



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSİKOTİK BOZUKLUKLARDA GÖRSEL ALGI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BÜTÜNCÜL OLARAK İNCELENMESİ
VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. HALİDE BİLGE TÜRKÖZER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. VOLKAN TOPÇUOĞLU

2017 - İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSİKOTİK BOZUKLUKLARDA GÖRSEL ALGI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BÜTÜNCÜL OLARAK İNCELENMESİ
VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. HALİDE BİLGE TÜRKÖZER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. VOLKAN TOPÇUOĞLU

2017 - İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Halide Bilge Türközer

Bu tez çalışması Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK) 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

I. ÖNSÖZ

Başta uzmanlık eğitimim süresince klinisyenliğiyle bana örnek olan ve iyi bir klinisyen olarak yetişmem için zengin bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bu çalışmayı yurtdışında gerçekleştirmemi mümkün kılarak az bulunur bir deneyim kazanmamı sağlayan tüm hocalarıma,

İçten desteği ve hoşgörüsü ile her daim yanımda olan, hedeflerim doğrultusunda bana ışık tutan ve önümü açan, bölümümüzü daha ileriye götürmek için özveriyle çalışan sayın anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Volkan Topçuoğlu'na,

Genel psikiyatri ve Bilişsel Davranışçı Terapi nosyonunun gelişmesine büyük katkı sağlamış olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Sungur'a; eğitimimizi zenginleştiren yeni olanaklar yaratan ve desteğini hep yanımda hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Kemal Sayar'a; samimi desteği ve daha iyi bir eğitim almamız için çabası ile bizleri motive eden değerli hocam Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a; birlikte çalışma şansı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini bizlerle özveriyle paylaşmaya devam eden değerli hocam Prof. Dr. Kaan Kora'ya; dinamizmi ve getirdiği sistemik bakış açısıyla bizi farklı pencerelerden bakmaya davet eden sayın hocam Prof. Dr. Kemal Kuşçu'ya; Bilişsel Davranışçı Terapi'nin inceliklerini öğrendiğim ve örnek aldığım değerli hocam Uzm. Dr. Axel Würz'e,

Bilimsel araştırma yürütmenin pek çok aşamasını sayesinde öğrendiğim ve bu çalışmanın temelini oluşturan zemini hazırlayan Bilkent Üniversitesi Psikoloji Bölümü öğretim üyesi sayın danışmanım Doç. Dr. Hüseyin Boyacı'ya, bu tez çalışmasında kullanılan görsel uyaranların hazırlanmasında önemli rol oynayan değerli arkadaşlarım Psikolog Zahide Pamir ve Uzman Mühendis Emre Kale'ye,

Bu çalışmayı bir yıl kadar kısa bir sürede bitirebilmemi sağlayan McLean Hastanesi'ndeki ekibimiz Dr. Tuna Hasoğlu, Dr. Yue Chen, Dr. Eve Lewandowski ve Lesley Norris ile, Tufts Üniversitesi Psikoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Gina Kuperberg ve ekibine,

Aramıza katıldığı günden beri tüm içtenliği ile bizlere destek olan değerli hocam

Yrd. Doç. Dr. Mesut Yıldız'a; uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte zevkle çalıştığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, zor günlerde yanımda olan ve çözümler sunan değerli uzmanlarımız Uzm. Dr. Zeynep Şenkal, Uzm. Dr. Ömer Yanartaş, Uzm. Dr. Neşe Yorguner ve Uzm. Dr. Serhat Ergün'e,

Dört yıla güzel anılar katan ve birbirimizden çok şey öğrendiğimiz sevgili arkadaşlarım eşkıdemlim Dr. Nilüfer Subaşı, Dr. Gonca Dokuz, Psikolog Güler Kandemir, Dr. Dilay Tunca, Dr. Ekin Sönmez, ve uzmanlık eğitimimi gülümseyerek hatırlamamı sağlayan diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastalarımızın bakımını ve çalışma ortamımızın düzenini en iyi şekilde sağlayan tüm psikiyatri hemşire, sekreter ve personeline,

Son olarak, tıp öğrencisiyken sinirbilim ile psikiyatrinin buluştuğu alanı tanımamı ve asistanlığımda bu çalışmayı mümkün kılarak alanda deneyim kazanmamı sağlayan, devam eden desteğiyle bu deneyimin bir sürelik olmaktan çıkıp bir kariyere dönüşmesinin önünü açan değerli danışmanım McLean Hastanesi ve Harvard Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Dost Öngür'e,

Ve hayattaki en büyük desteklerim, canlarım, annem, ablam, babam ve minik yeğenim Ayça'ya,

Sonsuz teşekkürler...

Bilge

Nisan 2017

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	1
II. İÇİNDEKİLER.....	3
II. ÖZET	5
IV. ABSTRACT.....	7
V. KISALTMALAR	9
VI. TABLO LİSTESİ.....	11
VII. ŞEKİL LİSTESİ	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Şizofreni tanımı, epidemiyolojisi, gidişatı	15
2.2. Klinik presentasyon.....	16
2.3. Şizofreni etyolojisinde gen-çevre etkileşimleri ve nörogelişimsel model	18
2.4. Şizofreni ve görsel algı.....	22
2.4.1. Şizofrenide görsel algı değişikliklerinin klinik prezentasyonu	22
2.4.2. Şizofrenide görsel sistemdeki hücresel ve yapısal değişiklikler	24
2.4.3. Şizofrenide görsel sistemdeki işlevsel değişiklikler	26
2.4.3.1. Hız ayrımı.....	27
2.4.3.2. Görsel bağlam işlenmesi	28
2.4.3.3. Görsel geri maskeleyme	29
2.4.3.4. Görsel-uzamsal çalışma hafızası	30
2.5. Şizofreni ve şizotipi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Katılımcı seçimi	34
3.2. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması	35
3.4. Görsel Algıyı Değerlendiren Görevlerin Oluşturulması ve Sunulması	36
3.4.1. Hız ayrımı.....	36
3.4.2. Görsel bağlam işlenmesinin değerlendirilmesi	37
3.4.2.1. Boyut illüzyonu değerlendirmesi	37
3.4.2.2. Kenar birleştirme testi	38

3.4.3. Geri baskılama görevi	39
3.4.4. Görsel uzamsal çalışma belleği	40
4.BULGULAR	42
4.1. Demografik özellikler	42
4.2. Görev performanslarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	44
4.3. Diskriminatif fonksiyon analizi sonuçları	48
4.4. Sağlıklı kontrol grubunda şizotipal özellikler göze alınarak yapılan diskriminatif analiz sonuçları.....	51
4.5. Klinik özelliklerle korelasyonlar	54
5. TARTIŞMA	59
6. KAYNAKLAR	64
7.EKLER.....	78
7.1. Etik kurul onay yazısı.....	78
7.2. Aydınlatılmış Onam Formu	81
7.3. Şizotipal Kişilik Ölçeği	93

II. ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofrenide görsel algının farklı işlevlerinde çok sayıda değişiklik gösterilmiş; bu değişikliklerin prevalansının yüksek olduğu, bazılarının psikotik dönem öncesinde saptanabildiği gösterilmiştir. Ancak son derece karmaşık bir zeminde oluşan bu değişikliklerin, tek başına yeterli yordayıcı güçleri bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, psikotik bozukluklarda değiştiği gösterilmiş görsel algı işlevlerinden hangilerinin birlikte incelenmesinin hasta ve kontrol grupları arasında yüksek ayırım gücü sağlayacağını saptamak, bu test gruplarının birleştirilmiş performans göstergelerinin hastalık şiddeti ve şizotipal özelliklerle ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu amaçla Harvad Üniversitesi McLean Hastanesi'ne başvurmuş ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 26 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastası ile 21 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara uygulanan bir test bataryası ile şu beş ayrı görsel işlev değerlendirilmiştir: görsel-uzamsal çalışma belleği, hız ayırımı, kenar birleştirme, boyut algısı ve görsel geri maskeleye. Hastalık şiddeti PANSS ile, kontrol grubunda şizotipal özellikler ise Şizotipal Kişilik Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Test performansları gruplar arasında karşılaştırıldığında görsel-uzamsal çalışma belleği (ÇB), hız ayırımı(HA) ve kenar birleştirme(KB) testlerinde hastaların kontrol grubundan anlamlı olarak düşük performans gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.005$). Boyut algısı ve görsel geri maskeleye testlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan diskriminant fonksiyon analizinde elde edilen modeller arasından ÇB ve KB performanslarının birlikte değerlendirilmesinin %73 duyarlılık, %71 özgüllük ile en yüksek ayırım gücünü sağladığı tesbit edilmiştir. HA ve KB performanslarının birlikte değerlendirmesi ise %73 duyarlılık, %66 özgüllük ile iki grubu birbirinden ayırmıştır. Kognitif profilleri psikoz hastalarına benzemeyen daha homojen bir kontrol grubu elde etmek amacıyla şizotipal kişilik ölçeği skoru 75 persentilin altında olan sağlıklı bireyleri dahil ederek ikinci bir diskriminatif analiz uygulandı. Bu analizde HA ve KB testlerinin performanslarından elde edilen diskriminatif skorun, %88.5 sensitivite ve %75 spesifite ile iki grubu birbirinden

ayırđıđı gösterildi. Bu birleşik skorun, hem şizofreninin negatif belirtileri ile, hem de negatif şizotipal özelliklerle yüksek korelasyon gösterdiği saptandı (sırayla $p=0.004$, $p=0.005$).

Sonuçlar: Bu alışma, şizofrenide görülen görsel algı bozuklukları arasından görsel uzamsal çalışma belleği – hız ayırımı işlevleri ile kenar birleştirme - hız ayırımı işlevlerinin birlikte değerlendirilmesinin psikoz hastaları ile sağlıklı bireyleri birbirinden ayırma gücü olduğunu göstermiştir. Bu testlerden elde edilen birleşik skorların hem negatif semptom şiddeti hem de negatif şizotipal özelliklerle korele olması, bu değerlendirmelerin durum (state) göstergesi olmasının yanında yatkınlık belirleyici özelliklerinin de olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, görsel algı bozukluklarının birlikte incelenmesinin, gelecekte hastalığın nörogelişimsel spektrumunu değerlendirebilecek kolay uygulanabilir ölüm araçları olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Psikotik bozukluklar, şizofreni, şizotipi, görsel algı bozuklukları

IV. ABSTRACT

Introduction: Visual system has increasingly been recognised as an important site of pathology and dysfunction in schizophrenia. Research in schizophrenia has demonstrated a wide variety of perceptual deficits that have implicated abnormalities at various levels of the visual system. These impairments were documented to have high prevalence among patients with schizophrenia and individuals at high genetic risk. The aim of this study was to develop a comprehensive task battery evaluating different visual perceptual functions in patients with psychosis and to assess discriminative power of these task groups along with their relationship with clinical characteristics.

Methods: 26 patients with schizophrenia and schizoaffective disorder (mean age = 43.7, 65.4% male) , and 21 healthy control subjects (mean age= 40.78, 52.38% male), ages 18-60, participated in the study. Five different areas of visual functioning have been evaluated using a task battery: visuospatial working memory (WM), velocity discrimination(VD), contour integration(CI), illusory size perception and backward masking. Symptom severity was evaluated using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and schizotypal traits in healthy controls were assessed using Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ).

Results: Patients demonstrated significantly lower performance for VD, CI and visuospatial WM tasks (all $p < 0.005$). Performances of illusory size perception and backward masking tasks did not differ in between two groups. Discriminant analyses yielded two models to classify patient and control groups using visual task performances. Discriminant scores obtained from performances of working memory and contour integration tasks classified the groups with 73% sensitivity and 71% specificity. The use of speed discrimination and contour integration performances in a discriminant model classified the groups with 73% sensitivity and 66% specificity. We performed further analyses using data from healthy individuals only with schizotypal scores lower than 75th percentile. Discriminant score obtained from

performances of VD and CI tasks was able to classify patients and healthy controls with low schizotypal traits with 88.5% sensitivity and 75% specificity. Furthermore, the VD-CI model showed significant correlation with both the severity of negative symptoms in patients ($p=0.004$), and negative schizotypal traits in healthy controls ($p=0.005$).

Conclusion: These results demonstrate that integrated evaluations of contour integration, working memory and speed discrimination tasks were able to successfully distinguish between patients with psychosis and healthy controls. These discrimination functions were strongly correlated with symptom severity and schizotypal personality characteristics. The strong correlation of discrimination functions with symptom severity and schizotypal personality characteristics shows that these evaluations have both state and trait indicator characteristics. These findings show that integrated assessment of visual perceptual differences has the potential to be used as easily applicable tools to evaluate the neurodevelopmental spectrum of psychotic disorders.

Keywords: Psychotic disorders, schizophrenia, schizotypy, visual perceptual deficits

V. KISALTMALAR

ANOVA: Varyans Analizi

BSABS: Bonn Temel Belirtilerin Değerlendirilmesi Ölçeği (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)

C4: Kompleman 4

CNTRICS: Şizofrenide Kognisyonu İyileştirmek için Bilişsel Sinirbilim Tedavi Araştırması (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)

CNV: Kopya Sayısı Varyantı (Copy Number Variant)

ÇB: Çalışma Belleği Görevi

D_{ÇB-KB}: Çalışma Belleği ile Kenar Birleştirme görevlerinin performanslarından elde edilen diskriminant skor

D_{HA-KB}: Hız Ayrımı ile Kenar Birleştirme görevlerinin performanslarından elde edilen diskriminant skor

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA: Gama-Aminobütirik Asid

GWAS: Tüm-genom ilişki çalışması (Genome-wide association study)

HA: Hız Ayrımı Görevi

HERV: İnsan endojen retrovirus

ISI: Uyarılar arası süre (Inter stimulus interval)

ISP: Sosyal pozisyon indeksi (Index of social position)

JOVI: Eğilmiş Yönelimli Görsel Birleştirme (Jittered Orientation Visual Integration)

KB: Kenar Birleştirme Görevi

MHC: Major histokompatibilite kompleks

MT: Orta Temporal (Middle Temporal)

NIMH: National Institute of Mental Health

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

OCT: Optical coherence tomography

PANSS: Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (Positive and Negative Symptom Scale)

SCID-I: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SD: Standart deviasyon

SE: Standart hata

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

ŞKÖ (SPQ): Şizotipal Kişilik Ölçeği

ŞKÖ-BA: Bilişsel Algısal alt ölçek skoru

ŞKÖ-D: Dezorganizasyon alt ölçek skoru

ŞKÖ-N(KA): Negatif (Kişiler arası) alt ölçek skoru

ŞKÖ-P: Pozitif alt ölçek skoru

WTAR: Wechsler Erişkin Okuma Testi (Wechsler Test of Adult Reading)



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 2. Görev performanslarının korelasyon matrisi

Tablo 3. Kenar Birleştirme ve Çalışma Belleği görevi performansları kullanılarak yapılan sınıflandırma sonuçları

Tablo 4. Kenar Birleştirme ve Hız Ayırımı görevi performansları kullanılarak yapılan sınıflandırma sonuçları

Tablo 5. Çalışma Belleği ve Kenar Birleştirme görevleri kullanılarak hasta grubu ile düşük şizotipal özellik gösteren kontrol grubunu ayırmak amacıyla yapılan sınıflandırma sonuçları

Tablo 6. Hız Ayırımı ve Kenar Birleştirme görevleri kullanılarak hasta grubu ile düşük şizotipal özellik gösteren kontrol grubunu ayırmak amacıyla yapılan sınıflandırma sonuçları

Tablo 7. Hastalarda semptom şiddetleri ile diskriminant skorlar arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi

Tablo 8. Sağlıklı kontrollerde şizotipal özelliklerle diskriminatif skorlar arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hız ayırımı görevi deney tasarımı

Şekil 2. Boyut illüzyonu değerlendirilmesinde kullanılan uyarılara örnekler

Şekil 3. Kenar birleştirme görevinde kullanılan uyarılara örnekler

Şekil 4. Görsel geri baskılama deneyinde akış şeması

Şekil 5. Görsel-uzamsal çalışma belleği görevi deneyinde akış şeması

Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama hız ayırımı eşikleri

Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama görsel uzamsal çalışma belleği (ÇB) skorları

Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında kenar birleştirme (JOVI) görevine verilen ortalama doğru cevap yüzdeleri

Şekil 9. Boyut illüzyonu görevinde farklı gruplarda Ortalama Boyut Algısı İndeksleri

Şekil 10. Geri baskılama testinde hasta ve kontrol grupları için farklı ISI'larda verilen ortalama yanlış cevap sayıları

Şekil 11. Daha homojen bir sağlıklı kontrol grubu oluşturulabilmek amacıyla kullanılan yöntemin şematik gösterimi

Şekil 12. PANSS Negatif belirti skorları ile hız ayırımı- kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorlar arasındaki ilişki

Şekil 13. Çalışma belleği-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde görülen negatif şizotipal özellikler ile ilişkisi

Şekil 14. Çalışma belleği-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde şizotipal Kişilik Ölçeği toplam skorları ile ilişkisi

Şekil 15. Hız ayırımı-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde negatif şizotipal özelliklerle ilişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoz ve psikozla ilişkili psikopatolojilere yatkınlığın saptanması son zamanlarda şizofreni araştırmaları alanında önemli bir odak haline gelmiştir. Şizofreni etyopatogenezinin ortaya çıkarılması, risk gruplarının saptanması, erken tanı ve müdahale yöntemlerinin geliştirilmesinde yatkınlık belirleyen endofenotiplerin araştırılması ve klinik kullanıma kazandırılmaları önem taşımaktadır. Çalışmalar, tam bir psikotik atağın önüne geçmek için risk grubunun yüksek duyarlılık ve özgülükle saptanması, erken tanı ve tedavisine olan ihtiyacın öneminin altını çizmektedir. Prodrom döneminin erken saptanması ve tedavinin erken başlanması; psikotik periyodun süresini kısaltmakta, iyi terapötik işbirliği kurulmasına yardımcı olmakta, hastalığın şiddeti ve yol açtığı işlevsellik kaybını azaltarak yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır (Hafner ve ark., 2003; Ruhrmann ve ark., 2003). Şizofreni spektrum bozukluklarının gelişimi açısından risk altındaki bireylerin saptanması amacıyla pek çok yatkınlık belirleyicisi araştırılmaktadır. Bunlar arasında şizotipi, nörolojik silik belirtiler (soft signs), uyarılmış potansiyel gibi fizyolojik markerlar ve nörokognitif değişiklikler bulunmaktadır (Solanki ve ark., 2012).

Şizofreninin en görünür belirtileri; sanrılar, hallusinasyonlar, negatif belirtiler gibi psikopatoloji ile ilişkili belirtiler ile çalışma belleği, dikkat gibi kognitif alanlardaki bozukluklardır. Bunlara ek olarak, şizofrenide belirgin algısal bozukluklar saptanmıştır. Fenomenoloji ile doğrudan ilişkili olmayan bu bulguların izole defisitler olmadığı, şizofrenide görülen nöral aktivitenin düzenlenmesi ve stabilize edilmesindeki genel işlev bozukluğunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Herzog ve ark., 2013). Şizofreninin ilişkili bulunduğu algısal değişiklikler arasında görsel uyarının işlenmesi ile ilgili sorunlar son yılların dikkat çeken araştırma konuları arasındadır. Görme sistemi, yapısı ve fonksiyonu arasındaki ilişkinin detaylı olarak saptanmış olması nedeniyle, temelinde kompleks bir nöronal mekanizma bulunan şizofreni alanındaki araştırmalar için benzersiz olanaklar sunmaktadır (Yoon ve ark., 2013).

Görsel algının farklı alanlarında çok sayıda değişiklik gösterilmiş; bu

değişikliklerin yüksek prevalans gösterdiği, bazılarının hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıktığı saptanmıştır (Green ve ark., 1999; Yoon ve ark., 2013). Ancak son derece kompleks ve kendi içinde ilişkili olan bir zeminde oluşan bu değişikliklerin, tek başına yeterli yordayıcı güçleri olmadığı gösterilmiştir (Solanki ve ark., 2012). Farklı nöral ağlarda ve nörotransmisyon süreçlerindeki değişikliklere işaret eden görsel bulguları birleştiren bir model, şizofreni riskini erken dönemde belirleyecek daha güçlü yordayıcı bir metod oluşturulmasını sağlayabilir. Tanımlanmış nörobiyolojik değişiklikleri yansıtan, endofenotipal özellikleri olan ve klinik ortamda kolay kullanılabilir bir ölçüm yöntemi, psikozun biyolojik temelli tanı sınıflandırmalarının geliştirilmesine de katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, psikotik hastalıklarda değiştiği gösterilmiş görsel algı işlevlerinin hangilerinin birlikte incelenmesinin en yüksek ayırt edici güçle hastalığı saptayabileceğini araştırmak, bu değişikliklerin grup olarak klinik özelliklerle ilişkilerini ve yatınlık belirleyici rollerini incelemektir. Çalışmanın uzun dönemli hedefi, psikozun nörobiyolojik temelli sınıflandırılmasında kullanılacak, risk altındaki bireyleri daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptayabilecek, klinik pratikte kolay kullanılacak, klinik tanı ve tarama araçlarına yardımcı bir görsel algı test bataryası geliştirmektir.

Bu amaçla, şizofrenide değişikliğe uğradığı gösterilmiş görsel algı işlevleri arasından en yüksek kanıt düzeyine sahip değişiklikleri araştıran yöntemler biraraya getirilerek, kolay uygulanabilir ve değerlendirilebilir bir test bataryası geliştirildi. Bu test bataryası, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrollere uygulanarak, görsel algının farklı alanlarını değerlendiren alt testlerden elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Hangi araçların birlikte kullanımının hastalığın sınıflandırılmasında yüksek ayırıcı değere sahip olduğu araştırılarak, alt testler arasındaki korelasyonlar, saptanan değişikliklerin klinik belirtilerle ve sağlıklı bireylerde şizotipal özelliklerle ilişkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni tanımı, epidemiyolojisi, gidişatı

Şizofreni, zihinsel işlevleri ve davranışı genel olarak etkileyen, çoğunlukla 25 yaşından önce başlayan, belirtileri ve gidişatı hastadan hastaya çeşitlilik gösteren ve şiddetli yeti yitimine yol açabilen bir ruh sağlığı hastalığıdır. En sık görülen ciddi mental bozukluklardan biri olup, doğası henüz anlaşılmamıştır. Her ne kadar burada tek bir hastalık olarak tartışacak olsak da, günümüzde şizofreni tanımının, farklı klinik prezentasyonların, değişken tedavi cevabı ve hastalık gidişatlarının görüldüğü, heterojen etyolojileri olan bir grup hastalığı kapsadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bazen bir “sendrom” olarak ya da DSM 5’de olduğu gibi “şizofreni spektrumu” olarak adlandırılmaktadır (Sadock ve ark, 2014).

Şizofreninin en temel klinik belirtileri sanrılar, varsanılar ve tehlikeli ya da bizar davranışlarla sonuçlanabilecek olan dezorganizasyondur. Sosyal geri çekilme, azalmış duygusal ilişkilene ve bilişsel bozukluklar gibi “negatif belirtiler” sosyal ve mesleki işlevselliği ciddi ölçüde etkileyebilirler. Küresel olarak şizofreni, erkekler için beşinci, kadınlar için altıncı sıradaki en sık yeti yitimi nedenidir. İşsizlik, sık hospitalizasyon, tıbbi komorbiditeler, evsizlik ve erken ölüm yarattığı diğer olumsuz sonuçlardan bazılarıdır (Hales ve ark., 2016).

46 epidemiyolojik çalışmanın sistematik gözden geçirmesi sonucunda şizofreninin nokta yaygınlığının binde 4.6, doğum kohortlarında yaşam boyu morbidite riskinin binde 7 olduğu gösterilmiştir (Saha ve ark., 2005). NIMH tarafından desteklenen bir çalışmada şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı binde 6-19 arasında, sıklığı binde 0.2-0.35 arasında bildirilmiştir (Eaton ve ark., 1989). Hastalığın ciddiyetine rağmen, A.B.D.’de hastaların sadece %50’si tedavi alabilmektedir (Sadock ve ark., 2014).

Şizofrenide hastalık gidişatını araştıran çalışmalar, hastalığın yarattığı yeti yitimi ve kronisitenin geniş bir yelpazede olduğunu göstermektedir. İlk episod psikoz atağı geçiren hastaların büyük bir kısmı semptomatik remisyon yaşayacak olmasına rağmen neredeyse hepsinde ilerleyen dönemlerde relaps gelişecektir. Ancak her beş

hastadan biri uzun süreli iyileşme yaşayacak, bu hastaların az bir bölümü tamamen iyileşerek bir daha hiç relaps yaşamayacaktır. Sonuç olarak hastaların üçte bir kadarı hafif semptom şiddeti ve işlevsel bozulma ile görece iyi bir gidiş sergileyecek, geri kalanları ise orta-ciddi düzeyde semptom şiddeti ve işlevsel bozulma gösterecektir. Hastaların %10 kadarı kalıcı, remisyon göstermeyen bir psikoz kliniği sergilemektedir (Wiersma ve ark., 1998).

Psikiyatrik hastalıkların sadece klinik fenomenoloji kullanılarak sınıflandırılması ve tanımlanması, hastalığın patofizyolojisini anlamada, sonuçlarını öngörmeye ve nörobiyolojik çeşitliliğini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Özellikle etyolojisi henüz bilinmeyen işlevsel beyin hastalıklarının anlaşılması için beyin işlevlerinin kantitatif ölçümleri önem taşımaktadır. Klinik belirtilerin, yüksek oranda pleomorfik olması, tanılarının kendi içinde ve aralarında değişkenlik göstermesi nedeniyle psikotik hastalıkları sınıflandırmada güvenilir olmadığı bilinmektedir. Beyin görüntüleme, kognisyon değerlendirmesi, ve elektrofizyoloji gibi ölçümleri mümkün kılan klinik sinir bilimlerindeki teknik gelişmeler, beyin hastalıklarına dair biyolojik bilgilerimizi belirgin ölçüde artırmıştır. Ancak bu biyolojik belirtilerin hastalıklarla ilişkili daha çok bilgiye ulaşmak için nasıl kullanılabileceğini anlamak için daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Tamminga ve ark., 2016)

2.2. Klinik presentasyon

DSM-5'e göre şizofreninin temel psikopatolojisi pozitif belirtiler (sanrı ve varsanılar), dezorganizasyon (dezorganize konuşma ve dağınık davranış) ve negatif belirtileri (avolisyon ya da duygusal ifadede azalma) içerir.

Pozitif belirtiler sanrılar, varsanılar, hiperaktivite ve hipervijilans, duygudurum değişkenliği, grandiyozite, şüphecilik ve düşmanlık gibi çok değişik prezentasyonlar gösterebilir. Bu belirtilerin bilişsel işleme sürecindeki hatalar, çevresel ipuçlarının yanlış değerlendirilmesi, algıdaki değişiklikler, dikkat bozuklukları, tehdit edici verilere yönelik yanlılık ve içsel durumlara aşırı güvenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hales ve ark., 2016; Ventura ve ark., 2010).

Dezorganizasyon bazı kaynaklarda pozitif belirtiler arasında gösterilse de yapılan faktör analizleri dezorganizasyonun sanrı ve varsanılardan ayrı bir klinik belirti kümesi olduğunu göstermektedir. Bağlamsal dezorganizasyon, oryantasyon bozukluğu, tuhaf davranışlar, stereotipik düşünme, soyut düşünme güçlüğü, dikkat bozukluğu ve uygunsuz duygulanım bu grupta yer almaktadır. Dezorganizasyonun dikkat ve uyanıklık, muhakeme ve sorun çözme, bilgi işleme hızı ve IQ'daki bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hales ve ark., 2016; Ventura ve ark., 2010).

Negatif belirtiler kısıtlı duygulanım, duygusal ve sosyal içe çekilme, soyut düşünme güçlüğü, spontan konuşmada azalma ve stereotipik düşünmeyi (katı, tekrarlayıcı ve fakir içerikli düşünme) içerir. Negatif belirtilerin sözel beceri azlığı, düşük IQ, evlenme oranlarında düşüklük gibi premorbid işlevselliğin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hales ve ark., 2016).

Beynin mikroyapısı, fizyolojisi ve bağlantılarını global olarak etkileyen şizofreni, bilişsel fonksiyonları da yaygın olarak etkilemektedir. Şizofrenide sözel epizodik hafıza, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı gibi yüksek bilişsel işlevlerin pek çoğunun etkilendiği, bu bozuklukların hastalığın tüm evrelerinde ve yaşam boyu devam ettiği gösterilmiştir (Schaefer ve ark., 2013). Birinci derece hasta yakınlarında, hatta daha uzak akrabalarda hafif bilişsel belirtilerin saptanması nedeniyle bilişsel belirtiler genetik çalışmalarda yaygın olarak ara fenotipler olarak kullanılmaktadır (Glahn ve ark., 2007; Touloupoulou ve ark. 2007).

Negatif belirtilerin, bilişsel belirtilerle yaygınlık, gidişat, prognostik önem, ve günlük işlevsel performansla ilişkisi gibi gibi pek çok ortak özelliği bulunmaktadır. Çapraz kesitsel çalışmalarda, negatif ve kognitif belirti şiddetlerinin birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki semptom grubunun da psikotik belirtilerden önce ortaya çıktığı, ve psikoza yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu semptom gruplarının şizofreninin gelişimsel bileşeninin göstergesi olduğu düşünülmektedir (Harvey ve ark., 2006).

Bilişsel nörobilim şizofrenide daha çok dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlere odaklansa da algısal işlevlerde sıklıkla bozukluk görülmektedir. 2.4. bölümünde şizofrenide gözlenen görsel algı bozuklukları ayrıntılı olarak işlenecektir.

2.3. Şizofreni etyolojisinde gen-çevre etkileşimleri ve nörogelişimsel model

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erişkinlik döneminde ortaya çıkan psikotik bulguların yaşamın erken dönemlerindeki beyin gelişim sürecinde oluşan bozukluklardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu model, beyin gelişiminin kritik dönemlerinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin erişkin dönemde ruh sağlığını olumsuz etkileyecek sonuçlara yol açtığını önermektedir. Bu hipotez, son otuz yıldır şizofreni araştırmalarını en çok etkileyen hipotez olmuştur (McGrath ve ark. 2003). Nörogelişimsel model, yapılan epidemiyolojik ve genetik araştırmalarla kuvvetli şekilde desteklenmiş, ve günümüzde şizofreni etyolojisinde yaygın bir kabule ulaşmıştır. Hatta bugün, şizofreninin, beyin devrelerinde değişikliklere neden olan nörogelişimsel hastalıkları kapsayan bir hastalık kümesi olduğu düşünülmektedir (Insel, 2010).

Süreçte nörogelişimsel model de kendi içinde değişikliğe uğramıştır. Beynin normal gelişimsel sürecine engel olan tek bir prenatal olayı öngören ‘tek vuruş’ (single hit) teorisi, yerini çeşitli genetik yatkınlıkları bulunan bireylerin karşılaştığı farklı ve çok sayıda çevresel faktörün klinik sendromu ortaya çıkardığını savunan ‘çoklu vuruş’ hipotezine bırakmıştır (Davis ve ark., 2016). Ve bu çoklu patolojinin nöroprogresif bir sürece neden olduğu düşünülmektedir.

İki temel epidemiyolojik bulgu, şizofreninin genlerin ve çevrenin etkileşim halinde işlev göstermesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bunlardan bir tanesi şizofreni insidansında görülen coğrafi, zamansal, etnik ve diğer demografik değişikliklerdir (McGrath ve ark., 2004). İkincil olarak, çevresel risk faktörlerine verilen cevap bireyler arasında aşırı duyarlılıktan dayanıklılığa kadar geniş bir değişkenlik gösterir. Şizofrenide bu gen-çevre etkileşimini araştıran pek çok çalışma genetik riskin dolaylı göstergeleriyle yapılmıştır. Akraba, ikiz ya da evlatlık verilmiş kardeş çalışmaları, ya da psikoz yatkınlığını saptayan psikometrik ölçümlerin kullandığı araştırmalar bu çalışmalara örnek verilebilir (Van Os ve ark., 2008).

İkiz ve evlatlık çalışmaları, şizofreni etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin her ikisinin de etkili olduğu yönünde kuvvetli ama spesifik olmayan sonuçlar vermiştir. Çalışmalar orta-yüksek kalıtılabilirlik gösterse de monozigotik ikizlerin

sadece %50 hastalık konkordansı göstermesi çevresel etkenlerin ve gen-çevre sinerjisinin önemini işaret etmektedir. Psikoz hastalarının çocuklarıyla sağlıklı bireylerin çocuklarını karşılaştıran 25 senelik bir takip çalışmasında genetik risk ve kötü yetiştirilme ortamının çocukların yetişkinlikte şizofreni geliştirme riskini birlikte belirlediği gösterilmiştir. Yetiştirilme ortamı daha kötü olan çocuklarda hastalık riskinin arttığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte; hem anne hem babada psikoz öyküsü olan çocuklarda aile instabilitesi, anne-baba ile anlaşmazlık gibi kötü yetiştirilme ortamı özelliklerinin, tek ebeveyninde hastalık öyküsü olan çocuklara göre şizofreni riskini daha çok artırdığı gösterilmiştir (Carter ve ark., 2002). Benzer şekilde yetiştirme yurdunda yetişen çocuklarda yetiştirilme özelliklerinin şizofreni riskine etkisi araştırıldığında; kötü yetiştirilme ortamının ailelerinde şizofreni riski bulunan çocuklarda hastalık riskini artırırken, aile öyküsü olmayan çocuklarda hastalık gelişme riskini etkilemediği gösterilmiştir (Tienari ve ark., 2004).

Psychiatry Genomics Consortium (Psikiyatri Genomik Kurulu), 2014 yılında günümüze kadar psikiyatrik hastalıklar üzerine yapılmış en büyük moleküler genetik çalışma olan şizofreni tüm-genom ilişki çalışmasını (genome-wide association study - GWAS) yayınladı. Çalışmaya 36.989 hasta ve 113.075 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma sonucunda 108 korunmuş gen lokusu içerisinde 118 bağımsız bölge ile şizofreni riski arasında ilişki saptandı. Bu ilişkilerin glutamaterjik nörotransmisyon, kalsiyum kanal fonksiyonu ve immunolojik mekanizmalarda görev alan genlerde yoğunlaşması şizofreni patofizyolojisi üzerine önde gelen güncel hipotezleri desteklemektedir. Çalışma aynı zamanda, şizofreni riskinin üçte birinin yaygın genetik varyantların neden olduğu küçük etkilerin biraraya gelmesiyle açıklanabileceğini ortaya koydu (Schizophrenia GWAS Consortium, 2014). Normal popülasyonda yaygın görülen genetik varyantların kümülatif olarak şizofreni riskini artırması, ifade bulan fenotipin sağlıklı bireylerden başlayan bir spektrum üzerinde olduğu hipotezini güçlendirmektedir.

Çalışmada Geniş Major Histokompatibilite Proteini (MHC) lokusunun şizofreni riski ile ilişkisi en güçlü olan bölge olduğu gösterildi. Ancak bu bölge insan genomu içerisindeki en karmaşık bölgelerden biri olup yüksek gen yoğunluğu içermektedir (Corvin ve Sullivan, 2016). McCarroll ve grubu, 2016 yılında yayınladıkları ses getiren Nature makalesinde MHC ile şizofreni riski arasındaki bağlantının C4

genindeki kopya sayısı varyasyonu ile ilişkili olduğunu gösterdi (Sekar ve ark., 2016). C4'ün nöronlarda yoğun olarak bulunduğunu ve postnatal gelişim sürecinde sinaps eliminasyonunda görev aldığını ortaya koydular. Bu sonuçlar, şizofreni etyolojisinde aşırı kompleman aktivasyonunun rol aldığını düşündürmekte, ve şizofreni hastalığında görülen sinaps sayısındaki azalmanın nedenini açıklamaktadır (Sekar ve ark., 2016).

Yaygın genetik varyantların yanı sıra nadir rastlanan kopya sayısı varyantlarının (Copy Number Variant, CNV) da şizofreni riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu CNV'lerin binlerce DNA bazının silinmesi ya da eklenmesi ile oluşmakta ve vakaların bir kısmında “de novo” (yeni) mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Şizofreni riski ile ilişkili olduğu kanıtlanmış CNV'lerin otizm ve entellektüel yetiyitimi gibi diğer nörogelişimsel fenotiplerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tansey ve ark., 2014). Bir gen ya da gen varyantının farklı fenotiplerin oluşmasına katkı sağlaması “Pleitropi” olarak adlandırılır, ve nöropsikiyatrik hastalıklarda tanımlanmış genetik risk faktörleri arasında hızla bir karakteristik haline dönüşmüştür (Tansey ve ark., 2014). Şizofrenide de novo mutasyonların post sinaptik dansite proteomunda yoğunlaştıkları, özellikle NMDA Reseptörü ve nöronal aktivite ile regüle edilen sitoskeleton ilişkili protein komplekslerinde sıklaştığı gösterilmiştir (Kirov ve ark., 2012). De novo mutasyonların şizofreni ile ilişkisini araştıran en büyük çalışmada glutamaterjik plastisitenin regulasyonunda görev alan genlerdeki de novo mutasyonların biraraya gelmesinin şizofreni riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fromer et al., 2014). Çalışmada bu mutasyonların otizm spektrum bozukluğu ve entellektüel yetiyitiminde de rastlandığı, ve bu hastalıklarda gen ve mutasyon lokasyonlarının daha sabit ve mutasyonların daha zengin olduğu gösterilmiştir (Fromer ve ark., 2014). Bu bulgular, yüksek yıkıcı özellikteki mutasyonların şizofrenide daha az rol oynadığını göstermekte, kognitif bozulma ile giden bu hastalıkların nörogelişimsel patoloji spektrumunda devamlılık gösterdiği hipotezini desteklemektedir. Bu sonuçlar, nörogelişimsel hastalıkları daha iyi anlayabilmemiz için tanı kategorileri yerine kognisyon gibi psikopatoloji alanlarının farklı hastalıklardaki prezentasyonlarını, aralarındaki ilişkileri ve nöral karşılıklarını araştırmanın önemini işaret etmektedir (Fromer ve ark., 2014).

Psikiyatri Genomik Konsorsiyumu'nun yayınladığı bir başka çalışmada beş major psikiyatrik hastalıkta ortak olarak paylaşılan spesifik genetik varyantlar araştırıldı (Smoller ve ark., 2013). Şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği bozukluğunda genom çapında tek nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) analiz edildi. Tespit edilen dört lokustaki SNP'ler bu hastalıklarda risk ile ilişkili olduğunu gösteren genom çapında anlamlı sinyal oluşturdular. Bu SNP'lerden ikisi L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanal alt üniteleri olan CACNA1C ve CACNB2'de tesbit edildi. Bipolar bozuklukla ilişkisi önceden gösterilmiş olan bu genlerin diğer psikiyatrik hastalıklarla da ilişkisinin saptanması, kalsiyum kanal aktivitesinin psikiyatrik bozuklukların tamamı için önemli bir biyolojik süreç olduğunu düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca geniş bir yaygın varyant setinden elde edilen poligenik risk skorları; bipolar bozukluk, major depresif bozukluk ve şizofreni arasında ilişki olduğunu gösterdi. Otizm spektrum bozuklukları ile şizofreni ve bipolar bozukluk arasında da ilişki saptandı (Smoller ve ark., 2013).

Özet olarak, son bir kaç yılda önemli sonuçlar veren genetik araştırmalar, şizofreninin, riske katkıda bulunan farklı bölgelerdeki allel sıklığı spektrumuyla ilişkili, yüksek ölçüde poligenik bir hastalık olduğunu göstermiştir. Belirlenen risk bölgelerinin ortak olarak sinaptik plastisite ve tekrar yapılandırma (remodelling) işlev gösteren bölgeler olduğu saptanmıştır (Kavanagh ve ark., 2015). Ek olarak, pek çok psikiyatrik hastalığın ortak risk geni ve alleleri paylaştığı ortaya konulmuştur. Şizofreni ile bipolar bozukluk, entellektüel yetiyitimi, major depresif bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu arasında belirgin ortak genetik özellikler gösterilmiştir. Bu farklı tanı kategorilerinin ortak etyolojik özellikler göstermesi, deskriptif sendromların ötesine geçilerek hastalık etyolojisiyle ilişkili bir nosolojiye yönelmesi gerekliliğini işaret etmektedir (Smoller ve ark., 2013).

Literatürde nörogelişimin farklı aşamalarında etki gösteren, genetik faktörlerin dışında pek çok çevresel yatkinlik faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörlerin etkisi tek başlarına zayıf olsa da, genetik yatkinliği olan bireylerde nörogelişimin kritik dönemlerinde çok sayıda çevresel faktörün birlikte etki göstermesi şizofreni klinik sendromunu ortaya çıkarmaktadır (Davis ve ark., 2016). Beslenme, D vitamini eksikliği, insan endojen retrovirus (HERV) enfeksiyonu, IQ ve sosyal kognisyon,

sigara, esrar kullanımı, çocukluk çağı travmaları, sosyal başarısızlık, şehirde doğma ve göç bu faktörlerden bazıları olarak tanımlanmıştır (Mortersen ve ark., 1999; McGrath, 1999; McGrath ve ark., 2003; Davis ve ark., 2016).

2.4. Şizofreni ve görsel algı

Kognitif sinirbilim, şizofreni araştırmalarında daha çok yetiyitiminin temel nedenlerinden olan dikkat, hafıza ve yürütücü fonksiyonlar üzerine odaklanmıştır(Butler ve ark., 2008). Bu defisitlerin nöral karşılıkları, şizofrenideki bozuklukların karmaşıklığı ve spesifik bozuklukların belirlenmesinin güçlüğü nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmaların çoğu frontal bölgeye yoğunlaşmış, diğer beyin bölgeleri ve aralarındaki ilişkiler yeterince incelenmemiştir. Şizofrenideki kognitif bozuklukların ve hatta hastalığın altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması için, sinirbilimin en iyi tanımlanmış alanı olan görsel sistem önemli imkanlar sunmaktadır (Silverstein ve Keane, 2011; Yoon ve ark., 2013).

2.4.1. Şizofrenide görsel algı değişikliklerinin klinik prezentasyonu

1903 yılında Kraepelin, demantia praecox hastalarında çok kısa süreli gösterilen uyarıların algılanmasının bozuk olduğunu öne sürmüştür (Kraepelin, 1903). Ancak 1911 yılında Bleuler bu bulguyu tekrarlayamadığını bildirmiş; dikkat, motivasyon, negativizm gibi üst kognitif işlevlere ait sorunlara bağlı olmayan algısal bozulmanın bulunmadığını öne sürmüştür (Bleuler, 1950). Bu nedenle, şizofrenide duyuşsal ve algısal işlevlerin normal olduğu sonucuna varmıştır. Bu sonuç, şizofrenide algı bozukluklarına ait çalışmalara 1950'lere kadar nokta koymuş; 1950'lerden sonra hız kazanan kognitif araştımlarla birlikte bu alandaki çalışmalar da yavaşça artmaya başlamıştır (Silverstein ve Keane, 2011).

Başka faktörler de şizofrenide görsel algı alanındaki araştırmaların ilerlemesininin geç kalmasına neden olmuştur. Görsel algıdaki silik değişikliklerin gözlemcinin kendi tarafından farkedilmesinin zorluğu en önemli nedenlerden biridir. Dikkat, hafıza bozuklukları, dezorganize davranış gibi belirtiler kolayca

farkedilebilirken, hız ayrımı ya da kontrast ayrımı gibi görsel işlevlerdeki bozuklukların gözlemci tarafından ya da uygun ölçüm araçları olmadan klinisyen tarafından farkedilmesi mümkün değildir. Görsel bozuklukların okuma güçlüğü gibi işlevsel sonuçları çoğu zaman dikkat bozukluğu gibi üst bilişsel işlevlerdeki sorunlara atfedilmiştir. Bu nedenle algısal problemlerin hastalar tarafından daha az bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Bir diğer neden de, şizofreni teorik modelleri arasında dopamin ve prefrontal korteksin rolüne vurgu yapan hipotezlerin yaygın olarak kabul görmesidir. Bu modellere verilen destek, dopamin açısından oldukça fakir olan görsel algı sisteminin patogenezele ilişkisinin az olduğu inancına yol açılmıştır (Silverstein ve Keane, 2011).

Her ne kadar bazı görsel algı işlevlerindeki bozuklukların farkedilmesi zor olsa da görsel hallüsinasyonlar ve distorsiyonlar hastalarda sık olarak saptanmaktadır. Hastaların %25-30'unda görsel hallüsinasyonlar görülmekte; %62'si tarafından aydınlık, hareket, şekil, kontrast gibi özelliklerle ilgili görsel distorsiyonlar bildirilmektedir (Philipson ve Harris, 1985; Bunney ve ark., 1999; Waters ve ark., 2014; Silverstein ve ark., 2016). Jung, duvarların eğilip bükülmesi algısı gibi bu değişiklikleri “izolasyon semptomları” olarak tanımlamıştır (Jung, 1958). Klinik görüşmelerde hastalar şu gibi ifadelerle yer vermektedir (Silverstein ve ark., 2016):

“Gördüğüm her şey parçalara ayrılmış gibi. Sanki bir fotoğrafı ufak ufak parçalamışlar, sonra tekrar birleştirmişler gibi. Biri konuşur ya da hareket ederse, gördüğüm her şey kayboluyor, sonra benim onları tekrar biraraya getirmem gerekiyor.” (Chapman, 1966).

“Her şeyi zihnimde bir araya getirmem gerekiyor. Saatime bakarsam saati, kordonunu, elimi ve diğer her şeyi ayrı ayrı görüyorum, sonra onları zihnimde birleştirmem gerekiyor.” (Chapman, 1966).

“Ne zaman bir objeye odaklanmak istesem gözümün önünden kayboluyor.” (Silverstein ve ark., 2016).

“Çevredekiler bulanıklaşıyor, kör olmuş gibi oluyorum. Sanki bir an bir resim görüyorum, sonraki an başka bir resim. Böyle olunca sadece duruyorum ve ayaklarımı izliyorum .” (Chapman, 1966).

“Hastalandığımdan beri görmem bozuldu. Örneğin birisi bana elini gösterdiğinde sadece son üç parmağın üst kısımlarını görüyorum.” (Silverstein ve ark., 2016).

“Penceredeki çiçekler birdenbire sallanmaya başladı, penceredeki manzara yer değiştirdi. Sanki duvarlar öne arkaya hareket etti.” (Silverstein ve ark., 2016).

Rutin klinik değerlendirmeler sırasında hastalara bu tip deneyimlerin sorulduğuna pek rastlanmasa da, şizofrenideki temel bilişsel ve algısal belirtileri inceleyen “Bonn Temel Belirtilerin Değerlendirilmesi Ölçeği (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms - BSABS)” ile görsel algı bozuklukları değerlendirilebilmektedir (Huber ve Gross, 1989; Volmer-Larsen ve ark., 2007). Bu ölçek; bulanık görme, kısmi görme, geçici körlük, görsel hipersensitivite, fotopsi, porropsi (objelerin olduğundan uzakta görülmesi), mikropsi/makropsi, prosopometamorfozi (yüzlerin olduğundan farklı görünmesi), uzaklık değerlendirmesinin bozulması, uzamsal objelerin disentegrasyonu, objelerin yalancı hareketi, çift görme, renkli görme gibi fenomenleri araştırmaktadır. Klosterkötter ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, BSABS'nin görsel algı bozuklukları alt ölçeğinin, yüksek risk grubu hastalarda psikoz dönüşümünü saptamada diğer semptom kategorilerinden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (2001). Bir başka çalışmada tedaviye başvuran ergenlerde görsel algı bozukluklarının suicidal düşünce ile korele olduğu; bu korelasyonun yaş, depresyon, psikotik belirtiler gibi faktörler kontrol edildikten sonra bile anlamlı olduğu gösterilmiştir (Grano ve ark., 2015). Ayrıca, görsel algı bozukluklarının şizofreni hastalarında gündelik yaşamda düşük işlevsellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Green ve ark., 2012). Bu bulgular, görsel algı değişikliklerinin izole semptomlar olmadığını, hastalık öncesi ve hastalık sürecinde gidişat belirleyici faktörler olduğunu işaret etmektedir.

2.4.2. Şizofrenide görsel sistemdeki hücresel ve yapısal değişiklikler

Görme bilimi; kognitif psikoloji, nöropsikoloji, sinirbilim, istatistik, mühendislik, felsefe ve bilgisayar biliminin bir araya geldiği; retinal aktivasyon paternlerinin nasıl anlamlı görsel deneyimler haline dönüştürüldüğünü araştıran disiplinlerarası bir araştırma alanıdır. Kognitif sinirbilimin üzerine en çok çalışılmış,

en iyi aydınlatılmış ve en başarılı alanı olarak bilinmektedir. Görsel işlevleri kantitatif olarak ölçen, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği yüksek pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin şizofreni araştırmalarında kullanılmaları, şizofrenideki görsel ve ilişkili nöral işlevsel bozukluklarının aydınlatılması ve alttıplerin belirlenmesinin yanısıra, beyin döngüleri ve işlevlerindeki yaygın bozuklukların anlaşılmasına yardımcı olabilir (Silverstein ve Keane, 2011).

Gitgide artan sayıda araştırma, şizofreni hastalarında yaygın olarak görsel sistemin farklı bölgeleriyle ilişkili yapısal ve işlevsel değişiklikler saptamıştır. Bu değişikliklerin hastalığın klinik özellikleriyle ilişkili olması ve erken dönemlerden itibaren saptanması, hastalığın doğası ve gidişatını anlamada önemli olduğuna işaret etmektedir (Yoon ve ark., 2013; Silverstein ve ark., 2016).

Yapılan hücre içi çalışmalar ve klinik araştırmalar, şizofrenide görülen görsel algı bozukluklarının nörogelişimsel patolojisinin sonucu olarak oluştuğunu göstermekte, bu değişikliklerin psikotik belirtilerden önce ortaya çıktığını düşündürmektedir (Silverstein ve ark., 2011). Sekar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, şizofreni riskinin C4 kompleman genindeki yaygın varyantların sayısı ile yüksek korelasyon gösterdiğini; bu genetik değişikliğin aşırı kompleman aktivitesi aracılığıyla bozulmuş sinaptik eliminasyona neden olduğunu göstermiştir (2016). Çalışma aynı zamanda nörogelişimsel dönemde sinaptik eliminasyondaki bozulmanın, retinadan gelen görsel duyuşal verinin ilk uğradığı yer olan talamustaki Lateral Genikulat Nucleus'un hücresel organizasyonunu bozduğunu göstermiştir.

Görüntüleme çalışmaları ve post-mortem araştırmalar, görsel kortekste pek çok nöropatolojik anomali olduğunu ve bu durumun hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan post-mortem çalışmalarda şizofreni hastalarında primer görsel kortekste (V1) ortalama nöron gövde boyutunun, total nöron sayısının ve ortalama V1 hacminin azaldığı gösterilmiştir (Rajkowska ve ark., 1998; Dorph-Peterson ve ark., 2007). Yapılan bir MR çalışmasında şizofreni hastalarında erken görme korteksinin bölümleri olan V1 ve V2 ile ekstrasatriat görme bölgelerinden orta temporal bölgede (V5/MT) ortalama girus sayısında artma olduğu; V5/MT'de kortikal kalınlığın azaldığı bildirilmiştir. Saptanan artmış grifikasyon, şizofrenide bozulmuş kortikogenezi işaret etmektedir (Cristoph Schultz ve ark., 2011). Bir başka

çalışmada hastalık gidişatı kötü olan şizofreni hastalarında iyi gidişatlı gruba göre oksipital ve temporal gri madde volümlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Mitelman ve ark., 2007). Şizofreni hastalarında görsel kortekste bölgesel homojenitenin ve görsel-talamik yolaktaki konnektivitenin azaldığı saptanmıştır (Iwabuchi ve Palaniyappan, 2017). Bir başka fMRI çalışmasında, şizofreni hastalarında erken görme korteksinde nöron gruplarının alıcı alan boyutlarının (population receptive field) ve inhibitör çevre boyutlarını azaldığı saptanmıştır (Anderson ve ark., 2016).

Retina, beyinle aynı dokudan –nöroektodermden- gelişmiş olup, merkezi sinir sisteminin yaşayan organizmalarda gözle görülebilen tek dokusudur. Retinal değişikliklerin, beyin yapı ve işlevindeki bozulmalara paralellik gösterdiği, hatta bu bozuklukların aynası olduğu düşünülmektedir. Retinal değişikliklerin progresif beyin hasarını göstermede bir marker olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (Silverstein ve ark., 2015). Yapılan longitudinal bir çalışmada şizofreni hastalarında retinal ven genişliğinin, sağlıklı bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum beyindeki kronik yetersiz oksijen teminini işaret etmektedir (Meier ve ark., 2013). Avustralya ikiz çalışmalarında retinal ven genişliği ile psikoz riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hastalık ortaya çıkmayan ikizlerdeki retinal ven genişliğinin, sağlıklı ve psikotik hastalardaki değerlerin ortasında olduğu gösterilmiştir (Meier ve ark., 2015). Retinal ven genişliğinin çocukluk çağında IQ ile ve orta yaşlarda nöropsikolojik işlevsellikle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Shalev ve ark., 2013). OCT (Optical coherence tomography) ile yapılan pek çok çalışmada, şizofreni hastalarında retinal sinir fiber katmanında ve makuler hacimde incelme olduğu saptanmıştır (Ascaso ve ark., 2010; Yılmaz ve ark., 2016). Bu bulgular, temel retinal yapı ve işlevlerin artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

2.4.3. Şizofrenide görsel sistemdeki işlevsel değişiklikler

Şizofrenideki görsel işlev bozukluklarıyla ilgili kanıtların çoğu deneysel psikopatoloji çalışmalarından gelmektedir. Performansa bağlı ölçümlerin değerlendirildiği diğer araştırma alanlarında olduğu gibi, şizofrenide görsel sistemin pek çok işlevinde bozulma saptanmıştır. Özellikle bazı işlevlerdeki değişiklikler çok

sayıda çalışma tarafından tekrar gösterilmiş, yüksek kanıt düzeyine ulaşmıştır. Bu değişiklikler hız ayrımı, geri maskeleme, algısal organizasyon, bağlam (kontekst) değerlendirilmesi, görsel-uzamsal çalışma belleği ve kontrast duyarlılığı işlevlerindeki bozuklukları içermektedir.

2.4.3.1. Hız ayrımı

Son on yıldır yapılan araştırmalar, şizofrenide hareket bilgisinin işlenmesinde, hız gibi temel hareket özelliklerinin ayırımından uzamsal olarak dağılmış hareket sinyallerinin entegrasyonuna kadar çeşitli alanlarda değişiklikler olduğunu ortaya koydu (Chen, 2011). Hız, hareket işleme sisteminde ayrı olarak kodlanan görsel özelliklerden biridir. Hız ayrımı görevi, hız sinyallerinin görsel sistemde işlenmesini değerlendiren deneysel bir paradigmadır. Bu paradigmada, katılımcının farklı hızda hareket eden iki hedefin hızlarını karşılaştırarak bir yargıya varması beklenmektedir. Şizofreni hastalarının hız ayrımı görevinde performanslarının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 1999a, 1999b; Clementz ve ark., 2007).

Hız ayrımı görevinde sadece hastalarda değil, hastaların biyolojik yakınlarında da düşük performans gösterilmiş olması, bu algısal problemin klinik prezentasyonla doğrudan ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (Chen ve ark., 1999a). Düzgün-takip göz hareketleri (Smooth-pursuit eye movements), şizofreni hastaları ve birinci derece yakınlarında bozulduğu gösterilmiş bir özellik olup, güçlü bir yatkınlık belirleyici aday olarak önerilmektedir. Hız ayırımındaki defisit hem şizofreni hastalarında hem de hasta yakınlarında düzgün-takip göz hareketlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 1999a; Clements ve ark., 2007). Bipolar bozukluk hastalarında ise, orta hızlarda, hız ayırımının bozulmadığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2006). Pek çok ortak nörokognitif bozulma saptanan bipolar bozukluk ve şizofrenide hız ayrımı performanslarının farklılık göstermesi, bu paradigmanın şizofreniye spesifik bir yatkınlık belirleyicisi olarak önerilmesi açısından önem taşımaktadır.

Hız ayrımı performansının sağlıklı bireylerde ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir. Yaşın, hareket algısı üzerindeki bu etkisinin, şizofreninin patofizyolojisiyle de bağlantılı olan nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olduğu

düşünülmektedir. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir araştırma, şizofreni hastalarında hız ayırımı performansının sağlıklı kontrollere göre kötüleştiğini ancak yaştan etkilenmediğini ortaya koymuştur (Bidwell ve ark., 2006). İlerleyen yaşın, şizofreni hastalarındaki performans üzerine ek bir bozulma getirmemesi; yaşlanma ve şizofrenide hareket algısında görülen değişikliklerin altında ortak bir nöral mekanizma yattığını ancak zamanlamanın farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, hız ayırımının şizofrenideki nörodejeneratif süreçleri işaret eden bir belirteç olarak önem taşıyabileceğini düşündürmektedir (Bidwell ve ark., 2006).

2.4.3.2. Görsel bağlam işlenmesi

İlginçtir ki, şizofrenide görsel işlevlerdeki değişim, her zaman performansta kötüleşme şeklinde ortaya çıkmamaktadır. Şizofrenide, görsel algı işlevlerinde bozulmanın yanı sıra performansta iyileşme ile karakterize değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının normalden daha iyi görsel performans gösterdikleri görevlerin görsel algıdaki uzamsal bağlam (spatial context) etkileriyle sınırlı olduğu görülmektedir. Görsel bir özelliğin algısal karşılığı, çevresindeki uzamsal bağlama göre değişebilmektedir (Yang ve ark., 2013). Örneğin; Ebbinghaus illüzyonunda, daha büyük daireler tarafından çevrelenmiş bir daire, olduğundan daha küçük algılanmaktadır. Kontrast-kontrast etkisinde ise, uyarının çevresinde daha yüksek kontrastta bir patern bulunması, merkezdeki uyarının kontrastının daha düşük olarak algılanmasına neden olur.

Yapılan son çalışmalar, şizofreni hastalarının bazı görevlerde görsel bağlamdan daha az etkilendiğini, merkezdeki uyarının özelliklerini daha doğru olarak algıladığını göstermektedir. Ebbinghaus illüzyonu, kontrast-kontrast etkisi, oryantasyon spesifik çevresel baskılama, hareket algısında uzamsal baskılama; şizofreni hastalarının bağlamsal değişikliklerden daha az etkilendiğinin, sağlıklı kontrollere göre daha iyi performans gösterdiğinin ortaya konulduğu bazı paradigmalardır (Uhlhaas ve ark., 2006; Yang ve ark., 2013; Yoon ve ark., 2009; Tadin ve ark., 2006; Silverstein ve ark., 2013). Performansta iyileşme görülmesi; görsel bağlam görevlerinin diğer görsel bulgulardan farklı olarak dikkat, çalışma

belleği gibi şizofrenide bozulduğu gösterilmiş diğer kognitif alanlardan etkilenmediğini işaret etmektedir. Görsel bağlam işlenmesi, görsel algıyı doğrudan inceleyen bir ölçüm aracı olarak önerilmesi nedeniyle önem taşımaktadır (Yang ve ark., 2013).

Bu bulgular, genel performans düşüklüğünü dışarıda bırakarak hastalarda değişen spesifik bir nöral mekanizmayı işaret etmektedir. “Çevresel baskılama” (surround suppression) adı verilen fenomen, bir nöronun uyarana cevabının çevredeki nöronların aktiviteleri tarafından inhibe edilmesi sonucu oluşur (Cavanaugh ve ark., 2002). Görsel bağlam içerisinde merkezdeki uyarının olduğundan farklı algılanmasının, GABA aracılı bu inhibitör mekanizma sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında bu mekanizmanın bozulmuş olduğuna dair kanıtlar çoğalmaktadır. Yoon ve arkadaşları, şizofreni hastalarında görsel kortekste GABA konsantrasyonunun azaldığını, ve bu azalmanın oryantasyon spesifik çevresel baskılama ile ilişkili olduğunu göstermiştir (2010). Bu bulgular, postmortem çalışmalarda gösterilen şizofrenide GABA sentezleyen parvalbumin (+) ara nöronlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir (Hashimoto ve ark., 2003). Bir başka çalışma, bu bulgularla uyumlu olarak şizofrenide V1, V2 ve V4’teki nöron gruplarının inhibitör çevre boyutlarında azalma olduğunu saptamıştır (Anderson ve ark., 2016).

2.4.3.3. Görsel geri maskeleme

Görsel maskeleme görevleri, görsel işlemenin en erken aşamalarından birini değerlendirir (Green ve ark., 2006). Kısa süre sunulan bir görsel uyarının hemen öncesinde ya da sonrasında sunulan bir başka uyarın (maske), hedef uyarının görünürlüğünü azaltır. Maske olmadan rahatça algılanabilen hedef uyarının hemen ardınan maske görüntünün sunulması, görüntülerin retinal lokasyonda üst üste düşerek hedef uyarının tanımlanmasını güçleştirir. Bu duruma geri maskeleme (backward masking) adı verilir. Maske görüntünün hedef uyarandan önce sunularak maskelemeye neden olmasına ise ileri maskeleme (forward masking) adı verilir (Green ve ark., 1999; Green ve ark., 2011). Şizofreni hastaları görsel maskeleme görevlerinde belirgin defisit göstermektedirler. Alandaki araştırmalar, daha güçlü bulgular olması nedeniyle geri maskeleme üzerinde yoğunlaşmıştır (Green ve ark.,

2011). Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre maske varlığında hedef uyarının algılanmasının zorlaştığı ve maskeleme etkisinin ortadan kalkması için iki uyarın arasında daha uzun süreye ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (Saccuzzo ve Braff, 1981; Green ve Walker, 1986; Cadenhead ve ark., 1998). Artmış maskeleme etkisinin şizofrenideki negatif belirtiler, formal düşünce bozukluğu ve premorbid işlevselliğin düşüklüğü ile ilişkili olduğu ancak pozitif psikotik belirtiler ya da antipsikotik tedavi ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur (Green ve Walker, 1986; Perry ve Braff, 1994; Butler ve ark., 1996). Kronik bipolar bozuklukta da maskeleme görevlerinde performans düşüklüğü saptanmış, ancak bu işlevin major depresyonda değiştiği gösterilmemiştir (Green ve ark., 1994). Antipsikotik ilaç kullanmayan, klinik remisyonunda olan şizofreni hastalarında, şizofreni hastalarının birinci derece sağlıklı yakınlarında ve yüksek riskli bireylerde belirgin maskeleme defisitleri saptanmıştır (Green ve ark., 1999; Keri ve ark., 2004; Green ve ark., 2006). Klinik semptomu olmayan toplum örneklerinde yüksek şizotipi skorlarının, maskeleme görevlerinde performansta azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bedwell ve Orem, 2008). Bu bulgular, görsel maskeleme işlevinin şizofreniye yatkınlığı yansıtan bir özellik belirleyici (trait mark) ve endofenotip olabileceğini işaret etmektedir.

2.4.3.4. Görsel-uzamsal çalışma hafızası

Çalışma hafızası, görevle ilişkili verileri geçici olarak saklayan ve işleyen, uzun süreli hafıza ile ilişkilendiren varsayımsal bir sistemdir. Çalışma hafızasının, dorsolateral prefrontal korteks ve dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu önerilmiştir (Callicott ve ark., 2003). Dorsolateral prefrontal kortekste anormal aktivasyon ve dopamin transmisyonu, şizofreni hastalarında çalışma hafızasının bozulmuş olması ilişkili bulunmuştur (Abi-Dargham ve ark., 2002; Callicott ve ark., 2003). Şizofrenide, çalışma hafızasında bozulduğu gösterilmiş modalitelerden birisi görsel-uzamsal alandır (Coleman ve ark., 2002; Leiderman ve Strejilevich, 2004). Görsel-uzamsal çalışma hafızasının, şizofreni hastalarının yanı sıra ultra yüksek risk grubunda ve hastaların biyolojik yakınlarında da zayıfladığı gösterilmiştir (Wood ve ark., 2003; Cannon ve ark., 2002; Solanki ve ark., 2012). Uzamsal çalışma hafızası gibi frontal lob ile ilgili nörokognitif fonksiyonların şizofreni için genetik olarak

düzenlenen endofenotipik belirleyiciler olduğu, ancak verbal epizodik hafıza gibi temporal lob ile ilişkili fonksiyonların genetik olmayan faktörlerden de etkilenebildiği gösterilmiştir (Cannon ve ark., 2002). Yapılan çalışmalar, uzamsal çalışma hafızasının, verbal çalışma hafızası gibi çok sayıda faktör tarafından belirlenen karmaşık bilişsel görevlerden daha güçlü bir yatkınlık (trait) belirleyici olabileceğini önermektedir (Brewer ve ark., 2006).

2.5. Şizofreni ve şizotipi

Şizotipi bağlamı, şizofreni ve şizofreni ile genetik olarak ilişkili spektrumdaki hastalıklara yönelik kalıtılmış bir yatkınlık durumunu ifade etmektedir (Meehl, 1989). Bu çerçevede, şizotipal özellikleri yüksek bireylerin genetik yatkınlığının mevcut olduğu, ancak çevresel stresör, çok-genli tetikleyiciler gibi faktörlere maruz kalmamaları sonucunda psikoz tablosu geliştirmedeği düşünülmektedir. Şizotipi kavramını şizotipal kişilik bozukluğundan ayırmak önemlidir. Şizofreni gibi şizotipal kişilik bozukluğu da genetik yatkınlığın çevresel faktörler tarafından modifiye edilerek açık bir klinik tablo ortaya çıkarması durumudur (Cannon ve ark., 2002; Nelson ve ark., 2013).

Şizofreninin poligenik yapısının anlaşılabilmesi için karmaşık genetik katkılarla ortaya çıkan fenotiplerin daha iyi aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla, kalıtılmış yatkınlık durumunun belirteçleri olan nörolojik belirtilerin, endofenotiplerin, tanımlanması gerekmektedir. Bu belirteçler şizotipi ve şizofreni arasındaki devamlılığı yansıtmaktadırlar. Böylece, şizofreninin, genetik olmayan faktörler tarafından daha az etkilenen, daha basit genetik etkilerin kontrolünde olan kalıtılabilen farklı boyutları saptanabilir (Cannon ve ark., 2002). Bu boyutların tanımlanması, genetik riskle ilişkili biyolojik belirtilere dayanan sınıflandırma sistemleri oluşturulmasını ve risk gruplarının daha iyi belirlenmesini sağlayacaktır.

Görsel algı bozukluklarının, yüksek risk grubundaki bireyler ve birinci derece hasta yakınlarında bulunmalarının yanı sıra yüksek şizotipi skorları ile korele olduğu gösterilmiştir. Şizotipi boyutlarından biri olan bilişsel disorganizasyon skorları yüksek olan bireylerin, geri baskılama testlerinde performanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Cappe ve ark., 2012). Bilişsel-algısal şizotipal özelliklerin

artmasıyla Ebbinghaus illüzyonu etkisinin zayıfladığı gösterilmiştir (Bressan ve ark., 2013). Bu bulgu, şizotipal özellikleri yüksek bireylerde görsel bağlamın değerlendirilmesindeki bozulmayı işaret etmektedir. Bir başka çalışmada şizotipi skorları yüksek olan bireyler arasında düşünce bozukluğu gösterenlerin bağlam integrasyonunu değerlendiren kenar bütünleştirme görevinde daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (Uhlaas ve ark., 2004). Şizotipal kişilik bozukluğu tanısı almış bireylerde kontrast ayırımı performansının düşük olduğu gösterilmiştir (Kent ve ark., 2011). Bu bulgular, görsel algı bozukluklarının psikoz yatkınlığını saptamada kullanılabilir, diğer kognitif bozukluklar ile motivasyon eksikliğinden daha az etkilenen yatkınlık belirleyicileri olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Görsel algının yukarıda özetlenen dört farklı alanı, farklı nöral ağlar ve nörotransmitter sistemleriyle ilişkili olup, bu ilişkiler görsel algı bilimi tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır. Farklı nöral mekanizmalara sahip olmaları, bu paradigmalarda farklı özellikte yatkınlık belirleyicileri olarak ön plana çıkmalarını sağlamaktadır. Bu çalışmada, yukarıda özetlenen alanları birlikte değerlendiren bir test bataryası oluşturulmuş, bu bataryanın klinik alanda kullanımının önünü açacak olan hastalık tanısındaki spesifite ve sensitivitesi, yatkınlık belirleyici olarak gücü, semptom şiddetiyle ilişkisi gibi özelliklerin saptanmıştır.

Görme sistemi, sinirbilimin en çok çalışılmış ve özellikleri en iyi karakterize edilmiş alanlarından biridir. Bu kapsamlı araştırma literatüründeki çalışmaların çoğu, nöropsikolojiden alınan, görsel algıdaki değişiklikleri ortaya koyan kesin kanıtlar sağlayan, detaylı değerlendirme yöntemlerini kullanmaktadır. Elde edilen bu kanıtların klinik uygulamada kullanıma açılması henüz çok yeni bir alan olup, literatürde bu konuyla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu kanıtların henüz klinik kullanıma geçmemiş olması, şizofrenide değişiklik olduğu gösterilmiş alanların tek başlarına klinik uygulamalarda kullanılabilir kadar güçlü yordayıcılar olmaması ve kullanılan değerlendirme yöntemlerinin klinik kullanım için uygun kolaylıkta olmamasıyla açıklanabilir. Şizofreni hastalığının çok farklı klinik prezentasyonlarla tanı konulabilen heterojen bir grup olması ve yapılan araştırmalarda bu farklı fenomenolojilerin dikkate alınmaması, araştırılan belirtilerin hastalık için özgünlüğü ve yordayıcılığını azaltmaktadır. Bu araştırmanın özgün değeri, görme sisteminde olduğu gösterilen değişiklikleri biraraya getirerek klinikte kullanıma uygun

yöntemler geliştirmesi, bu değişikliklerin ayrı ayrı ve gruplar halinde klinik özellikler ile ilişkisini araştırması ve sonucunda klinik kullanım için özellikleri tanımlanmış bir test bataryası geliştirmesidir. Bu yolla, literatürdeki bu boşluğa dikkati çekmeyi, bu eksikliğin giderilmesine katkıda bulunmayı ve klinik uygulamalar üzerine yeni çalışmaların önünü açmayı amaçlamaktayız.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcı seçimi

Araştırma 01.06.2015-30.05.2016 tarihleri arasında Harvard Üniversitesi McLean Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastaneye başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunu bildiren şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarına telefon ile ulaşılmış, yapılan tarama sonrasında dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Hastalarla yaş, cinsiyet ve ebeveyn sosyoekonomik durumu (Parental Socioeconomic Status) açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun oluşturulması amacıyla daha önceki çalışmalara katılmış sağlıklı erişkinlere telefonla ulaşılmıştır. Bunun yanı sıra hastane kampüsüne broşürler asılmış, internet ilanı verilmiştir. Katılmak isteyen bireylere telefonla ulaşılmış, etik kurul tarafından onaylanmış standart bir tarama görüşmesi yapılmıştır. Bu süreçte 373 birey aranmış, 105 kişiye ulaşıp telefon taraması yapılmış, bu bireylerden 59 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

18-60 yaş arası 31 hasta (10 şizofreni, 21 şizoafektif bozukluk hastası) ve 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar yazılı aydınlatılmış onam verdiler. SCID-I kullanılarak katılımcıların şimdiki ve geçmiş psikiyatrik tanıları araştırıldı. DSM 4-TR'ye göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılarına alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri grupların tamamı için aşağıdakileri içermektedir:

- 18-65 yaş arası olmak
- Klinik olarak anlamlı kafa travması geçirmiş olmamak (20 dakikanın üzerinde bilinç kaybı ya da hospitalizasyon gereken travma yaşamamış olmak)
- Nörolojik hastalık bulunmaması
- Mental retardasyon ya da yaygın gelişimsel bozukluk tanısı bulunmaması
- Son bir yıl içinde madde kullanım bozukluğu kriterlerini karşılamamış olmak, son bir ay içinde madde kullanmamış olmak
- Premorbid IQ değerinin göstergesi olarak Wechsler Test of Adult Reading

(WTAR) 'den (Wechsler, 2011) 6 ve üzerinde skor almak

- Geçerli aydınlatılmış onam verebilmesi

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları için ek kriterler aşağıdaki gibidir:

- DSM-4-TR'ye göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk kriterlerini karşılıyor olmak
- Geçtiğimiz ay ilaç tedavisi değişikliği yaşamamış olmak ya da gelecek ay için değişiklik planlanmaması

Sağlıklı kontrol grubu için ek kriterler aşağıdaki gibidir:

- Şizofreni, diğer psikotik hastalıklar ya da bipolar bozukluk öyküsü bulunmaması
- Major depresyon geçirmiyor olmak
- Psikotrop ilaç kullanmamak
- Ailesinde birinci derece yakınları arasında şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ya da bipolar bozukluk bulunmaması

Araştırmadan çıkarılma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Gönüllü katılımcının araştırmadan çıkmak istemesi
- Şizofreni grubu dışındaki katılımcıların araştırma sürecinde psikotik atak geçirmesi
- Katılımcıların araştırma sürecinde klinik olarak anlamlı kafa travması ya da nörolojik hastalık geçirmesi

3.2. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması

Araştırmaya katılan tüm katılımcılara birinci eksen tanılarının konulması ve komorbid tanılarının saptanması amacıyla yapılandırılmış bir görüşme aracı olan SCID -I (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) uygulandı.

Tüm katılımcılara ek olarak şu değerlendirmeler yapıldı:

- Wechsler Erişkin Okuma Testi (Wechsler Test of Adult Reading - WTAR)

- Edinburgh El Seçimi Ölçeği (Edinburgh Handedness Inventory)
- Snellen Görme Testi
- İdrar toksikoloji taraması

Hasta grubuna semptom şiddetini değerlendirmek için Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (Positive and Negative Symptom Scale - PANSS) uygulandı. Sağlıklı kontrol grubuna ise Beck Depresyon Ölçeği ve Şizotipal Kişilik Ölçeği (ŞKÖ) uygulandı.

3.4. Görsel Algıyı Değerlendiren Görevlerin Oluşturulması ve Sunulması

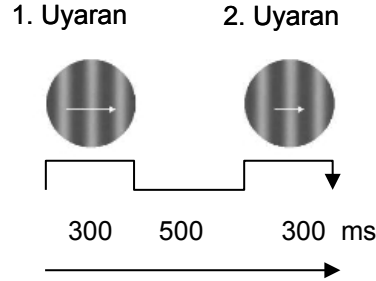
Görsel uyaranların oluşturulması için gerekli kod Eclipse programında Java platformunda Psychophysics Programming with Java (Boyacı, 2014) paketi kullanılarak yazıldı. Uyaranlar karanlık odada katılımcıdan 75 cm uzaklıkta duran monitörde sunuldu. Katılımcının başı bir baş-çene sabitleyicisi kullanılarak sabitlendi. Katılımcılardan ekranda sunulan uyarana bakması ve görevi ilgili tuşa basarak yerine getirmesi istendi. Her değerlendirmeden önce, deneyle ilgili kısa bir açıklama yapıldı ve bazı deneyler için kısa alıştırmalar uygulandı. Bataryanın tamamının uygulanması 50 dakika kadar sürdü.

Yukarıda açıklanan görsel algının farklı alanları, beş ayrı test kullanılarak değerlendirildi.

3.4.1.Hız ayrımı

Hız ayrımı değerlendirmesi için horizontal olarak sağa ya da sola hareket eden vertikal sinusoidal gradiyentler kullanıldı (Chen ve ark., 2006). Gradiyentler 300 ms boyunca gösterildi ve iki uyaran arası zaman 500 ms idi. Katılımcılardan ard arda gösterilen iki hareketli gradientin hangisinin daha hızlı olduğunu bildirmeleri istendi (Şekil 1). İki uyaran arası hız farkı katılımcı ard arda üç doğru yanıt verdiğiinde %5 azaldı, bir yanlış yanıt verdiğiinde %5 arttı (üç aşağı bir yukarı adaptif merdiveni). Chen ve arkadaşları (2006) şizofreni, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yaptıkları çalışmada, bu üç grubu birbirinden en iyi orta hız düzeylerindeki hız ayırım görevlerinin ayırt ettiğini göstermişlerdir. Bu nedenle başlangıç hızları, 6°/sn ve 10°/sn olarak seçildi. Katılımcı sekiz kere yanlış cevap verene kadar deney

devam etti. Katılımcının ilki hariç yanlış cevap verdiği basamaklardaki hız farklarının ortalaması alınarak hız ayırımı eşik değeri hesaplandı (Chen vd., 2006). Bu görev seansı yaklaşık 3-4 dk sürdü.

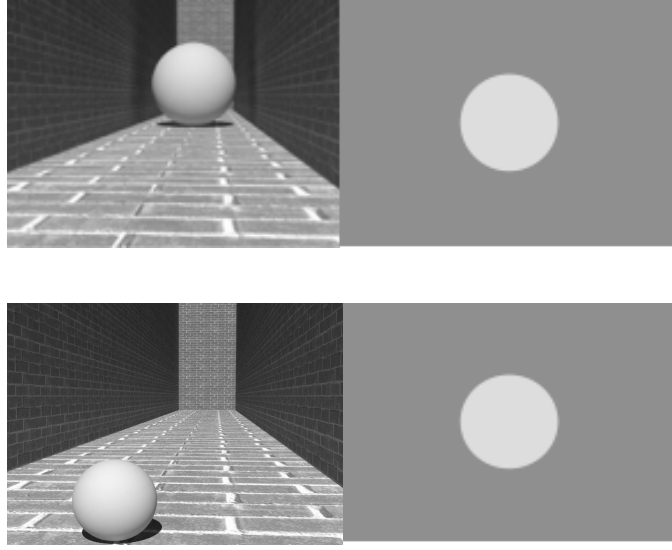


Şekil 1. Hız ayırımı görevi deney tasarımı. Katılımcılardan art arda gösterilen iki hareketli gradiyentin hangisinin daha hızlı olduğunu bildirmesi istendi.

3.4.2. Görsel bağlam işlenmesinin değerlendirilmesi

3.4.2.1. Boyut illüzyonu değerlendirmesi

Bu görevde, katılımcılara aynı büyüklükteki uyarılar farklı çevresel bağlamlar içinde sunularak, görsel bağlamın bireyin boyut algısını nasıl değiştirdiği araştırıldı. Beş farklı boyuttaki top, katılımcılara bir koridorda ön ya da arka olmak üzere iki farklı yerleşimde dörder defa gösterildi (Şekil 2). Katılımcıdan ekranın sağında duran dairenin boyutunu tuşları kullanarak ayarlaması, dairenin boyutunu resimdeki topun boyutuna eşleştirilmesi istendi. Eşit boyuttaki toplar için, topun koridorda önde olduğu yerleşimde olduğundan küçük, arkada olduğu yerleşimde olduğundan büyük algılanması beklenmektedir. Her top büyüklüğü için katılımcının farklı yerleşimli görüntülerde algıladığı boyutlar arasındaki fark hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasında boyut algısındaki bağlama bağlı değişim açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla her deneme için algılanan boyut gerçek boyuta bölünerek “Boyut Algısı İndeksi” hesaplandı. Farklı gruplarda ön ve arka yerleşim için ortalama boyut algısı indeksleri hesaplandı.

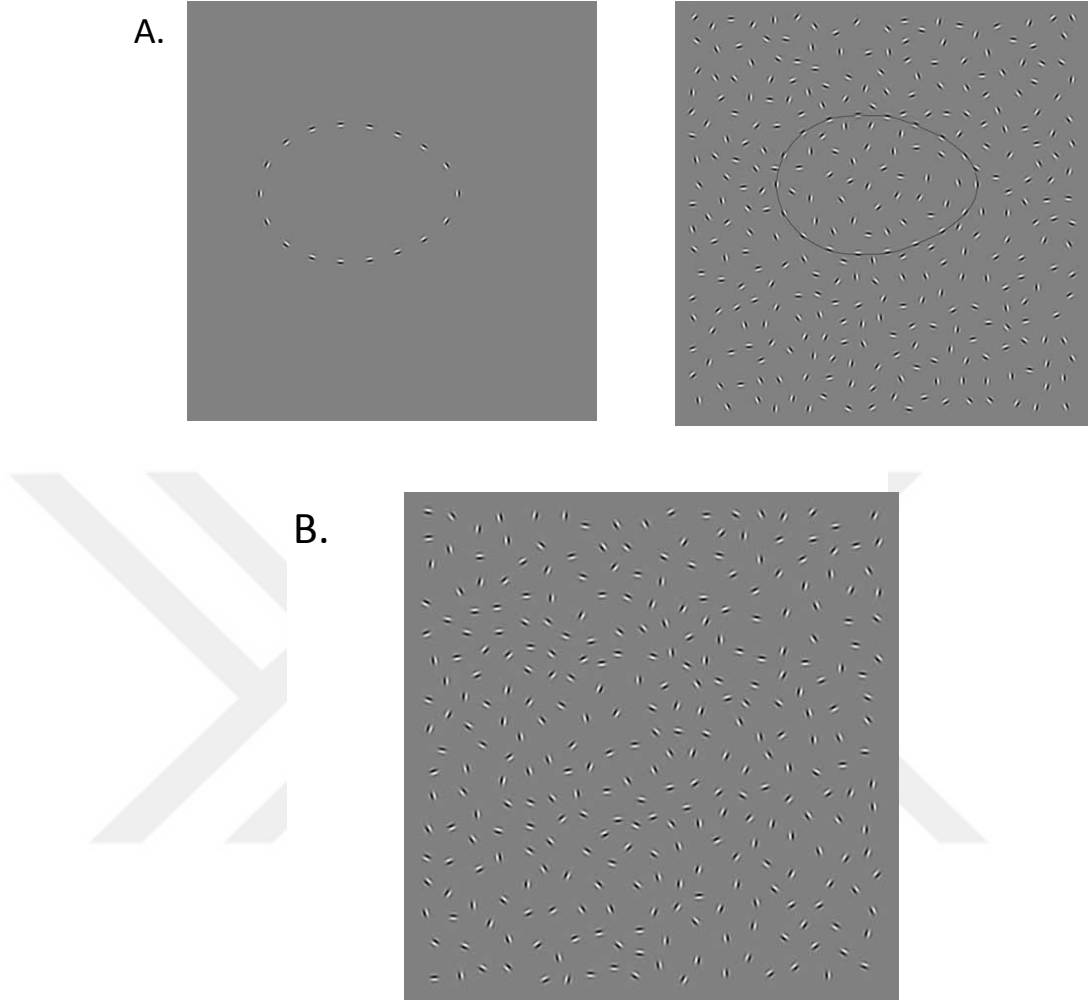


Şekil 2. Boyut illüzyonu değerlendirilmesinde kullanılan uyaranlara örnekler. 5 farklı boyuttaki top koridorun önünde ve arkasında olmak üzere iki ayrı yerleşimde gösterildi. Her yerleşim için katılımcılardan ekranın sağındaki dairenin boyutunu topun boyutuna eşleştirmeleri istendi.

3.4.2.2. Kenar birleştirme testi

Görsel bağlamın entegrasyonu, CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) tarafından geliştirilen ve şizofreni hastalarına kullanımı için optimizasyonu yapılmış olan Eğilmiş Yönelimli Görsel Birleştirme (Jittered Orientation Visual Integration- JOVI) görevi uygulanarak incelendi (Silverstein ve ark., 2011). Bu görevin uyaranlarının kullanılması için CNTRICS'ten ve Prof. Silverstein'den izin alındı. Bu paradigmada birbirinden bağımsız ve dağınık yerleştirilmiş küçük parçacıklar arasından bazıları yumurtaya benzer bir şekil oluşturmaktadır (Şekil 2). Uyarın 2 sn ekranda kaldıktan sonra katılımcılardan bu şeklin sivri ucunun hangi yönü işaret ettiğini belirtmeleri istendi. Görsel bağlam entegrasyonunun göstergesi olarak katılımcıların doğru cevap verme oranı hesaplandı. Asıl test öncesinde iki tanıtım seansı ve bir alıştırma seansı uygulandı. Asıl görev seansı 56 deneme içerdi, içeriğin açıklanması ve alıştırma seansı ile beraber 5 dakika kadar sürdü. Denemelerden 8 tanesi motivasyon ve dikkatin kontrol edilmesi amacıyla konulmuş “yakalama” denemeleriydi (catch

trials)(Şekil 3).



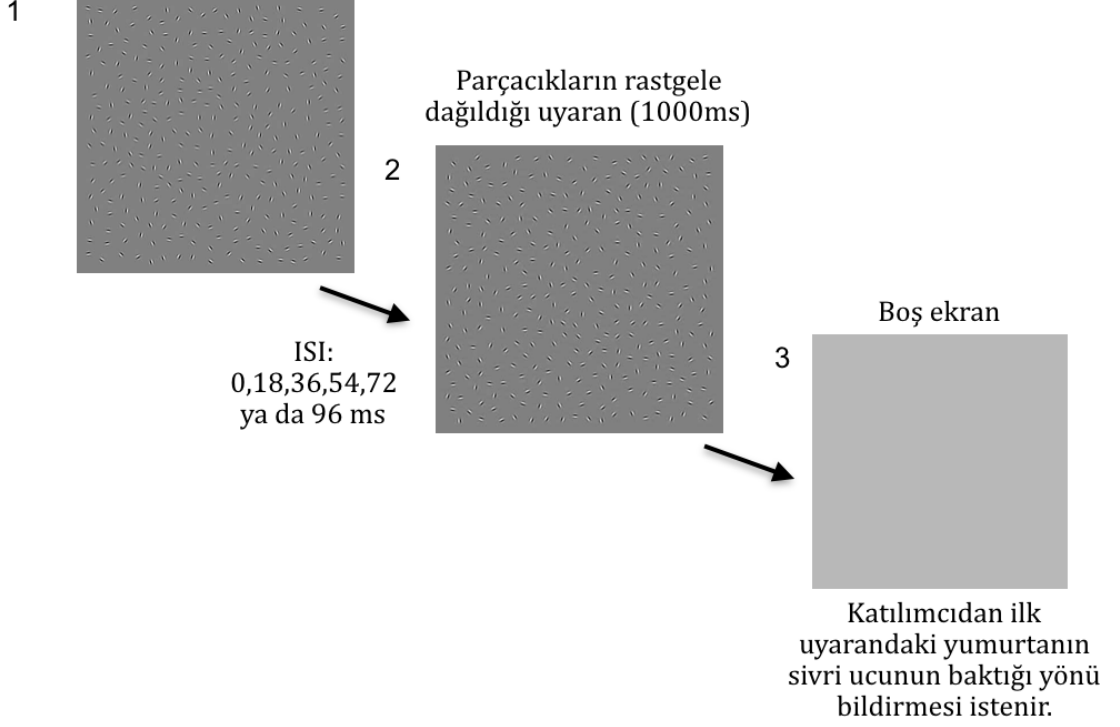
Şekil 3. Kenar birleştirme görevinde kullanılan uyarılara örnekler. A. Tanıtım ve asıl görev seansı içindeki yakalama denemelerinde kullanılan uyarılara örnekler. B. Asıl görev seansı içinde kullanılan uyarılara bir örnek.

3.4.3. Geri baskılama görevi

Görsel algı patolojisinin daha belirgin olarak saptanabilmesi amaçlanarak geri baskılama görevi kenar birleştirme görevi ile entegre edildi. Kenar birleştirme testinden sonra uygulanan deney seansında, katılımcılara kenar birleştirme deneyindeki test uyarısının hemen arkasından gelen, rastgele karışık parçacıklar gösterildi. İlk uyarı ile ikinci uyarı arasındaki süre (inter stimulus interval - ISI) rastgele olarak 0, 18, 36, 72 ya da 90 ms olmak üzere değiştirildi. Katılımcılardan her

iki uyararı da gördükten sonra ilk uyarandaki noktaların oluşturduğu yumurta şeklinin hangi yöne baktığını belirtmeleri istendi (Şekil 3). Bu görevde 96 deneme vardı ve seans beş dakika kadar sürdü.

Parçacıkların bazılarının yumurta şekli oluşturduğu uyarı (600ms)



Şekil 4. Görsel geri baskılama deneyinde akış şeması. ISI: İki uyarı arasındaki süre (Inter stimulus interval).

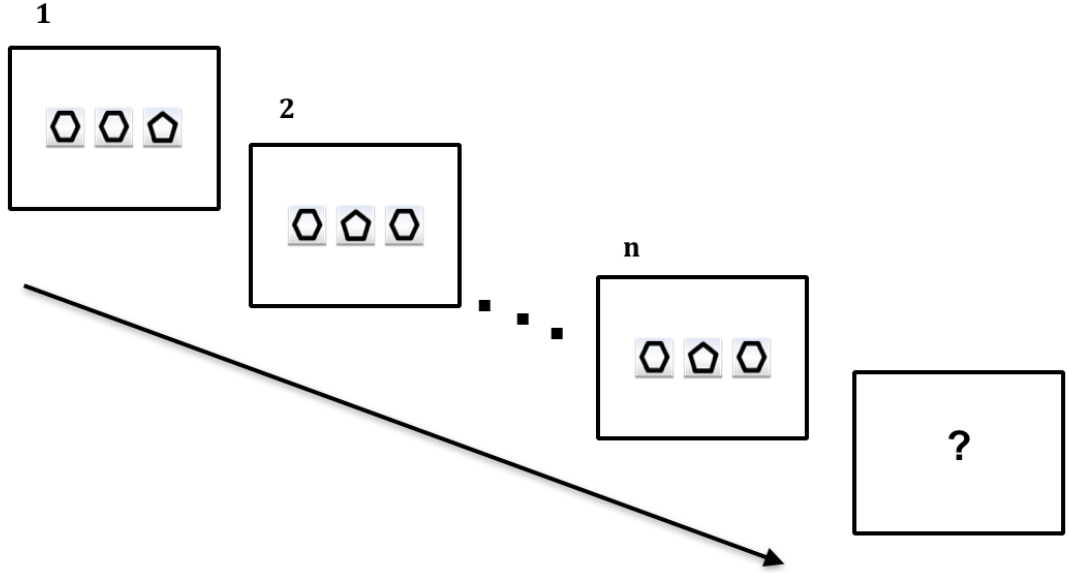
3.4.4. Görsel uzamsal çalışma belleği

Görsel uzamsal çalışma belleği “Farklı olan dışarı (Odd one out)” adlı görev kullanılarak değerlendirildi. İlk görevde katılımcılara yan yana duran üç şekil gösterildi, ve katılımcıdan farklı olan şeklin yerleşimini (sağ, sol, orta) aklında tutması istendi. Sonra yeni bir üçlü dizi gösterildi ve yine farklı şeklin yerleşimini aklında tutması istendi. İki diziden sonra soru işareti gösterildi ve farklı şekillerin yerleşimini sırasıyla bildirmeleri istendi. Katılımcının iki kere doğru cevap vermesi, gösterilen dizi sayısını bir artırdı (Şekil 5). Katılımcı iki kere yanlış cevap verdiğinde test sonlandırıldı.

Katılımcının toplam puanı en azından bir denemenin başarılı olduğu en yüksek dizi baz alınarak hesaplandı. Toplam skor şöyle hesaplandı:

Erişilen en yüksek dizi seviyesi – (0.3 x En yüksek seviyedeki yanlış sayısı) –
(0.15 x Önceki seviyelerdeki yanlış sayısı)

Dizi Sayısı: n



Şekil 5. Görsel-uzamsal çalışma belleği görevi deneyinde akış şeması. Katılımcılara ikiden başlayarak giderek artan sayıda dizi gösterildi. Bu dizilerdeki farklı şekillerin yerleşimini sırayla akıllarında tutmaları, soru işaretini gördüklerinde doğru sırayla bildirmeleri istendi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

18-60 yaş arası 31 hasta (10 şizofreni hastası ve 21 şizoaffektif bozukluk hastası) ile 28 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Beş hasta, yedi kontrolden toplanan veriler çalışma sırasında anlaşılan nedenler sebebiyle analize dahil edilmedi. Katılımcılardan iki tanesi düşük görme keskinliği, dört tanesi idrarda madde pozitifliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Dört katılımcı testlerden en az birinde şans düzeyinde performans gösterdi, bu katılımcılar düşük motivasyon nedeniyle dışlandı. Üç katılımcı 60 yaş ve üstü olmaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Yukarıda bahsedilen 12 katılımcı dışlandıktan sonra kalan 47 katılımcının (6 şizofreni, 20 şizoaffektif bozukluk hastası, 21 sağlıklı kontrol) verileri analiz edildi. Kontrol grubu, yaş, cinsiyet ve ebeveyn sosyoekonomik durumu açısından hasta grubu ile eşleştirildi. Tablo 1 katılımcıların demografik ve klinik özelliklerini özetlemektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş (bağımsız gruplarda T testi, $p=0.40$), cinsiyet (Ki kare testi, $p=0.36$), ortalama ebeveyn sosyal pozisyon indeksi (index of social position - ISP) (bağımsız gruplarda T testi, $p=0.32$) ya da el kullanımı (Ki kare testi, $p=0.36$) açısından istatistiksel olarak farklı saptanmadı. Katılımcıların eğitim durumları karşılaştırıldığında beklendiği gibi kontrol grubunun hasta grubundan daha yüksek eğitim düzeyi olduğu görüldü (Mann Whitney U Testi, $p=0.002$). Hasta ve kontrollerin ortalama IQ seviyeleri arasında fark bulunmadı (bağımsız gruplarda T testi, $p=0.16$).

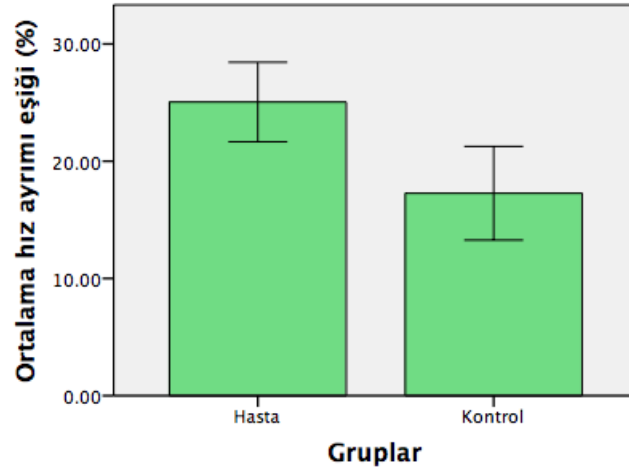
Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	<u>Hasta grubu(N=26)</u>		<u>Kontrol grubu(N=21)</u>	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş (yıl)	43.72	10.56	40.78	13.57
Cinsiyet (% erkek)	65.38		52.38	
Ebeveyn ISP	37.23	15.87	42.93	14.11
IQ seviyesi	108.82	7.91	111.83	5.59
El tercihi (% solak)	7.69		4.67	
PANSS Alt skorları				
Pozitif	13.42	4.97		
Negatif	17.34	6.78		
Genel psikopatoloji	27.76	7.21		
PANSS Beş Faktörlü Model alt skorları				
Pozitif	14.76	6.62		
Negatif	17.76	7.89		
Dezorganizasyon	18.73	5.70		
Taşkınlık (Excitement)	12.00	2.40		
Duygusal zorlanma	14.88	4.91		
PANSS Toplam skoru	58.53	14.28		
Şizotipal Kişilik Ölçeği Alt skorları				
Kognitif /Algısal			2.04	3.24
Kişilerarası			5.14	5.51
Dezorganizasyon			2.33	2.90
ŞKÖ Toplam skoru			8.95	8.73

4.2. Görev performanslarının gruplar arasında karşılaştırılması

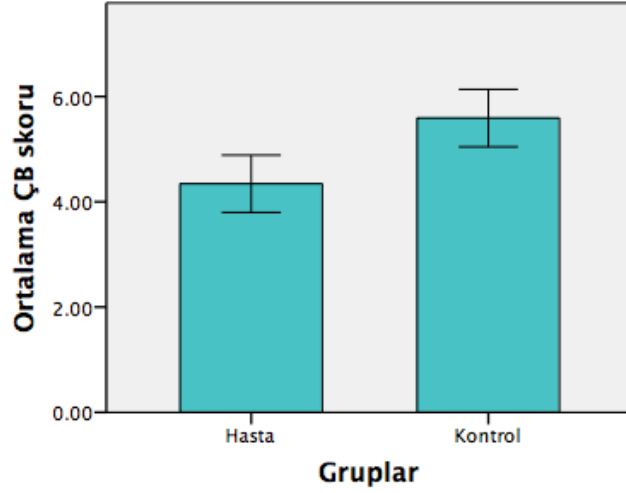
Her görsel test için ortalama performans skorları hesaplandı ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Hız ayırımı testinde, hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük performans gösterdiği saptandı (bağımsız gruplarda T testi, $t(45)=3.094$, $p=0.003$). Hastalar iki hızı birbirinden ayırt edebilmek için daha yüksek hız farkına ihtiyaç duydu, yani daha yüksek hız ayırımı eşiği gösterdi. Kontrol grubu ise küçük hız farklarını daha iyi ayırt edebildi (Şekil 6).



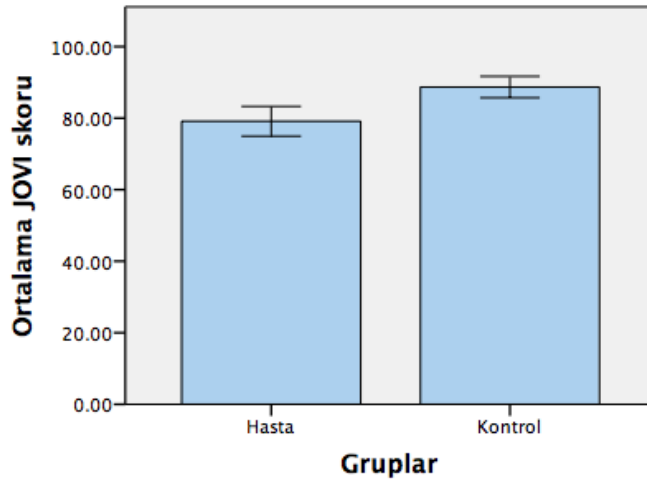
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama hız ayırımı eşikleri. Hata barları %95 güven aralığını göstermektedir.

Görsel uzamsal çalışma belleği testinde iki grup birbirinden anlamlı olarak farklı performans gösterdi (bağımsız gruplarda T testi, $t(45)=-3.314$, $p=0.002$). Hasta grubu daha az sayıda dizideki yerleşimi hatırlayarak kontrol grubuna göre daha düşük performans gösterdi (Şekil 7).



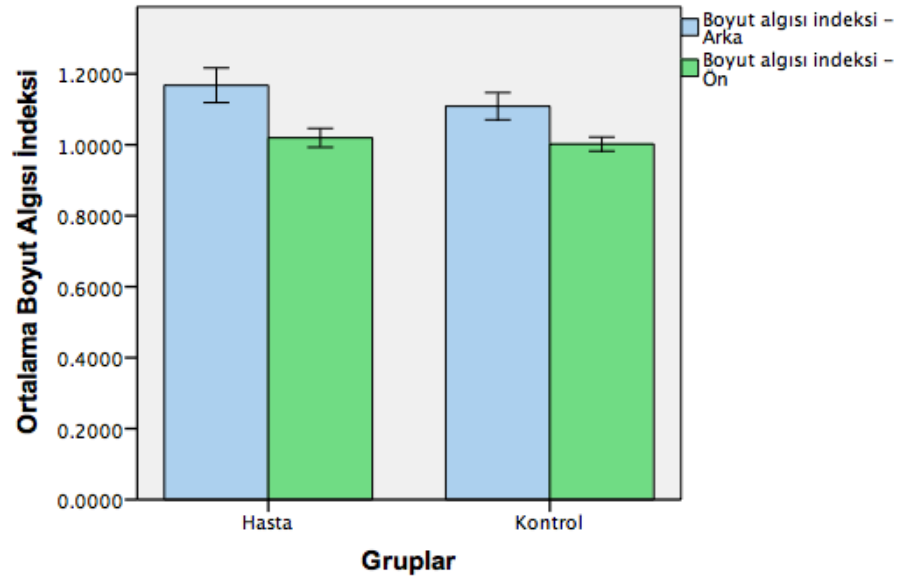
Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama görsel uzamsal çalışma belleği (ÇB) skorları. Hata barları %95 güven aralığını göstermektedir.

Kenar birleştirme (JOVI) testinde, hasta grubu sağlıklılarından anlamlı olarak daha düşük performans gösterdi (bağımsız gruplarda T testi, $t(45)=-3.691$, $p=0.001$). Psikoz hastalarının rastgele dağılmış parçacıklar arasında bazılarının oluşturduğu yumurta şeklini ayırt etmeleri istenen görevde verdikleri doğru yanıt oranları sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında kenar birleştirme (JOVI) görevine verilen ortalama doğru cevap yüzdeleri. Hata barları %95 güven aralığını göstermektedir.

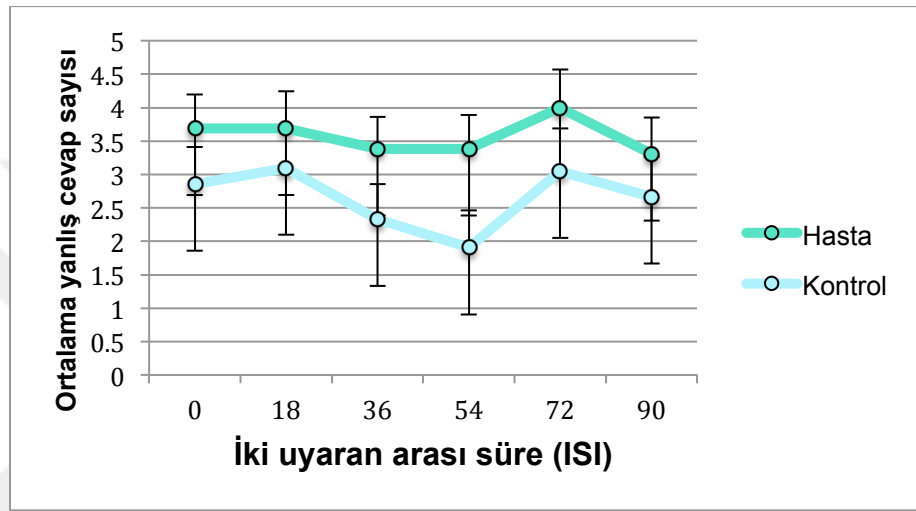
Boyut algısı değerlendirmesinde farklı gruplarda ön ve arka yerleşimdeki hedef uyaran için Ortalama Boyut Algısı İndeksleri (Algılanan boyut/Gerçek boyut) hesaplandı. Karışık faktöryel (Mixed factorial) ANOVA kullanılarak gruplar arasında farklı yerleşimdeki topların algılanmasında bir fark olup olmadığı araştırıldı. Analiz sonucunda her iki grubun da arkadaki topu öndekine göre daha büyük olarak algıladıkları, ancak gruplar arasında bir fark olmadığı gösterildi (Yerleşimin temel etkisi (main effect), $F(1,45)=64.46$, $p=0.000$; grupların temel etkisi, $F(1,45)=1.86$, $p=0.179$). Bu bulgu, perspektif etkisiyle her iki gruptaki algı değişiminin benzer olduğunu işaret etmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. Boyut illuzyonu görevinde farklı gruplarda Ortalama Boyut Algısı İndeksleri. Mavi barlar uyaranın arkada olduğu durumu, yeşil barlar önde olduğu durumu göstermektedir. Hata barları ± 2 standart hatayı (standart error - SE) temsil etmektedir.

Geri baskılama testinde iki uyaran arasındaki sürenin farklı olduğu her durum için ortalama yanlış cevap sayısı hesaplandı. 0, 18, 36, 54, 72, 90 ms olmak üzere 6 farklı uyaran arası süre (ISI) durumu vardı. İki grupta farklı ISI'lardaki test performanslarının karşılaştırılması için karışık faktöryel ANOVA kullanıldı. İki

uyaran arası sürenin farklı olmasının test performansını anlamlı olarak etkilediği gösterildi ($F(5,41)=3.404$, $p=0.012$). Ancak ISI ve gruplar arasındaki etkileşim anlamlı değildi ($F(5,41)=1.076$, $p=0.388$). Hastalar daha düşük performans gösterse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar, çalışmada kullanılan deneysel koşullar altında hasta ve kontrol gruplarında benzer geri maskeleye etkisi görüldüğünü işaret etmektedir (Şekil 10).



Şekil 10. Geri baskılama testinde hasta ve kontrol grupları için farklı ISI'larda verilen ortalama yanliş cevap sayıları. Hata barları ± 2 standart hatayı (standart error - SE) temsil etmektedir.

Gerçek baskılama ve boyut illüzyonu görevlerinde hasta ve kontrol gruplarının performansları arasında bir fark saptanmadığı için sonraki analizlere sadece görsel uzamsal çalışma belleği, hız ayırımı ve kenar birleştirme testleri dahil edildi.

Bu üç görev için performanslar arasındaki ilişkiyi regresyon analizi ile incelendi. Çoklu karşılaştırmalara bağlı hatalardan kaçınmak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı, anlamlılık seviyesini 0.016 ($0.05/3$) olarak belirlendi. Hem hasta, hem kontrol grupları için görsel uzamsal çalışma belleği ile hız ayırımı görevleri performansının yüksek düzeyde korele olduğu gösterildi (Tablo 2).

Tablo 2. Görev performanslarının korelasyon matrisi

		ÇB	KB	HA	
Hasta grubu	ÇB	Pearson değeri	1	.274	-.557**
		<i>p</i> değeri		.176	.003
	KB	Pearson değeri	.274	1	-.201
		<i>p</i> değeri	.176		.325
	HA	Pearson değeri	-.557**	-.201	1
		<i>p</i> değeri	.003	.325	
Kontrol grubu	ÇB	Pearson değeri	1	.228	-.568**
		<i>p</i> değeri		.320	.007
	KB	Pearson değeri	.228	1	.132
		<i>p</i> değeri	.320		.568
	HA	Pearson değeri	-.568**	.132	1
		<i>p</i> değeri	.007	.568	
		** . Korelasyon $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı (2-yönlü). ÇB:Çalışma belleği görevi, KB: Kenar birleştirme görevi, HA: Hız ayırımı görevi			

4.3. Diskriminatif fonksiyon analizi sonuçları

Çalışmanın amacı doğrultusunda gruplar arası farklı olduğu gösterilen çalışma belleği, kenar birleştirme ve hız ayırımı görevlerinden hangilerinin performans göstergelerinin bir arada kullanılmasının iki grubu birbirinden en yüksek sensitivite ve spesifisite ile ayırabileceği diskriminatif fonksiyon analizi kullanılarak araştırıldı. Çalışma belleği ve hız ayırımı testleri birbiriyle korelasyon gösterdiği için diskriminatif analize birlikte dahil edilmediler.

Öncelikle görsel algı performanslarının ayırma güçleri tek başlarına incelendi. Tek başına çalışma belleği görevindeki başarı skorları kullanılarak yapılan sınıflandırmada hasta grubu, kontrol grubundan %73.1 duyarlılık ve %66.7 özgüllük ile ayrıldı. Hız ayırımı görevi iki grubu yine % 73.1 duyarlılık ve % 66.7 özgüllük ile birbirinden ayırdı. Kenar birleştirme görevi performans göstergesi kullanıldığında ise %61.5 duyarlılık, % 76.2 özgüllük ile iki grup birbirinden ayrılabilirdi.

Tablo 3 kenar birleştirme ve çalışma belleği görevlerinin performans göstergeleri birlikte kullanılarak yapılan diskriminatif analizin sonuçlarını göstermektedir. Her görev performansı için ağırlıklı diskriminant fonksiyon katsayıları kullanılarak bir diskriminant skor hesaplandı. Bu model grupları %73.1 duyarlılık ve %71.4 özgüllük ile sınıflandırdı.

Tablo 3. Kenar Birleştirme ve Çalışma Belleği görevi performansları kullanılarak yapılan sınıflandırma sonuçları^{a,c}

		Gruplar	Öngörülen grup üyelikleri		Toplam
			Hasta	Kontrol	
Orjinal	Sayı	Hasta	19	7	26
		Kontrol	6	15	21
	%	Hasta	73.1	26.9	100.0
		Kontrol	28.6	71.4	100.0
Çapraz doğrulama ^b	Sayı	Hasta	19	7	26
		Kontrol	6	15	21
	%	Hasta	73.1	26.9	100.0
		Kontrol	28.6	71.4	100.0
a. Orjinal grup vakalarının %72.3'ü doğru olarak sınıflandırıldı.					
b. Çapraz doğrulama sadece doğru sınıflandırılan vakalar için yapıldı. Çapraz doğrulamada her vaka, diğer vakaların tamamından elde edilen fonksiyonlar kullanılarak sınıflandırıldı.					
c. Çapraz doğrulama sonrasında vakaların %72.3'ü doğru sınıflandırıldı.					

Hız ayrımı ve kenar birleştirme görevleri kullanılarak başka bir diskriminatif fonksiyon analizi yapıldı. Tablo 4 sınıflandırma sonuçlarını göstermektedir. Performans göstergelerinden elde edilen diskriminatif skor kullanılarak hastaların %73.1'i doğru olarak hasta grubunda, kontrollerin %66.7'si kontrol grubunda sınıflandırıldı.

Tablo 4. Kenar Birleştirme ve Hız Ayrımı görevi performansları kullanılarak yapılan sınıflandırma sonuçları^{a,b}

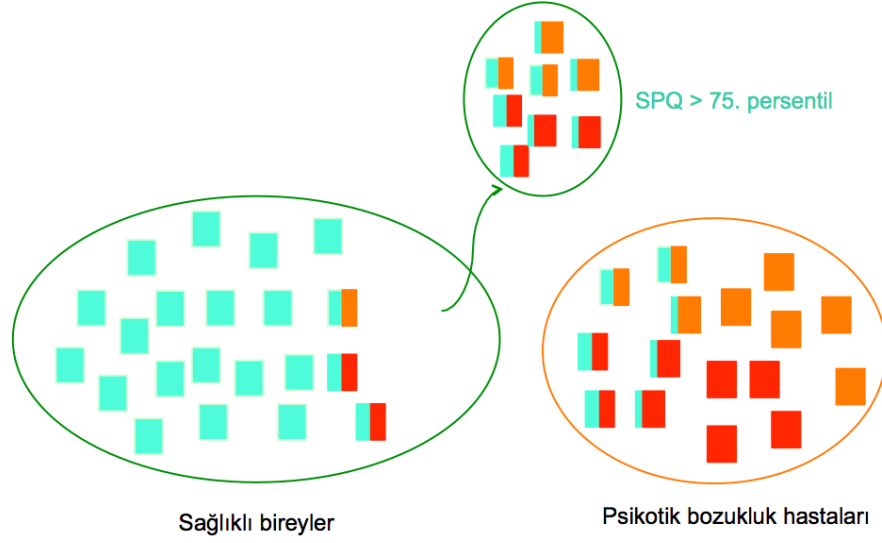
		Gruplar	Öngörülen grup üyelikleri		Toplam
			Hasta	Kontrol	
Orjinal	Sayı	Hasta	19	7	26
		Kontrol	7	14	21
	%	Hasta	73.1	26.9	100.0
		Kontrol	33.3	66.7	100.0
Çapraz doğrulama	Sayı	Hasta	18	8	26
		Kontrol	7	14	21
	%	Hasta	69.2	30.8	100.0
		Kontrol	33.3	66.7	100.0
a. Orjinal grup vakalarının %70.2'si doğru olarak sınıflandırıldı.					
b. Çapraz doğrulama sonrasında vakaların %68.1'i doğru sınıflandırıldı.					

Bu sonuçlar sadece çalışma belleği, hız ayrımı ve kenar birleştirme görevlerinin skorları kullanılarak şizofreni/şizoaffektif bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrollerin %70 civarı sensitivite ve spesifisite ile birbirlerinden ayrılabilindiklerini göstermektedir.

4.4. Sağlıklı kontrol grubunda şizotipal özellikler göze alınarak yapılan diskriminatif analiz sonuçları

Görsel algı değişikliklerinin psikozda nöral ağlarda görülen gelişimsel bozuklukların bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Yüksek risk grubunda ve yüksek şizotipal özellikleri olan bireylerde hız ayırımı, kenar birleştirme ve çalışma belleği görevlerinde performans düşüklüğü gösterilmiştir (Chen ve ark., 1999b; Uhlhaas ve ark., 2003; Ziermans ve ark., 2012). Bu bulgular, pek çok nörokognitif bulgu gibi görsel algı değişikliklerinin de sağlıklı bireylerde de görülen psikoz spektrumu ile ilişkili endofenotipal özellikler olduğunu düşündürmektedir. Günümüzdeki psikoz modelleri ve endofenotip çalışmaları, sağlıklı bireylerin içinde aslında psikotik bozukluk hastalarıyla benzer genetik profillere sahip ve benzer bir nörogelişimsel süreç geçirmiş ancak psikoz geliştirmemiş bir grup bulunduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle sağlıklı kontrol grupları, aslında psikoz hastalarından tamamen farklı homojen bir grubu yansıtmamaktadır. Ancak psikoza spesifik endofenotiplerin daha iyi belirlenebilmesi için, ve bu endofenotipler kullanılarak daha iyi diskriminatif modellerin geliştirilebilmesi için psikotik bireylerle farklı nörogelişimsel profilleri bulunan daha homojen sağlıklı kontrol gruplarına ihtiyaç duyulmaktadır. Diskriminatif analizde iki grubu belirli özellikler kullanarak ayıracak en iyi modelin geliştirilebilmesi için modelin geliştirildiği analizde kullanılan grupların kendi kümelerini en iyi temsil eden gruplar olması gerekmektedir.

Gelecekte sağlıklı bireylerde psikoza yatkınlığın saptanmasında kullanmayı hedeflediğimiz modelin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabilmesi için, modeli oluştururken kullandığımız kontrol grubunun psikoza yatkınlık özelliklerini en az taşıması gerekmektedir. Psikotik hastalarla ortak özellikleri en az taşıyan daha homojen bir sağlıklı kontrol grubu oluşturabilmek amacıyla başka bir analiz planladık. Endofenotipal özellik gösterdiği bilinen Şizotipal Kişilik Ölçeği skorları 75. persentilden yüksek olan bireyleri çıkararak düşük ve orta düzeyde şizotipal özellikleri olan bireylerden yeni bir kontrol grubu oluşturduk (Şekil 11).



Şekil 11. Daha homojen bir sağlıklı kontrol grubu oluşturulabilmesi amacıyla kullanılan yöntemin şematik gösterimi. Turuncu ve kırmızı öğeler psikoz spektrumu özelliklerini, yeşiller psikozla ilişkili olmayan özellikleri temsil etmektedir. Kırmızı ve turuncuları daha iyi ayırt edecek bir model geliştirebilmek için kullanılan kontrol grubunun o özellikleri en az barındırması gerekmektedir.

Şizotipal Kişilik Ölçeği skoru 75. persentilin üzerindeki bireyler çıkarıldıktan sonra yapılan diskriminatif analizde tek başına kenar birleştirme görevinin %80 duyarlılık, %68 özgüllük ile; çalışma belleği testinin %80 duyarlılık, %62 özgüllük ile; hız ayırımı testinin % 80 duyarlılık ve %56 özgüllük ile iki grubu birbirinden ayırdığı gösterildi.

Tablo 5 ve 6, Şizotipal Kişilik Ölçeği skorları 75. ve 100. persentil arasında olan beş katılımcı dışarıda bırakıldıktan sonra farklı görevler biraraya getirilerek yapılan diskriminatif analiz sonuçlarını göstermektedir. Bu analizde hem çalışma belleği - kenar birleştirme (ÇB-KB) modeli, hem de hız ayırımı – kenar birleştirme (HA-KB) modeli psikotik bozukluk hastaları ve şizotipal özellikleri 75. persentilin altındaki sağlıklı bireyleri (düşük şizotipal özellik gösteren (DŞ) kontrol grubu) ayırmada daha başarılı oldu. ÇB-KB modeli hasta ve kontrol gruplarını %84.6 duyarlılık ve %75 özgüllük ile birbirinden ayırdı (Tablo 5). HA-KB modeli ise grupları %88.5 duyarlılık ve %75 özgüllük ile birbirinden ayırdı.

Tablo 5. Çalışma Belleği ve Kenar Birleştirme görevleri kullanılarak hasta grubu ile düşük şizotipal özellik gösteren kontrol grubunu ayırmak amacıyla yapılan sınıflandırma sonuçları^{a,b}

		Gruplar	Öngörülen grup üyelikleri		Toplam
			Hasta	Kontrol	
Orjinal	Sayı	Hasta	22	4	26
		Kontrol	4	12	16
	%	Hasta	84.6	15.4	100.0
		Kontrol	25.0	75.0	100.0
Çapraz doğrulama	Sayı	Hasta	21	5	26
		Kontrol	4	12	16
	%	Hasta	80.8	19.2	100.0
		Kontrol	25.0	75.0	100.0
a. Orjinal grup vakalarının %81'i doğru olarak sınıflandırıldı.					
b. Çapraz doğrulama sonrasında vakaların %78.6'sı doğru sınıflandırıldı.					

Tablo 6. Hız Ayrımı ve Kenar Birleştirme görevleri kullanılarak hasta grubu ile düşük şizotipal özellik gösteren kontrol grubunu ayırmak amacıyla yapılan sınıflandırma sonuçları^{a,b}

		Gruplar	Öngörülen grup üyelikleri		Toplam
			Hasta	Kontrol	
Orjinal	Sayı	Hasta	23	3	26
		Kontrol	4	12	16
	%	Hasta	88.5	11.5	100.0
		Kontrol	25.0	75.0	100.0
Çapraz doğrulama	Sayı	Hasta	23	3	26
		Kontrol	4	12	16
	%	Hasta	88.5	11.5	100.0
		Kontrol	25.0	75.0	100.0
a. Orjinal grup vakalarının %83.3'ü doğru olarak sınıflandırıldı.					
b. Çapraz doğrulama sonrasında vakaların %83.3'ü doğru sınıflandırıldı.					

Bu sonuçlar; hız ayrımı, görsel alıgsal çalışma belleği ve kenar birleştirme testlerinin birlikte değerlendirilmesinin psikotik spektrum özelliklerinin varlığını saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini işaret etmektedir.

Diskriminant analiz sonucunda, iki grubu en iyi şekilde ayırt edecek diskriminatif skorları elde edecek eşitlikler (diskriminant fonksiyon) şöyle belirlenmiştir:

Çalışma belleği – kenar birleştirme modeli için:

$$D_{\text{ÇB-KB}} = -7.8034 + (\text{ÇB puanı} * 0.5401) + (\text{KB puanı} * 0.0623)$$

Hız ayrımı – kenar birleştirme modeli için:

$$D_{\text{HA-KB}} = -3.29 - (\text{HA puanı} * 0.0918) + (\text{KB puanı} * 0.0634)$$

ÇB puanı, çalışma belleği testinden elde edilen toplam skoru; KB puanı, kenar birleştirme testinde doğru cevap verilen denemelerin yüzdesini; HA puanı hız ayrımı eşik değerini ifade etmektedir. “D” değeri diskriminant fonksiyon skorunu göstermektedir. Eğer D değeri -0.5’den küçük ise katılımcı kontrol grubunda, -0.5’den büyük ise katılımcı hasta grubunda sınıflandırılmaktadır.

4.5. Klinik özelliklerle korelasyonlar

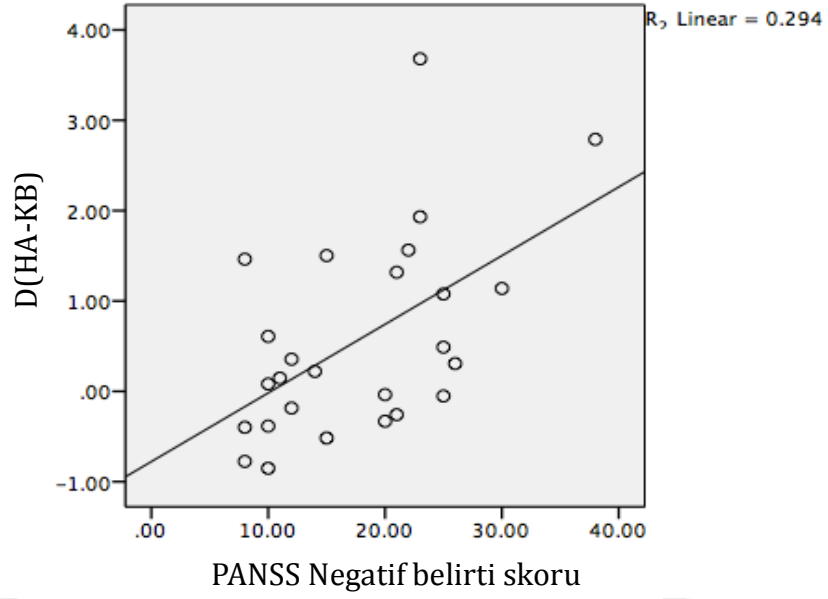
Ek olarak bu diskriminant skorların hastalık şiddeti ve sağlıklı bireylerde şizotipal özelliklerle korelasyonları incelendi. Hastalık şiddeti ve diskriminant fonksiyon skorlarının ilişkisini incelerken çoklu karşılaştırmalar nedeniyle ortaya çıkacak hataları önlemek için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak p değeri 0.008 (0.05/6) olarak belirlendi. Semptom şiddetini belirlemede kullanılan PANSS ölçeği değerlendirilirken Van der Gaag ve arkadaşlarının (2006) beş faktörlü modeli kullanılarak pozitif, negatif, dezorganizasyon, taşkınlık ve duygusal zorlanma alt skorları hesaplandı.

Hız ayrımı – kenar birleştirme testlerinin performans göstergeleri kullanılarak

hesaplanan diskriminant skorun (D_{HA-KB}) negatif belirtilerle yüksek korelasyon gösterdiği saptandı ($F(1,25)=9.985$, $p=0.004$, $R^2=0.294$) (Tablo 7, Şekil 12). Çalışma belleği – kenar birleştirme diskriminatif skorunun ($D_{ÇB-KB}$) negatif belirtilerle korelasyonu incelendiğinde ise Pearson skoru yüksek olsa da anlamlılık seviyesine ulaşmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda semptom şiddetleri ile diskriminant skorlar arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi

		$D_{(ÇB-KB)}$	$D_{(HA-KB)}$
PANSS Toplam	Pearson değeri	.355	.461
	p değeri	.075	.018
PANSS Pozitif	Pearson değeri	.168	.223
	p değeri	.412	.274
PANSS Negatif	Pearson değeri	.435	.542**
	p değeri	.026	.004**
PANSS Dezorganizasyon	Pearson değeri	.304	.322
	p değeri	.132	.109
PANSS Taşkınılık	Pearson değeri	.048	.165
	p değeri	.817	.422
PANSS Duygusal zorlanma	Pearson değeri	.137	.343
	p değeri	.506	.086



Şekil 12. PANSS Negatif belirti skorları ile hız ayırımı- kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorlar arasındaki ilişki

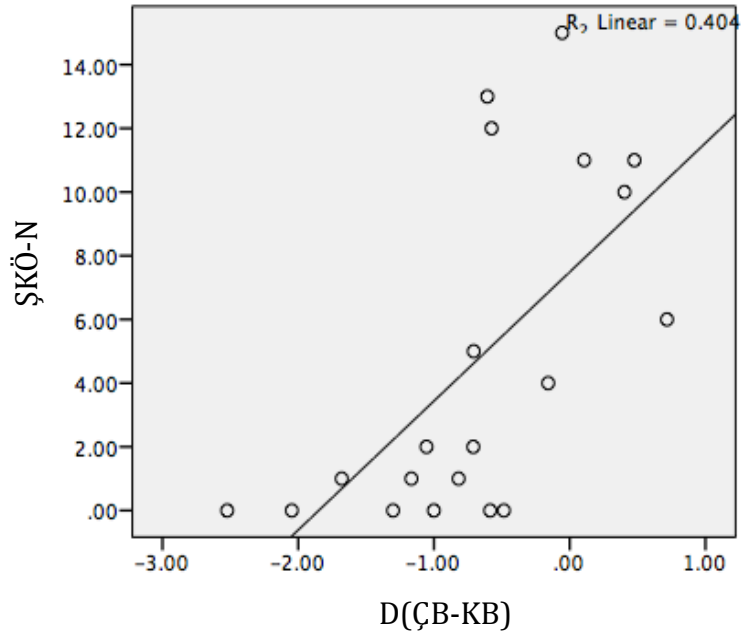
Sağlıklı bireylerin şizotipal özellikleri ve diskriminant skorlar arasındaki korelasyon da incelendi. Uç değerler (outliers) Cook uzaklığı kullanılarak belirlendi. Cook uzaklığı eşiği 0.19 (4/21) olarak seçildi. Bir katılımcıdan elde edilen değer eşiğin üzerinde kaldığı için uç değer olarak kabul edildi. Bu nedenle katılımcı hem ÇB-KB hem de HA-KB analizine dahil edilmedi. Bonferroni düzeltmesi uygulandıktan sonra anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ (0.05/5) olarak seçildi.

Tablo 8 korelasyon analizinin sonuçlarını göstermektedir. $D_{ÇB-KB}$ skorları hem negatif şizotipal özelliklerle, hem de total şizotipi skorları ile anlamlı ölçüde ilişkili bulundu (Şekil 13,14). D_{HA-KB} skorları ise negatif şizotipal özelliklerle korele bulundu (Şekil 15).

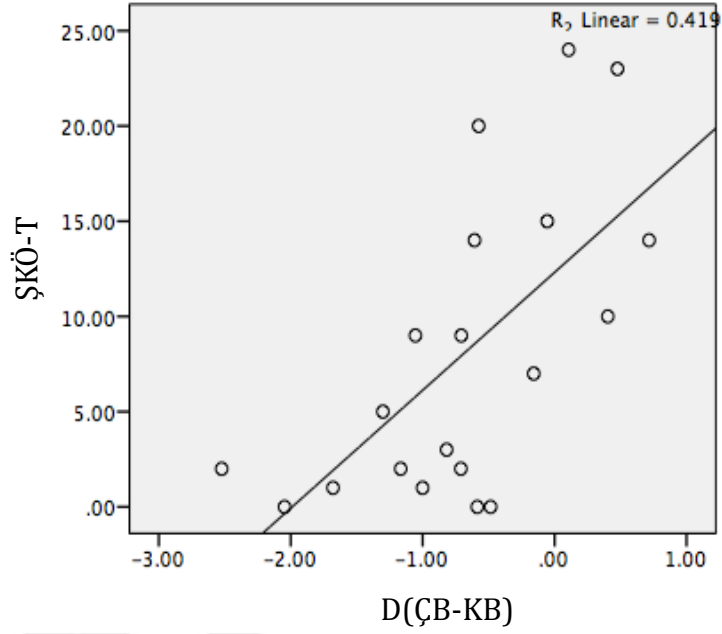
Tablo 8. Sağlıklı kontrollerde şizotipal özelliklerle diskriminatif skorlar arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi

		D(WM-JOVI)	D(VD-JOVI)
ŞKÖ-BA	Pearson değeri	.482	.492
	<i>p</i> değeri	.031	.028
ŞKÖ-D	Pearson değeri	.312	.109
	<i>p</i> değeri	.181	.647
ŞKÖ-P	Pearson değeri	.487	.393
	<i>p</i> değeri	.030	.087
ŞKÖ-N(KA)	Pearson değeri	.636**	.597**
	<i>p</i> değeri	.003**	.005**
ŞKÖ-Toplam	Pearson değeri	.647**	.550
	<i>p</i> değeri	.002**	.012

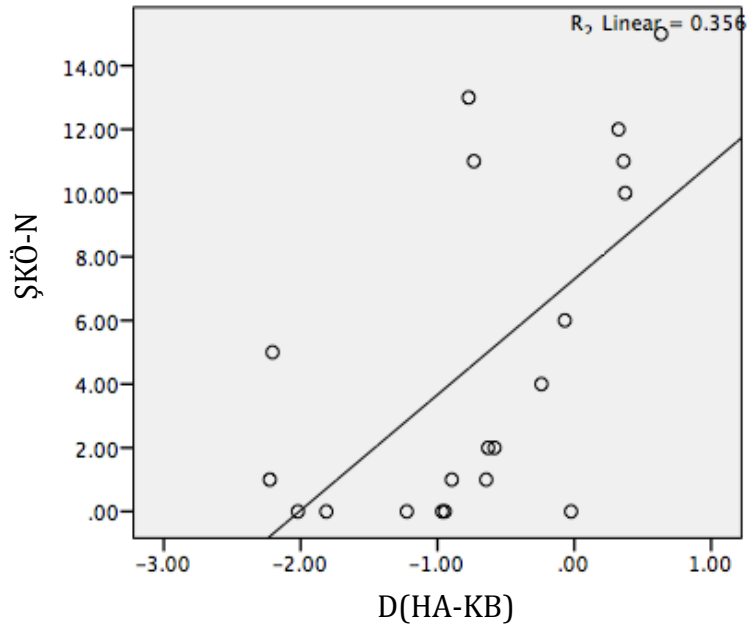
ŞKÖ: Şizotipal Kişilik Ölçeği, ŞKÖ-BA: Bilişsel Algısal, ŞKÖ-D: Dezorganizasyon, ŞKÖ-P: Pozitif, ŞKÖ-N(KA): Negatif (Kişiler arası) alt ölçek skorları



Şekil 13. Çalışma belleği-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde görülen negatif şizotipal özelliklerle ilişkisi



Şekil 14. Çalışma belleği-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde Şizotipal Kişilik Ölçeği toplam skorları ile ilişkisi



Şekil 15. Hız ayırımı-kenar birleştirme testlerinden elde edilen diskriminatif skorların sağlıklı bireylerde negatif şizotipal özelliklerle ilişkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı psikotik bozukluk hastalarındaki görsel algı değişikliklerini bir test bataryası kullanarak araştırmak, farklı görevlerdeki performanslarının biraraya getirilmesinin hasta ve kontrol gruplarını sınıflandırmadaki güçlerini belirlemek, ve bu ayırıcı skorların klinik özelliklerle ilişkilerini incelemektir.

Çalışmada, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları ve sağlıklı bireylerin hız ayırımı, çalışma belleği, kenar birleştirme, geri baskılama ve boyut illüzyonu görevlerindeki performansları değerlendirilmiştir. Literatürdeki sonuçlara paralel olarak; hız ayırımı, kenar birleştirme ve görsel uzamsal çalışma belleği görevlerinde psikotik bozukluk hastaları sağlıklı bireylere göre daha düşük performans göstermiştir (Chen ve ark., 1999a; Leiderman ve ark., 2006; Silverstein ve ark., 2012). Çalışmada kullanılan diğer iki testte hastaların performansının kontrol grubundan farklı olmaması, hız ayırımı, kenar birleştirme ve görsel-uzamsal çalışma belleği için bulunan bu farkın dikkat ya da motivasyon gibi diğer üst bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı olmadığını işaret etmektedir.

Bağlamla ilişkili boyut illüzyonlarında başka uyaranlar kullanılarak yapılan bazı araştırmalar şizofreni hastalarında bağlam değerlendirmesinin boyut algısı üzerindeki etkisinin azaldığını göstermiştir (Silverstein et al., 2013). Ancak bizim çalışmamızda, psikotik bozukluk hastaları sağlıklı bireylere benzer performans gösterdi. Çalışmanın deneysel tasarımı, daha önceden kullanılmamış, perspektif bağlamının boyut algısını etkilediği bir görev kullanılmıştır. Bu uyarı seçmemizin nedeni, önceki çalışmalarda kullanılan geometrik şekillerden farklı olarak, bağlamın etkisini daha natüralistik bir uyaran kullanarak değerlendirmek istememizdir. Literatürdeki araştırmalardan farklı olan bu sonucun, kullanılan uyaran ve değerlendirilen bağlamın farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Şizofreni hastalarında boyut algısının perspektif bağlamından nasıl etkilendiği ile ilgili bir araştırma literatürde henüz bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda literatüre bir katkı sağlayacaktır.

Geri baskılamanın şizofreni hastalarında bozuk olduğu, şizofreni hastalarının peşpeşe gelen iki uyarıyı birbirinden ayırt edebilmek için iki uyaran arasında daha

uzun sürelerle ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (Green ve ark., 2011). Ancak bizim çalışmamızda psikotik hastalar ve sağlıklı bireylerin geri baskılama performansları arasında bir fark saptanmadı. Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Birincisi, kullandığımız geri baskılama görevi daha önceden denenmemiş bir uyaran içermektedir. Bu görevi kenar birleştirme görevinin uyarılarını kullanarak hazırladık. Deney tasarımında ilk uyarının gösterilme süresinin uzun tutulması, ya da ikinci uyarının uzun gösterilmesi de bu sonuca neden olmuş olabilir. Bir diğer olası neden, kenar birleştirme görevinin baskılama görevi öncesinde katılımcıya verilmesi nedeniyle katılımcıların uyarana alışmış olması olabilir. Öğrenme etkisi, dikkat mekanizmalarını uyaran üzerine yoğunlaştırmış olup, ilk uyarandaki paternin maske uyaran gösterilmeden önce algılanmasını sağlamış, bu nedenle maskeleyme etkisi azalmış olabilir. Bu görevin hasta ve sağlıklı bireylerde farklı deney tasarımları kullanılarak daha ayrıntılı olarak araştırılması bu soruların cevabının bulunmasını sağlayacaktır.

Görsel uzamsal çalışma belleği ve hız ayırımı görevleri performanslarının birbirleriyle korele olduğunu gösteren bir araştırma henüz literatürde bulunmamaktadır. Ancak bu durum her iki görevde kullanılan nöral yolların benzerliği nedeniyle anlaşılabilir. Hareket eden objelerin hızlarının değerlendirilmesi orta temporal bölge (MT) tarafından yapılmaktadır. Görsel uyarandan gelen nöral sinyaller oksipital loba ulaştıktan sonra uyarının özellikleri iki ayrı yolda değerlendirilir. “Ne” sorusunun cevabını ventral yolak değerlendirirken, “nerede” sorusunun cevabını dorsal yolak değerlendirmektedir. Hareket algısının ve hızın değerlendirilmesini sağlayan Middle Temporal (MT) bölge de dorsal yolakta yer almaktadır. Katılımcılardan objelerin yerlerini hatırlaması istenen görsel uzamsal çalışma belleği görevi ile hız ayırımı görevinin her ikisine ait bilgiler de dorsal yolakta işlenmektedir. Bu nedenle bu iki görevin yüksek düzeyde korelasyon göstermesi işlevsel nöroanatomi bilgileriyle paralellik göstermektedir.

Diskriminant analiz, psikotik bozukluk hastaları ile sağlıklı bireyleri ayırma gücü olan iki model sundu. Çalışma belleği ve kenar birleştirme görevlerinin performans göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi sonucu katılımcıların %72’si kendi gruplarında sınıflandırılabilir. Hız ayırımı ve kenar birleştirme görevlerinin birlikte değerlendirilmesiyle de katılımcıların %70’i kendi gruplarında sınıflandırıldı.

Çalışma belleği ile kenar birleştirme görevlerinin birlikte kullanılması, grupları sınıflandırmada tek başına duyarlılığı yüksek olan çalışma belleği görevinin duyarlılığını değiştirmedeği gibi özgülüğün yükselmesini sağlamıştır.

Bu araştırmanın uzun dönemli hedefi, psikotik bozukluk geliştirmiş bireylere benzer nörokognitif profilleri olan risk altındaki sağlıklı bireylerin ayırt edilmesini sağlayacak yöntemler geliştirmede görsel algı değişikliklerinin rolünü araştırmaktır. Daha iyi risk değerlendirme araçlarının geliştirilebilmesi için psikotik bozukluğu olan bireylerle benzer nörogelişimsel süreçlerden geçmiş kişilerin biyolojik yöntemler kullanılarak ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda, elde etmek istediğimiz diskriminatif modelin psikotik bireylerde görülen görsel algı değişikliklerini en iyi ayırt edecek şekilde oluşturulmasını hedeflemekteyiz. Bunu sağlamak için psikotik bozukluğu olan bireylerden farklı nörokognitif profilleri olan, daha homojen bir sağlıklı kontrol grubuna ihtiyaç bulunmaktadır.

Şizotipal özellikler sağlıklı bireylerde yaygın olarak görülmekte olup; garip davranış ve konuşma, büyüsel düşünme, doğaüstü algısal deneyimler ve sosyal anhedoni gibi kişilik özelliklerini ifade etmektedirler (Rawlings ve ark., 2008). Meehl ve ark., şizotipi yaygınlığını genel toplumda %10 olarak bildirmiş olsa da, sonrasında yapılan pek çok çalışma çok daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bu özelliklerin, psikoza genetik yatkınlığın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Nelson ve ark., 2013). Yapılan son araştırmalar, şizotipi ile şizofreni arasındaki ilişkinin tamamen boyutsal olduğunu düşündürmektedir. Şizotipinin santral sinir sistemi varyasyonlarından kaynaklandığını, bu varyasyonların uç örneklerinin psikotik bozukluk yatkınlığına neden olduğu düşünülmektedir. Bu boyutsal yaklaşım, şizotipiye genel toplum içerisinde devamlılığı olan bir özellik olarak tanımlamaktadır.

Daha iyi ayırt edici bir model için ihtiyaç duyduğumuz, psikotik bireylerden farklı nörokognitif profile sahip, homojen bir sağlıklı kontrol grubu oluşturma ihtiyacı nedeniyle ikinci bir analiz planladık. Bu analizde Şizotipal Kişilik Ölçeği skoru 75. persentilin üstünde olan bireyleri dışarıda bıraktık. Bu durumda her iki model de grupları daha yüksek duyarlılık ve özgülük ile grupladı. Hız ayrımı ve

kenar birleştirme görevlerinin birlikte kullanılmaları, katılımcıların %80'inden fazlalarını kendi gruplarında sınıflayabildi. Bu analizde de testlerin tek başlarına değil, birlikte kullanılmalarının sadece duyarlılığı değil, aynı zamanda özgüllüğü arttırıldığı gösterildi. Bu sonuçlar, görsel algı değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesinin, psikotik bozukluk hastalarını sağlıklı bireylerden yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllükle ayırabildiğini göstermektedir.

Bununla birlikte, çalışmada görsel algı bozukluklarının birlikte değerlendirilmesi sonucu elde edilen modellerin hem hastalığın klinik şiddeti ile hem de sağlıklı bireylerde şizotipal özelliklerle yüksek düzeyde korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, görsel algı değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesinin hem durum (state) hem de yatkınlık (trait) işaret eden özellikleri olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, görsel algı bozukluklarının birlikte incelenmesinin, hastalığın nörolojik spektrumunu değerlendirebilecek kolay uygulanabilir ölçüm araçları olarak kullanılabilceğini işaret etmektedir.

Çalışmanın bir kısıtlılığı, çalışmaya katılan hastaların kliniklerinin stabil olması, ve işlevselliklerinin yüksek olması sayılabilir. Hastaların tamamı tedavilerine poliklinik takipleriyle devam etmekteydi ve son bir aydır ilaç değişikliği yapılmamış olan hastalardı. Çalışmaya katılmayı panlayabilmiş, randevu saatlerini takip ederek hastaneye tek başlarına gelebilmiş ve yönergeleri izleyebilmişlerdir. Hastaların ortalama PANSS skoru 58.5 ± 14.2 'dir. Bu skorlar, hafif-orta şiddette hastalığı göstermektedir (Leucht ve ark., 2005). Görece işlevsellikleri yüksek hastaların çalışmaya katılması, hastaların işbirliğini artırmış, ve yönergeleri izleyebilmelerini sağlamıştır. Bu durum, hasta grubunda gözlenen düşük performansın yönergeleri anlamakla ilgili bir sorundan kaynaklanmamasını sağlamıştır. Ancak hastalık şiddeti daha geniş yelpazede olan bir hasta grubuyla yapılacak bir çalışma, test performanslarının hastalık şiddetiyle ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bu alışma, görsel algı değişikliklerinin birlikte incelenmesinin psikotik bozukluğu olan bireylerle sağlıklı bireyleri yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebildiğini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Ancak bu bulguların daha geniş örneklemleri araştırmalarla geçerliliğinin test edilmesi gerekmektedir. Bu araştırmada beş farklı görsel algı alanını inceleyen görevler kullanılmıştır, ancak şizofrenide

değiştirildiği gösterilmiş başka görsel algı bozuklukları da bulunmaktadır. Bu çalışmada test edilen alanları farklı uyaranlarla araştırılan görevler ve görsel algının farklı alanlarındaki bozulmaları inceleyen görevler kullanılarak yeni bataryaların oluşturulması daha iyi modeller geliştirilmesinin önünü açabilir. Bu bataryaların farklı psikiyatrik hasta gruplarına uygulanması, bulduğumuz sonuçların psikotik hastalıklara ne kadar özgül olduğunun aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Bir sonraki hedefimiz daha büyük bir örneklem kullanarak bu sonuçların geçerliliğini değerlendirmek olacaktır. Bu doğrultuda uzun dönemdeki amacımız ise görsel algının farklı alanlarını birlikte değerlendiren test bataryalarının risk değerlendirmede, erken tanıda ve prognozun öngörülmesinde klinik tanı araçlarına yardımcı biyolojik yöntemler olarak kullanılmasının mümkün olup olmayacağını araştırmaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., ... Laruelle, M. (2002). Prefrontal Dopamine D1 Receptors and Working Memory in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 22(9), 3708-3719.
- Anderson, E. J., Tibber, M. S., Schwarzkopf, D. S., Shergill, S. S., Fernandez-Egea, E., Rees, G., & Dakin, S. C. (2016). Visual population receptive fields in people with schizophrenia have reduced inhibitory surrounds. *The Journal of Neuroscience*, 3620–3615. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3620-15.2016>
- Ascaso, F. J., Cabezón, L., Ángel Quintanilla, M., Gutiérrez Galve, L., López-Antón, R., Cristóbal, J. A., ... Universitario, C. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur. J. Psychiat*, 24(4), 227–235.
- Bedwell, J. S., & Orem, D. M. (2008). The effect of red light on backward masking in individuals with psychometrically defined schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(6), 491–504. <https://doi.org/10.1080/13546800802605755>
- Bidwell, L. C., Holzman, P. S., & Chen, Y. (2006). Aging and visual motion discrimination in normal adults and schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 145(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.05.019>
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Vertex (Buenos Aires, Argentina). <https://doi.org/10.1037/h0053126>
- Boyacı H. PsychWithJava- Psychophyscs Programming with Java. <http://hboyaci.bilkent.edu.tr/PsychWithJava/index.html> .
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., ... McGorry, P. D. (2006). Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 538–555. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj077>
- Bunney, W. E., Hetrick, W. P., Bunney, B. Q., Patterson, J. V., Jin, Y., Potkin, S. Q.,

- & Sandman, C. A. (1999). Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophrenia Bulletin*, 25(3), 577–592.
- Butler, P. D., DeSanti, L. A., Maddox, J., Harkavy-Friedman, J. M., Amador, X. F., Goetz, R. R., ... Gorman, J. M. (2003). Visual backward-masking deficits in schizophrenia: relationship to visual pathway function and symptomatology. *Schizophrenia Research*, 59(2), 199–209. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00341-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00341-3)
- Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual Perception and Its Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023>
- Cadenhead, K. S., Serper, Y., & Braff, D. L. (1998). Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficits of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 43(2), 132–138. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00316-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00316-8)
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: More Than Up or Down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209–2215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2209>
- Cannon, T. D. (2016). Brain biomarkers of vulnerability and progression to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 127–132. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv173>
- Cannon, T. D., Van Erp, T. G. M., & Glahn, D. C. (2002). Elucidating continuities and discontinuities between schizotypy and schizophrenia in the nervous system. *Schizophrenia Research*, 54, 151–156.
- Cappe, C., Herzog, M. H., Herzig, D. A., Brand, A., & Mohr, C. (2012). Cognitive disorganisation in schizotypy is associated with deterioration in visual backward masking. *Psychiatry Research*, 200(2–3), 652–659. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.07.001>
- Carter, J. W., Schulsinger, F., Parnas, J., Cannon, T., & Mednick, S. A. (2003). A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 28, 649–682.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006971>

- Cavanaugh, J. R., Bair, W., & Movshon, J. A. (2002). Nature and Interaction of Signals From the Receptive Field Center and Surround in Macaque V1 Neurons. *Journal of Neurophysiology*, *88*(5), 2530-2546.
- Chen, Y. (2011). Abnormal visual motion processing in schizophrenia: A review of research progress. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(4), 709–715.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr020>
- Chen, Y., Levy, D. L., Nakayama, K., Matthyse, S., Palafox, G., & Holzman, P. S. (1999a). Dependence of impaired eye tracking on deficient velocity discrimination in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*(2), 155–161. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.155>
- Chen, Y., Nakayama, K., Levy, D. L., Matthyse, S., & Holzman, P. S. (1999b). Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(8), 4724–4729. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4724>
- Clementz, B. A., McDowell, J. E., & Dobkins, K. R. (2007). Compromised speed discrimination among schizophrenia patients when viewing smooth pursuit targets. *Schizophrenia Research*, *95*(1–3), 61–64.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.043>
- Coleman, M. J., Cook, S., Matthyse, S., Barnard, J., Lo, Y., Levy, D. L., ... Holzman, P. S. (2002). Spatial and object working memory impairments in schizophrenia patients: A Bayesian item-response theory analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(3), 425–435. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.3.425>
- Corvin, A., & Sullivan, P. F. (2016). What next in schizophrenia genetics for the psychiatric genomics consortium? *Schizophrenia Bulletin*, *42*(3), 538–541.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw014>
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., Mcewen, S., ... Berk, M. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two

hit hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 65, 185–194.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017>

Davis, J., Moylan, S., Harvey, B. H., Maes, M., & Berk, M. (2014).

Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(6), 512–29. <https://doi.org/10.1177/0004867414533012>

Dorph-Petersen, K.-A., Pierri, J. N., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2007).

Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. *The Journal of Comparative Neurology*, 501(2), 290–301.
<https://doi.org/10.1002/cne.21243>

Eaton, W. W., Kramer, M., Anthony, J. C., Dryman, A., Shapiro, S., & Locke, B. Z.

(1989). The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 163–178. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2784251>

Ettinger, U., Meyhöfer, I., Steffens, M., Wagner, M., & Koutsouleris, N. (2014).

Genetics, cognition, and neurobiology of schizotypal personality: A review of the overlap with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 5(FEB), 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00018>

Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S.,

Gormley, P., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506(7487), 179–184.
<https://doi.org/10.1038/nature12929>

Glahn, D. C., Almasy, L., Blangero, J., Burk, G. M., Estrada, J., Peralta, J. M., ...

Escamilla, M. A. (2007). Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(2), 242–249. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30446>

Goff, D. C. (2013). Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and

negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), 99–107.

<https://doi.org/10.1002/wps.20026>

- Granö, N., Salmijärvi, L., Karjalainen, M., Kallionpää, S., Roine, M., & Taylor, P. (2015). Early signs of worry: Psychosis risk symptom visual distortions are independently associated with suicidal ideation. *Psychiatry Research*, *225*(3), 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.031>
- Green, M.F., Walker, E. (1986). Symptom correlates of vulnerability to backward masking in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *143*(2), 181–186. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.2.181>
- Green, M.F., Wynn, J.K., Breitmeyer, B., Mathis, K.I., Nuechterlein, K. H. (2011). Visual masking by object substitution in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *257*(41), 1486–1496.
- Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *69*(12), 1216–1224. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.652>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Breitmeyer, B., & Mintz, J. (1999). Backward masking in unmedicated schizophrenic patients in psychotic remission. *The American Journal of Psychiatry* Sep, *156*(9).
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Breitmeyer, B., & Mintz, J. (2006). Forward and backward visual masking in unaffected siblings of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, *59*(5), 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.035>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Mintz, J. (1994). Backward Masking in Schizophrenia and Mania. *Archives of General Psychiatry*, *51*(12), 939. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950120011003>
- Hafner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdorf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., ... Wolwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *254*(2), 117–128. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0508-z>

- Hales, R. E., Yudofsky, S. C. & Roberts, L. W. (2016). *The American psychiatric publishing textbook of psychiatry*. American Psychiatric Pub.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250–258. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011>
- Hashimoto, T., Volk, D. W., Eggan, S. M., Mirnics, K., Pierri, J. N., Sun, Z., ... Lewis, D. A. (2003). Gene Expression Deficits in a Subclass of GABA Neurons in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 23(15), 6315-6326.
- Herzog, M. H., Roinishvili, M., Chkonia, E., & Brand, A. (2013). Schizophrenia and visual backward masking: a general deficit of target enhancement. *Frontiers in Psychology*, 4, 254, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00254>
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, 383, 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Huber, G., & Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina*, 80(12), 646–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2697899>
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Journal, N. E. (1999). Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340, 603–608. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902253400803>
- Jung, C. (1958). *The Psychogenesis of Mental Disease*. London&New York: Rautledge Taylor&Francis Group.
- Kent, B. W., Weinstein, Z. A., Passarelli, V., Chen, Y., & Siever, L. J. (2011). Deficient visual sensitivity in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 127(1), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.013>
- Kéri, S., Kelemen, O., Benedek, G., & Janka, Z. (2004). Vernier Threshold in

- Patients With Schizophrenia and in Their Unaffected Siblings.
Neuropsychology, 18(3), 537–542. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.537>
- Keshavan, M. S., Clementz, B. A., Pearlson, G. D., Sweeney, J. A., & Tamminga, C. A. (2013). Reimagining psychoses : An agnostic approach to diagnosis.
Schizophrenia Research, 146, 10–16.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.022>
- Kirov, G., Pocklington, A., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., ... Owen, M. (2011). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia.
Molecular Psychiatry, 17(154), 142–153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultz-Lutter, F. (2001). Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Archives of General Psychiatry*, 58, 158–164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Kraepelin, E. (1903). *Lehrbuch der Psychiatrie*. (Barth, Ed.). Leipzig, Germany: Springer.
- Leiderman, E. A., & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments.
Schizophrenia Research, 68(2–3), 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00215-9)
- Leucht, S., Kane, J., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 79(2–3), 231–238.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
- Mcallister, A. K. (2014). Major Histocompatibility Complex I in Brain Development and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 75, 262–268.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.003>
- McGrath, J. (1999). Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 40(3), 173–177. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638855>
- Mcgrath, J. J., Eaves, L. J., Feingold, A., Murray, R., Burne, T., Mackay-Sim, A., & Eyles, D. W. (2003). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia : a review of

recent developments. *Annals of Medicine*, 35, 86–93.

<https://doi.org/10.1080/07853890310010005>

- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2, 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>
- Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia Revisited. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 935–944.
- Meehl, P. E. (1990). Toward an Integrated Theory of Schizotaxia, Schizotypy, and Schizophrenia. *Journal of Personality Disorders*, 4(1), 1–99. <https://doi.org/10.1521/pedi.1990.4.1.1>
- Meier, M. H., Gillespie, N. A., Hansell, N. K., Hewitt, A. W., Hickie, I. B., Lu, Y., ... Mackey, D. A. (2015). Retinal microvessels reflect familial vulnerability to psychotic symptoms: A comparison of twins discordant for psychotic symptoms and controls. *Schizophrenia Research*, 164(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.045>
- Meier, M. H., Shalev, I., Moffitt, T. E., Kapur, S., Keefe, R. S. E., Wong, T. Y., ... Poulton, R. (2013). Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. *American Journal of Psychiatry*, 170(12), 1451–1459. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020234>
- Mitelman, S., Brickman, A., Shihabuddin, L., Newmark, R., Hazlett, A. E., Haznedar, M. M., & Buchsbaum, M. S. (2007). A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *NeuroImage*, 37(2), 449–462.
- Modinos, G., Iyegbe, C., Prata, D., Rivera, M., Kempton, M. J., Valmaggia, L. R., ... Mcguire, P. (2013). Molecular genetic gene–environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 150, 356–365. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.010>
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., ... Melbye, M. (1999). Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340(8),

603–608. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902253400803>

- Nelson, M. T., Seal, M. L., Pantelis, C., & Phillips, L. J. (2013). Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 317–327.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.004>
- Perry, W., Braff, D. L. (1994). Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *151*(3), 363–367.
<https://doi.org/10.1176/ajp.151.3.363>
- Phillipson, O. T., & Harris, J. P. (1985). Perceptual changes in schizophrenia: A questionnaire survey. *Psychological Medicine*, *15* (4), 859–866.
- Rajkowska, G., Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Neuronal and Glial Somal Size in the Prefrontal Cortex. *Archives of General Psychiatry*, *55*(3), 215. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.3.215>
- Rawlings, D., Williams, B., Haslam, N., & Claridge, G. (2008). Taxometric analysis supports a dimensional latent structure for schizotypy. *Personality and Individual Differences*, *44*(8), 1640–1651.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.06.005>
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., & Klosterkötter, J. (2003). Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *36*(S 3), 162-167.
- Saccuzzo, D. P., & Braff, D. L. (1981). Early Information Processing Deficit in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *38*(2), 175.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780270061008>
- Sadock, B., Sadock, V., & Ruiz, P. (2015). Ruiz. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (USA)*.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world ☆. *Schizophrenia Research*, *150*, 42–50.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schultz, C. C., Wagner, G., Koch, K., Gaser, C., Roebel, M., Schachtzabel, C., ... Schlösser, R. G. M. (2013). The visual cortex in schizophrenia: Alterations of gyrification rather than cortical thickness - A combined cortical shape analysis. *Brain Structure and Function*, 218(1), 51–58. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0374-1>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., ... McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Shalev, I., Moffitt, T. E., Wong, T. Y., Meier, M. H., Houts, R. M., Ding, J., ... Poulton, R. (2013). Retinal vessel caliber and lifelong neuropsychological functioning: retinal imaging as an investigative tool for cognitive epidemiology. *Psychological Science*, 24(7), 1198–1207. <https://doi.org/10.1177/0956797612470959>
- Silverstein, S. M. (2016). *Visual Perception Disturbances in Schizophrenia: A Unified Model. The Neuropsychopathology of Schizophrenia*. Switzerland: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40473-016-0082-5>
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011). Vision science and schizophrenia research: Toward a re-view of the disorder editors' introduction to special section. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 681–689. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053>
- Silverstein, S. M., Keane, B. P., Barch, D. M., Carter, C. S., Gold, J. M., Kovács, I., ... Strauss, M. E. (2011). Optimization and validation of a visual integration test for schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin*, 38(1), 125–134. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr141>
- Silverstein, S. M., Keane, B. P., Wang, Y., Mikkilineni, D., Paterno, D., Papatomas, T. V., & Feigenson, K. (2013). Effects of short-term inpatient treatment on sensitivity to a size contrast illusion in first-episode psychosis and multiple-

- episode schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4(JUL), 1–11.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00466>
- Silverstein, S. M., & Rosen, R. (2015). Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.03.004>
- Smoller, J. W., Kendler, K., Craddock, N., Writing, J. W., Smoller, N., Craddock, K., ... Sklar, P. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium *. *Lancet*, 3811016(987512), 1371–1379.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1)
- Solanki, R., Swami, M., Singh, P., & Gupta, S. (2012). Identification of Vulnerability among First-degree Relatives of Patients with Schizophrenia. *East Asian Arch Psychiatry*, 22, 118–125.
- Tadin, D., Kim, J., Doop, M. L., Gibson, C., Lappin, J. S., Blake, R., & Park, S. (2006). Weakened Center-Surround Interactions in Visual Motion Processing in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 26(44), 11403-11412.
- Tamma, C. A., Pearlson, G. D., Stan, A. D., Gibbons, R. D., Padmanabhan, J., Keshavan, M., & Clementz, B. A. (2016). Strategies for Advancing Disease Definition Using Biomarkers and Genetics: The Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2, 20–27.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.07.005>
- Tansey, K. E., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2015). Schizophrenia genetics: Building the foundations of the future. *Schizophrenia Bulletin*, 41(1), 15–19.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu162>
- Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., ... Wahlberg, K.-E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 184(3), 216-222.
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., ... K, O. (2007). Substantial Genetic Overlap Between Neurocognition and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1348-1355.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1348>

Uhlhaas, P. J., Phillips, W. A., Mitchell, G., & Silverstein, S. M. (2006). Perceptual grouping in disorganized schizophrenia. *Psychiatry Research, 145*, 105–117.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.016>

Uhlhaas, P. J., Silverstein, S. M., Phillips, W. A., & Lovell, P. G. (2004). Evidence for impaired visual context processing in schizotypy with thought disorder.

Schizophrenia Research, 68, 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0920-](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00184-1)

[9964\(03\)00184-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00184-1)

van Haren, N. E., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2012). The course of brain abnormalities in schizophrenia: can we slow the progression? *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 26*, 8–14.

<https://doi.org/10.1177/0269881111408964>

van Os, J., Reininghaus, U., & Meyer-Lindenberg, A. (2017). The Search for Environmental Mechanisms Underlying the Expression of Psychosis: Introduction.

Schizophrenia Bulletin, 43, 283–286.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw178>

Ventura, J., Thames, A. D., Wood, R. C., Guzik, L. H., & Helleman, G. S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits.

Schizophrenia Research, 121, 1–14.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.033>

Vollmer-Larsen, A., Handest, P., & Parnas, J. (2007). Reliability of measuring anomalous experience: the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms.

Psychopathology, 40, 345–348. <https://doi.org/10.1159/000106311>

Waters, F., Collerton, D., Ffytche, D. H., Jardri, R., Pins, D., Dudley, R., Blom JD, Mosimann UP, Eperjesi F, Ford S, & Laroi, F. (2014). Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease.

Schizophrenia Bulletin, 40 (Suppl 4), 233–245. doi:

[10.1093/sch-bul/sbu036](https://doi.org/10.1093/sch-bul/sbu036)

Wechsler, David. *Wechsler Test of Adult Reading: WTAR*. Psychological

Corporation, 2001.

- Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J., & Giel, R. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin*, *24*, 75–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502547>
- Wood, S., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L., Stuart, G., Buchanan, J., ... McGorry, P. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine*, *33*(7), 1239–1247. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008067>
- Yang, E., Tadin, D., Glasser, D. M., Hong, S. W., Blake, R., & Park, S. (2013). Visual context processing in schizophrenia. *Clinical Psychological Science*, *1*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1177/2167702612464618>
- Yilmaz, U., Küçük, E., Ülgen, A., Özköse, A., Demircan, S., Ulusoy, D. M., & Zararsiz, G. (2016). Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *European Journal of Ophthalmology*, *26*(4), 375–378. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000723>
- Yoon, J. H., Maddock, R. J., Rokem, A., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2010). GABA Concentration Is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *The Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3777–3781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6158-09.2010>
- Yoon, J. H., Rokem, A. S., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2009). Diminished Orientation-Specific Surround Suppression of Visual Processing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(6), 1078–1084. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp064>
- Yoon, J. H., Sheremata, S. L., Rokem, A., Silver, M. A., Jahshan, C., & Los, V. A. G. (2013). Windows to the soul : vision science as a tool for studying biological mechanisms of information processing deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, *4*(681), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00681>
- Zai, G., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., & Kennedy, J. L. (2016). A review of

molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 72, 50–67.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.024>

Ziermans, T. B. (2013). Working memory capacity and psychotic-like experiences in a general population sample of adolescents and young adults. *Frontiers in*

Psychiatry, 4, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00161>



7.EKLER

7.1. Etik kurul onay yazısı

McLean Hastanesi'nin bağılı olduğu Partners Human Research Committee tarafından 18.08.2015 tarihinde etik kurul onay yazısı alınmıştır.



Initial Review: Notification of IRB Approval/Activation Protocol #: 2015P001489/MGH

Date: August 18, 2015

To: Dost Ongur, MD, Ph.D
McLean
Psychotic Disorders Department

From: Partners Human Research Committee
116 Huntington Avenue, Suite 1002
Boston, MA 02116

Title of Protocol: Integrated assessment of visual perception abnormalities in schizophrenia
and bipolar disorder and their relationship with clinical characteristics
Version Date: 8/11/2015
Sponsor/Funding Support: None

Study Population: Adults
Consent/Authorization: Required
Documentation of Consent: Written
Informed Consent From: Adult Subject
Informed Consent By: Other Study Staff
IRB Review Type: Expedited
Expedited Category/ies: (1), (4)
IRB Approval Date: 8/17/2015
Approval Activation Date: 8/18/2015
IRB Expiration Date: 8/17/2016

This project has been reviewed by MGH IRB . During the review of this project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for obtaining and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

Please note that if an IRB member had a conflict of interest with regard to the review of this project, consistent with IRB policies and procedures, the member was required to leave the room during the discussion and vote on this project except to provide information requested by the IRB.

NOTES: *Interaction/Intervention study. The following documents are noted and approved with initial submission:*

- 1) *Detailed Protocol, Version Date: 06/09/2015*
- 2) *Protocol Summary, Version Date: 08/11/2015*
- 3) *Informed Consent, Version Date: 08/11/2015*
- 4) *Telephone Script (1)*

QUESTIONNAIRES/INSTRUMENTS/STUDY TOOLS:

- 1) *Young Mania Rating Scale*
- 2) *Positive and Negative Syndrome Scale*
- 3) *Stait Trait Anxiety Inventory*
- 4) *Schizotypal Personality Questionnaire*
- 5) *Beck Depression Inventory*
- 6) *Edinburg Handedness Inventory*
- 7) *Informed Consent Survey Instrument/Questionnaire*

As Principal Investigator, you are responsible for ensuring that this project is conducted in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations, institutional policies, and requirements of the IRB, which include, but are not limited to, the following:

1. Submission of any and all proposed changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, status of the study, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB as an unanticipated problem.
2. Submission of continuing review submissions for re-approval of the project prior to expiration of IRB approval and a final continuing review submission when the project has been completed.
3. Submission of any and all unanticipated problems, including adverse event(s) in accordance with the IRB's policy on reporting unanticipated problems including adverse events.
4. Obtaining informed consent from subjects or their legally authorized representative prior to initiation of research procedures when and as required by the IRB and, when applicable, documenting informed consent using the current IRB approved consent form(s) with the IRB-approval stamp in the document footer.
5. Informing all investigators and study staff listed on the project of changes and unanticipated problems, including adverse events, involving risks to subjects or others.
6. When investigator financial disclosure forms are required, updating your financial interests in Insight and for informing all site responsible investigators, co-investigators and any other members of the study staff identified by you as being responsible for the design, conduct, or reporting of this research study of their obligation to update their financial interest disclosures in Insight if (a) they have acquired new financial interests related to the study and/or (b) any of their previously reported financial interests related to the study have changed.

The IRB has the authority to terminate projects that are not in compliance with these requirements.

Questions related to this project may be directed to Thelma L Bennett, TBENNETT1@PARTNERS.ORG, 617-424-4116.

7.2. Aydınlatılmış Onam Formu

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

Protocol Title: "Integrated assessment of visual perception abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder, and their relationship with clinical characteristics"

Principal Investigator: Dost Ongur, MD, PhD

Site Principal Investigator:

Description of Subject Population: Patients with schizophrenia and bipolar disorder, and healthy adults

About this consent form

Please read this form carefully. It tells you important information about a research study. A member of our research team will also talk to you about taking part in this research study. People who agree to take part in research studies are called "subjects." This term will be used throughout this consent form.

Partners HealthCare System is made up of Partners hospitals, health care providers, and researchers. In the rest of this consent form, we refer to the Partners system simply as "Partners."

If you have any questions about the research or about this form, please ask us. Taking part in this research study is up to you. If you decide to take part in this research study, you must sign this form to show that you want to take part. We will give you a signed copy of this form to keep.

Why is this research study being done?

We are doing this research to develop a set of visual tasks to study visual processing. We will compare visual processing in patients with schizophrenia, patients with bipolar disorder and healthy volunteers. Another aim of this study is to investigate the relation between visual perceptual changes and structural changes in the brain.

About 100 patients and 50 healthy control subjects will take part in this research study.

We are asking you to participate in this study because you have either:

- Been diagnosed with schizophrenia
- Been diagnosed with bipolar disorder

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

- Been identified as a healthy control subject.

The Division of Psychotic Disorders is paying for this research to be done.

How long will I take part in this research study?

This study is completed in two visits, and is comprised of three main parts: “Clinical Investigations”, “MRI Scan” and “Administration of Visual Tasks.” Clinical investigations and MRI scan will be carried out in the first visit. In the second visit subjects will be asked to perform visual tasks.

The “Clinical Investigations” will consist of the following:

- Hearing about the study (20 minutes)
- Clinical evaluation (60 minutes)
- Urine toxicology screen (10 minutes)
- Urine pregnancy test if necessary (10 minutes)

The “MRI Scan” will consist of the following:

- Diagnostic MRI scan (15 minutes)
- Anatomical MRI scan (15 minutes)

Participants who are found eligible to participate in the study in clinical investigations, will be asked to process to the “Administration of Visual Tasks” part.

The “Administration of Visual Tasks” will consist of the following:

This visual tasks include:

- Velocity discrimination (4-6 minutes)
- Visual context processing (8-9 minutes)
- Visual integration (6-7 minutes)
- Visuospatial working memory (3-5 minutes)

After each task, there will be a 3-4 minute break to get feedback about the previous task and provide instructions for the next task. The complete series will last for 50-60 minutes including the breaks.

What will happen in this research study?

Clinical Investigation

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

A standard clinical evaluation will be administered by trained personnel. We will ask you questions about past and current medical and psychiatric problems to make sure that we understand your and your family members' history correctly. You do not have to answer any questions that make you uncomfortable during this evaluation. The urine toxicology test is used to screen for drugs of abuse. People who have major alcohol or substance abuse problems cannot participate in this study. If you are female and able to have children, you will have a urine pregnancy test. Female subjects must have a negative urine pregnancy test prior to MRI scan. Your visual acuity will be tested.

MRI Scan

The diagnostic MRI scan will be used to see if you have any major brain abnormalities. The MRI scan will be conducted at the McLean Hospital Brain Imaging Center. The magnetic resonance (MR) scanner looks like a large cylinder with a tube running down the center. You will be asked to lie down on your back on a foam-padded table and place your head into a special holder. The table will slide you inside the "hole" of the scanner. Soft foam rubber sponges may be placed on both sides of your head for comfort and to help keep your head from moving. Because the scanner contains a strong magnet, you will be asked to remove all metal objects from your person including, but not limited to: watches, rings, necklaces, bracelets, earrings and other body piercings, belts, loose change, wallet (with credit cards), items or clothing containing magnetic materials (for example, underwire bras, certain types of zippers), and shoes. These items will be secured in a safe place until your scan is completed. You will be able to remain in your street clothes. During the scanning procedure you will hear a number of different sounds. Some of these sounds are loud and are part of the normal operation of the scanner. These noises vary with the type of scan being performed and include: sound like a hammer hitting a piece of wood, repetitive buzzing noises, and long series of loud beeps. Some scans are silent. These sounds, or combinations of them, may be repeated several times. The longest scanning session may be up to 30 minutes. You will be given breaks between scanning sessions if there are more than one scans on the same day. You are free to talk during the preparation time and during breaks, but you should not talk during the actual scanning process. During scans, you should try to remain as still as possible. The technologist will be able to see and hear you at all times and you are free to end the procedure at any time. When your sessions is over the technician will move you out of the scanner and assist you from the table.

Administration of Visual Tasks

In this part, you will be asked to perform four different visual tasks. These tasks evaluate four different kinds of visual processing. You will be asked to observe visual images and answer a question about the physical characteristics of images (such as position, speed, shape etc.) by pressing the relevant button on a keypad.

All images will be presented on a monitor. Your head will be stabilized using a chin and head rest at a distance of 75 cm (about 30 inches) from the screen.

The visual task series include:

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

1. Velocity discrimination

In this task, two gradients with different speeds will be shown. You will be asked to indicate the faster of the two gradients. This task session will last about 4-6 minutes.

2. Visual context processing

In this task we will investigate the perceived size of an image in a complex environment. You will be asked to adjust the size of a disk to match the test object in image size. This task session will comprise 30 trials which last for 5-6 minutes.

3. Visual integration

In this test, either a leftward- or a rightward-pointing closed contour will be presented in a field of objects. You will be asked to indicate the pointing direction of the stimulus. This task will last for 8-9 minutes with the instructions and practice sessions.

4. Working memory

In the working memory task, you will be prompted to identify and remember the location of shapes. This task will last for 3-5 minutes.

After each task, there will be 3-4 minutes break to get feedback about the previous task and provide instructions for the next task. The complete battery will last for 60 minutes including the breaks. You will be free to take longer breaks between tasks or terminate the task and withdraw from the study if you wish to do so.

Storing Samples and Health Information at McLean Hospital for Future Use

We would like to store some of your data and health information for future research related to psychotic disorders. We will label your data and health information with a code instead of your name. The key to the code connects your name to your samples and health information. The study doctor will keep the key to the code in a password protected computer.

Do you agree to let us store your data and health information for future research related to psychotic disorders?

Yes No Initials _____

If later you change your mind and want your samples destroyed, contact the study doctor.

What are the risks and possible discomforts from being in this research study?

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

Privacy

One potential risk is a breach of your confidentiality. This could lead your employer, insurance company, or others to find out that you participated in a research study. Steps we take to prevent this are described below in the Confidentiality section.

Interviews during clinical evaluation

There is a risk that questions/ interviews about your mental health and mood state may upset you psychologically. Subjects are free to take a break from or stop answering these questions at any time.

MRI Scan

Unlike X-rays or CAT scans, magnetic resonance (MR) technology does not use ionizing radiation. Instead, it uses strong magnetic fields and radio waves to collect images and data. There are no known hazards or risks associated with MR techniques.

Significant risks may exist for people with:

- Cardiac pacemakers
- Metal clips on blood vessels (also called stents)
- Artificial heart valves
- Artificial arms, hands, legs, etc.
- Brain stimulator devices
- Implanted drug pumps
- Ear implants
- Eye implants or known metal fragments in eyes
- Exposure to shrapnel or metal filings (wounded in military combat, sheet metal workers, welders, and others)
- Other metallic surgical hardware in vital areas
- Certain tattoos with metallic ink (please tell us if you have a tattoo)
- Certain transdermal (skin) patches such as NicoDerm (nicotine for tobacco dependence)
- Transderm Scop (scopolamine for motion sickness) or Ortho Evra (birth control)
- Metal-containing IUDs

If you are unsure whether you have any of these items in your body, you should know that most would have been implanted as part of a surgical procedure. So, trying to remember any past operations may help you remember. You will be asked whether you have any implanted devices or history of exposure to shrapnel or metal filings, and if so, you will not be able to participate in this study.

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

Significant risks also can arise if certain materials (many types of metal objects) are brought into the scanning area, as they can be pulled into the magnet at great speed. Such items can cause serious injury if they hit you. Therefore, these types of items are not permitted in the scanning area. You will not be allowed to bring anything with you into the scanning room. The MR exams are painless, and except for pulsating sounds, you will not be aware that scanning is taking place.

The diagnostic MRI scan and CAP protocol takes place in a 3T scanner. These scanners are approved by the FDA for routine clinical studies in children or adults. Although there are no known risks from these scans, there could be adverse effects that are delayed or very mild, such that they have not been recognized. Most people experience no ill effects from these scans, but some people do not report claustrophobia (fear of being in enclosed small spaces), dizziness, mild nausea, headaches, a metallic taste in their mouth, double vision, or sensation of flashing lights. These symptoms, if present, disappear shortly after leaving the scanner.

In rare cases, a very slight, uncomfortable tingling of the back is induced in some people undergoing certain types of scans. If you experience this sensation, you are asked to report this immediately so the scan can be stopped. Although these precautions will avoid all known risks associated with MRI, this procedure may involve risks to you that are currently unforeseeable. The sounds that you hear inside the scanner are the normal operating sounds the scanner makes while it takes pictures of your brain. While they may be annoying, their intensity is not harmful to your hearing. However, you will be given a pair of earplugs to wear to muffle the sounds. You also may be asked to wear a set of headphones, which further reduces the noise level and permits the technician to speak to you.

Women of childbearing age:

While there are also known risks for fetuses, the safety of MRI for pregnant women, women of childbearing potential, and nursing mothers has not been established. If you are a woman of childbearing potential, you must be using a metal-free IUD, oral contraceptive, or barrier methods or must be abstinent prior to each MRI scan. In addition, you must have a negative pregnancy test prior to each MRI scan. Nursing mothers may not participate.

Administration of visual tasks

There are no known risks involved in participating visual tasks. Some participants might feel uncomfortable during the task procedure. Subjects are free to leave the task if they feel uncomfortable when they wish to do so. Some participants might feel dizziness, headache or visual discomfort after the task. These effects are expected to last less than an hour.

Financial Risks

If you are injured as a result of participation in this research, McLean Hospital will only provide medical care needed to treat those injuries. This includes only minimal efforts available on the

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

grounds and, for more serious injuries, arranging (but not paying for) transportation to an acute care center for treatment of injuries. McLean Hospital will not pay for additional medical and hospital costs required for the diagnosis and treatment of any adverse effect caused by tests, drugs, device, or study procedures, or laboratory work required by the protocol. McLean Hospital, its affiliates, or physicians connected to this study will not provide any other form of compensation if you are injured.

What are the possible benefits from being in this research study?

There are no direct benefits to participation, other than learning about how current research in cognitive science is conducted in a psychiatry hospital. It is hoped that future patients might benefit if the results of the study help to develop a visual task battery which would be useful in risk evaluation, early diagnosis or predicting treatment response as a tool to assist clinical diagnostic methods.

Can I still get medical care within Partners if I don't take part in this research study, or if I stop taking part?

Yes. Your decision won't change the medical care you get within Partners now or in the future. There will be no penalty, and you won't lose any benefits you receive now or have a right to receive.

Taking part in this research study is up to you. You can decide not to take part. If you decide to take part now, you can change your mind and drop out later. We will tell you if we learn new information that could make you change your mind about taking part in this research study.

What should I do if I want to stop taking part in the study?

If you take part in this research study, and want to drop out, you should tell us. We will make sure that you stop the study safely. We will also talk to you about follow-up care, if needed.

Also, it is possible that we will have to ask you to drop out of the study before you finish it. If this happens, we will tell you why. We will also help arrange other care for you, if needed.

Will I be paid to take part in this research study?

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

You will be compensated by check up to \$50 for completion of the 'Clinical Evaluations' and 'MRI Scan', and \$25 for 'Psychophysical Tasks'. If you do not complete the study, you will be compensated for the procedures that you did complete.

The breakdown of compensation is as follows:

- Clinical evaluation: \$25/visit
- MRI scan: \$25/scan
- Psychophysical tasks: \$25/visit

If the subject travel to McLean Hospital and is somehow unable to complete any part of the study, he/she will be compensated \$25 for his/her time and travel expenses incurred during the trip here.

As an identifier for internal auditing purposes, your social security number is needed because you are receiving payment for participation in this study. McLean Hospital is required to inform the IRS of any payment so you as a subject in research studies in a given calendar year totaling \$600 or more. If that occurs, you will receive a 1099 form at the end of the year. No information identifying why you received payment is communicated to either the Hospitals accounting department or the government. This information is kept strictly confidential.

What will I have to pay for if I take part in this research study?

You will not be responsible for any financial costs for participating in the study. Study funds will pay for certain study-related items and services. We may bill your health insurer for, among other things, routine items and services you would have received even if you did not take part in the research. You will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer for this routine care or other billed care. If you have any questions about costs to you that may result from taking part in the research, please speak with the study doctors and study staff. If necessary, we will arrange for you to speak with someone in Patient Financial Services about these costs.

What happens if I am injured as a result of taking part in this research study?

If you are injured as a direct result of taking part in this research study, we will assist you in obtaining the medical care needed to treat the injury. This means arranging for (but not paying for) transportation to an acute care center for treatment of the injury. McLean Hospital is a psychiatric care facility and does not provide general health care services.

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

The care provider may bill your insurance company or other third parties, if appropriate, for the care you get for the injury. We will try to have these costs paid for, but you may be responsible for some of them. For example, if the care is billed to your insurer, you will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer.

Injuries sometimes happen in research even when no one is at fault. There are no plans to pay you or give you other compensation for an injury, should one occur. However, you are not giving up any of your legal rights by signing this form.

If you think you have been injured or have experienced a medical problem as a result of taking part in this research study, tell the person in charge of this study as soon as possible. The researcher's name and phone number are listed in the next section of this consent form.

If I have questions or concerns about this research study, whom can I call?

You can call us with your questions or concerns. Our telephone numbers are listed below. Ask questions as often as you want.

Dost Ongur, MD, PhD is the person in charge of this research study. You can call him [REDACTED]. You can also call [REDACTED] with questions about this research study.

If you have questions about the scheduling of appointments or study visits, call [REDACTED] at [REDACTED].

If you want to speak with someone **not** directly involved in this research study, please contact the Partners Human Research Committee office. You can call them at [REDACTED].

You can talk to them about:

- Your rights as a research subject
- Your concerns about the research
- A complaint about the research

Also, if you feel pressured to take part in this research study, or to continue with it, they want to know and can help.

If I take part in this research study, how will you protect my privacy?

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

During this research, identifiable information about your health will be collected. In the rest of this section, we refer to this information simply as “health information.” In general, under federal law, health information is private. However, there are exceptions to this rule, and you should know who may be able to see, use, and share your health information for research and why they may need to do so.

In this study, we may collect health information about you from:

- Past, present, and future medical records
- Research procedures, including research office visits, tests, interviews, and questionnaires

Who may see, use, and share your identifiable health information and why they may need to do so:

- Partners research staff involved in this study
- The sponsor(s) of this study, and the people or groups it hires to help perform this research
- Other researchers and medical centers that are part of this study and their ethics boards
- A group that oversees the data (study information) and safety of this research
- Non-research staff within Partners who need this information to do their jobs (such as for treatment, payment (billing), or health care operations)
- The Partners ethics board that oversees the research and the Partners research quality improvement programs.
- People from organizations that provide independent accreditation and oversight of hospitals and research
- People or groups that we hire to do work for us, such as data storage companies, insurers, and lawyers
- Federal and state agencies (such as the Food and Drug Administration, the Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, and other US or foreign government bodies that oversee or review research)
- Public health and safety authorities (for example, if we learn information that could mean harm to you or others, we may need to report this, as required by law)
- Other:

Some people or groups who get your health information might not have to follow the same privacy rules that we follow and might use or share your health information without your permission in ways that are not described in this form. For example, we understand that the sponsor of this study may use your health information to perform additional research on various

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

products or conditions, to obtain regulatory approval of its products, to propose new products, and to oversee and improve its products' performance. We share your health information only when we must, and we ask anyone who receives it from us to take measures to protect your privacy. The sponsor has agreed that it will not contact you without your permission and will not use or share your information for any mailing or marketing list. However, once your information is shared outside Partners, we cannot control all the ways that others use or share it and cannot promise that it will remain private.

Because research is an ongoing process, we cannot give you an exact date when we will either destroy or stop using or sharing your health information.

The results of this research study may be published in a medical book or journal, or used to teach others. However, your name or other identifying information **will not** be used for these purposes without your specific permission.

Your Privacy Rights

You have the right **not** to sign this form that allows us to use and share your health information for research; however, if you don't sign it, you can't take part in this research study.

You have the right to withdraw your permission for us to use or share your health information for this research study. If you want to withdraw your permission, you must notify the person in charge of this research study in writing. Once permission is withdrawn, you cannot continue to take part in the study.

If you withdraw your permission, we will not be able to take back information that has already been used or shared with others.

You have the right to see and get a copy of your health information that is used or shared for treatment or for payment. To ask for this information, please contact the person in charge of this research study. You may only get such information after the research is finished.

Informed Consent and Authorization

Statement of Person Giving Informed Consent and Authorization

- I have read this consent form.
- This research study has been explained to me, including risks and possible benefits (if any), other possible treatments or procedures, and other important things about the study.

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: October 2014

- I have had the opportunity to ask questions.
- I understand the information given to me.

Signature of Subject:

I give my consent to take part in this research study and agree to allow my health information to be used and shared as described above.

Subject

Date

Time (optional)

Signature of Study Doctor or Person Obtaining Consent:

Statement of Study Doctor or Person Obtaining Consent

- I have explained the research to the study subject.
- I have answered all questions about this research study to the best of my ability.

Study Doctor or Person Obtaining Consent

Date

Time (optional)

Consent Form Version: 8/11/2015

7.3. Şizotipal Kişilik Ölçeği

Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)

Ongur lab ID _____

This questionnaire contains questions that may relate to your thoughts, feelings, experiences and preferences. There are no right or wrong answers or trick questions so please be as honest as possible. For each question select the option "Yes" or "No". Do not spend too much time deliberating any question but put the answer closest to your own.

- 1) Do you sometimes feel that things you see on the TV or read in the newspaper have a special meaning for you? Yes
 No
- 2) I sometimes avoid going to places where there will be many people because I will get anxious. Yes
 No
- 3) Have you had experiences with the supernatural? Yes
 No
- 4) Have you often mistaken objects or shadows for people, or noises for voices? Yes
 No
- 5) Other people see me as slightly eccentric (odd). Yes
 No
- 6) I have little interest in getting to know other people. Yes
 No
- 7) People sometimes find it hard to understand what I am saying. Yes
 No
- 8) People sometimes find me aloof and distant. Yes
 No
- 9) I am sure I am being talked about behind my back. Yes
 No
- 10) I am aware that people notice me when I go out for a meal or to see a film. Yes
 No
- 11) I get very nervous when I have to make polite conversation. Yes
 No
- 12) Do you believe in telepathy (mind-reading)? Yes
 No
- 13) Have you ever had the sense that some person or force is around you, even though you cannot see anyone? Yes
 No
- 14) People sometimes comment on my unusual mannerisms and habits. Yes
 No
- 15) I prefer to keep myself to myself. Yes
 No
- 16) I sometimes jump quickly from one topic to another when speaking. Yes
 No
- 17) I am not good at expressing my true feelings by the way I talk and look. Yes
 No

- 18) Do you often feel that other people have it in for you? Yes
 No
- 19) Do some people drop hints about you or say things with a double meaning? Yes
 No
- 20) Do you ever get nervous when someone is walking behind you? Yes
 No
- 21) Are you sometimes sure that other people can tell what you are thinking? Yes
 No
- 22) When you look at a person, or yourself in a mirror, have you ever seen the face change right before your eyes? Yes
 No
- 23) Sometimes other people think that I am a little strange. Yes
 No
- 24) I am mostly quiet when with other people. Yes
 No
- 25) I sometimes forget what I am trying to say. Yes
 No
- 26) I rarely laugh and smile. Yes
 No
- 27) Do you sometimes get concerned that friends or coworkers are not really loyal or trustworthy? Yes
 No
- 28) Have you ever noticed a common event or object that seemed to be a special sign for you? Yes
 No
- 29) I get anxious when meeting people for the first time. Yes
 No
- 30) Do you believe in clairvoyancy (psychic forces, fortune telling)? Yes
 No
- 31) I often hear a voice speaking my thoughts aloud. Yes
 No
- 32) Some people think that I am a very bizarre person. Yes
 No
- 33) I find it hard to be emotionally close to other people. Yes
 No
- 34) I often ramble on too much when speaking. Yes
 No
- 35) My "nonverbal" communication (smiling and nodding during a conversation) is not very good. Yes
 No
- 36) I feel I have to be on my guard even with friends. Yes
 No
- 37) Do you sometimes see special meanings in advertisements, shop windows, or in the way things are arranged around you? Yes
 No
- 38) Do you often feel nervous when you are in a group of unfamiliar people? Yes
 No

- 39) Can other people feel your feelings when they are not there? Yes
 No
- 40) Have you ever seen things invisible to other people? Yes
 No
- 41) Do you feel that there is no one you are really close to outside of your immediate family, or people you can confide in or talk to about personal problems? Yes
 No
- 42) Some people find me a bit vague and elusive during a conversation. Yes
 No
- 43) I am poor at returning social courtesies and gestures. Yes
 No
- 44) Do you often pick up hidden threats or put-downs from what people say or do? Yes
 No
- 45) When shopping do you get the feeling that other people are taking notice of you? Yes
 No
- 46) I feel very uncomfortable in social situations involving unfamiliar people. Yes
 No
- 47) Have you had experiences with astrology, seeing the future, UFOs, ESP, or a sixth sense? Yes
 No
- 48) Do everyday things seem unusually large or small? Yes
 No
- 49) Writing letters to friends is more trouble than it is worth. Yes
 No
- 50) I sometimes use words in unusual ways. Yes
 No
- 51) I tend to avoid eye contact when conversing with others. Yes
 No
- 52) Have you found that it is best not to let other people know too much about you? Yes
 No
- 53) When you see people talking to each other, do you often wonder if they are talking about you? Yes
 No
- 54) I would feel very anxious if I had to give a speech in front of a large group of people. Yes
 No
- 55) Have you ever felt that you are communicating with another person telepathically (by mind-reading)? Yes
 No
- 56) Does your sense of smell sometimes become unusually strong? Yes
 No
- 57) I tend to keep in the background on social occasions. Yes
 No
- 58) Do you tend to wander off the topic when having a conversation? Yes
 No

- 59) I often feel that others have it in for me. Yes
 No
- 60) Do you sometimes feel that other people are watching you? Yes
 No
- 61) Do you ever suddenly feel distracted by distant sounds that you are not normally aware of? Yes
 No
- 62) I attach little importance to having close friends. Yes
 No
- 63) Do you sometimes feel that people are talking about you? Yes
 No
- 64) Are your thoughts sometimes so strong that you can almost hear them? Yes
 No
- 65) Do you often have to keep an eye out to stop people from taking advantage of you? Yes
 No
- 66) Do you feel that you cannot get "close" to people? Yes
 No
- 67) I am an odd, unusual person. Yes
 No
- 68) I do not have an expressive and lively way of speaking. Yes
 No
- 69) I find it hard to communicate clearly what I want to say to people. Yes
 No
- 70) I have some eccentric (odd) habits. Yes
 No
- 71) I feel very uneasy talking to people I do not know well. Yes
 No
- 72) People occasionally comment that my conversation is confusing. Yes
 No
- 73) I tend to keep my feelings to myself. Yes
 No
- 74) People sometimes stare at me because of my odd appearance. Yes
 No

Total SPQ score: _____

Şizotipal Kişilik Ölçeği - Türkçe

		Evet	Hayır
1	Zaman zaman televizyonda gördükleriniz ya da gazetede okuduklarınızın sizin için özel bir anlam taşıdıklarını hisseder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Çok sayıda kişinin olacağı yerlere bazen huzursuz olacağımı düşünerek giderim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Hiç doğaüstü bir yaşantınız oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Hiç nesne ya da gölgeleri insan sandığınız veya gürültüyü konuşma sandığınız oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Diğer insanlar beni biraz sıradışı (acayip) bulurlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Diğer insanları tanımak için çok az isteğim var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Diğer insanlar bazen ne söylediğimi anlamayı zor buluyorlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	İnsanlar beni bazen beni ilgisiz ve mesafeli bulurlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Arkamdan konuşulduğundan eminim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Yemek veya sinema için dışarı çıktığımda insanların beni fark ettiklerini biliyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Resmi bir ortamda görüşme yapmam gerektiğinde huzursuz olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Telepatiye inanır mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Hiç, göremeseniz bile belli bir insan ya da gücün çevrenizde olduğunu hissettiğiniz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Diğer insanlar bazen benim sıradışı alışkanlık ya da hareketlerim hakkında yorumda bulunurlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Birçok şeyi kendime saklamayı tercih ederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Bazen konuşurken çabucak bir konudan başkasına atlarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Konuşmam ve bakışlarımınla gerçek duygularımı ifade etmekte pek iyi değilimdir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Sıklıkla insanların size zarar vermek istediklerini hisseder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Bazı insanlar hakkınızda imalı ya da çift anlamlı sözler söylüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Arkanızda birisi yürürken huzursuz olur musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	İnsanların bazen sizin ne düşündüğünüzü bildiklerinden emin olduğunuz anlar var mıdır?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Bir kişiye ya da aynada kendinize bakarken hiç yüzün değiştiğini algıladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Bazen insanlar benim biraz garip olduğumu düşünürler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Başka insanlarla birlikteyken genellikle sessizimdir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Bazen ne söylemeye çalıştığımı unutuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Nadiren kahkaha atar ya da gülümserim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Bazen iş arkadaşları ve dostlarınızın gerçekten sadık ve güvenilir olmadığından kaygılanır mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Hiç sıradan bir olay ya da nesnenin sizin için özel bir işaret olduğunu düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	İnsanlarla ilk kez tanışırken huzursuz olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Paranormal olaylara (gelecekte haber verme, psişik güçler, büyü) inanır mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Sıklıkla düşüncelerimi sesli dile getiren bir ses duyarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Bazı insanlar benim çok garip bir insan olduğumu düşünürler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Başka insanlara duygusal olarak yaklaşmayı zor bulurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Konuşurken sıklıkla konudan çok fazla saparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Sözel olmayan iletişimde (gülümsemek ve bir sohbet sırasında başını sallamak gibi) beceriksizim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Arkadaşlarımla yanında bile savunmada olmam gerektiğini hissederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Bazen reklamlardan ya da mağaza camlarındaki ilanlardan özel anlamlar çıkarır ya da çevrenizdeki şeylerin size yönelik düzenlendiğini düşünür müsünüz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	Yabancı insanlar arasında olduğunuzda sıklıkla kendinizi huzursuz hisseder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39	İnsanlar yanınızda değilken düşüncelerinizi hissedebilir mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40	Hiç diğer insanların gözüne gözükmeyen şeyler gördünüz mü?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41	En yakın aile bireyleri dışında kimsenin gerçekten size yakın olmadığını düşünür müsünüz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42	Bazı insanlar beni konuşma esnasında belirsiz ve anlaşılması zor bulurlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43	İncelikli davranış ve jestlere karşılık vermede zorlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44	İnsanların söyledikleri ve yaptıklarından gizli bir tehdit ya da aşığılama sezdiğiniz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45	Alışveriş sırasında, diğer insanların sizi izlediği hissine kapılır mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46	Tanımadığım insanların olduğu sosyal ortamlarda kendimi çok rahatsız hissederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47	Hiç altıncı his, UFO'lar, geleceği görme, astroloji ile ilgili deneyimleriniz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48	Sıradan eşyaları olduğundan büyük ya da küçük gördüğünüz olur mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49	Arkadaşlara mektup yazmak hazzdan çok sıkıntı verir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50	Bazen kelimeleri alışılmadık şekillerde kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51	Başkalarıyla konuşurken göz göze gelmekten kaçınırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52	Diğerlerinin, kendinizle ilgili çok fazla şey bilmemesinin daha iyi olduğunu düşünür müsünüz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53	İnsanları birbiriyle konuşurken görünce, sıklıkla sizden bahsedip bahsetmediklerini merak eder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54	Büyük bir topluluk önünde konuşma yapmam gerekirse çok huzursuz olurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55	Hiç başka bir insanla telepatik olarak iletişim kurabildiğinizi düşündünüz mü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56	Koku alma duyunuz bazen aşırı derece de hassas olur mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57	Sosyal ortamlarda arka planda kalmayı tercih ederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58	Sohbet sırasında sıklıkla konudan uzaklaşıp mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59	Sıklıkla insanların bana düşmanca davrandığını düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60	Bazen diğer insanların sizi izlediğini hisseder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61	Normalde farkında olmadığınız uzaktan gelen seslerin birden bire dikkatinizi dağıttığı oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62	Yakın arkadaşlara sahip olmaya çok az önem veririm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63	Bazen insanların hakkınızda konuştuğu hissine kapılır mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64	Bazen düşünceleriniz nerdeyse onları duyacağınız kadar yoğun olabilir mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65	Sık sık diğer insanların sizi kendi çıkarları doğrultusunda kullanmalarını önlemek için dikkatli olmak zorunda mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66	İnsanlara yakınlaşmakta güçlük çektiğinizi hisseder misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67	Ben garip ve alışılmadık biriyim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68	İfade gücü yüksek değildir ve konuşma tarzım canlı değildir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69	Söylemek istediklerimi anlaşılır bir şekilde aktarmakta zorlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70	Bazı garip alışkanlıklarım vardır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71	Fazla tanımadığım insanlarla konuşurken huzursuzluk hissederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72	İnsanlar bazen konuşmamın kafa karıştırıcı olduğunu söyler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73	Hislerimi kendime saklama eğilimindeyim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74	Bazen insanlar acayip (sıradışı) görüntümden dolayı bana bakarlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>