayrıca sosyal sermaye ile ilgili önceki araştırmalar ile kıyaslandığında araştırma örneklemimizin görece küçük olması da bu sosyal sermaye ile yinelemeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına yol açmış olabilir.

Adres değişikliği ya da ikamet değiştirme ile psikotik bozukluklar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (26). Yaşadıkları mahalle ve çevre daha az değişen çocuklarda ve gençlerde, erişkinlikte psikotik bozukluk riski daha düşük olmaktadır (26). Bu risk ilişkisinin özellikle akran ortamının ve sosyal ağlarının değişmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan şizofrenide ikamet değiştirme ile hastane yatışında artış ve hastanede yatış süresinde uzama ile (27-30). Araştırmamızda hastane yatışı yineleme ölçütlerinden biri olduğu için önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, ikamet değiştirme ile hastane yatışı arasında da anlamlı ilişki olduğu söylenebilir. Bildiğimiz kadarıyla ikamet değiştirme ile yinelemeler arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir araştırma yoktur.

Adres değişikliğinin, genellikle sağlık hizmetine erişimin aksamasına ya da kesilmesine; iř, eğitim ve sosyal destek ağlarının bozulmasına sebep olabileceği ve bu nedenlerle yinelemeleri tetikleyebileceği dūřünülmektedir. Adres değişikliği hastaların sosyal çevresinin de değişmesine neden olduğu için hastalar tarafından çoğunlukla stres verici, olumsuz bir yaşam deneyimi olarak algılanıyor olabilir. Bu durum komşu ve arkadaşlar ile bağlantının kopması, hastaların sosyal desteğinin azalması, sosyal izolasyonun artışı ile ilişkili görünmektedir. Öte yandan adres değişikliği ile şizofreni yinelemeleri arasındaki ilişki ters yönlü de olabilir. Psikotik belirtilerde artış sosyal ilişkilerdeki bozulmalara bağlı olarak adres değişikliğinin zorunlu kılıyor olabilir.

Araştırmanın bulguları bazı kısıtlılıklarla birlikte değerlendirilmelidir. Öncelikle rneklem sayısının görece az ve psikotik bozukluklar alanında özelleşmiş bir birimin izlem kayıtlarına dayalı olması bulgularda yanlılık oluşmasına neden olmuş olabilir. İkincisi aynı birimde daha uzun aralıklarla ya da düzensiz izlemi olan hasta grubunda tam da sosyal evre (mahalle sosyal sermaye düzeyi ya da ikamet değiştirme zorunlulukları) zellikler farklı olabilir ve bu hasta grubu farklı sosyal evre özellikler taşıyor olabilir. ncs her ne kadar hastalar en fazla altı aylık aralıklarla izlenmiş olsa da altı yıllık izlem sırasında geriye dönük bilgi yanlılığı oluşmuş olabilir. Ancak adres gibi temel bir veride bu yanlılığın oldukça düşük olabileceği söylenebilir. Öte yandan örneklemenin en fazla altı aylık aralıklarla poliklinik izlemine gelmiş ve izlem süresi boyunca kayıtları tutulmuş bir hasta toplamına dayandığı için etken ve sonuç arasındaki nedensellik ilişkisine dair görece gl bir incelemeye olanak sunduğu düşünülebilir. Ayrıca hem geniş hem de dar sosyal evre verileri nesnel özellikler taşımaktadır. Daha sonraki araştırmalarda adres değişikliği ile şizofreni yinelemeleri arasındaki ilişkinin yönü için psikotik belirtilerde artışın yol açtığı sosyal sorunlar (dışlanma, adli sorunlar, aile ilişkilerinde kesintiler) da incelenmelidir.

Sonuç

Bireylerin içinde yaşadığı toplumsal çevrenin farklı özellikleri ile psikotik bozuklukların ortaya çıkması arasında güçlü bir ilişki vardır. Benzer bir ilişki psikotik bozukluk ortaya çıktıktan sonra belirtilerin alevlenmesi ve yatışmasında da geçerli olabilir. Bu araştırmanın bulgularına göre geniş sosyal çevrenin kendisi ile olmasa bile kentsel alanda yer değişikliği ile şizofreni yinelemesi arasında ilişki olabileceği düşünülebilir. Mahallelerin sosyal sermaye düzeyi, yoksulluk düzeyleri gibi özellikleri, sanrı ve varsanılarının ortaya çıkmasında ya da alevlenmesinde farklı düzeylerde etkili olabilir. Sosyal çevre ve sosyal sermaye ile ilgili çelişkili sonuçlar, ülkeler/şehirler arasında kentleşme özellikleri (nüfus hareketliliği, nüfus yoğunluğu vb.) ve sosyokültürel özellikler (etnik gruplar, göçmen grupları, dini azınlıklar vb.) açısından farklılıklardan da kaynaklanabilir. Araştırmalarda sosyal çevre olarak çoğunlukla mahalleler tercih edilmiş gibi görünmektedir. Ancak psikoz tanı hastalar için düşünüldüğünde; hastaların çoğunlukla algıladığı, maruz kaldığı ve etkileşim içinde olduğu ortamın mahallelerden daha dar bir sosyal çevre olabileceği düşünülebilir. Halen net tanımlanması ve ölçümü zor bir kavram olan “sosyal çevre” ve “sosyal sermaye”nin psikotik bozukluklar insidansı ve seyri üzerine etkisinin netleştirilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Daha sonra yapılacak araştırmalarda daha geniş bir örneklem grubuyla sosyal bağlar, dayanışma, yardımlaşma ve işbirliğinin yanısıra gündelik yaşamdaki dışlanma, ayrımcılık algısının çalışılması uygun olacaktır. Verilerin kayıtlara dayalı olarak elde edilmesi yerine şizofreni hastalarının rutin izlemelerine geniş (yerleşim yeri) ve dar (aile) sosyal çevre içinde yaşadıkları stresi değerlendiren ölçeklerin yerleştirilmesi araştırma sonuçlarını güçlendirebilir. Öte yandan şizofrenide yinelemelerin önlenmesi için bu sosyal çevrelere yönelik stres azaltıcı düzenlemeler (örn. taşınma sürecinin planlanması, hastanın da sürece dâhil edilmesi ve tartışılabilmesi) yararlı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma XXX Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hasta Onamı: Tüm denekler yazılı bildirimli onam verdi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – BÜ, TB, KA, BBA; Tasarım – BÜ, TB, KA, BBA; Denetleme – BÜ, TB, BBA; Kaynak – BBA; Malzemeler – BÜ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – BÜ, ÖA; Analiz ve/veya Yorum – BÜ, TB, BBA; Literatür Taraması – BÜ, ÖA, TB; Yazıyı Yazan – BÜ, ÖA, TB, BBA, KA; Eleştirel İnceleme – BÜ, ÖA, TB, BBA, KA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırmada kullanılan verilerin bir bölümü TÜBİTAK 1001 Araştırma Destekleme programı çerçevesinde 107S053 numarası ile desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of XXXX.

Informed Consent: Written consents were obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - BÜ, TB, KA, BBA; Design - BÜ, TB, KA, BBA; Supervision - BÜ, TB, BBA; Resource - BBA; Materials - BÜ; Data Collection and/ or Processing - BÜ, ÖA; Analysis and/or Interpretation - BÜ, TB, BBA; Literature Search - BÜ, ÖA, TB; Writing - BÜ, ÖA, TB, BBA, KA; Critical Reviews - BÜ, ÖA, TB, BBA, KA.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: A part of the data used in this research was supported by TÜBİTAK 1001 Research Support program that is numbered as 107S053.

Kaynaklar

1. Allardyce J, Boydell J. Environment and schizophrenia: review: The wider social environment and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):592-598.
2. Zammit S, Lewis G, Rasbash J, Dalman C, Gustafsson J-E, Allebeck P. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(9):914-922.
3. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E. Psychosis and place. *Epidemiol Rev.* 2008;30:84-100.
4. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010;468(7321):203-212.
5. Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P, Dazzan P, Murray RM, Jones PB. Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med.* 2007;37(10):1413-1425.
6. Binbay T, Drukker M, Alptekin K, Elbi H, Tanik FA, Özkınay F, Onay H, Zağlı N, van Os J. Evidence that the wider social environment moderates the association between familial liability and psychosis spectrum outcome. *Psychol Med.* 2012;42(12):2499-2510.
7. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(7):663-668.
8. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach JP, Selten JP, Hoek HW. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry.* 2008;165(1):66-73.

9. Das-Munshi J, Becares L, Boydell JE, Dewey ME, Morgan C, Stansfeld SA, Prince JM. Ethnic density as a buffer for psychotic experiences: findings from a national survey (EMPIRIC). *Br J Psychiatry*. 2012;201(4):282-290.
10. Veling W, Selten JP, Susser E, Laan W, Mackenbach JP, Hoek HW. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):761-768.
11. Yen IH, Syme SL. The social environment and health: a discussion of the epidemiologic literature. *Annu Rev Public Health*. 1999;20:287-308.
12. Binbay T, Misir E, Onrat Ozsoydan E, Artuk M, Fidan S, Karakiraz A, Önder E, Öztürk A, Sayın MB, Ulaş H, Akdede BB, Alptekin K. Psychotic Experiences in the Adaptation Process to a New Social Environment. *Turk Psikiyatri Derg*. 2017;28(1):1-10.
13. Whitley R, McKenzie K. Social capital and psychiatry: review of the literature. *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13(2):71-84.
14. Allardyce J, Gilmour H, Atkinson J, Rapson T, Bishop J, McCreadie R. Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br J Psychiatry*. 2005;187(5):401-406.
15. Drukker M, Krabbendam L, Driessen G, van Os J. Social disadvantage and schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(8):595-604.
16. Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis G, Morgan C, Dazzan P, McKenzie K, Murray RM, Jones PB. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med*. 2008;38(08):1083-1094.
17. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of yinelemee in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:50.

18. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, Risperidone USASG. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of yinelemee in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(1):16-22.
19. Putnam RD, Leonardi R, Nanetti R. Making democracy work : civic traditions in modern Italy. Princeton, N.J.: Princeton University Press; 1993. xv, 258 p. p.
20. Lofors J, Sundquist K. Low-linking social capital as a predictor of mental disorders: a cohort study of 4.5 million Swedes. *Soc Sci Med*. 2007;64(1):21-34.
21. Kebede D, Alem A, Shibre T, Negash A, Deyassa N, Beyero T. The sociodemographic correlates of schizophrenia in Butajira, rural Ethiopia. *Schizophr Res*. 2004;69(2):133-141.
22. Bowtell M, Ratheesh A, McGorry P, Killackey E, O'Donoghue B. Clinical and demographic predictors of continuing remission or yinelemee following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. A systematic review. *Schizophr Res*. 2017; 197(7):9-18.
23. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1-97.
24. Cohen A, Patel V, Thara R, Gureje O. Questioning an axiom: better prognosis for schizophrenia in the developing world? *Schizophr Bull*. 2008;34(2):229-244.
25. Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH, Stovring H, Astrup A, Sorensen HJ, Horsdal HT, Mortensen PB, Gasse C. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):150-155.
26. Price C, Dalman C, Zammit S, Kirkbride JB. Association of Residential Mobility Over the Life Course With Nonaffective Psychosis in 1.4 Million Young People in Sweden. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1128-1136.

27. DeVerteuil G, Hinds A, Lix L, Walker J, Robinson R, Roos LL. Mental health and the city: intra-urban mobility among individuals with schizophrenia. *Health & place*. 2007;13(2):310-323.
28. Lix LM, DeVerteuil G, Walker JR, Robinson JR, Hinds AM, Roos LL. Residential mobility of individuals with diagnosed schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42(3):221-228.
29. Tulloch AD, Fearon P, Fahy T, David A. Residential mobility among individuals with severe mental illness: cohort study of UK700 participants. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(8):767-777.
30. McCarthy JF, Valenstein M, Blow FC. Residential mobility among patients in the VA health system: associations with psychiatric morbidity, geographic accessibility, and continuity of care. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. 2007;34(5):448-455.

ŞİZOFRENİ HASTALARININ BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA ZİHİN KURAMI

Onur Küçükçoban ¹, Özge Akgül ², Emre Bora ³, Meliha Diriöz ⁴, Tolga Binbay ⁵, Köksal Alptekin ⁶, Berna Binnur Akdede ⁷

1. Uzm. Dr., DIAKO Nordfriesland, Fachklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Breklum, Deutschland
2. Psk., Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir
3. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
4. Psk., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
5. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
6. Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
7. Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Sorumlu yazar:

Özge Akgül, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir

T: 0 232 412 35 93 | 0 554 391 82 11

E: akgullozge@gmail.com

Özet

Amaç: Çok sayıda çalışmada şizofreni hastalarının zihin kuramı işlevlerinde bozulma rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında da zihin kuramı işlevlerinde bozukluklar saptamış ve zihin kuramının şizofrenide bir endofenotip adayı olabileceğini belirtmişlerdir. Amacımız şizofreni hastalarında ve onların birinci derece akrabalarında zihin kuramı bozukluğunu incelemek, nörobilişsel işlevler ve şizotipal özellikler ile ilişkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış 25 hasta, bu hastaların etkilenmemiş 21 birinci derece akrabası ve 30 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılara, zihin kuramı işlevlerini ölçmek için Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği (DEZİKÖ) uygulanmış, nörobilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için Nöropsikolojik Test Bataryası uygulanmıştır. Hastaların klinik durumunu değerlendirmek amacıyla Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizotipal özellikler, Şizotipi için Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği – Gözden Geçirilmiş Form (SIS-R) ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların depresyon belirtilerinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında DEZİKÖ testi skorları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Global kognisyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında global kognisyon becerilerinde bozulma olduğu ve bu bozulmanın hastalar ile sağlıklı kontroller arasında bir şiddette olduğu bulunmuştur. Ayrıca, şizotipal özellikler de incelenmiş olup akrabalarda kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek şizotipi skorlarının olduğu görülmüştür. Ancak şizotipi skorları, zihin kuramı ve global kognisyon ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: DEZİKÖ açısından, akrabaların hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yer aldığı saptanmıştır. Benzer bir ilişkiyi nörobilişsel testler konusunda da saptamakla birlikte DEZİKÖ ve nörobilişsel testler arasında saptanan korelasyonlar, özellikle zihin kuramı bozukluklarına nörobilişsel işlevlerdeki etkilenmenin katkıda bulunuyor olabileceğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında zihin kuramı işlevlerinin global kognisyondan bağımsız işlevler olmadığı düşünülebilir. Ayrıca, şizotipal özellikler akrabalarda daha yüksek görülmekle birlikte zihin kuramı ve global kognisyon ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Zihin Kuramı, Nörobilişsel işlevler, Şizotipal Özellikler, Endofenotip, Şizofreni



Summary

ToM in Unaffected First Degree Relatives of Patients with Schizophrenia

Objective: Many of studies have reported that patients with schizophrenia have Theory of Mind (ToM) deficits. Also, investigations in first degree relatives of schizophrenia patients have reported that ToM deficits may be a candidate of endophenotype for schizophrenia. The aim of this study was to asses the ToM abilities and its relations with neurocognition and schizotypal traits in patients with schizophrenia and their first degree relatives.

Method: 25 patients with schizophrenia, their unaffected 21 first degree relatives and 30 healthy controls included. To asses ToM, we have used Dokuz Eylül Theory of Mind Index (DEToMI) and to asses neurocognition, we have used Neuropsychological Test Batery for all participants. Patients were assesed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) to measure clinical situation. First degree relatives and controls were assesed with Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R) to evaluate schizotypal traits. All participants were assesed with Hamilton Depression Rating Scales to measure depressive symptoms.

Results: In our study, DEZIKO scores were not statistically significant different between the first-degree relatives of schizophrenia patients and the control group. There was a significant difference between groups in terms of global cognition. The first-degree relatives of schizophrenia patients have been found to have a deterioration in their global cognition skills, and also found that it was between patients and healthy controls. In addition, schizotypal features were also examined and there was significantly higher schizotypy scores in relatives than controls. However, schizotypy scores were not significantly associated with mind theory and global cognition.

Conclusion: It was found that considering DEZIKO scores, relatives were among patients and healthy controls. A similar relationship has also been found in neurocognitive tests, the correlations between DEZIKO and neurocognitive tests indicate that the alterations in neurocognitive functions may be contributing to theory of mind in particular. From this perspective, it can be thought that theory of mind functions are not independent of global cognition. Moreover, although schizotypal features were higher in relatives, it was not found to be significantly related to the theory of mind and global cognition.

Keywords: Theory of Mind, Neurocognitive Functions, Schizotypal Traits, Endophenotype, Schizophrenia

Zihin kuramı (ZK); kişinin, karşısındakinin ne düşünebileceğini/hissedebileceğini, niyetini yorumlayabilmesini ve bunun için gerekli olan bilişsel kapasiteyi ifade eder. Kişinin, karşısındakinin kendisinden farklı inançları olabileceğini ve inançları doğrultusunda davranabileceğini anlayabilmesi; diğerlerine zihinsel durumlar atfedebilmesi sağlıklı sosyal bir etkileşim için gereklidir. Son yıllarda şizofreni hastalarında yapılan zihin kuramı çalışmaları, Frith'in zihin kuramı bozuklukları ile şizofreninin semptomları arasındaki ilişkisi varsayımından yola çıkmış olup yapılan meta-analizler zihin kuramı bozukluklarının şizofrenideki temel bilişsel bozukluklardan birisi olduğunu ortaya koymuştur (Bora ve ark. 2009). Şizofreni hastalarının zihin kuramı testlerinde düşük performans gösterdiği bilinmektedir ancak bu bozukluğun hastalık bulgularından ne ölçüde bağımsız olduğu tartışmalıdır (Bora ve ark. 2013, Cassetta ve ark. 2014). Yapılan bazı çalışmalar, şizofrenideki zihin kuramı becerilerindeki bozulmaların hastalık boyunca sürdüğünü ve bir tür “durumsal (state)” özelliği olduğuna dikkatleri çekerken (Green ve ark, 2012), bazı çalışmalar da buna karşılık zihin kuramı becerilerindeki bozulmaların “hastalık durumundan bağımsız (trait)” görüşünü destekler nitelikte sonuçlara ulaşmıştır. Öyle ki, şizotipal özellikleri yüksek olan bireylerde de şizofreni hastalarıyla benzer düzeyde zihin kuramı bozuklukları saptanmakla birlikte (Langdon ve Coltheart, 2004) sağlıklı kontrollere kıyasla remisyonadaki şizofreni hastalarında da belirgin zihin kuramı bozuklukları olduğu bildirilmiştir (Janssen ve ark. 2003). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise remisyonunda olmayan şizofreni hastalarında remisyonunda olan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha belirgin zihin kuramı bozukluklarının olduğu gösterilmiştir (Bora ve ark. 2009a).

Şizofrenide zihin kuramı bozukluklarını değerlendirirken “durumsal (state)” - “hastalık durumundan bağımsız (trait)” tartışmasına açıklık getirebilmek ve zihin kuramının genetik yatkınlık ile ilişkisini görebilmek adına şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında zihin kuramını çalışmak oldukça önemli hale gelmiştir ve zihin kuramı becerileri endofenotip adayı olarak da değerlendirilmeye başlanmıştır. Aile çalışmaları, şizofreni hastalığının genetik yatkınlığı hakkında bilgi edinmek açısından çok önemlidir. Psikotik olmayan birinci derece biyolojik akrabalar, hastalık sürecini yaşamamalarına rağmen hastalar ile ortak genler paylaşırlar. Şizofreni hastalarıyla aynı genetik altyapıya sahip olmalarından ötürü de şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabaları ile zihin kuramını araştıran çalışmalar önem kazanmıştır

(Braff ve ark. 2007). Günümüze dek şizofreni hastalarında yapılan zihin kuramı çalışmaları, bu alanda tutarsız sonuçlar olduğuna işaret etmiştir. Örneğin, bazı çalışmalar sağlıklı kontrollere kıyasla etkilenmemiş birinci derece akrabaların zihin kuramı performanslarının düşük olduğu sonucuna ulaşırken (Janssen ve ark. 2003, Bediou ve ark. 2007, Alfimova ve ark. 2009), çalışmaların kimisinde iki grubun benzer performans gösterdikleri, kimisinde de akrabaların zihin kuramı becerilerinde bozulma olmadığı gösterilmiştir (Kelemen ve ark. 2004, Cassetta ve ark. 2014). Bu çeşitliliğin nedenleri olarak da zihin kuramını değerlendirmedeki deneysel metodoloji farklılıkları ve katılımcıların özellikleri (akrabalar ve/veya kontroller) gösterilmiştir (Edwards ve ark. 2002). Yakın zamanda yapılan bir gözden geçirme ise zihin kuramı bozukluklarının şizofreni için endofenotip (yatkınlık belirteci olması gibi) olması ihtimalinin göz önüne alınıp bu alanda çalışmalar yapılması gerekliliğine dikkat çekmiştir (Martin ve ark. 2014).

Akrabalarda bilişsel işlevlerdeki bozulma; zihin kuramı performansını da etkileyebilmekte, eşik altı belirtiler ve şizotipal özellikler ile de ilişkili olabilmektedir. Bu bağlamda şizotipal özelliklerin zihin kuramı bozukluğuyla ilişkisi de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. (Bora ve ark. 2013, Lavoie ve ark. 2014, Bora 2009). Sağlıklı popülasyonda, zihin kuramı bozukluğunun şizotipiyle ilgisini inceleyen çalışmalarda, genellikle şizotipal özelliklerle zihin kuramı bozukluğu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Langdon ve Coltheart 1999, Pickup 2006). Ancak, yapılan diğer bir çalışmada yüksek şizotipi ile zihin kuramı bozukluğu arasında ilişki bulunamamıştır (Jahnsan ve Sergi, 2007).

Çalışmamızın birincil amacı, zihin kuramı bozukluğunun şizofrenide “durumsal (state)” mı yoksa “hastalık durumundan bağımsız (trait) mı olduğunu incelemek ve ZK’nın şizofreni için genetik yatkınlıkla ilişkili olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu bağlamda çalışmamızda, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında zihin kuramı bozukluğu ile ilişkili olabilecek bilişsel işlevler ve şizotipal özelliklerin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarının akrabalarındaki zihin kuramı becerilerindeki bozulmaya şizotipal özelliklerin aracılık ettiği hipotez edilmiştir. Buna ek olarak, zihin kuramı becerilerinde eğer bir bozulma varsa bunun bilişsel işlevlerdeki bozulmadan bağımsız olduğu hipotez edilmiştir.

Örneklem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ya da bu klinikte yatırılarak tedavi edilen, Aralık 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında DSM-IV'e göre şizofreni tanısı almış 25 hasta, şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabaları (21 kardeş) ile şizofreni hastalarıyla benzer yaş, cinsiyet, eğitim ve IQ düzeyine sahip 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınmış ve çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Herhangi bir fiziksel ya da nörolojik rahatsızlığı olan, alkol ya da madde kullanan ve son 6 ayda elektrokonvülsif tedavi alan şizofreni hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların birinci derece akrabalarının ise 18-65 yaş arasında olma, en az ilkokul mezunu olma, herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık geçirmemiş olma ölçütlerini karşılaması gerekmektedir. Kontrol grubu ise ailesinde şizofreni tanısı olmayan, bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olmayan ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur.

Kullanılan Gereçler

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders):

SCID-I, First ve arkadaşları (1997) tarafından DSM-IV Eksen I bozukluklarının değerlendirmesi için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Bu ölçek tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını, böylece tanının daha güvenilir olmasını ve belirtilerin sistematik olarak araştırılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Türkçe'ye uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Çorapçıoğlu ve ark. 1999). Bu ölçek çalışmaya alınan kişilerde herhangi bir eksen I bozukluğun olup olmadığını saptamak için kullanılmıştır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni hastalarının son bir hafta içerisindeki belirtilerini ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Toplam 30 madde ve 3 alt ölçekten oluşmaktadır

(Pozitif Belirtiler Ölçeği, Negatif Belirtiler Ölçeği ve Genel Psikopatoloji Ölçeği). Her bir madde görüşmeci tarafından, belirti şiddetine göre, 1-7 arası puanla değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirliği Kostakoğlu ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır

Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği (DEZİKÖ)

2008 yılında Banu Değirmencioğlu ve ark. tarafından geliştirilen DEZİKÖ, zihin kuramı yeteneğinin barındırdığı düşünülen tüm yönlerini (birinci derece yanlış inanç içeren dört soru, ikinci derece yanlış inanç içeren üç soru, ironiyi içeren üç soru, metaforu içeren iki soru ve faux pas değerlendiren bir soru) içermektedir. Hikâye görevlerinde, katılımcılara hikayeler okunur ve ilgili soruya cevap vermesi istenir. Resim görevleri ise, bir hikâyeyi anlatan 1-2-3 şeklinde numaralandırılmış 3 resimden oluşur; katılımcıdan istenen hikâyeye uygun olacak şekilde gelmesi beklenen 4. resmi, a ve b seçeneklerinden seçmesi istenir Yedi adet hikaye ve üç adet de resim görevleri olmak üzere toplam 18 sorudan oluşan ölçeğin puanlaması, cevap anahtarı yardımıyla doğru cevap için “1” ve yanlış cevap için “0” şeklinde yapılır. Ölçekten alınabilecek toplam puan ise 0-18 aralığındadır. (Değirmencioğlu ve ark. 2018).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale) (HDDÖ)

Bu ölçek ile görüşmeye dayanan gözlemler görüşmeci tarafından sistematik olarak kayıt edilir. 0-4 arasında değerlendirilen 5 dereceli ve 17 maddelik bir ölçektir. 0-51 puan arasında puanlanabilir. Akdemir ve arkadaşları tarafından (1996) Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır.

Şizotipi için Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği – Gözden Geçirilmiş Form (SIS-R)

Şizotipal kişilik özelliklerini, yani kişide çok uzun zamandır var olan özellikleri ölçer. Sorular cevaplanırken, cevaplayan kişiye genelde nasıl hissettiği yönünde cevap vermesi gerektiği vurgulanır. Görüşme iki bölümden oluşur, birinci bölüm katılımcıya sorulması gereken soruları içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme, ikinci bölüm ise gözlemseldir, yani katılımcının çeşitli davranışları puanlanır (Vollema ve Ormel, 2000).

Nöropsikolojik Test Bataryası

Tüm hastalara araştırmacı ve uzman psikolog tarafından bilişsel işlevleri değerlendirmek amacı ile nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır.

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test): Kısa süreli belleği, sözel öğrenmeyi, belirli bir süre sonra bilgi geri çağırmayı ve deklaratif belleğin bir bileşeni olan tanıma belleğini ölçen bir testtir. İlk aşamada, 5 kez tekrarlanan sözcük listesinden sonra katılımcının kaç tane sözcüğü hatırlayabildiği kaydedilir. Daha sonra, ikinci bir sözcük listesi verilir ve 2. listeden hatırlayabildiği sözcük sayısı kaydedilir. Son aşama için 20 dakika beklenir ve katılımcının, 1. listeden hatırlayabildiği sözcük sayısı değerlendirilir (Rey, 1964). Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır (Açıkgöz, 1995).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test): Perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma, soyut düşünme, testin ilgili olduğu fonksiyonlardır. Testin ilgili olduğu beyin alanı, frontal lobdur. Soyutlamayı ve alınan geribildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı, perseveratif eğilimi test eder. Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Bilgisayar ekranında 4 adet uyarıcı kartı sabit olarak bulunmaktadır. Uyarıcı kartlarının altında, her seferinde bir tane tepki kartı görülür ve katılımcıdan bu tepki kartlarını, doğru olduğunu düşündüğü 4 uyarıcı kartından biriyle eşlemesi istenir. Burada katılımcıdan renk, geometrik şekil ve sayı kategorilerine göre eşleme yapması beklenir (Spreen ve Strauss. 1998).

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test): Wechsler Yetişkin Zeka Testi’nin (WAIS) bir alt ölçeğidir (Wechsler, 1987). Basit ve kompleks dikkat, işlem belleği ve genel entellektüel işlevi ölçmeyi hedefleyen bir testtir. Katılımcıdan, söylenen sayıları baştan sona ve daha sonra sondan başa doğru sıralaması istenir (Lezak, 1995).

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Word Association Test): Düşüncelerin organize edilip davranışın sürdürülebilmesini ölçen bir testtir. Sözel işlevler, dil becerileri ve konsantrasyon değerlendirilir. Katılımcıdan, bir dakika süresince belirli üç harf ile başlayan (F-A-S), özel isimler hariç, olabildiğince fazla sayıda sözcük sıralaması istenir. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (Tumaç, 1997).

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams): Kısa süreli belleği, işlem belleğini, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini değerlendiren bir testtir. Testin amacı,

işleyen belleği 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. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise yapılmıştır (Anıl ve ark. 2003).

Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test): Wechsler Bellek Ölçeği'nin alt testlerinden biridir. Wechsler (1945) tarafından geliştirilmiş olup daha sonra yeniden düzenlenmiştir. Görsel belleği değerlendirir. Testte 4 tane kart bulunmaktadır. İlk üç kart için 10 saniye, son kart 13 saniye boyunca katılımcıya gösterilir ve kaldırılır. Daha sonra katılımcıdan aklında kalan şekli çizmesi istenir. Yalnızca dördüncü kartta iki şekil bulunmaktadır. En yüksek puan 41'dir. Bu çalışmada, 10 saniye sonunda çizilen ve 20 dakika sonra tekrar çizilen şekiller değerlendirilmektedir (Spreen ve Strauss, 1998).

Stroop Testi: Odaklanmış dikkat ve tepki inhibisyonu, testin ilgili olduğu fonksiyonlardır. 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. Kişinin uygun olmayan cevap eğilimine (enterferans) karşı koyabilmesine dayalıdır. Üç aşamadan oluşur: İlk aşamada, katılımcıdan, farklı renklerde bulunan bir dizi şeklin renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada, renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Enterferans ile ilgili son aşamada ise, katılımcıdan renklere ait sözcükleri okuma yönündeki eğilimini bastırıp, yazılı olan renklere ait sözcükleri okumaması; sözcüklerin hangi renk mürekkeple yazıldıklarını söylemesi istenir (Stroop, 1935). Testin Türkiye'de geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (Tumaç, 1997).

İz Sürme Testi (Trail Making Test): 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 gerektiren bir testtir. İlk bölümde katılımcının, form üzerinde dağınık olarak yerleştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, ardışık (1-2-3..) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmesi; ikinci bölümde de, 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 (Spreen ve Strauss, 1998)

Kategori Akıcılık Testi (Category Fluency Test): Yürütücü işlevleri ve semantik belleği ölçen bir testtir. Katılımcıdan bir dakika süresince olabildiğince çok sayıda hayvan ismi söylemesi istenir (Spreen ve Strauss, 1998). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Tumaç, 1997).

Sayı Sembol Testi (Digit Symbol): 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 (Spreen ve Strauss, 1998).

İstatistiksel Yöntem

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi SPSS for Windows, version-22 ve R ortamındaki Cocor paketi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı test edilmiştir ve analizlerde parametrik ve nonparametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arasındaki analizlerde, niceliksel veriler için One Way ANOVA testi, kategorik değişkenler için Ki Kare testi uygulanmıştır. Bağımsız üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanan ($p < 0.05$) durumlarda ise grupların ikişerli karşılaştırılması için ANOVA post-hoc analizleri yapılmıştır. Nonparametrik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında bulunduğu saptanması amacıyla da, iki grubun karşılaştırmasında Tukey post-hoc analizi yapılmıştır. DEZİKÖ ölçeğinin alt kategorilerini incelemek adına non-parametrik testlerden Kruskal Wallis yapılmış ve bulunan istatistiksel farklılıkların hastalardan kontrollere giderek ne ölçüde düzeldiğini anlamak amacıyla sıralı analizler için Jonckheere Terpstra Testi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki ikili farklılıklara da non-parametrik testler için post-hoc analizi ile bakılmıştır. Bağımsız gruplar içerisinde değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde parametrik Pearson korelasyon kullanılmıştır.

“Temel Bileşen Analizi”, çok sayıda nörobilişsel testin varyans yapısının önemli bir kısmını temsil eden bir faktör elde etmek için yapıp nörobilişsel testlerin gruplar arasındaki farklılıklar ve zihin kuramı testleri arasındaki farklılıklar üzerindeki etkilerini analiz etmek için kullanılmıştır. Bunun için, *Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi serbest hatırlama*, *Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi geciktirilmiş hatırlama*, *Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru tanıma*, WCST elde edilen toplam kategori sayısı, WCST toplam hata, WCST perseveratif hata, Sayı Dizileri alt testleri (ileriye ve geriye dönük), Sayı Dizileri alt testleri toplam puanı, sözel akıcılık testi, İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi, kategori akıcılığı toplam puanı, görsel kopyalama testi

anında hatırlama, görsel kopyalama testi geciktirilmiş hatırlama, stroop testi interferans süresi, İz Sürme Testi (A ve B süreleri ve hataları) ve Sayı Sembol Testi puanı faktör analizine tabi tutulmuştur. Bu analizden sonra nörobilişsel testlerin varyans yapısının %46'sı anlamlı şekilde tek faktör modeli ile açıklanabilmektedir. Bu faktör, “global kognisyon faktörü (general cognitive factor)” olarak tanımlanmakta ve faktörün her bir bilişsel değişken ile güçlü şekilde korele olduğu görülmüştür (r korelasyon katsayısı değeri 0.51 ile 0.84 arasında değişmektedir). Gruplar arası karşılaştırmalarda, global kognisyon faktörünü istatistiksel olarak kontrol etmek için ise kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 25 şizofreni hastası, bu hastalar ile eşleştirilmiş birinci derece akrabaları (21 kardeş) ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 76 katılımcı dahil edilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet, medeni durum ve toplam eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken öğrenim durumları ve ($p=0.01$) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Hasta, birinci dereceden akrabaları ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

<Tablo 1>

Hastaların son zamanda almakta oldukları antipsikotikler incelendiğinde ise, %28’inin klozapin, %20’sinin atipik antipsikotik, %4’ünün de tipik antipsikotik kullandığı görülmüştür. Bunun dışında kalan hastaların ise kombine tedaviler almakta olduğu saptanmıştır.

Şizofreni Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Zihin Kuramı ve Nörobilişsel Testler

Şizofreni hastaları, birinci derece akrabaları ve kontrol grubunun DEZİKÖ toplam puan skorlarının analizinin sonuçlarına göre üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). Hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrollerden daha düşük puanlara sahip olduğu görülmüştür ($p<0.01$).

DEZİKÖ alt kategorileri incelendiğinde ise hasta ve akrabalar arasında yapılan analize göre, birinci derece yanlış inanç, ikinci derece yanlış inanç, metafor kavrama, empatik anlayış ve empatisiz anlayış alt kategorileri açısından, üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu ve hastaların istatistiki olarak anlamlı şekilde akrabalarından daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır ($p < 0.05$). Hasta ve kontroller arasında yapılan analizde ise, DEZİKÖ ölçeğinin tüm alt kategorilerinde, hastaların istatistiki olarak anlamlı şekilde kontrollerden daha düşük puanlara sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Hasta yakınları ve kontroller arasında ise DEZİKÖ ölçeği puanları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Jonckheere Terpstra Testi uygulandığında ise akrabalar ve kontroller arasında sadece DEZİKÖ ölçeğinin faux pas alt kategorisinde anlamlılığa yönelik bir eğilim saptanmıştır ($p = 0.057$) (Tablo 2).

Grupların global kognisyon performansı değerlendirildiğinde ise şizofreni hastaları, birinci derece akrabaları ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre şizofreni hastalarının birinci derece akrabaları ile hastalar arasında ($F(2,12) = 12.36$; $p < 0.001$) ve de şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol arasında anlamlı olarak farklılık görülmüştür ($p < 0.001$). Hastaların akrabaları ile sağlıklı kontroller arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Şizofreni Hastalarında ve Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde ZK ve Global Kognisyon ilişkisi

Sağlıklı kontrollerde zihin kuramı ile global kognisyon arasındaki ilişkiye bakıldığında $r = 0.77$; $p < 0.001$ iken şizofreni hastalarının akrabalarında $r = 0.35$, $p = 0.126$ ve şizofreni hastalarında $r = 0.51$; $p = 0.01$ olarak bulunmuştur. Cocor analizi sonucunda da sağlıklı kontrollerde zihin kuramı ile global kognisyon bozukluğunun şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarına kıyasla daha belirgin şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır ($z = 2.1522$; $p = 0.03$). Fakat, şizofreni hastaları ile diğer gruplar arasında zihin kuramı ile global kognisyon arasındaki ilişkinin şiddeti açısından farklılık saptanmamıştır.

Nörobilişsel bozukluğun zihin kuramı performansı üzerinde ne ölçüde gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık yarattığını anlayabilmek için global kognisyon faktörü kovaryasyon olarak ANCOVA analizine alınmıştır. Global kognisyon faktörü kontrol edildiğinde, DEZİKÖ toplam puanında, hastalar ile diğer iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($F = 19.370$, $df=2$, $p < 0.001$).

<Tablo 2>

Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Şizotipi ve ZK

Sağlıklı kontrollerin şizotipi puanlarının zihin kuramı ile ilişkili olduğu görülmüştür ($r = -0.49$, $p = 0.006$). Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p > 0.05$). Gruplardaki korelasyonun birbirinden farklı olup olmadığını anlamak için ise Cocor analizi yapılmıştır. Bunun sonucunda da sağlıklı kontrollerde zihin kuramı ile şizotipal özelliklerin diğer gruba kıyasla daha belirgin şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır ($z = 2.6010$; $p = 0.009$).

<Tablo 3>

TARTIŞMA

Bu çalışmada, şizofrenideki zihin kuramı becerilerindeki bozulmaların bir tür “durumsal (state)” özelliği mi yoksa (Green ve ark. 2012), “hastalık durumundan bağımsız (trait)” mi olduğunu incelemek amacıyla şizofreni hastalarında, onların etkilenmemiş birinci derece akrabalarında ve sağlıklı kontrollerde zihin kuramı incelenmiştir. 2009 yılında Bora ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde de olduğu gibi Frith’in 1992’de öne sürdüğü zihin kuramı modelinden bu yana yapılan çalışmaların neredeyse tümünde bu çalışmada da görüldüğü gibi şizofreni hastalarında zihin kuramı becerilerinde bozulmanın olduğu saptanmıştır (Brüne 2005, Harrington ve ark. 2005, Sprong ve ark. 2007, Chung ve ark. 2013, Song ve ark. 2015). Bir biyolojik belirleyicinin endofenotip adayı olabilmesi için gereken kriterlerden birisi etkilenmemiş hasta yakınlarında bulunuyor olmasıdır. Şu ana değin şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabalarında yapılan zihin kuramı çalışmalarının sonuçları ise tutarsızlık göstermektedir. (Janssen ve ark. 2003, Marjoram ve ark. 2006, Kelemen ve ark 2004, Pentaraki ve ark 2008, Balıkcı ve ark. 2017, Montag ve ark. 2012). Kimi çalışmada şizofrenide zihin kuramının endofenotipi ile ilişkili olduğu bulunurken (Janssen ve ark. 2003), kimisinde de tam tersi bildirilmiştir (Kelemen ve ark 2004). Çalışmamızda şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında DEZİKÖ testi skorları kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır ancak Kelemen ve ark. çalışmasıyla benzer şekilde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarının DEZİKÖ performansları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık

saptanamamış olması çalışmanın gücünün gruplar arası küçük-orta boyutlu farkları göstermek için yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Bu görüşle uyumlu olarak, yapılan meta-analizlerde şizofreni hastalarının akrabalarında görülen zihin kuramı bozukluğunun etki boyutunun küçük ($d=0.37$) olduğu gösterilmiştir (Bora ve Pantelis, 2013). Çalışmamızda da zihin kuramı alt alanlarından faux pas incelenip ileri analiz yapıldığında akrabaların kontrollerden daha kötü performans göstermeye eğilimli oldukları saptanmıştır ($p= 0.057$). Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak başka bir araştırmada da faux pas görevi incelenmiş, hastaların ve akrabaların kontrollere göre anlamlı olarak daha kötü performans sergiledikleri, ancak akrabaların hastalara göre daha iyi faux pas skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir (Huepea ve ark. 2012). Çalışmamızda da akrabalarda saptadığımız faux pas görevindeki bozulmaya eğilim, şizofreninin etiyolojisinin ve biyolojisinin aydınlatılmasında zihin kuramının daha ayrıntılı incelenmesinin gerekli olduğuna işaret etmektedir.

Buna ek olarak, çalışmamızda Zihin Kuramı becerilerinde eğer bir bozulma varsa bunun bilişsel işlevlerdeki bozulmadan bağımsız olduğu hipotez edilmiştir. Literatürde psikoz hastalarının akrabaları bellek, dikkat ve yürütücü işlevler açısından hastalar ve kontroller arasında performans göstermişlerdir (Şevik ve ark. 2011, Bhojraj ve ark. 2010, Delawalla ve ark. 2008, Snitz ve ark. 2006, Szoke ve ark. 2005, Sitskoorn ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda da global kognisyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında global kognisyon becerilerinde bozulma olduğu ancak bu bozulmanın hastalar ile sağlıklı kontroller arasında bir şiddette olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastaları ise istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde hem akrabalarından hem de kontrollerden kötü performans göstermişlerdir. DEZİKÖ toplam puan ve global kognisyon ile saptanan ilişkilerin sağlıklılarda yüksek şiddette olduğu görülürken akrabalarda zayıf güçte olduğu saptanmıştır. 2015 yılında yayınlanan bir çalışma ile tutarlı olarak zihin kuramı, nöropsikolojik testler ile beraber değerlendirilmiş, kardeşlerde hem zihin kuramı hem de nöropsikolojik testlerde bozulma olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmaya göre, global kognisyon kontrol edildiğinde zihin kuramı bozukluğunun kardeşlerde halen sürdüğü bildirilmiştir (Cella ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda ise bu durum en fazla hastalarda gözlenmiştir.

Çalışmamızda akrabalarda olası zihin kuramı bozukluğunun şizotipi ile ilişkili olabileceği de hipotez edilmiştir. Bu sebeple şizotipal özellikler de incelenmiş olup akrabalarda kontrollere

kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek şizotipi skorlarının olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda akrabalarda değil sağlıklı kontrollerde şizotipi ile global kognisyon ve zihin kuramının zayıf şiddette de olsa negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Buna göre, daha önceki bir kısım çalışmalarda da belirtildiği üzere, şizotipal özelliklerin zihin kuramı yetilerindeki bozulmalara neden olduğu düşünülebilir (Bora ve Pantelis, 2013, Lavoie ve ark. 2013, Bora, 2009, İrani ve ark, 2006). Çalışmamızdaki bu sonuç, Gooding ve Pfulm tarafından 2011 yılında üniversite öğrencilerinde yapılan çalışma sonuçlarıyla da uyumlu olup, zihin kuramı yetileri ile şizotipal özellikler arasında negatif ilişki bildirilmiştir. Ancak, Montag ve arkadaşları da 2012’de yayımlanan şizofreni hastalarının akrabalarında yaptıkları çalışmalarında zihin kuramı ve şizotipi ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuç akrabaların şizotipi ölçeğine verilen yanıtlarda kendilerini koruyucu yanıt vermelerinden de kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, kontrollerin akrabalara kıyasla şizotipi ile zihin kuramı arasında korelasyon bulunması mutlaka psikopatolojiyle de ilişkili değildir (Tabak ve Weisman deMamani 2013). Bu nedenle, kontrollere ilişkin sonuçlarımız, sağlıklı insanlara ilişkin mevcut kanıtlarla örtüşmektedir. Şizotipal özellikler ile zihin kuramı yetilerindeki bozulmalar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda eksiklikler ve tutarsız sonuçlar nedeniyle alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Montag ve ark., 2012).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak araştırmamızda kullandığımız DEZİKÖ ölçeğine ek olarak başka zihin kuramı ölçeklerinin kullanılmamış olması gösterilebilir. Duygu tanıma gibi zihin kuramını değerlendiren diğer testlerin de kullanılması ile çalışmanın güvenilirliği artırılabilir. Bir diğeri de kronik bir hasta örnekleme ile çalışılmış olmasından ileri gelmektedir. Bu noktada yapılan eleştirilere göre, çalışmaların kronik şizofreni hastalarında yapılması, zihin kuramı yetilerindeki bozulmanın, hastalığın aktif dönemlerinde ortaya çıkan, durumsal bir özelliği mi olduğu, yoksa hastalığın aktif dönemleri dışında da varlığını sürdüren sürekli bir özelliği mi olduğu konusunda bize yeterli bilgi sağlayamamaktadır (Brüne, 2005, Bora ve Pantelis, 2013). Katılımcıların özellikleri (akrabalar ve/veya kontroller) göz önüne alındığında katılımcı sayısının daha büyük tutulduğu çalışmalarda, birinci derece akrabalarda zihin kuramına ilişkin bozukluklar incelenmeye devam edilmelidir (Edwards ve ark. 2002). Ayrıca çalışmamızda her ne kadar kardeşleri içersek de hastaların çocukları gibi şizofreni geliştirme riski yüksek olan daha genç akrabalarla da çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Bizim saptadığımız sonuç, hipotezimiz ile uyumlu olarak DEZİKÖ puanları açısından akrabaların hastalar ve sağlıklı kontroller arasında bir işleve sahip olduğu ancak gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık göstermediği yönündedir. Benzer bir ilişkiyi nörobilişsel testler konusunda da saptamakla birlikte DEZİKÖ ve nörobilişsel testler arasında saptanan korelasyonlar, özellikle zihin kuramı bozukluklarına nörobilişsel işlevlerdeki etkilenmenin katkıda bulunuyor olabileceğini ancak bu ilişkinin akrabalarda daha zayıf olduğunu göstermektedir. Şizofrenide zihin kuramı bozukluğunun ne ölçüde bir endofenotip olarak ele alınabileceği belirsizdir ve zihin kuramı işlevlerinin hangi nörobilişsel, psikometrik ve biyolojik göstergeçlerle ilişkili olduğunu inceleyen büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Tablo 1. Hasta, Birinci Dereceden Akrabaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=25)	Birinci derece akraba (n=21)	Kontrol (n=30)	Grupların karşılaştırılması
Yaş (Ortalama+SS)	39.84 (±11.99)	43.90 (±12.50)	37.70 (±8.59)	F= 2.00 df= 2 p=0.142*
Cinsiyet				
Erkek	16 (%64)	9 (%43)	12 (%40)	x ² = 0.053 df= 1
Kadın	9 (%36)	12 (%57)	18 (%60)	p= 0.819**
Öğrenim Durumu				
İlköğretim	5 (%20)	4 (%19)	6 (%20)	x ² = 8.711 df= 2
Lise	12 (%48)	5 (%24)	8 (%26.7)	p= 0.013**
Yüksekokul	8 (%32)	12 (%57)	16 (%53.3)	
Eğitim Süresi (Ortalama+SS)	12.00 (±2.78)	12.23 (±4.01)	12.23 (±4.00)	F= 0.78 df= 2 p=0.46*
Medeni Durum				
Evli Olan	4 (%16)	12 (%57)	25 (%83.3)	x ² = 0.474 df= 1
Evli Olmayan	21 (%84)	9 (%43)	5 (%16.7)	p=0.491**
Son 6 Ayda Çalışabilme				
Çalışıyor	1 (%4)	9 (%43)	27 (%90)	x ² = 0.053 df= 1
Çalışmıyor	24 (%96)	12 (%57)	3 (%10)	p=0.819**
Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam Puan (Ortalama+SS)	11.64 (±6.35)	3.23 (±4.02)	2.63 (±3.56)	F= 28.42 df= 2 p=0.001*

Hastalık Başlangıç Yaşı	21.92 (±7.22)	-	-	-
Hastalık Süresi	18.00 (±12.06)	-	-	-
Tedavisiz Geçen Süre (Hafta)	59.04 (±84.40)	-	-	-
PANSS Toplam Puan	73.68 (±20.88)	-	-	-
PANSS Pozitif Toplam Puan	17.08 (±7.25)	-	-	-
PANSS Negatif Toplam Puan	18.60 (±6.15)	-	-	-
PANSS Genel Psikopatoloji Toplam Puan	37.40(±9.33)	-	-	-

*: ANOVA Testi **: Ki Kare Testi

Tablo 2: Şizofreni Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Zihin Kuramı ve Nörobilişsel Testler

	Hasta (n=25) (ortalama a+SS)	Akraba (n=21) (ortalama+S S)	Kontrol (n=30) (ortalama+SS)	p*	Gruplar arası karşılaştırma**	İleri analiz sonuçları***	Gruplar arası karşılaştırma****
DEZİKÖ Toplam	8.76 (±4.04)	14.57 (±2.82)	15.53 (±2)	F= 37.96 df= 2 p=0.001*	H-A; p< 0.001 H-K; p< 0.001 A-K; p= 0.16	-	-
İroni Kavrama	1.68 (±0.92)	2.24 (±0.89)	2.33 (±0.92)	x ² = 5.84 df= 2 p= 0.054	H-A; p= 0.124 H-K; p< 0.035 A-K; p= 0.89	T _{JT} = 1.179 Z= 2.316 p= 0.021***	H-A; p=0.124 H-K; p=0.035 A-K; p= 0.886
Birinci Derece Yanlış İnanç	1.64 (±1.32)	3.19 (±1.08)	3.47 (±0.82)	x ² = 26.71 df= 2 p= 0.001**	H-A; p=0.001 H-K; p=0.001 A-K; p=1.00	T _{JT} = 1.434 Z= 4.847 p= 0.001***	H-A; p=0.001 H-K; p=0.001 A-K; p= 0.545
İkinci Derece Yanlış İnanç	0.96 (±0.93)	2.38 (±0.89)	2.47 (±0.73)	x ² = 29.69 df= 2 p= 0.001**	H-A; p=0.001 H-K; p= 0.001 A-K; p=1.00	T _{JT} = 1.424 Z= 4.759 p= 0.001***	H-A; p=0.001 H-K; p=0.001 A-K; p= 1.000
Metafor Kavrama	1.04 (±0.79)	1.62 (±0.59)	1.67 (±0.55)	x ² = 11.61 df= 2 p= 0.003**	H-A; p= 0.023 H-K; p= 0.005 A-K; p= 1.00	T _{JT} = 1.236 Z= 3.069 p= 0.002***	H-A; p=0.015 H-K; p=0.003 A-K; p= 1.000
Empatik Anlayış	3.28 (±1.21)	4.62 (±0.59)	4.80 (±0.48)	x ² = 29.55 df= 2 p=0.001**	H-A; p= 0.001 H-K; p= 0.001 A-K; p= 1.00	T _{JT} = 1.436 Z= 5.195 p= 0.001***	H-A; p=0.001 H-K; p=0.001 A-K; p= 0.273
Empatisiz	5.80(±3. 10)	9.95 (±2.58)	10.63 (±1.99)	x ² = 29.60 df= 2 p= 0.001**	H-A; p= 0.001 H-K; p= 0.001 A-K; p= 1.00	T _{JT} = 1.479 Z= 5.074 p= 0.001***	H-A; p=0.001 H-K; p=0.001 A-K; p= 0.615
Faux Pas	0.44 (±0.51)	0.52 (±0.51)	0.80 (±0.41)	x ² = 8.10 df= 2 p= 0.017**	H-A; p=1.00 H-K; p=0.021 A-K; p= 0.146	T _{JT} = 1.197 Z= 2.76 p= 0.006***	H-A; p=0.863 H-K; p=0.009 A-K; p= 0.057
Global kognisyon	-0.66 (±0.86)	0.18 (±0.77)	0.50 (±0.96)	F= 12.36 df= 2 p=0.001*	H-A; p< 0.001 H-K; p< 0.001 A-K; p= 0.22	-	-

*One Way ANOVA **Kruskall Wallis Testi *** Jonckheere Terpstra Testi ****Non-parametrik Post-hoc Analizi H: Hasta

A:Akraba K:Kontrol

Tablo 3: Şizofreni Hastalarının Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Zihin Kuramı ve Şizotipal Özellikler

	Hasta (n=25) (ortalama+SS)	Akraba (n=21) (ortalama+SS)	Kontrol (n=30) (ortalama+SS)	Gruplar arası karşılaştırma
Şizotipi Toplam Puanı	-	5.81 (±7.77)	1.43 (±2.19)	F= 8.61 df= 2 <i>p</i> =0.005*
Negatif Şizotipi Puanı	-	1.81 (±2.27)	0.50 (±0.86)	U= 214.500 Z= -2.147 <i>p</i> =0.032**
Pozitif Şizotipi Puanı	-	0.91 (±1.84)	0.20 (±0.48)	U= 255.000 Z= -1.548 <i>p</i> =0.122
Dezorganize Şizotipi Puanı	-	3.10 (±4.10)	0.73 (±1.14)	U= 207.000 Z= -2.246 <i>p</i> =0.025**

*: ANOVA Testi **: Mann-Whitney U Test

KAYNAKLAR

- Acikgoz DG (1995) Evaluation of factorial structure of the neuropsychological tests measuring memory and attention in statistical and descriptive means. Institute of Social Sciences at Hacettepe University;[Master Tezi].
- Anıl AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakci E, Kitis A, Guven E (2003) The Turkish version of the auditory consonant trigram test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol 17:159–69.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar HM, İşcan N, Özbay H (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 4:251-9.
- Alfimova MV, Abramova LI, Barhatova AI, Yumatova PE, Lyachenko GL, Golimbet VE (2009). Facial affect recognition deficit as a marker of genetic vulnerability to schizophrenia. Span J Psychol 12, 46–55.
- Balıkçı K, Aydın O, Taş C, Danacı EA (2018) Şizofreni Hastalarının Annelerinin Zihin Kuramı Kapasitelerinin Hastalık Şiddeti Üzerine Etkisinin İncelenmesi Türk Psikiyatri Derg 29 (2): 87-91
- Bhojraj TS, Diwadkar VA, Sweeney JA ve ark. (2010) Longitudinal alterations of executive function in non-psychotic adolescents at familial risk for schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34:469–74.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009) Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. Schizophr Res 109: 1-9.
- Bora E (2009a) Şizofreni Spektrum Bozukluklarında Zihin Kuramı. Türk Psikiyatri Derg 20(3):269-281.
- Bora E, Pantelis C, (2013) 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. Schizophr Res 144, 31–36.

Bora E, Murray, RM (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 40, 744–755.

Braff, DL, Freedman R, Schork NJ ve ark. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 33, 21–32.

Brüne M, (2005). “Theory of Mind” in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophr Bull* 31:1,21–42.

Cassetta B, Goghari V (2014) Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. *Psychiatry Res* 218 12–19.

Cella M, Hamid S, Butt K ve ark. (2015) Cognition and social cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 20:3, 232-242.

Chung YS, Barch D, Strube M (2013) A Meta-Analysis of Mentalizing Impairments in Adults With Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder. *Schizophr Bull* 40:3 602–616.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E (1999) DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.

Değirmencioğlu B, Alptekin K, Akdede BB, Erdil N, Aktener A, Mantar A (2018) The validity and reliability study of the Dokuz Eylül theory of mind index in patients with schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg* 29(3):193-201.

Delawalla Z, Barch DM, Fisher Eastep JL ve ark. (2006) Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull* 32:525–37.

Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev* 22, 789–832.

Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR ve ark. (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220–229.

Frith CD (1992) The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hove, UK: Psychology Press.

Gooding DC, Pflum MJ (2011) Theory of Mind and psychometric schizotypy. *Psychiatry Res* 188 217–223.

Green MF, Bearden CE, Cannon TD ve ark. (2012) Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* 38, 854–864.

Harrington L, Siegert R, McClure J (2005). Theory of mind in schizophrenia: A critical review. *Cogn Neuropsychiatry* 10:4, 249-286.

Huepea D, Riverosd R, Manes F ve ark. (2012) The relationship of clinical, cognitive and social measures in schizophrenia: A preliminary finding combining measures in probands and relatives. *Behav Neurol* 25, 137–150.

Irani F, Platek SM, Panyavin IS ve ark. (2006) Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 88 151–160.

Jahshan CS, Sergi MJ (2007) Theory of mind, neurocognition, and functional status in schizotypy. *Schizophr Res* 89:278-286.

Janssen I, Krabbendam L, Jolles J ve ark. (2003) Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108, 110–117.

Kelemen O, Ke' ri S, Must A, Benedek G, Janka Z. (2004) No evidence for impaired theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 110:146-149.

Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS)Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Turk Psikol Derg*, 14:23-32.

Kim HS. Shin NY, Jang JH ve ark. (2011) Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res* 130, 170–175.

Langdon, R, Coltheart M (1999) Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71(1), 43–71.

Langdon R, Coltheart M (2004) Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Res* 125,9–20.

Langdon R, Still M, Connors MH ve ark. (2013) Attributional biases, paranoia, and depression in early psychosis. *Br J Clin Psychol* 52, 408–423.

Lavoie MA, Plana I, Lacroix JB ve ark. (2013) Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 209, 129–135.

Lee TY, Shin YS, Shin NY ve ark.(2014). Neurocognitive function as a possible marker for remission from clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res* 153, 48–53.

Lezak MD. (1995) Neuropsychological assessment. Third ed. New York: Oxford University Press.

Marjoram D, Job DE, Whalley HC ve ark. (2006). A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 31(4), 1850–1858.

Martin AK, Robinson G, Dzafic I ve ark. (2014) Theory of mind and the social brain: implications for understanding the genetic basis of schizophrenia. *Genes,Brain and Behav* 13,104–117.

Montag C, Neuhaus K, Lehmann A ve ark. (2012) Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 262(3):217-26.

Pentarakı AD, Stefanis NK, Stahl D (2008) Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: understanding false beliefs in families with schizophrenia. *Schizophr Res* 98(suppl):103

Pentarakı AD, Stefanis NC, Stahl D ve ark. (2012). Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: A family study. *Cogn Neuropsychiatry* 17:64-8.

Pickup GJ (2006) Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cogn Neuropsychiatry* 11, 177–192.

Rey A. (1964) L ‘examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]. Paris: Presses Universitaires de France; Schmidt, M. (1996). Rey auditory verbal learning test: A handbook. Los Angeles, CA: Western Psychological Services]

Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ ve ark. (2004) Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 71:285-295.

Smith ER, Semin GR (2007) Situated social cognition. *Curr Dir Psychol Sci* 16:132-135.

Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32:179-94.

Song MJ, Choi H, Jang SK ve ark. (2015) Theory of mind in Koreans with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 229, 420–425.

Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC ve ark. (2007) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Spren O, Strauss E (1998) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Second ed. New York: Oxford University;

Sprong M, Schothorst P, Vos E ve ark. (2007) Theory of mind in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 191, 5-13.

Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18, 643–662.

Szöke A, Schürhoff F, Goldmard JL ve ark. (2006) Familial resemblance forexecutive functions in families of schizophrenic and bipolar patients *Psychiatry Res* 144:131-138.

Şevik EA, Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S ve ark. (2011) Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: A family study. *Schizophr Res* 130:3,195-202

Tabak NT, Weisman de Mamani AG (2013) Latent profile analysis of healthy schizotypy within the extended psychosis phenotype. *Psychiatry Res.* 30;210(3):1008-13.

Tumaç A (1997) The influence of age and education to the tests severe sensitive to frontal lesions in normal subjects. Institute of Social Sciences at Istanbul University; [Master Tezi]

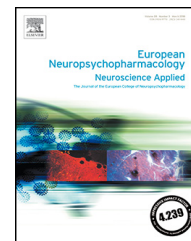
Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K (2008) Şizofrenide Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyicilerin (Endofenotip) Yeri. *Klinik Psikiyatri* 11(Ek 4):12-19.

Vollema MG, Ormel J (2000) The Reliability of the Structured Interview for Schizotypy-Revised. *Schizophr Bull* 26(3):619-629.

Wechsler D (1987) *Wechsler Memory Scale Manual, Revised*. Psychological Corporation, San Antonio.

Winokur G, Tsuang MT, Crowe RR (1982) The Iowa 500: affective disorder in relatives of manic and depressed patients. *Am J Psychiatry* 139: 209-12.





REVIEW

Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis



Emre Bora^{a,b,*}, Özge Akgül^c, Deniz Ceylan^d,
Ayşegül Özerdem^{a,c}

^aFaculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dokuz Eylül University, Mithatpaşa cad. no 1606 inciraltı yerleşkesi, 35340 Balçova, Izmir, Turkey

^bDepartment of Psychiatry, Melbourne Neuropsychiatry Centre, University of Melbourne and Melbourne Health, 3053 Carlton South, Victoria, Australia

^cDepartment of Neurosciences, Health Sciences Institute, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

^dVocational School of Health Services, Izmir Economy University, Izmir Turkey

Received 15 February 2018; received in revised form 23 July 2018; accepted 7 August 2018

KEYWORDS

Neurological soft signs;
Bipolar disorder;
Schizophrenia;
Meta-analysis;
Systematic review

Abstract

Neurological soft signs (NSS) are subtle deficits in motor coordination, sensory integration, and sequencing of complex motor acts. Increased NSS is a well-established feature of patients with schizophrenia but a relatively smaller number of studies have investigated NSS in bipolar disorder (BD). Some authors but not others suggested that NSS can distinguish schizophrenia from BD. We conducted a meta-analysis of 18 studies to quantitatively review NSS in BD in comparison to schizophrenia and healthy controls. The current meta-analysis compared NSS scores of 725 BD patients and 634 healthy controls, and 391 BD and 471 schizophrenia patients. Patients with BD had significantly higher NSS scores ($d = 1.14$, $CI = 0.89$ – 1.44) than healthy controls and increased scores in BD was evident in all aspects of NSS ($d = 0.88$ – 0.99). BD was associated with a less severe increase in NSS compared to schizophrenia, however, between-group difference was modest ($d = 0.42$, $CI = 0.18$ – 0.65). The results of this meta-analysis demonstrated that BD is characterized by a robust increase in NSS which is only moderately less severe than schizophrenia. Increased NSS is a common feature of both disorders.

© 2018 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Neurological soft signs (NSS) are defined as nonlocalizing abnormalities in sensory and motor performance identified by

* Corresponding author.

E-mail addresses: emre.bora@deu.edu.tr,
ibora@unimelb.edu.au (E. Bora).

clinical examination. NSS involve observable defects in sensory integration (SI), motor coordination (MC), and complex motor sequencing which are not indicating a specific neurological disorder. NSS in psychiatric disorders partly reflects developmental abnormalities as a result of genetic and non-genetic processes (Chan et al., 2010a; Tsuang et al 1999). Increased NSS, along with other findings such as minor physical anomalies, premorbid cognitive deficits, and obstetric complications, have been suggested to support the neurodevelopmental theory of schizophrenia and other psychiatric disorders (Bora, 2015a; Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1987). However, NSS should not be considered as entirely static as NSS can vary during the course of psychiatric disorders (Bachmann et al., 2014; Prikryl et al., 2007; Schröder et al., 1992).

Growing number of reports indicates that there is substantial neurobiological and genetic overlap between schizophrenia and BD (Bora, 2015b; Cardno and Owen 2014; Craddock and Sklar 2013). Many neurobiological features, which were originally specifically associated with schizophrenia, are also common in BD. For example, many studies suggest that brain imaging abnormalities (Arnold et al., 2009; Bora et al., 2012; Dong et al., 2017) and cognitive deficits (Bora and Pantelis, 2015; Bora, 2016; Bora et al 2016a; Bortolato et al., 2015; Kuswanto et al., 2016) are common to both disorders. Therefore, it is also important to establish whether NSS is a common feature of schizophrenia and BD or specific to schizophrenia. Increased prevalence of NSS in schizophrenia has been extensively documented. Previous meta-analyses have found that NSS is increased in schizophrenia and their first-degree relatives compared to healthy controls (Chan et al., 2010a; Chan et al., 2010b; Neelam et al., 2011). However, compared to literature in schizophrenia, NSS in bipolar disorder (BD) is a relatively understudied subject. Available evidence is controversial regarding differences of the severity of neurological dysfunction between schizophrenia and BD. Some studies (Rigucci et al., 2014) but not others (Zhao et al., 2013; Chrobak et al., 2016) have suggested that NSS can discriminate schizophrenia from BD. Also, no previous meta-analysis has attempted to estimate the standardized difference in between BD and healthy controls.

We aimed to summarize available evidence regarding the difference in NSS between BD, schizophrenia and healthy controls. We also sought to evaluate the effect of potential moderator variables on the severity of NSS in BD.

2. Experimental procedures

2.1. Study selection

PRISMA guidelines were used in conducting this meta-analysis (Moher et al., 2009). A literature search was conducted using the databases Pubmed and Scopus to identify the relevant studies (January 1980 to January 2018) using the combination of keywords as follows: (“bipolar disorder” OR mania) AND (“neurological soft signs” OR “neurological abnormalities” OR “motor coordination” OR “sensory integration”). Reference lists of published reports and systematic reviews were also searched for additional

studies. Inclusion criteria for the studies to be included in the meta-analysis were: (1) NSS instruments such as the Neurological Evaluation Scale (NES) (Buchanan et al 1989), the Cambridge Neurological Inventory (CNI) (Chen et al., 1995), Physical and Neurological Examinations for Soft Signs (PANESS) (Denckla 1985), Kolakowskabattery (Kolakowska et al., 1985) and NSS scale of Krebs et al., (2000) were administered to patients with BP; (2) Compared NSS scores of BP with healthy controls and/or schizophrenia; (3) Reported sufficient data to calculate the effect size and standard error of the NSS measure including results of relevant statistics (i.e. t and F values) or authors provided missing data to calculate effect sizes in response to query. To avoid errors in data extraction process, every empirical study was coded twice (O.A) and checked by a second author (E.B). Additional studies which are based on shared or overlapping samples with the selected study were not included in the review.

2.2. Statistical analyses

The effect sizes (*Cohend*) were calculated for each of the NSS variables including total score, motor coordination, sensory integration and sequential motor acts.

Meta-analyses were performed using packages in R environment (OpenMetaAnalyst, Metafor) (Viechtbauer, 2010; Wallace et al., 2012). Effect sizes were weighted using the inverse variance method and a random-effects model (DerSimonian-Laird estimate) (p -value for significance < 0.05). In BD vs. schizophrenia comparison, 2 studies included a psychotic and nonpsychotic BD group and a common control group. In those studies, the sample sizes of healthy controls were divided by two during calculation of study weights. Random-effects model was selected as the distribution of effect sizes of NSS was expected to be heterogeneous in BD. Homogeneity of the distribution of weighted effect sizes was tested with the Q-test and I^2 test. Tau-squared (τ^2), an estimate of between-study variance, was used as a measure of the magnitude of heterogeneity in the random effects model. The possibility of publication bias was assessed by inspection of funnel plots and conducting trim and fill and Egger's tests.

Meta-regression analyses were conducted to investigate the effect of clinical and demographic variables on group differences in NSS scores between BD, healthy controls and schizophrenia. The relevant measures included were the age of onset, duration of illness, the percentage of males and mean age of BD patients, level of education (effect size), percentage of males in schizophrenia sample, effect sizes for group differences in age of onset, age and duration of illness between BD and schizophrenia. Meta-regression analyses performed with a random-effects model were conducted using the restricted-information maximum likelihood method with a significance level set at $p < 0.05$. Subgroup analyses for studies using NES, studies including only BD I samples and euthymic samples. Similar subgroup analyses were not possible for CNI or other measures of NSS as very few studies used measures other than NES to assess NSS (Table 1). Two of these studies used CNI and each of the other measures were used only in a single study.

Table 1 Characteristics of the studies included.

Studies	Sample N	Male %	Age	Medications	BP state	Scale	Results
Basu et al. (2002)	29 BD 27 HC	93 96	16.6 16.4	All on antipsychotics 65% on lithium	Mixture of symptomatic and euthymic	CNI	A high incidence of NSS in BD
Baş et al. (2015)	60 BD 41 HC	60 40	38.3 36.7	65% on lithium 62% on antipsychotics	Euthymic	NES	Increased rate of NSS in BD compared with controls.
Chrobak et al. (2016)	30 BD 30 SCH 30 HC	60 30 40	42.0 37.0 37.0	77% on antipsychotics.	Most euthymic	NES	BD was associated with increased NSS. SCH and BD did not differ in total and subscales scores in NES. BD was associated with increased NSS
Dickstein et al. (2006)	27 BD 20 HC	60 55	12.5 13.1	79% on antipsychotics 44% on lithium	Mixture of symptomatic and euthymic	PANESS	BD was associated with increased NSS
Goswami et al. (2007, 2006).	90 BD 90 HC	56 56	34.0 34.1	5% on antipsychotics 29% on lithium	Euthymic	Kolakowska Battery	BD was associated with increased NSS
Mayoral et al. (2012)	22 BD 53 SCH 98 HC	69 74 61	15.9 15.4 15.2	No information	Mixture of symptomatic and euthymic	NES	Patients had more NSS. No difference between BD and SCH
Mrad et al. (2016)	92 BD 60 HC	75 73	35.2 33.5	52% on antipsychotics 22% on lithium	Euthymic	Krebs scale	More NSS in BD compared to controls.
Nasab et al. (2017)	64 BD 32 SCH SCH + BD	56	34.0	No information	Symptomatic 32 BDP	NES	Mean NSS scores in psychotic BD and SCH were higher than nonpsychotic BD
Nasrallah et al. (1983)	28 BD 44 SCH 29 HC	100 100 100	32.3 30.8 26.2	No information	Symptomatic	Other	Both patients groups had more NSS compared to controls. In most domains, there were no significant differences between schizophrenia and BD Patients with BD had higher scores in all domains of NSS
Negash et al. (2004)	224 BD 78 HC	58 59		9% on antipsychotics Rest medication free	Mixture of symptomatic and euthymic	NES	
Owoeye et al. (2013)	73 BD 73 SCH	52 74	32.6 30.9	No information	Symptomatic 54 BDP	NES	No difference
Rigucci et al. (2014)	88 BD 167 SCH 50 HC	46 78	42.9 34.9	73% on antipsychotics	Mixture of symptomatic and euthymic	NES	Schizophrenia was associated with more neurological impairment than BD
Roblin et al. (2011)	56 BD 57 SCH 75 HC			No information	No information	Other	NSS total score was higher in SCH than in BD patients
Sagheer et al. (2018)	50 BD 50 HC	48 48	35.4 35.6	No information	Symptomatic	NES	BD was associated with more total NSS, motor coordination and sensory-integration abnormalities.
Sharma et al. (2016)	31 BD 30 HC	71 70	35.1 28.6	No information	Euthymic	NES	BD patients had significantly more NSS than controls.
Tüysüzöglü et al. (2010)	47 BD 33 HC	44 36	36.4 34.2	47% on antipsychotics	Euthymic	NES	BD patients had impaired performance on motor coordination, sequential motor movements, sensory integration.

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Studies	Sample N	Male %	Age	Medications	BP state	Scale	Results
Zhao et al. (2013)	30 BD 30 SCH 30 HC	37 37 37	26.5 26.2 26.6	60% on antipsychotics	Euthymic	CNI	Both patient groups showed more total NSS than HC

NES = Neurological Evaluation Scale, CNI = Cambridge Neurological Inventory, PANESS = Physical and Neurological Examinations for Soft Signs.

BDP = BD with psychosis, BD = bipolar disorder, SCH = schizophrenia, HC = healthy controls.

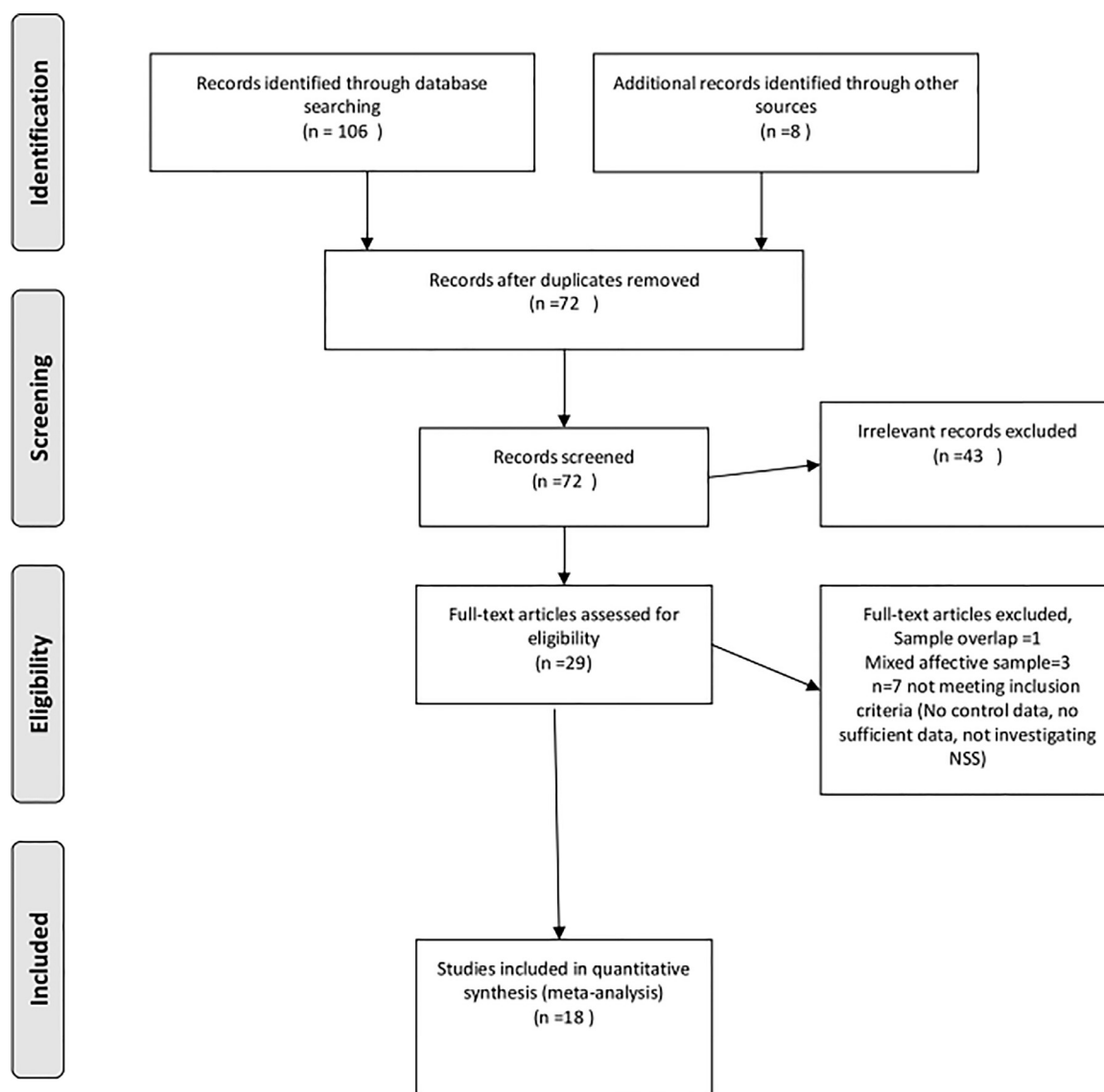


Fig. 1 Flow diagram for meta-analysis of studies investigating NSS in BD in comparison to healthy controls and schizophrenia.

3. Results

The selection process is summarized in [Fig. 1](#). A total of 18 reports were included in the meta-analysis. The characteristics of the studies included in the meta-analysis are

presented in the [Table 1](#). Ten studies were using NES as a measure of NSS.

Table 2 Mean weighted effect sizes of NSS in BD vs. healthy controls.

Test	Study	BD	HC	<i>d</i>	95% CI	Z	P	Q-test <i>p</i>	<i>I</i> ²	τ^2	Bias	<i>d</i> (CI) after trim and fill
NSS	13	735	624	1.14	0.89-1.40	8.72	<0.001	<0.001	77	0.17	0.62	No change
-NES	8	479	388	0.98	0.82-1.14	5.62	<0.001	0.52	73	0.15		
-BD I only	8	601	403	1.10	0.75-1.44	6.22	<0.001	<0.001	77	0.19		
-Euthymic	7	380	272	1.07	0.75-1.40	6.45	<0.001	<0.001	75	0.14		
Sensory integration	11	618	514	0.89	0.63-1.14	6.79	<0.001	<0.001	72	0.13	0.53	No change
Motor coordination	12	646	537	0.88	0.70-1.05	9.76	<0.001	0.06	43	0.04	0.98	No change
Sequential motor	10	586	480	0.99	0.71-1.26	7.07	<0.001	<0.001	73	0.14	0.25	No change

d = Effect size of between-group difference, Bias = *p* value of the Egger's test, NES = Neurological Evaluation Scale.

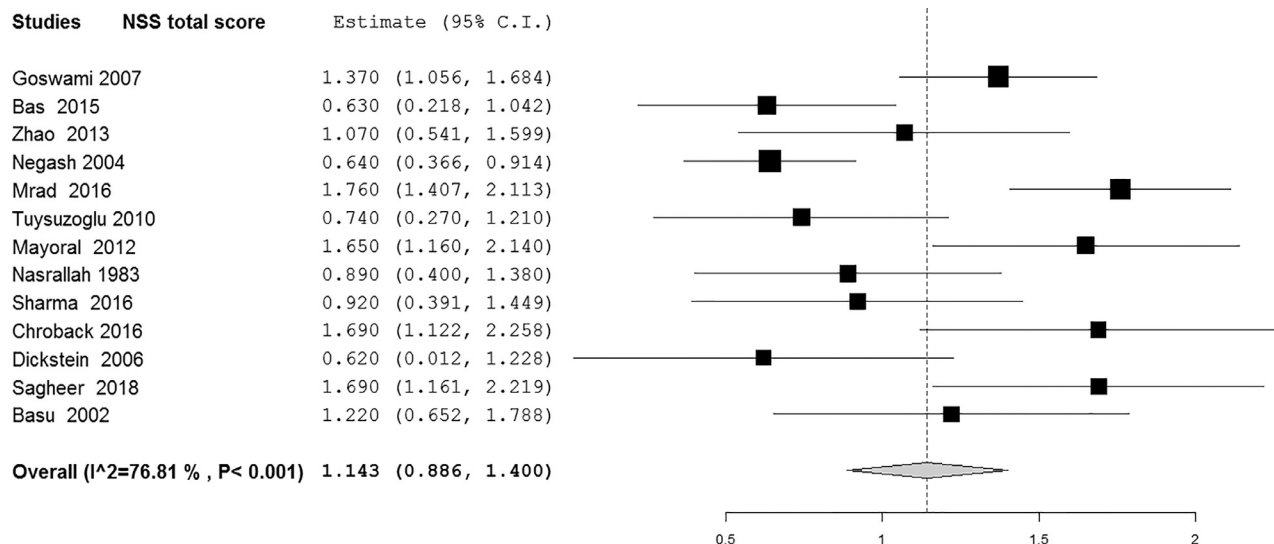


Fig. 2 Forest plot of effect sizes and 95% confidence intervals of NSS total score in BD compared to healthy controls using random effects model.

3.1. BD vs. healthy controls

Thirteen studies comparing NSS scores of 725 BD patients and 634 healthy controls were included. The groups were well-matched for sex (60.8 vs. 60.6%). There was no statistically significant difference for age (mean age = 32.1 vs. 28.2, $d = 0.13$, $CI = -0.01-0.26$, $p = 0.06$), sex ($RR = 1.04$, $CI = 0.96-1.13$, $p = 0.50$) and duration of education ($d = 0.07$, $CI = -0.13-0.27$, $p = 0.49$) between groups.

In meta-analyses of NSS (Table 2), patients with BD had significantly higher scores than healthy controls in total NSS score ($d = 1.14$, $CI = 0.89-1.44$) (Fig. 2). The findings were similar in BD-I only ($d = 1.10$, $CI = 0.75-1.44$) and euthymic samples ($d = 1.07$, $CI = 0.75-1.40$) and in studies using NES ($d = 0.98$, $CI = 0.82-1.14$). BD patients also had increased NSS scores in all three aspects of NSS including motor coordination ($d = 0.88$, $CI = 0.70-1.05$), sensory integration ($d = 0.89$, $CI = 0.63-1.14$), and sequential motor acts ($d = 0.99$, $CI = 0.71-1.26$).

The distributions of effect sizes of NSS variables were heterogeneous except motor coordination (Table 2). There was no evidence of publication bias in funnel plots (inspection and Egger's test for asymmetry). The effect sizes of these measures were not changed when trim and fill method applied.

In meta-regression analyses, age of BD patients ($Z = 1.01$, $p = 0.31$), sex ($Z = 0.86$, $p = 0.39$), duration of illness ($Z = 0.72$, $p = 0.42$), age of onset ($Z = 0.40$, $p = 0.69$), percentage of patients using antipsychotics ($Z = 0.30$, $p = 0.77$) had no significant effect on group-differences on NSS.

3.2. BD vs. schizophrenia

Eight reports comparing NSS scores of 391 BD and 471 schizophrenia patients were included. Two of these reports had 2 BD samples (with and without psychosis), therefore our meta-analysis included 10 BD vs. schizophrenia comparisons. BD patients were significantly older than schizophrenia patients ($d = 0.32$, $CI = 0.09-0.55$, $p = 0.007$). BD sample included significantly smaller percentage of males compared to schizophrenia sample ($RR = 1.04$, $CI = 0.58-0.85$, $p < 0.001$).

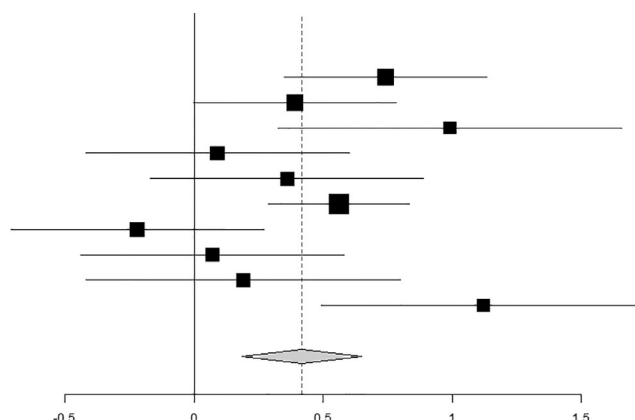
Patients with BD had significantly decreased scores compared to schizophrenia in total NSS score ($d = 0.42$, $CI = 0.18-0.65$) (Table 3) (Fig. 3). The findings were similar in studies using NES ($d = 0.46$, $CI = 0.19-0.74$). BD patients also had significantly decreased NSS scores than schizophrenia patients in motor coordination ($d = 0.40$, $CI = 0.04-0.77$) but not in sensory integration (Table 3). BD patients also tended

Table 3 Mean weighted effect sizes of NSS in BD vs. schizophrenia.

Test	Study	BD	Sch	<i>d</i>	95% CI	Z	P	Q-test <i>p</i>	<i>I</i> ²	τ^2	Bias	<i>d</i> (CI) after trim and fill
NSS	10	391	471	0.42	0.18-0.65	3.51	<0.001	0.001	59	0.08	0.78	No change
-NES	8	333	412	0.46	0.19-0.74	3.30	0.001	0.006	64	0.10		No change
Sensory integration	7	262	341	0.21	-0.08-0.50	1.39	0.16	0.02	61	0.09	0.51	No change
Motor coordination	7	262	341	0.40	0.04-0.77	2.16	0.03	<0.001	75	0.18	0.55	No change
Sequential motor	5	204	282	0.41	-0.08-0.90	1.63	0.10	<0.001	81	0.24	0.93	No change

d = Effect size of between-group difference, Bias = *p* value of the Egger's test, NES = Neurological Evaluation Scale.

Studies	NSS total score in BD vs Sch	Estimate (95% C.I.)
Roblin 2001		0.740 (0.348, 1.132)
Owoeye 2013 psychotic BD		0.390 (-0.002, 0.782)
Owoeye 2013 nonpsychotic BD		0.990 (0.324, 1.656)
Zhao 2013		0.090 (-0.420, 0.600)
Nasrallah 1983		0.360 (-0.169, 0.889)
Rigucci 2014		0.560 (0.286, 0.834)
Mayoral 2012 psychotic BD		-0.220 (-0.710, 0.270)
Chrobak 2016		0.070 (-0.440, 0.580)
Nasab 2017 psychotic BD		0.190 (-0.418, 0.798)
Nasab 2017 nonpsychotic BD		1.120 (0.493, 1.747)
Overall (<i>I</i> ² =58.56 %, <i>P</i> =0.010)		0.417 (0.184, 0.649)

**Fig. 3** Forest plot of effect sizes and 95% confidence intervals of NSS in BD compared to schizophrenia using random effects model.

to have decreased scores in sequential motor acts ($d=0.41$, $CI=-0.08-0.90$) but the between-group difference was not statistically significant.

The distributions of effect sizes of NSS variables were heterogeneous (Table 2). There was no evidence of publication bias in funnel plots (inspection and Egger's test for asymmetry). The effect sizes of these measures were not changed when trim and fill method applied.

A preliminary analysis ($k=3$) of the effect of psychotic symptoms suggested that NSS score of psychotic BD patients are not significantly different from schizophrenia patients ($d=0.14$, $-0.24-0.52$, $Z=0.71$, $p=0.48$). In meta-regression analyses, age difference ($Z=0.92$, $p=0.36$), male ratio in schizophrenia sample ($Z=1.01$, $p=0.31$), duration of illness ($Z=0.51$, $p=0.61$), age of onset ($Z=0.78$, $p=0.30$) had no significant effect on group-differences on NSS.

4. Discussion

Current meta-analysis investigated neurological soft signs in BD in comparison to healthy controls and schizophrenia patients. NSS was significantly increased in BD. The severity of neurological findings was significantly more severe in schizophrenia compared to BD. However, the effect size of group difference between schizophrenia and BD was modest.

To our knowledge, this is the first meta-analysis of NSS in BD. The effect sizes of neurological findings in BD were large. In fact, the severity of neurological findings in BD was relatively more pronounced compared to more commonly studied neuropsychological deficits in the same disorder

(Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Bourne et al., 2013). NSS might be more severe during psychotic mood episodes and the severity of such deficits reduces at follow-up both in BD (Basu et al., 2002; Mayoral et al., 2012) and schizophrenia (Bachman et al. 2014). However, a similar level of deficits in NSS was evident in euthymic BD patients suggesting that NSS are mostly trait related features of BD. Preliminary findings suggest that NSS might be increased in first-degree relatives of probands with BD compared to healthy controls (Mrad et al., 2016; Sugranyes et al., 2017). Subtle motor and sensory performance anomalies in BD might serve as a marker of sub-optimal neural development. It is also important to note that there was significant effect variability in most measures, which means that calculated average effect size might not adequately represent all subpopulations of BD. The severity of NSS is expected to differ in latent subgroups of BD which might include neurodevelopmentally impaired patients and patients with good premorbid functioning (Bora, 2015b; Nasrallah, 1991). In fact, a similar heterogeneity was observed for cognitive functions in BD (Bora et al., 2016b; Burdick et al., 2014; Roux et al., 2017; Russo et al., 2017). Future studies should explore clinical and biological correlates of NSS in BD and define the characteristics of subgroup of BD with significant neurological findings.

Another original contribution of this meta-analysis was the comparison of NSS in schizophrenia and BD. The findings of the current meta-analysis do not support the notion of specificity of neurological abnormalities to schizophrenia. Similar to findings of neurocognitive and brain imaging studies (Arnone et al., 2009; Bora et al., 2009b; Dong et al., 2017), our results suggest that the severity of NSS in BD is intermediate between schizophrenia and healthy controls and the group difference between schizophrenia

and BD is modest. These findings are consistent with the notion of schizophrenia and BD are associated with some common genetic vulnerability factors (Cardno and Owen 2014; Craddock and Sklar 2013). NSS in schizophrenia is associated with structural and functional abnormalities in the cerebellum, thalamus, striatal regions, corpus callosum and some cortical regions including inferior frontal gyrus (Hirjak et al., 2012 2015 2017; Zhao et al., 2014). Similar abnormalities in BD might potentially be associated with NSS, however, very few studies have investigated neuroanatomical underpinnings of NSS in BD yet (Janssen et al., 2009).

In moderator variable, we found no effect of age, gender, the age of onset, duration of illness and medication on NSS in BD. However, there was evidence for a significant effect of psychosis on NSS differences between schizophrenia and BD. This finding suggests that NSS might be more severe in psychotic BD compared to nonpsychotic BD and the differences between schizophrenia and BD might be evident for only nonpsychotic patients with BD. However, as no study has investigated the effect of the history of psychosis on NSS in euthymic BD, currently it is not possible whether the association between psychosis and more severe NSS in BD reflects trait or state factors. Also, the results of psychotic BD vs. schizophrenia analysis, which were based on three studies only, should be considered as preliminary. Furthermore, it was not possible to conduct a meta-analysis of nonpsychotic BD vs. schizophrenia due to the lack of sufficient studies (only 2 studies were available).

Current meta-analysis has a number of limitations. We were not able to investigate neurocognitive correlates of NSS in BD, as the majority of studies have not reported relevant data. The lack of information regarding a number of variables which can influence current findings such as pre-morbid functional level, positive and negative symptoms was evident. Absence of detailed information about treatment, alcohol, and substance was another limitation. For example, co-morbid cannabis use in psychotic disorders has been associated with less NSS (Ruiz-Veguilla et al., 2012). However, no study investigated the relationship between NSS and cannabis use in BD. The mean dose and duration of use of medications were not reported in most studies. It was not possible to calculate mean chlorpromazine equivalent doses for most studies. Further studies in medication naïve patients are needed. Another consideration was the cross-sectional nature of the studies included.

As a conclusion, the current meta-analysis suggests that NSS are common in BD and group differences for NSS between schizophrenia and BD are modest. Sub-optimal neural development might be a feature of not only schizophrenia but subgroups of patients with BD.

Contributors

All authors contributed to design of the study. O.A, D.C and E.B contributed to literature review and/or data coding. E.B conducted the analyses and wrote the first draft. All authors had critically reviewed and contributed to manuscript. All authors approved the final version of the paper.

Funding

Not applicable. This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

None.

References

- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., McIntosh, A.M., 2009. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 194-201.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771-785.
- Bachmann, S., Degen, C., Geider, F.J., Schröder, J., 2014. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry* 5, 185.
- Basu, S., Ram, D., Das, S.C., Gupta, S.C., 2002. A case controlled study of neurological soft signs in childhood and adolescent mania. *Hong Kong J. Psychiatry* 12, 6-10.
- Baş, T.Ö., Poyraz, C.A., Baş, A., Poyraz, B.Ç., Tosun, M., 2015. The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and sub-depressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder. *J. Affect Disord.* 174, 336-341.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2009a. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect Disord.* 113, 1-20.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2009b. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br. J. Psychiatry* 195, 475-482.
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., Pantelis, C., 2012. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 42, 295-307.
- Bora, E., 2015a. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol. Med.* 45, 1-9.
- Bora, E., 2015b. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 158-168.
- Bora, E., 2016. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 70, 424-433.
- Bora, E., Veznedaroğlu, B., Vahip, S., 2016a. Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: a cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophr. Res.* 176, 500-505.
- Bora, E., Hidroğlu, C., Özerdem, A., Ö.F., Kaçar, Sarısoy, G., Civil Arslan, F., Ö., Aydemir, Cubukcuoglu Tas, Z., Vahip, S., Atalay, A., Atasoy, N., Ateşci, F., Tümkaya, S., 2016b. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 1338-1347.
- Bora, E., Pantelis, C., 2015. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull.* 41, 1095-1104.
- Bortolato, B., Miskowiak, K.W., Köhler, C.A., Vieta, E., Carvalho, A.F., 2015. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and

- schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 3111-3125.
- Bourne, C., Ö., Aydemir, Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V.V., Dittmann, S., Ferrier, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Senturk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stodart, S.D., Sundet, K., Szöke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 149-162.
- Buchanan, R.W., Heinrichs, D.W., 1989. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 27, 335-350.
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083-3096.
- Cardno, A.G., Owen, M.J., 2014. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.* 40, 504-515.
- Chan, R.C., Xu, T., Heinrichs, R.W., Yu, Y., Wang, Y., 2010a. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 36, 1089-1104.
- Chan, R.C., Xu, T., Heinrichs, R.W., Yu, Y., Gong, Q.Y., 2010b. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 889-896.
- Chen, E.Y.H., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P.J., Hodges, J.R., Calloway, S.P., Hymas, N.F., Denning, T.R., Berrios, G.E., 1995. The Cambridge Neurological Inventory, a clinical instrument for assessment of soft neurological signs. *Psychiatry Res.* 56, 183-204.
- Chrobak, A.A., Siwek, G.P., Siuda-Krzywicka, K., Arciszewska, A., Starowicz-Filip, A., Siwek, M., Dudek, D., 2016. Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 64, 96-101.
- Craddock, N., Sklar, P., 2013. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 381, 1654-1662.
- Denckla, M.B., 1985. Revised neurological examination for subtle signs. *Psychopharmacol. Bull.* 21, 773-800.
- Dickstein, D.P., Garvey, M., Pradella, A.G., Greenstein, D.K., Sharp, W.S., Castellanos, F.X., Pine, D.S., Leibenluft, E., 2005. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 58, 517-524.
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Jiang, Y., Klugah-Brown, B., Luo, C., Yao, D., 2017. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophr. Res.* 185, 41-50.
- Goswami, U., Gulrajani, C., Varma, A., Sharma, A., Ferrier, I.N., Young, A.H., Moore, P.B., 2007. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. *J. Affect Disord.* 103, 99-103.
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Stieltjes, B., Seidl, U., Schröder, J., Thomann, P.A., 2012. Neurological soft signs and subcortical brain morphology in recent onset schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 46, 533-539.
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Kubera, K.M., Stieltjes, B., Maier-Hein, K.H., Thomann, P.A., 2015. Neurological soft signs in recent-onset schizophrenia: focus on the cerebellum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 60, 18-25.
- Hirjak, D., Thomann, P.A., Wolf, R.C., Kubera, K.M., Goch, C., Hering, J., Maier-Hein, K.H., 2017. White matter microstructure variations contribute to neurological soft signs in healthy adults. *Hum. Brain Map.* 38, 3552-3565.
- Janssen, J., Diaz-Caneja, A., Reig, S., Bombin, I., Mayoral, M., Parellada, M., Graell, M., Moreno, D., Zabala, A., Vazquez, V.G., Desco, M., Arango, C., 2009. Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry* 195, 227-233.
- Kolakowska, T., Williams, A.O., Jambor, K., Arden, M., 1985. Schizophrenia with good and poor outcome. III: Neurological 'soft' signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br. J. Psychiatry* 146, 348-357.
- Krebs, M.O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamps, J., Olie, J., 2000. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 45, 245-260.
- Kuswanto, C., Chin, R., Sum, M.Y., Sengupta, S., Fagioli, A., McIntyre, R.S., Vieta, E., Sim, K., 2016. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 61, 66-89.
- Mayoral, M., Bombin, I., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Otero, S., Parellada, M., Moreno, D., Baeza, I., Graell, M., Rapado, M., Arango, C., 2012. Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 53, 323-331.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Group, PRISMA., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Br. Med. J.* 21, 7.
- Mrad, A., Wassim Krir, M., Ajmi, I., Gaha, L., Mechri, A., 2016. Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: a comparative study with healthy siblings and controls. *Psychiatry Res.* 236, 173-178.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* 295, 681-682.
- Nasab, A.F., Abrishami, B.S., Ghavami, B., Hosseini-Zijoud, S.M., 2017. Comparison of neurological soft signs between psychotic and non psychotic patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 11, 9-11.
- Nasrallah, H.A., Tippin, J., McCalley-Whiters, M., 1983. Neurological soft signs in manic patients. A comparison with Schizophrenic and control groups. *J. Affect Disord.* 5, 45-50.
- Nasrallah, H.A., 1991. Neurodevelopmental aspects of bipolar affective disorder. *Biol. Psychiatry* 29, 1-2.
- Neelam, K., Garg, D., Marshall, M., 2011. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 11, 139.
- Negash, A., Kebede, D., Alem, A., Melaku, Z., Deyessa, N., Shibire, T., Fekadu, A., Fekadu, D., Jacobsson, L., Kullgren, G., 2004. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J. Affect Disord.* 80, 221-230.
- Owoeye, O., Kingston, T., Scully, P.J., Baldwin, P., Browne, D., Kinsella, A., Russell, V., O'Callaghan, E., Waddington, J.L., 2013. Epidemiological and clinical characterization following a first psychotic episode in major depressive disorder: comparisons with schizophrenia and bipolar I disorder in the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPs). *Schizophr. Bull.* 39, 756-765.
- Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T., Kucerova, H., 2007. Neurological soft signs and their relationship to 1-year outcome in first-episode schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 22, 449-504.
- Rigucci, S., Dimitri-Valente, G., Mandarelli, G., Manfredi, G., Comparelli, A., De Filippis, S., Gherardelli, S., Bersani, G., Girardi, P., Ferracuti, S., 2014. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from bipolar disorder. *J. Psychiatr. Pract.* 20, 147-153.
- Roblin, J., Sentissi, O., Mouaffak, F., Bourdel, M.C., Poirier, M.F., Krebs, M.O., 2011. Neurological soft signs in bipolar disorder patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 26, 104.

- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A.S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.M., Bellivier, F., Belzeaux, R., Bougerol, T., Cussac, I., Courtet, P., Etain, B., Gard, S., Job, S., Kahn, J.P., Leboyer, M., Olié, E., 2017. FondaMental advanced centers of expertise in bipolar disorders (FACE-BD) collaborators, Henry C, Passerieux C. Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Bipolar. Disord.* 19, 146-153.
- Ruiz-Veguilla, M., Callado, L.F., Ferrin, M., 2012. Neurological soft signs in patients with psychosis and cannabis abuse: a systematic review and meta-analysis of paradox. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5156-5164.
- Russo, M., Van Rheenen, T.E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M.M., Cuesta-Diaz, A., Larsen, E., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., 2017. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol. Med.* 47, 2892-2905.
- Sagheer, T.A., Assaad, S., Haddad, G., Hachem, D., Haddad, C., Hallit, S., 2018. Neurological soft signs in bipolar and unipolar disorder: a case-control study. *Psychiatry Res.* 261, 253-258.
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F.J., Reitz, C., Binkert, M., Jaus, M., Sauer, H., 1992. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 6, 25-30.
- Sharma, S., Bhatia, T., Mazumdar, S., Deshpande, S.N., 2016. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J. Psychiatry* 22, 53-59.
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Borrás, R., Sanchez-Gistau, V., Pariente, J.C., Romero, S., Baeza, I., Díaz-Caneja, C.M., Rodríguez-Toscano, E., Moreno, C., Bernardo, M., Moreno, D., Vieta, E., Castro-Fornieles, J., 2017. Clinical, cognitive, and neuroimaging evidence of a neurodevelopmental continuum in offspring of probands with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Bull.* 43, 1208-1219.
- Tsuang, M.T., Faraone, S.V., 1999. The concept of target features in schizophrenia research. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 395, 2-11.
- Tüysüzoğlu, H., Atesci, F.C., Ozdel, O., Oguzhanoglu, N.K., 2011. Neurological soft signs in bipolar disorder: the impact of comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Neuropsychiatry* 48, 107-113.
- Viechtbauer, W., 2010. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J. Stat. Softw.* 36, 1-48.
- Wallace, B.C., Dahabreh, I.J., Trikalinos, T.A., Lau, J., Trow, P., Schmid, C.H., 2012. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J. Stat. Softw.* 49, 1-15.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660-669.
- Zhao, Q., Ma, Y.T., Lui, S.S., Liu, W.H., Xu, T., Yu, X., Tan, S.P., Wang, Z.R., Qu, M., Wang, Y., Huang, J., Cheung, E.F., Dazzan, P., Chan, R.C., 2013. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 43, 72-78.
- Zhao, Q., Li, Z., Huang, J., Yan, C., Dazzan, P., Pantelis, C., Cheung, E.F., Lui, S.S., Chan, R.C., 2014. Neurological soft signs are not "soft" in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 40, 626-641.

Berna Yalınçetin¹, Özge Akgül¹, Köksal Alptekin^{1, 2}

¹Dokuz Eylul University, Department of Neurosciences, Izmir, Turcja

²Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Psychiatry, Izmir, Turcja

Assessing thought disorder in patients with schizophrenia

Abstract

Thought disorder (TD) is one of the main symptom clusters of schizophrenia. Most of the researchers approached psychotic speech as the reflection of impairment in thought processes and asserted that disorganized thought emerged as disorganized speech. This approach seeks to measure language elements that are believed to reflect TD elements. On the other hand, linguistic perspective suggests that disorganized speech is the result of cognitive impairments related to the ability of organization of language and seeks to investigate features of language structure relevant to those impairments. As it is difficult to describe TD in a subjective way and in order to increase the reliability of assessing TD, objective language impairments emerging during speech and communication are agreed to be concentrated on. In this review, we aimed to provide a summary of scales used widely for the assessment of TD in patients with schizophrenia.

Psychiatry 2016; 13, 4: 194–197

Key words: *thought disorder, scale, schizophrenia*

Introduction

Thought disorder (TD) is a characteristic feature of schizophrenia. As TD varies considerably from patient to patient, it is hard for clinicians to specify its differential characteristics [1]. Although TD does not seem to have a standard definition in the literature, generally it might be identified as a multidimensional impairment involving disturbances of thought, language processing and social cognition [2].

Bleuler was the first to emphasize TD in schizophrenia and he stated that loosening of associations was pathognomonic for the disorder [3]. Also Kraepelin asserted that schizophrenia was primarily about TD. Recently Crow associated the origin of psychosis with the evolution of language and he described psychosis as the price that humans paid for the function of language [1, 2].

Most of the researchers approached psychotic speech as the reflection of impairment in thought processes and asserted that disorganized thought emerged as

disorganized speech [4, 5]. Because this approach embraced speech impairments as the outcomes of disorganized thought processes, it aimed to measure language elements that are believed to reflect TD elements [6]. Later on, this situation was criticized by some theorists and it was argued that normal speech did not mean normal thought. This was explained by our control of language behavior, which enables us to hide what we really think or tell it differently [7]. Chaika argued that language had a different structure apart from thought [8] and only language was worth assessing, not thought [7]. Linguistic perspective suggested that disorganized speech was the result of cognitive impairments related to the ability of organization of language and aimed to investigate features of language structure relevant to those impairments [6]. Although thought and language are closely related to each other and in the literature and thought disorder and language disorder are used synonymously, these concepts are not the same and they define different processes. For this reason, thought disorder and language disorder in schizophrenia might be studied separately. However, the main problem derives from the assessment of thought disorder coming from the patient's verbal outcomes [7]. It is accepted that

Adres do korespondencji:

Köksal Alptekin, Dokuz Eylul University
Department of Neurosciences, Izmir
e-mail: koks.alptekin@deu.edu.tr

describing TD in a subjective way is difficult and to increase the reliability of evaluation of TD one must concentrate on objective language impairments emerging during speech and communication [9]. In this review, we aimed to provide a summary of scales used widely for the assessment of TD in patients with schizophrenia.

Subtypes of thought disorders

Thought disorders have been assessed in two subtypes: disorders of thought form and disorders of thought content. Disorders of thought form are defined by deficiency in organizing thought in a definite logical sequence for a certain goal. Delusions, obsessions, and mystical and metaphysical exertions are considered within disorders of thought content. Disorders of thought form are more frequent rather than disorders of thought content in chronic phases of schizophrenia [1].

Disorders of thought form are evaluated in two subgroups: Negative TD/alolia meaning poverty of speech and impoverishment in content of speech; and positive TD that is mostly seen during acute phases of schizophrenia. Derailment, loss of goal, poverty of content and tangentiality have been indicated to be the most frequently seen types in patients with schizophrenia [1]. Further, poverty of speech, poverty of content, pressure of speech, distractible speech, tangentiality, derailment, incoherence, illogicality, clanging, neologisms and word approximations have been stated as more pathologic types of TD [9].

Negative formal thought disorder may be directly related to remission in schizophrenia. Poverty of speech and peculiar logic are the specific domains of TD which are related to both symptomatic remission status and social functioning in patients with schizophrenia [10].

Scales to evaluate thought disorders

Thought, Language and Communication Scale was developed by Andreasen [11] including definitions of 18 subtypes of TD. Likert type scale, interval of 0 (none) — 3 or 0 — 4 for rating severity, depending on the item, is used for evaluation [5, 11]. In this scale, Andreasen categorized poverty of speech, poverty of content of speech, pressure of speech, distractible speech, tangentiality, derailment, incoherence, illogicality, clanging, neologisms, word approximations, circumstantiality, loss of goal, perseveration, echolalia, blocking, stilted speech and self-reference items as thought disorders. A standard structured 45-minute interview is used for ratings. During the interview a person is asked to talk about himself for five to ten

minutes without interruption [11, 12]. Following this monologue, the person is asked a standard series of follow-up questions including various subjects (politics, religious faith, family life etc.) [12]. The weakest side of this scale is that it is not sensitive enough for subtle thought disorders seen in relatives of patients with schizophrenia [13].

Thought Disorder Index was developed by Johnston and Holzman in 1979 [14]. Rorschach cards and verbal subscales of Wechsler Adult Intelligence Test (WAIS) are used for assessment. The scale includes 23 TD categories: Inappropriate distance, flippant response, vagueness, peculiar verbalizations and responses, word-finding difficulty, clangs, perseveration, incongruous combinations, relationship verbalization, idiosyncratic symbolism, queer responses, confusion, looseness, fabulized combinations, playful confabulation, fragmentation, fluidity, absurd responses, confabulations, autistic logic, contamination, incoherence, neologisms. TD is rated as 0.25 (minor idiosyncracies), 0.50, 0.75 and 1.00 according to its severity [14, 15]. Contrary to the Thought, Language and Communication Scale, it consists of mild level disorders with a pretty wide range of different TD subtypes. However, it is time consuming for routine use requiring extensive education for grading [13].

In 1986, Marengo et al. [16], developed the **Bizarre — Idiosyncratic Thinking** scale to evaluate positive TD. In this scale positive TD is examined under 5 categories: Linguistic form and structure, content of the statement (ideas expressed), what is intermixed into the response, relationship between question and response, behavior. The Comprehension Subtest of the WAIS or WAIS-R, Gorham Proverbs Test and other verbal tests such as Rorschach Test or free-verbalization situations are also used for assessment [16]. Severity of disorder is rated as 0 (none), 0.5, 1 and 3 (most severe). Because it is time consuming, usage of the test is limited [17].

Chen et al. [18], developed the **CLANG (Clinical Language)** scale in 1996. Syntax (excess phonetic association, abnormal syntax, excess syntactic constraints, neologisms, paraphasic error); semantics (lack of semantic association, discourse failure, referential failures, pragmatic disorder); production (lack of details, aprosodic speech, poverty of speech) are the main three linguistic disorders CLANG focuses on [18, 19]. A minimum of 15 minute verbal response under standardized conditions are assessed and ratings are derived from a four-point severity scale [19]. CLANG not only particularly investigates thought or statement but also searches for way of speaking, like quality of sound and articulation impairments [1].

The Thought and Language Index (TLI) was developed for assessing TD under standardized conditions [13]. Participant is required to produce eight one-minute speech samples in response to the eight standard pictures taken from the Thematic Apperception Test. The two-factor structure of the Turkish version of TLI has a Cronbach alpha value of 0.75 with a high interrater and test-retest reliability [20]. It comprises impoverishment of thought and disorganization of thought subscales. Impoverishment of thought subscale consists of three items: Poverty of speech, weakening of goal and perseveration. Disorganization of thought subscale includes five items: Looseness, peculiar word use, peculiar sentence construction, peculiar logic and distractibility. The entire interview is recorded on audiotape and then transcribed. These transcribed speech samples are assessed according to the TLI manual. As to the TLI manual, a score of 0.25, 0.50, 0.75 or 1.0 is given to each TAT picture depending on the severity of TD [13, 20].

Formal Thought Disorder (FTD) Scales, one for patients (FTD-patient) and one for carers (FTD-carer) were developed by Barrera et al. [17] in order to assess pragmatics, cognitive, paralinguistic, and non-verbal aspects of communication. FTD-patient includes 29 items and FTD-carer consists of 33 items. FTD-patient items are responded to by the patient as "yes/no" subjectively. Responses are graded as 2 (extraordinary response) and 1 (ordinary response) [17]. Scale items are loaded under verbal working memory deficit, excessive spread of activation through semantic network, affective overexcitement/psychosis, circumstantiality, fading of intention guiding language production factors, reduced drive to engage in verbal exchanges, sustained attention deficit factors. FTD-carer items are replied to by the caregiver of the patient as "never, sometimes, often and almost anytime" subjectively. Responses are evaluated between scores of 1–4 [17]. Items are loaded on four factors: Affective overexcitement/psychosis, disorganization of speech production, deficit of sustained attention, pragmatics deficit. These scales are important in a way that they explain TD from both patient's and caregiver's points of view and in company with clinical assessment, they might provide a holistic understanding of TD in patients with schizophrenia. Despite that, misunderstandings of items are possible because of lack of accompanying clinical interviews [21].

Thought and Language Disorder (TALD) scale was developed by Kircher et al. [21] and it evaluates objectively observed symptoms in addition to subjective phenomena. The scale is comprised of 30 items: Rumination, thought interference, blocking, expressive speech dysfunction, tangentiality, circumstantiality, pressure/rush of thought, poverty of thought, derailment, inhibited thinking, restricted thinking, slowed thinking, dysfunction of thought initiative and intentionality, rupture of thought, logorrhoea, concretism, crosstalk, receptive speech dysfunction, poverty of speech, pressured speech, poverty of content of speech, dissociation of thinking, semantic paraphasia, phonemic paraphasia, manneristic speech, perseveration, neologisms, verbigeration, echolalia, and clanging. Items are loaded under four factors: Objective positive, subjective negative, objective negative and subjective positive. A 50-minute clinical interview consisting of two parts is used for scoring. In the first part, the person is asked about general topics (daily life, hobbies etc.), and in the second part, semi-structured questions are asked. While objective evaluation of the scale is carried out through the interview, the subjective evaluation is limited by the previous 24 hour period before the interview. Severity of FTD is rated from 0 (not present) to 4 (severe) [21]. As TALD reflects wide variety of FTD dimensions, including subtle subjective FTD symptoms, it provides a comprehensive and sensitive assessment of FTD which enables to be used in prodromal stages and in relatives of patients as well.

Thought disorder in first episode psychosis

Antipsychotics may reduce thought disorder related to acute episodes. Negative thought disorder identified with poverty of speech and poverty in content of speech, usually remains stable over the course of schizophrenia.

First episode patients were found to have significantly higher scores on the items of poverty of speech, weakening of goal, perseveration, looseness, peculiar word use, peculiar sentence construction and peculiar logic compared to controls. Poverty of speech, perseveration and peculiar word use were the significant factors differentiating FEP patients from controls when controlling for years of education, family history of psychosis and drug abuse [22].

Streszczenie

Zaburzenia myślenia są jednym z podstawowych wymiarów objawów w schizofrenii. Większość badaczy traktuje zaburzone wypowiedzi osób psychotycznych jako odzwierciedlenie zaburzeń ich myślenia i uznaje, że dezorganizowane wypowiedzi są uzewnętrznieniem dezorganizacji procesów myślowych. Takie podejście leży u podłoża dokonywania oceny i pomiaru wypowiedzi słownych (zaburzeń językowych) jako odzwierciedlających zaburzenia myślenia. Perspektywa lingwistyczna sugeruje jednak, że dezorganizacja wypowiedzi jest skutkiem trudności kognitywnych związanych ze zdolnością do organizacji języka. W związku z tym badane są cechy struktury języka istotne dla tych trudności. Ponieważ istnieje trudność w opisie zaburzeń myślenia w perspektywie subiektywnej i w celu zwiększenia rzetelności ich oceny, badania koncentrują się na obiektywnie stwierdzanych zaburzeniach językowych pojawiających się w trakcie wypowiedzi i komunikacji osób ze schizofrenią. Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie narzędzi badawczych szeroko stosowanych w ocenie zaburzeń myślenia u osób z rozpoznaniem schizofrenii.

Psychiatri 2016; 13, 4: 194–197

Key words: zaburzenia myślenia, skale, schizofrenia

Piśmiennictwo:

1. Covington M.A., He C., Brown C. et al. Schizophrenia and the structure of language: the linguist's view. *Schizophrenia Research* 2005; 77: 85–98.
2. Thomas P., Frazer W. Linguistics, human communication and psychiatry. *Br. J. Psychiatry* 1994; 165: 585–592.
3. Andreasen N.C. Thought, language, and communication disorders: 1. clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979; 36: 1315–1321.
4. Harrow M., O'Connell E.M., Herbener E.S., Altman A.M., Kaplan K.J., Jobe T.H. Disordered verbalizations in schizophrenia: a speech disturbance or thought disorder? *Comprehensive Psychiatry* 2003; 44: 353–359.
5. Holshausen K., Harvey P.D., Elvevag B., Foltz P.W., Bowie C.R. Latent semantic variables are associated with formal thought disorder and adaptive behavior in older inpatients with schizophrenia. *Cortex* 2014; 55: 88–96.
6. Docherty N.M., McCleery A., Divilbiss M., Schumann E.B., Moe A., Shakeel M.K. Effects of social impairment on speech disorder in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 608–616.
7. Radanovic M., Valiengo L.L., Gattaz W.F., Forlenza O.V. Formal thought disorder and language impairment in schizophrenia. *Arq. Neuropsiquiatr* 2013; 71: 55–60.
8. Thomas P. Thought disorder or communication disorder. Linguistic science provides a new approach. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 287–290.
9. Andreasen N.C. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin* 1986; 12: 473–482.
10. Yalınçetin B., Ulaş H., Var L., Binbay T., Akdede B., Alptekin B. Relation of formal thought disorder to symptomatic remission and social functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 2016; 70: 98–104.
11. Andreasen N.C. Thought, language, and communication disorders. II. diagnostic significance. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979; 36: 1325–1330.
12. Andreasen N.C., Grove W.M. Thought, language and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Schizophrenia Bulletin* 1986; 12: 348–359.
13. Liddle P., Ngan E.T.C., Caissie S.L. et al. Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. *Br. J. Psych.* 2002; 181: 326–330.
14. Solovay M.R., Shenton M.E., Gasperetti C. et al. Scoring manual for the Thought Disorder Index. *Schizophrenia Bulletin* 1986; 12: 483–496.
15. Metsanen M., Wahlberg K.E., Hakko H., Saarento O., Tienari P. thought disorder index: a longitudinal study of severity levels and schizophrenia factors. *J. Psych. Res.* 2006; 40: 258–266.
16. Marengo J.T., Harrow M., Lanin-Kettering I., Wilson A. Evaluating bizarre-idiosyncratic thinking: a comprehensive index of positive thought disorder. *Schizophrenia Bulletin* 1986; 12: 497–511.
17. Barrera A., McKenna P.J., Berrios G.E. Two new scales of formal thought disorder in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2008; 157: 225–234.
18. Chen E.Y.H., Lam L.C.W., Kan C. et al. Language disorganization in schizophrenia: Validation and assessment with a new clinical rating instrument. *Hong Kong J. Psychiatry* 1996; 6: 4–13.
19. Xu J.Q., Hui C.L., Longenecker J., Lee E.H., Chang W.C., Chan S.K., Chen E.Y. Executive function as predictors of persistent thought disorder in first-episode schizophrenia: a one-year follow-up study. *Schizophr. Research* 2014; 159: 465–470.
20. Ulaş H., Alptekin K., Özbay D. et al. Düşünce ve dil ölçeğinin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Klinik Psikiyatri* 2007; 10: 77–85.
21. Kircher T., Krug A., Stratmann M. et al. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophrenia Research* 2014; 160: 216–221.
22. Ayer A., Yalınçetin B., Aydın E. et al. Formal thought disorder in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 2016; 70: 209–215.