

**Türkiye Cumhuriyeti
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı**



**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ÖRTÜK ÖĞRENMENİN, NÖROPLASTİSİTEYLE
İLİŞKİLİ AKTİVİTEYE ETKİSİNİN,
SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Aslı Ceren HİNÇ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL**

Nisan, 2022

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecime başladığım ilk andan itibaren yanında çalışmaktan büyük keyif aldığım, her daim yolumu aydınlatan, bana ışık tutan, açtığı yolda ilerlerken tökezlememe izin veren, düştüğümde kaldıran, sadece tez sürecinde değil hayatın her alanında danışmaktan ve yol göstermesinden keyif aldığım, yetiştirdiği bir psikiyatrist olmaktan her zaman gurur duyacağım çok sevgili ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Saffet Gönül ve samimiyetiyle her zaman ailemden biriymiş gibi hissettiğim çok sevgili eşi Emine Gönül'e,

Gerek klinisyenliğine, gerekse enerjisi ve hayata bakış açısıyla her zaman fikirlerine çok kıymet verdiğim kendisiyle geçirdiğim vakitte aldığım enerjiyi bıkmadan vurguladığım, asistanlığımın son dönemlerinde anabilim dalımızın başkanlığı görevi sonucuyla da bu döneminin keyifli geçmesini sağlayan, desteklerini ve yön göstericiliğini her daim önemsediğim, hayatımın her alanına kılavuz eden sevgili hocam Prof. Dr. Hayriye Elbi'ye,

Deneyimlerini dinlemekten her zaman çok keyif aldığım, her cümlesiyle ufuk açan, bana yeni bir şey öğreten ve dinlemekten asla bıkmayacağım, klinisyenliği kadar akademisyenliğine de hayran olduğum sevgili hocam Prof. Dr. M. Çağdaş Eker'e,

Her zaman bir telefon uzağımda olduklarını bilmenin verdiği güvenle, klinik ve akademik tecrübelerinden faydalandığım tüm EÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Öğretim Üyeleri hocalarıma ve uzmanlarıma,

Akademik süreçlerimde yanımda olduklarını hissettiğim, ilk günden beri bir parçası olmaktan her zaman gurur duyduğum ve duyacağım tüm SoCAT ekibine,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren aralarında olduğum için kendimi hep çok şanslı hissettiğim, iş yerimi güzelleştiren, sadece iş değil sosyal ve özel hayatımda da görüşmekten ayrıca keyif aldığım, 4 yıllık sürecimin kuş gibi hızlı geçmesini sağlayan, elimde olsa 14 yıl daha olmak isteyeceğim yegane ortamı bana oluşturan çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, dostlarıma,

Ekibin bir parçası oldukları için her zaman adlarını sevgi ve özlemle anacağım, birlikte çalışmaktan, yorulmaktan ve nöbet tutmaktan hiç bıkmadığım hemşirelerimize, personellerimize,

Kendilerinden ve ailelerinden çok şey öğrendiğim, bana bu mesleği daha çok sevdiren tüm hastalarıma, özellikle de tez sürecinde destekleyebilmek adına ellerinden geleni fazlasıyla yapan psikoz polikliniği hastalarına ve yakınlarına,

Her şeyden önce ailem olan ve bu mesleği hakkıyla yapabilmem için desteklerini esirgemeyen sevgilim Turgut'a, Emekleme, yürüme, koşma sürecimde elimi hiç bırakmayan, bugünü yaşayabilmem adına her şeylerini verebileceklerinden emin olduğum, yegane canım annem ve canım babama,

Uzman olduğumu görmeden ayrılmayacağına söz veren ancak başımızdaki kara bela pandemi nedeniyle sözünü tutamayan, yanımdan çok erken ayrılan, yazdığım her satırda boğazıma bir düğüm daha atan, gözümdeki yaşın sahibi, sesini kulağımda, nefesini ensemde, elini omzumda hissettiğim ve nefes aldığım müddetçe de hissedeceğim, bugüne gelmemi sağlayan, beni büyüten, tontonum, canımın içi sevgili anneanneme ve 15 yıldır hiç bitmeyen hasretiyle canım dedeme,

Teşekkürlerimle..

Dr. Aslı Ceren HINÇ

İzmir, 2022

ÖZET

Giriş: Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar, genetik çalışmalar ve kısıtlı nörogörüntüleme çalışmaları nöroplastisitede bozukluk olduğunu göstermekte ve nöronal plastisitedeki bozulmanın bilişsel ve yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmamızda şizofreni hastalarında örtük öğrenmenin, nöroplastisiteyle ilişkili aktiviteye olan etkisinin sağlıklı kontrol grubundaki örtük öğrenme sonrası nöroplastisite ilişkili aktiviteyle kıyaslanması amaçlanmaktadır

Yöntem: Şizofreni hastalarına ve onlarla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere Seri Reaksiyon Süresi Görevi (Serial Reaction Time Task “SRTT”) adında örtük öğrenmenin test edildiği ve ödülle desteklendiği, bir bilgisayar görevi uygulanmıştır. Katılımcılara uygulanan görev ile aktive olan ve kan akımı artan beyin bölgelerindeki sinyal artışlarının nöronal plastisite değişiklikleri sonucunda olduğu öngörüülerek, fonksiyonel MRI (fMRI) beyin görüntüleme tekniği ile kortikal ve subkortikal yapılarıdaki değişikliklerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Katılımcılara görevden önce (pre-task) ve sonra (post-task) dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans (resting state fMRI) beyin görüntüleme yapılmış ve görev ile aktive olan beyin bölgeleri, şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunda tespit edilip birbiriyle olan fonksiyonel bağlantıları kıyaslanmıştır. Aynı zamanda iki grubun da görev sırasındaki davranışsal verileri; doğru sayısı ve reaksiyon süresine (RT) bakmak üzere analiz edilmiştir. Davranışsal veriler ve fonksiyonel bağlantı arasındaki ilişkiye bakabilmek için Pearson korelasyon analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza şizofreni (n=33) ve sağlıklı kontrollerden (n=27) oluşmak üzere toplam 60 katılımcı katılmıştır. 6 katılımcının (1 sağlıklı kontrol, 5 şizofreni) reaksiyon zamanları ve doğru cevap sayıları analize uygun olmadığı için davranışsal veri ve beyin görüntüleme analizinden çıkarılmıştır. Analizlere 54 katılımcı ile devam edilmiştir. SRTT görevi esnasındaki davranışsal verilere baktığımızda iki grubun da örtük SMÖ’nün sağlandığı sabit sıralı bloklarda, bloklar ilerledikçe ortalama RT da hızlanmıştır. Doğru cevap sayılarında şizofreni grubunun ($M = 73.75$, $SE = 2.28$) kontrol grubuna ($M = 84.52$, $SE = 2.32$) göre daha düşük saptanmıştır. Ön test- son test RT bakıldığında iki grupta da son testteki denemelerin ortalama değerleri ($M = 470.67$, $SE = 7.38$), ön testteki denemelerin ($M = 488.60$, $SE = 5.79$) ortalama değerlerine göre daha hızlı saptanmıştır. Ön test- son test doğru sayısına bakıldığında şizofreni grubunun değerleri ($M = 73.88$, $SE = 2.45$), kontrol grubunun ($M = 83.04$, $SE = 2.49$) değerlerine göre daha düşük saptanmıştır. Dinlenme durumu fMRI analizlerinde sol premotor kortekse (PMC) odaklanılmış ve şizofreni hastalarında sol PMC’den sol orta temporal gyrus, sol orta frontal gyrus ve sağ talamusa fonksiyonel bağlantının artmış; sol ve sağ lateral oksipital kortekse (primer görme korteksi) fonksiyonel bağlantının azalmış olduğu

saptanmıştır. Kontrol ve hasta arasındaki pretask- posttask farka baktığımızda; kontrol grubunda sol PMC'den sağ lateral oksipital korteks ve sol somatosensorial kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre arttığı, serebellum ve sağ talamusa fonksiyonel bağlantının azaldığı saptanmıştır. Korelasyon analizi sonucunda kontrol- hasta arasındaki farkta sabit sıralı bloklarda ortalama doğru sayısı ile sağ serebellumdaki aktivite azalması arasında korelasyon saptanmıştır.

Tartışma: Sonuç olarak çalışmamızın analizleri şizofreni (n=28) ve sağlıklı kontrollerden (n=26) oluşmak üzere toplam 54 katılımcı ile yapılmıştır. Davranışsal analizlerinde; örtük SMÖ'nün sağlandığı sabit sıralı bloklarda, bloklar ilerledikçe ortalama RT'nın her iki grupta da azalması, ön test- son test analizlerinde RT'nın her iki grupta da son testte daha hızlı olması, iki grupta da ortalama RT'larında anlamlı fark olmaması iki grupta da örtük SMÖ olduğuna kanıt sağlamıştır. Ancak sabit sıralı bloklarda ve ön test- son test doğru sayısı analizlerinde şizofreni grubunda daha az doğru sayısının olması bu grupta örtük SMÖ olmasına rağmen kontrollere göre bir sorun olduğu sonucunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda dinlenme durumu fMRI görüntüleme analizlerinde sol PMC'e odaklanılmış ve kontrollerde sol PMC'den kortikal alanlara ve serebelluma konnektivitenin arttığı, hastalarda sol PMC'den primer görme korteksine konnektivitenin hastalardaki nöroplastisitedeki soruna bağlı olarak azaldığı saptanmıştır. Yine kontrol ve hasta arasındaki pretask- posttask farka baktığımızda; kontrol grubunda sol PMC'den sağ lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre artması sonucunda primer görme korteksine olan fonksiyonel bağlantının ve bununla esas ilişkili olan nöroplastisitenin kontrol grubunda daha iyi olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda şizofreni hastalarında nöroplastisitedeki sorun; örtük SMÖ taskı kullanarak hem dinlenme durumu fMRI fonksiyonel bağlantı analizi hem de davranışsal veri analizi ile gösterilmiştir. Davranışsal verilerde şizofreni hastalarında kontrollere göre doğru cevap sayısının az olması, ancak RT'nın en az kontrol grubu kadar iyi olması şizofreni hastalarında örtük SMÖ olduğunu ancak bu alanda bir sorun olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan beyin görüntüleme analizlerinde ise şizofreni hastalarında sol PMC'den sağ ve sol lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantının azalmış olması, kontrol-hasta grubu farkında sol PMC'den sağ-sol lateral oksipital kortekse ve sol somatosensorial kortekse olan bağlantının artmış olması, şizofreni hastalarında nöroplastisitede sorun olduğunu ortaya koymuş, daha geniş çalışmalar için ışık tutmuştur.

Anahtar Kelimeler: şizofreni; nöroplastisite; seri reaksiyon zamanı testi; dinlenme durumu fMRI; örtük sıralı motor öğrenme; premotor korteks

ABSTRACT

Introduction: Postmortem, genetic and restricted neuroimaging research on schizophrenia patients shows that neuroplasticity defects in schizophrenia patients and causal effects of neuroplasticity defects on decreasing cognitive functions and distortions in higher cortical functions. Our current research aims comparison of implicit learning effects on neuroplasticity-related activity between schizophrenia patients and healthy controls.

Method: A computerized implicit learning task named Serial Reaction Time Task "SRTT" was applied to schizophrenia patients and healthy controls that matched age, gender, and educational level where subjects were supported with rewards. The research aims to investigate alterations in cortical and subcortical structures. It is envisioned that alterations of neural plasticity cause task-related activations and increased signal in regions with increased blood supply. Resting state functional magnetic resonance (fMRI) was applied to participants before and after task and task-related activations in brain regions detected in schizophrenia and healthy control groups. Functional connectivity of regions compared between groups. Behavioral data were analyzed between two groups regarding accuracy and reaction time. In order to investigate the relationship between behavioral data and functional connectivity, Pearson correlation analysis was applied.

Results: Total of 60 participants, 33 schizophrenia and 27 healthy controls involved in the study. Six participants (one healthy control, five schizophrenia) were excluded from behavioral and neuroimaging analysis because their reaction time and correct answers were not appropriate for analysis. Fifty-four participants proceeded to analysis. Resting-state functional connectivity analysis investigates implicit sequential motor learning (SMO)-related activity alterations and relationships between relevant regions. Behavioral data during the task was analyzed in accuracy and reaction time (RT). During SRTT, when fixed serial blocks that implicit learning happened, reaction time decreases for both groups. In accuracy, lower number of correct answers is detected in schizophrenia group ($M = 73.75$, $SE = 2.28$) than control group ($M = 84.52$, $SE = 2.32$). When pre-test post-test reaction time compared with each other, post-test trials' reaction time ($M = 470.67$, $SE = 7.38$) lower than pre-test trials ($M = 488.60$, $SE = 5.79$) within both group. Schizophrenia patients exhibit lower number of correct answers ($M = 73.88$, $SE = 2.45$) than control group ($M = 83.04$, $SE = 2.49$) in pre-test/post-test comparison. Resting-state fMRI analysis focused on the left premotor cortex (PMC) and left PMC shows increased functional connectivity (FC) to the left medial temporal gyrus, left middle frontal gyrus, and right thalamus, whereas decreased functional connectivity between left and right lateral occipital cortex (primary visual cortex) in schizophrenia patients. In the pre-test/post-test difference between groups, the schizophrenia control group shows

increased FC from left PMC to the right lateral occipital cortex and left somatosensorial cortex. In contrast, the cerebellum and right thalamus show decreased FC. Pearson correlation between behavioral data and functional connectivity shows average correct answer during fixed serial blocks correlated with decreased activity in the right cerebellum in the difference between groups.

Discussion: Consequently, our research analysis is completed with a total of 54 subjects consisting of 28 schizophrenia and 26 healthy controls. Decreasing RT in proceeding of fixed serial blocks that implicit learning happened, decreasing RT in a pre-test/ post-test analysis, no significant difference between groups' RT prove implicit learning happened in both groups. However, fewer correct answers in fixed serial blocks and pre-test/post-test analysis exhibit implicit learning problems compared to healthy controls, even though implicit learning happened in both. Our research resting-state fMRI focused on left PMC. The control group's FC increased from left PMC to cortical areas and cerebellum while schizophrenia patients' left PMC to visual cortex connectivity decreased related to neuroplasticity deficits. The difference in pre-test/ post-test between groups shows increased FC from left PMC to the right lateral occipital cortex in healthy controls compared to the schizophrenia group, which implies better neuroplasticity changes in the control group.

Conclusion: In our study, neuroplasticity-related problems in schizophrenia showed by both implicit serial motor tasks and resting-state fMRI functional connectivity analysis. In behavioral data, a lower number of correct answers in the schizophrenia group, albeit as good RT as the control group, exhibited that implicit learning happened but was flawed in schizophrenia. In addition to that, decreased FC from left PMC to the right and left lateral occipital cortex in schizophrenia, alongside increased FC from left PMC to the right and left lateral occipital cortex in control-patient difference, revealed defects of neuroplasticity in schizophrenia patients.

Keywords: schizophrenia; neuroplasticity; serial reaction time task; resting state fMRI; implicit motor sequence learning; premotor cortex



İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2.NÖRONAL PLASTİSİTE.....	2
2.1.Nörogenezis.....	2
2.2.Nöronal Plastisite.....	3
2.3.Sinaptik Plastisitenin Rolü.....	6
2.3.1.Öğrenme ve Hafıza.....	6
2.3.2.Beyin Gelişimi.....	6
2.4.Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	7
3.ŞİZOFRENİDE NÖRONAL PLASTİSİTE.....	8
3.1.Şizofrenide Bozulmuş Sinaptik Plastisite.....	8
3.1.1.Postmortem Kanıtlar.....	8
3.1.2.Genetik Kanıtlar.....	8
3.2.Gelişim Esnasında, Şizofrenide Bozulmuş Sinaptik Plastisitenin Sonuçları.....	9
3.2.1. Motor ve Sensoriyal Kanıtlar.....	10
3.2.2. Bilişsel Kanıtlar.....	11
3.2.3. Nöral Kanıtlar.....	12
4. SERİ REAKSİYON SÜRESİ GÖREVİ (SERIAL REACTION TIME TASK “SRTT”)....	14
4.1.Örtük Öğrenme.....	15
4.2.Motor Öğrenme.....	17
4.3.SRTT ile Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	17
4.3.1.Kortiko-Serebellar Aktivite.....	18
4.3.2.Kortiko-Striatal Aktivite.....	19
4.3.3.Kortiko-Striato-Serebellar Aktivite.....	19
4.4. Şizofrenide SRTT Kullanılması.....	20
4.4.1.Şizofrenide SRTT’de Davranışsal Veriler	21
4.4.2.Şizofrenide SRTT’de Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	22
5. AMAÇ.....	25

6. HİPOTEZ.....	25
7. YÖNTEM.....	25
7.1. Örneklem.....	25
7.1.1. Çalışmaya Alım Kriterleri.....	26
7.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	26
7.1.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	27
7.2. Uygulama.....	27
7.2.1. Psikiyatrik Görüşme.....	27
7.2.2. Formlar ve Ölçekler.....	27
7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	28
7.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	29
8.BULGULAR.....	30
8.1.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	30
8.2.Hasta Grubunun Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi.....	31
8.3.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Davranışsal Verilerinin Değerlendirilmesi.....	32
8.3.1. SRTT Performans Ortalama RT Analiz Yöntemi.....	32
8.3.1.1. SRTT Performans Ortalama RT Analiz Sonuçları.....	33
8.3.2. SRTT Performans Doğru Cevap Sayısı Analiz Yöntemi.....	35
8.3.2.1. SRTT Performans Doğru Cevap Sayısı Analiz Sonuçları.....	35
8.3.3. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Ortalama RT Analiz Yöntemi.....	39
8.3.3.1. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Ortalama RT Analiz Sonuçları.....	39
8.3.4. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Doğru Cevap Sayısı Analiz Yöntemi.....	40
8.3.4.1. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Doğru Cevap Sayısı Analiz Sonuçları.....	40
8.4. Beyin Görüntüleme Analizleri.....	41
8.4.1.Kontrol Grubu Beyin Görüntüleme Analizleri.....	41

8.4.2.Hasta Grubu Beyin Görüntüleme Analizleri.....	43
8.4.3.Hasta Grubu Beyin Görüntüleme Analizleri.....	45
8.5.Davranışsal Veriler ve Fonksiyonel Bağlantıların Korelasyon Sonuçları.....	50
9.TARTIŞMA.....	51
10.SONUÇ.....	55
11.KAYNAKLAR.....	56
12.EKLER.....	71



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Şizofrenide SRTT nörogörüntüleme çalışmaları.....	22
Tablo-2: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	31
Tablo-3: Şizofreni tanılı katılımcıların ortalama ölçek skorları.....	32
Tablo-4: Davranışsal veriler ve PMC ile bağlantılı bölgeler arası korelasyon değerleri.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Test türüne bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT.....	33
Şekil 2: Sıra türüne bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT.....	34
Şekil 3: Sıra türüne bağlı olarak test zamanı arası ortalama (%95 ile) RT.....	35
Şekil 4: Sıra türüne bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayıları (%95 ile).....	36
Şekil 5: Gruba bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayıları (%95 ile).....	36
Şekil 6: Test zamanına bağlı olarak gruplar arası doğru cevap sayısı (%95 ile).....	37
Şekil 7: Sıra türü ve test zamanına bağlı olarak gruplar arası doğru cevap sayısı (%95 ile).....	38
Şekil 8: Blok sırasına bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT.....	39
Şekil 9: Gruba bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayısı (%95 ile).....	40
Şekil 10: Kontrollerde sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı bar grafikleri ve topografik alanları	41
Şekil 11: Kontrollerde sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı topografik haritası.....	42
Şekil 12: Hasta grubunda sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı bar grafikleri ve topografik alanları	43
Şekil 13: Hasta grubunda sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı topografik haritası.....	44

Şekil 14: Kontrol-hasta arasındaki sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları.....	45
Şekil 15: Kontrol-hasta arasındaki sol PMC alanından fonksiyonel bağlantı topografik haritası.....	46
Şekil 16: Kontrol-hasta arasındaki sol talamustan fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları.....	47
Şekil 17: Kontrol-hasta arasındaki sol talamustan fonksiyonel bağlantı topografik haritası.....	48
Şekil 18: Kontrol-hasta arasındaki sol kaudattan fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları.....	49
Şekil 19: Kontrol-hasta arasındaki sol kaudattan fonksiyonel bağlantı topografik haritası.....	50
Şekil 20: Sol PMC'den fonksiyonel bağlantı haritası.....	53
Şekil 21: Sol talamustan fonksiyonel bağlantı haritası.....	53
Şekil 22: Sol kaudattan fonksiyonel bağlantı haritası.....	54

KISALTMALAR LİSTESİ

AMPA-R: AMPA reseptörü
BDG: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi
BDNF: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BNSS: Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği
CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği
dLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks
EEG: Elektroensefalografi
ESRS: Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği
fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GLM: Genelleştirilmiş Lineer Model
GWAS: Genome Wide Association Study
LTP: Uzun etkili potansiyasyon
LTD: Uzun etkili baskılama

MEG Manyetoensefalografi
MMN: Uyumsuzluk negativitesi
MTL: Medial temporal lob
NGF: Nöral büyüme faktörü
NMDA-R: NMDA reseptörü
NT: Nörotrofin
PANSS: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği
PMC: Premotor korteks
PSD: Postsinaptik dansite proteini
ROI: Region of interest
RT: Reaksiyon zamanı
SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SGZ: Subgranüler zon
SMA: Suplemer motor alan
SMÖ: Sıralı motor öğrenme
SRTT: Serial Reaction Time Task
SVZ: Subventriküler zon
TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon



1. GİRİŞ

Şizofreni toplumda %1 oranında sıklıkla görülen ve kişilerde önemli ölçüde işlevsellik kaybı ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Hastalığın erken yaşlarda başlaması, bu rahatsızlığı hastalar ve aileleri için engelleyici ve kısıtlayıcı bir durum haline getirmektedir. Akut dönemde sanrı ve varsanılar gibi pozitif psikotik belirtiler görülürken, kronik dönemde negatif ve bilişsel belirtiler baskındır. Pozitif belirtiler antipsikotik tedaviyle gerilemesine rağmen, negatif ve bilişsel belirtilerin kronik süreçte devam ediyor olması hastalığın kişi ve toplum üzerindeki sosyal ve ekonomik etkilerinin ağırlığına neden olmaktadır. Kronik dönemde bilişsel belirtilerin ve işlevsellik üzerinde etkisi büyük olan negatif belirtilerin patofizyolojisi üzerine kapsamlı araştırmalar sınırlıdır. Bilişsel belirtilerden olan yeni bilgiyi öğrenme, kaydetme ve birbiriyle ilişkilendirme, dikkati odaklama ve sürdürme, akıl yürütme ve sorun çözme, karar verme alanlarında eksiklik; işlem yapma hızında yavaşlama, toplumsal bilişte küntleşme ve negatif belirtilerden olan ilgi alanlarında azalma, konuşma içeriğinde fakirleşme, affektif küntleşme, özbakımda azalma, sosyal motivasyonda azalma, amaca yönelik aktivitelerde azalma gibi semptomların hastalığın kronik döneminde olduğu bilinmektedir.

Nöronal ağ, nörogenез, sinaptogenez, nöroplastisite üzerine yapılan çalışmalarda; şizofrenide sinaptik plastisitenin bozulmasıyla birlikte, birçok duyusal, motor, bilişsel belirtilerin ve bunların altında yatan nöral korelasyonlardaki bozulmanın ortaya çıkma yaşı ile bölgesel sinaptik olgunlaşmanın zamanlamasının paralel olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (1, 2, 3).

Nöronlardaki yeniden yapılanma (remodelling) hiyerarşik olarak ilerler ve yüksek kortikal devreler daha düşük kortikal girdiler üzerine inşa edildiğinden, bozulmuş plastisitenin olumsuz sonuçları nöronal maturasyon ile artabilir (4). Bu nedenle duyusal ve motor fonksiyonlardaki defisitlerin, şizofreni gelişiminde erken görülmesi beklenirken; yüksek bilişsel işlevlerdeki (çalışma belleği, seçici dikkat, bilişsel kontrol) eksikliklerin hastalık gelişimde daha ileri evrelere kadar görülmemesi beklenir.

Bilişsel fonksiyonlarda azalmanın ve yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulmanın şizofreni hastalarında nöroplastisitede bozukluk sonucunda olduğu bilinmekte ancak kanıtlar postmortem çalışmalara ve kısıtlı nörogörüntüleme çalışmalarına dayanmaktadır (5). Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında gri maddede incelmeye tanınmıştır. Meta-analizler gri madde incelmelerinin frontal (%4.8) ve temporal (%4.1) kortekslerde en

belirgin olduğunu, geç olgunlaşan prefrontal kortekste (%6.1) ve superior temporal kortekste (%8.2) de nöronal olgunlaşmayla birlikte belirgin düşüşler olduğunu göstermektedir (6).

Bir öğrenme modeli olan “örtük öğrenme” sağlıklı erişkinlerde bilincinde olmadan ve istemeden edinilen öğrenmelerdir. Buna göre, bazı öğrenme süreçleri öğrenme amacı olmadan, hatta kişi farkında olmadan gerçekleşir. Örtük öğrenmenin önemini ortaya koyan E.C. Tolman (1886-1959) organizmaya pekiştireç vermeden ve dikkati başka yere odaklı iken bile bir şeyler öğretilebileceğini keşfetmiştir. Psikoloji biliminde kişiye verilen görev ve sonrasında kişinin performansının git gide artıyor olması örtük öğrenme olduğuna kanıt olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında örtük öğrenmenin nöroplastisite üzerine sağlıklı kontrollere göre daha az etkisinin olduğunu, fMRI beyin görüntüleme yapılarak, iki grubun örtük öğrenme öncesi ve sonrası beyin yapılarının karşılaştırılıp gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Şizofreni hastalarına (30 katılımcı) ve sağlıklı kontrollere (30 katılımcı) “Serial Reaction Time Task (SRTT)” adında örtük öğrenmenin test edildiği ve ödülle desteklendiği, bir bilgisayar görevi planlanmıştır. Verilen görevde birbirini sabit bir sıra ile tekrar eden ardışık uyaranlar sonucunda katılımcının uyaranla eşleştirilmiş butona basması istenmiştir. Tekrarlayan ve sabit bir dizilim içerisinde ekranda görünen uyaranların, örtük öğrenme ile beyin farklı bölgelerinde aktivite artışı olması öngörülerek aynı görev hem şizofreni grubuna hem de onlarla yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi yönünden eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubuna uygulanmıştır. Katılımcılara görev anlatıldıktan ve bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra 8 dakikalık dinlenme durumu fMRI çekimi gerçekleştirilmiştir. Sonra 25 dakika sürecek olan görevi tamamlamaları beklenmiştir. Görev bittikten hemen sonra yeniden 8 dakikalık dinlenme durumu fMRI çekimi gerçekleşip çalışma tamamlanmıştır. Görevden önce ve sonra çekilen fMRI görüntülerinde aktive olan kortikal ve subkortikal yapılar iki grupta birbiriyle kıyaslanmıştır. Görevin sonucu olan örtük öğrenmenin beyinde olan nöroplastisiteye etkisinin sağlıklı kontrollerde daha fazla iken, şizofreni grubunda daha az olacağının nörogörüntüleme yöntemi ile kanıtlanması ve bunun da şizofreni hastalarında azalmış nöroplastisiyle ilişkili olduğuna kanıt oluşturması amaçlanmıştır.

2.NÖRONAL PLASTİSİTE

2.1.Nöroenezis

İnsanda nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve ikinci trimesterin sonuna doğru nöronların büyük kısmı oluşmuş olur. Doğum sonrası dönemden yaklaşık altı yaş

civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlı ilerler. On dört yaşından sonra ise sinaps oluşumu, nöronal yenilenme ve onarım hızında düşüşler başlar. Eskiden beyinde nöronların kendilerini onarabilme ve yeni nöron oluşturabilme yeteneklerinin olmadığına ve dolayısıyla yaşlanma ile sayılarının gittikçe azaldığına inanılıyordu. Bugün ise nöronların kendilerini onarabildikleri ve yenileyebildikleri, yeni nöron oluşumundaki hızın azalsa da devam ettiği kanıtlanmıştır.

Erişkin hipokampusunda olan nörogenezis insanlar da dahil olmak üzere birçok canlı türünde gösterilmiştir (7). Hipokampusta her gün yaklaşık 9000 yeni hücre oluşup, bir ay gibi kısa bir sürede bu hücrelerin yaklaşık %3,3'ünün nörona dönüştüğü bildirilmiştir (8). Ancak stres yaratan durumlarda ya da depresyon gibi duygudurum bozukluklarında beyin hücrelerinde azalma meydana gelir. Duygudurum bozukluklarında nöron ve glial hücrelerin sayı ve boyut olarak azalması sonucunda beyinde bazı bölgesel hacimlerde azalma gözlemlenir.

2.2.Nöronal Plastisite

Plastisite terimi nöronların çoğalamadıkları halde değişim ve gelişim gösterebilmelerini ifade eder. Yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır; biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir ve merkezi sinir sisteminin çevresel değişimlere uyum gösterebilme yeteneğini ifade eder. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyaranlara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Nöroplastisite sayesinde birçok önemli merkezi sinir sistemi işlevi yürütülür. Yapılan araştırmalarda nörogenezisin yanı sıra dendritlerin büyümesi, dallanması, sinapsların remodellingi gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin önceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir.

Uyarılan bir nöron etrafındaki diğer nöronları uyarıp kendi gibi onlarda da plastik değişimlere neden olabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöronla sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt “sinaptik plastisite” denir. Bu işlemlerin sonucunda etkinlik sinapslarda uzun süreli değişikliklere neden olur, yeni bilgi depolanması ve hatıraların oluşması şeklinde sonuçlanır. Uzun süreli sinaptik değişiklikler olgunlaşmış nöronal sistemde, uzun süreli bellek ile nöronal devrelerin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir; dendritlerde dallanmanın azalması/artması, dendritlerde budanma, dendrit boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların artması/azalması, yeni nöron oluşumu (nörogenez), nöron ölümü (apoptoz), temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, nöronların hayatta kalma süresinde değişiklik, nöronların stres maruziyetiyle dirençlerin artması, nöronların uyarıya karşı

postsinaptik potansiyellerindeki değişiklikler, nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler.

Plastisite hakkında konuşmamızı sağlayan bulgulardan biri nöral kök hücrelerin belirlenmesidir. Bu hücrelerin keşfi nöronal plastisite açısından bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Nöral kök hücrelerin ileri yaşlarda da farklılanabilir özellikte olduğunu ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur.

Nöroplastisite beynin öğrenme, hatırlama ve unutma gibi fonksiyonlarını sağlar. Erişkinde hipokampus nörogenезisi insanlar da dahil olmak üzere birçok canlı türünde gösterilmiştir. Hipokampus öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler için sürekli olarak yeni nöronlar üretir. Hipokampusdaki subgranüler zon (SGZ) ve subventriküler zon (SVZ) nöral kök hücrelerin oluştuğu en etkin alanlardır. Aynı zamanda amigdala ve frontal kortekste bulunan olfaktör bulbusda da etkin olarak yeni nöronların oluşturulduğu ve plastisite yetilerinin diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Dendritler nöronların değişime en açık olan bölgeleridir. Bu nedenle dendrit yapısındaki değişikliklerin nöroplastisiteyi yansıttığı düşünülmektedir. Dendritlerin yapısındaki değişimler artan sinaptik etkileşimle, yani çevresel uyaranlardaki artışla mümkün olmaktadır. Çevresel uyaranlar sayesinde NGF, BDNF, NGF, NT-3, NT-4 gibi nörotrofik faktörler nöron gövdesinden salınır. Bu faktörler hem hücrenin uyarana karşı uyumunu sağlar hem de apoptoza engel olarak hücrenin atrofiye gitmesini önler.

Nöroplastisitenin bir diğer önemli başrol oyuncusu ise nöral kök hücrelerdir. Kök hücreler oluştuktan sonra olgun nöron yapısına ulaşmak için uygun ortam ve uyaranlar varsa seri şekilde değişim geçirirler ve bu sürede olgunlaşmakta olan nöronlarda yüzey reseptörleri şekillenir. Yüzey reseptörlerinin oluşumuna katılan ve plastik sinapslarda en çok işlev gördüğü bilinen nörotransmitter glutamattır. Glutamat reseptörleri postsinaptik yüzeyde bulunur ve dört çeşittir. Bunlardan AMPA, NMDA ve kainat adları verilen üçü iyonotropik reseptörler iken dördüncü tip metabotropik reseptör olup mGluR olarak adlandırılır. Glutamat reseptörlerinin bütün tipleri aynı nörotransmittere yanıt vermelerine karşın, hepsi çok farklı işlevleri yerine getirir. Bütün tipler sinaptik plastisite için önemli olmakla birlikte, AMPA ve NMDA reseptörleri çoğunlukla bellekle ilgili işlemlerde yer alan reseptörlerdir.

Yapısal olarak sinaptik plastisite; amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörlerinin (AMPA-R) postsinaptik zara yerleştirilmesi/çıkarılması ve uyarıcı

sinapsların çoğunun (%90) bulunduğu dendritik uçların genişlemesi veya büzülmesi ile karakterizedir (9, 10).

İşlevsel olarak, sinaptik plastisite; postsinaptik zardaki AMPA-R'lar arasındaki iletkenlikteki değişiklikleri yansıtan, uzun etkili potansiyasyon (Long term potentiation=LTP) veya uzun etkili baskılama (Long term depression= LTD) olarak ifade edilir.

Presinaptik nöronların sık ve şiddetli uyarılması sonucu postsinaptik nöronda aksiyon potansiyelleri oluşur. Zamanla bu sinapslar giderek daha duyarlı hale gelir ve uyarılar postsinaptik bölgeye artarak iletilir. Sinaptik iletimde meydana gelen bu uzun süreli artış long term potentiation (LTP) olarak adlandırılır.

Nöronların yavaş ve zayıf uyarılması sonucunda ise yine sinapslarda değişimlere yol açarak iletilen uyarının postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP'nin tersi olan bu değişim long term depression (LTD) olarak adlandırılır.

LTP ve LTD; bellek ile ilgili moleküler mekanizmalara yeni bir bakış açısı sunmuştur. LTP ve LTD'nin saatlerce sürmesi nörotransmitter salınımında ve postsinaptik reseptörlerde değişimlere yol açabilir. LTP ve LTD'nin devamlı olması ise genetik transkripsiyon ve translasyon sonucunu doğurur (8, 11, 12, 13, 14, 15). LTP'nin oluşabilmesi için belirli eşik düzeyinin üzerinde beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor=BDNF) gerektiği ve gereğinden fazla miktarda BDNF'nin LTD'yi baskıladığı bulunmuştur (16).

Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Nörotrofinler de nöroplastisite açısından önemli olan hücre içi faktörlerdir. Birçok nörotrofin bildirilmiştir; BDNF, NGF, NT-3, NT-4 bunlardan bazılarıdır. BDNF nöronların büyümesinden sorumlu dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar; nöronal devamlılığı ve plastisiteyi düzenler (17, 18, 19, 20). BDNF’i düzenleyen genler pek çok faktörün etkisi altında değişim gösterebilir. Stres, iskemi, hipoglisemi, hipoksi gibi birçok faktörün BDNF ekspresyonu üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Stres altında BDNF gen ekspresyonunun bozulduğu, bunun da hipokampal nöronlarda atrofi ve apoptozla sonuçlandığı gösterilmiştir. BDNF ekspresyonundaki bu değişikliklerin aralarında depresyon ve şizofreninin de bulunduğu pek çok psikiyatrik hastalığa yol açabileceği saptanmıştır (21, 22).

Plastisitenin indüklenmesi sırasında; N-metil-D-aspartat reseptörünün (NMDA-R) glutamat ile aktivasyonu kalsiyum iyonunun postsinaptik zarı geçmesine ve hücre içi

sinyalleşme kaskadlarını başlatmasına izin verir. Bu kaskadlar; gen transkripsiyonunu, aktin dinamikleri yoluyla AMPA-R trafiğini, sitoskeletonun yeniden düzenlenmesini ve dendritik dikenlerin genişlemesini veya budanmasını tetikler. Sinaptik yapının bütünlüğü, AMPA-R trafiği ve dendritik omurga dinamikleri, kalıcı sinaptik plastisite değişiklikleri oluşturmak için çok önemlidir (10).

2.3.Sinaptik Plastisitenin Rolü

2.3.1.Öğrenme ve Hafıza

Çok sayıda beyin bölgesi, çevresel uyaranlara ve yaşam boyu öğrenmeye cevaben sinaptik plastisite değişiklikleri sergiler (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29). Farklı bölgelerdeki değişikliklerin belirli öğrenme biçimleri ile ilişkili olduğu düşünülür. Örneğin, hipokampal ve medial temporal lob sinapslarının deklarativ ve uzaysal öğrenmeyi (23,30); striatal sinapsların alışkanlık öğrenmeyi (habit learning) (26, 27); motor korteks sinapslarının sıralı motor öğrenmeyi (28) ve duyuşal korteks sinapslarının algısal öğrenmeyi (29) kodladığı görülmüştür. Bu nedenle, sinaptik plastisite, beyindeki birçok bölgede farklı öğrenme türlerini kodlamak için anahtar bir mekanizmadır.

2.3.2.Beyin Gelişimi

Sinaptik plastisite nöral devrelerin olgunlaşmasında önemli rol oynar. Erken gelişim sırasında milyarlarca hücre çoğalır, nöronlara farklılaşır ve sinaptik bağlantılar oluşturur. Bu olaylar intrinsik moleküller tarafından programlanır, olgunlaşmamış ve ihtiyaçtan fazla sinapslarla nöronların aşırı çoğalmasına neden olur (31). Postnatal yaşamda çevresel girdi miktarı arttıkça, girdiler için rekabet; zayıf sinapsların toplu olarak eliminasyonuna ve kalan sinapsların eş zamanlı olarak güçlendirilmesine yol açmaktadır. Bu olaya “sinaptik budanma” adı verilmektedir (32). Sinaptik budanma, matür beyni karakterize eden ince ayarlanmış devrelerin kurulmasına yardımcı olur ve yetişkin beyindeki NMDA'ye bağlı AMPA-R'ın sinapslara iletilmesi, LTP, LTD ve iskele proteinlerinin (scaffold proteinleri) işleyişi dahil olmak üzere yetişkin beyinde plastisiteye paralel birçok mekanizmayı sağlar (23, 32, 33, 34). Gelişimsel olarak sinaptik budanma, bir dizi bölgesel hiyerarşik düzen halinde gerçekleşir ve sinapsların matürasyonunu sağlayan hücresel ve moleküler fren mekanizmalarının gelişmesine eşlik eder.

Sinaps olgunlaşmasının, yüksek kortikal işlevlerin altında yatan temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Yaşamın ilk yirmi yılı boyunca, insanlar birçok yetenek geliştirir.

Bunlar, yaşamın ilk yılında ortaya çıkan temel duyuşal, motor ve asosiyatif öğrenme işlevlerinden; planlama, kendini denetleme (self regulation) ve / veya kompleks bilgilerin zihinsel manipölasyonu gibi yüksek dereceli bilişsel işlevlere kadar uzanır (35, 36).

2.4.Beyin Görüntölleme Çalışmaları

Yapısal MRI çalışmaları gri maddedeki incelmanın; çocuklukta primer duyu ve motor fonksiyonları destekleyen bölgelerden (örn, primer sensorimotor / dorsal pariyetal korteks, oksipital korteks ve frontal korteks) uzaysal oryantasyon ve multi sensoriyal entegrasyonda yer alan bölgelere (örn. Parietotemporal assosiasyon korteks) ve son olarak geç ergenlik döneminde yürütücü işlevlerde yer alan yüksek kortikal assosiasyon bölgelerine (örneğin prefrontal ve superior temporal korteks) doğru ilerlediği gösterilmiştir (37, 38, 39). Prefrontal ve pariyetal gri madde hacmindeki gelişimsel değişimlerin; bilgi işlemede, çalışma belleğinde ve yürütücü işlevlerde olan gelişmelerden sorumlu olduğu bulunmuştur (40, 41).

Benzer şekilde, fMRI çalışmaları artmış fokal aktivasyonun ve geç olgunlaşan bölgelerdeki fonksiyonel entegrasyonun, yüksek bilişsel fonksiyonlarda gelişimsel iyileşmeleri öngördüğünü bulmuştur (42, 43, 44, 45, 46).

Beyin görüntölleme çalışmaları, sinaptik seviyedeki değişiklikleri izole edemez. Nitekim, gelişimsel olarak gri maddedeki azalmanın ne kadarının artmış miyelinizasyona karşı nöronal ve sinaptik değişimlerin yansıması olduğu tartışılmaya devam edilmektedir (47, 48). Bununla birlikte gri madde kalınlığı bölgesel maturasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir ve nöronal bölgesel heterojeniteyi yansıtır. Örneğin, insan postmortem beyin görüntölleme çalışmaları; primer görsel ve işitsel kortekslerin sinaptik dansitesinin çocuk yaklaşık 3-4 aylıkken zirve yaptığını ve ardından geç çocukluğa (11-12 yaş) kadar süren bir net sinaptik budanmaya maruz kaldığını göstermiştir. Buna karşılık, prefrontal korteksin, 15 aylık olana kadar sinaptik dansitede zirve yapmadığı ve geç ergenliğe veya yetişkinliğe uzanan uzun süreli bir sinaptik budanma gösterdiği kanıtlanmıştır (49, 50).

Bununla birlikte, bölgesel sinaptik budanmanın; duyuşal, motor ve bilişsel işlevlerin ortaya çıkması ve olgunlaşmasında kilit bir rol oynadığı hipotezi ortaya çıkmıştır (35, 51, 52).

3.ŞİZOFRENİDE NÖRONAL PLASTİSİTE

3.1.Şizofrenide Bozulmuş Sinaptik Plastisite

3.1.1.Post-Mortem Kanıtlar

Birbirine yakın kanıtlar, şizofrenide sinaptik plastisitenin bozulmasının altında hücrel mekanizmaların yattığını göstermektedir. Fensiklidin ve ketamin gibi NMDA-R antagonistlerinin, sağlıklı bireylerde de şizofrenide görülenlere benzer pozitif, negatif ve bilişsel semptomları indüklediğinin kanıtlanmasını takiben ilgi NMDA-R'a odaklanmıştır (53, 54).

Bununla birlikte post-mortem çalışmalar, şizofreninin; dendritik dikenleri ve sinaptik plastisite ile ilgili hücrel mekanizmaların farklı yönlerini geniş ölçüde etkileyen sapmalarla ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Örneğin, dendrit yoğunluğu, prefrontal ve temporal korteksler dahil olmak üzere şizofrenide pek çok beyin bölgesinde azalır (5, 55, 56). Aktin dinamikleri ve dendritik diken stabilitesinde yer alan çok sayıda genin değişmesi de şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (57, 58, 59, 60, 61). Şizofreni hastalarında ayrıca NMDA-R ve AMPA-R subünitlerinin değişmiş ekspresyonunun yanı sıra, postsinaptik dansite proteini-95 (PSD-95) (61, 62, 63) dahil olmak üzere NMDA-R ve AMPA-R kümelemesi ve sinyal iletimine katılan proteinlerin değişmiş ekspresyonu da gösterilmiştir. Yine şizofreni hastalarında, membran ile sinaptik vezikül füzyonunu kolaylaştıran SNARE protein kompleksinin bileşenleri de dahil olmak üzere presinaptik proteinlerin ekspresyonunun değiştiği de gösterilmiştir (64, 65).

Bu bulgular ile uyumlu olarak bir proteomik çalışma, yaklaşık 700 postsinaptik dansite proteinin 143'ünün şizofrenide farklılaşmış ekspresyon gösterdiğini ve NMDA-R ile etkileşime giren proteinlerin en dikkat çekici değişiklikleri gösterdiği şeklinde sonuçlanmıştır (66).

3.1.2.Genetik Kanıtlar

Postmortem kanıtlara benzer şekilde, büyük ölçekli genetik çalışmalar, şizofreninin, sinaptik plastisite ve dendritik omurga stabilitesinde yer alan postsinaptik sinyal kompleksinin bileşenlerini düzenleyen ortak genetik çeşitlerle ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Örneğin, şizofreni ile ilişkili saptanan copy number variant mutation; sinaptik fonksiyonlarda da yer alan genleri, PSD'yu, iskele proteinlerinin (scaffold proteinleri) MAGUK'unu kodlayan genleri ve Arc proteini kompleksini (activity-regulated cytoskeleton associated protein) kodlayan genler içeren lokuslarda meydana geldiği saptanmıştır.

Arc proteini, NMDA-R ile aktive olan sinapslara lokalizedir ve plastisiteyle indüklenen sitoskeleton değişikliklerinin remodellingi ve sürdürülmesinde rol oynar (67, 68).

Şizofrenideki nadir de novo mutasyonların aktin filamanları, Arc proteinleri, NMDA-R sinyal kompleksi ve MAGUK scaffold proteinlerinde yer alan genleri orantısız şekilde etkilediği bulunmuştur (69, 70).

Ayrıca, 36.000'den fazla hastayı içeren şizofrenide yapılan en geniş konsensus olan "Genome Wide Association Study" (GWAS), şizofreninin, glutamaterjik nörotransmisyon ve sinaptik plastisite ile ilgili genlerle ilişkili olduğunu bulmuştur. Risk lokuslarındaki genler; NMDA-R subüniti olan NR2A'yi kodlayan GRIN2A; NMDA-R ko-agonisti D-serini L-serinden üreten enzimi kodlayan SRR ve PSD'de sitoskeleton remodelingine bağlanma sinyal iletimi ile ilgili CNK2 scaffold/adaptör proteinini kodlayan CNKSR2 olarak tanımlanmıştır.

Birçok postmortem kanıtı ihtiyaç olsa da şizofrenide postsinaptik sinyalleşme kompleksi ve dendritik dikenler ile ilişkili birçok genetik lokus üzerinde haritalanan spesifik genler ve karşılık gelen mekanizmalar daha fazla açıklamaya ihtiyaç duymaktadır (71). Tüm bu veriler şizofrenide bozulmuş sinaptik plastisitenin önemli bir patojenik süreç olduğu fikrini desteklemektedir.

3.2.Gelişim Esnasında, Şizofrenide Bozulmuş Sinaptik Plastisitenin Sonuçları

Yetişkinlikte şizofreni; bilişsel, motor ve duyuşsal alanlardaki çeşitli anormallikler ile karakterizedir. Örneğin, şizofreni hastaları genel entellektüel fonksiyon, öğrenme ve hafıza, çalışma belleği, dikkat ve dil kabiliyetinde bozulmalar göstermektedir (72, 73). Hastalar aynı zamanda motor koordinasyon, motor öğrenmede azalma ve psikomotor hızda da yavaşlama gösterir (74, 75, 76, 77). Ek olarak, şizofreni hastaları; bozulmuş ses lokalizasyonu, görsel organizasyon ve diskriminasyon, görsel hareket algısı ve koku tanımlama dahil olmak üzere üst seviye sensoriyal işlemede de eksiklikler göstermektedir (3, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87).

Psikoz erken dönemde; sözel bellekte en fazla olacak şekilde, sözel olmayan bellekte, çalışma belleğinde, dikkat ve işlem hızında daha az ve motor becerilerde orta düzeyde eksiklikler görülür (72, 88).

Kronik hastalarda ise defisit; deklarativ bellek ve dikkatte en fazla olmak üzere motor becerilerde ve algıda nispeten daha az görülür (4, 89). Bu fenotipe uygun olarak, şizofreni hastalarında hem alt düzey sensoriyal kortekslerinde hem de daha üst düzey assosiasyon

kortekslerinde fonksiyonel görüntülemelerde anormallikler göstermektedir. Örneğin, şizofreni hastaları, işitsel ve görsel uyaranlara yanıt olarak değişen ERP'lerin (elektroensefalografi (EEG) ile ilişkili potansiyeller) yanı sıra, duyuşal işleme fMRI çalışmaları sırasında da duyu kortekslerinde değişen nöral aktivasyon gösterirler (78, 90, 91).

Şizofreni hastaları ayrıca, birçok duyuşal ve bilişsel görev sırasında, birçok beyin bölgesinde değişmiş aktivasyon ve büyük ölçekli beyin ağlarında değişmiş bağlantı gösterir; ancak duyuşal bölgelere kıyasla görevle ilişkili assosiasyon kortekslerinde aktivasyon ve bağlantı daha fazla bozulabilir (92, 93, 94). Benzer şekilde, şizofreni hastaları duyuşal ve bilişsel görevler sırasında ve istirahatte, EEG (elektroensefalografi) ve MEG (manyetoensefalografi) ile ölçülerek nöral salınımların değiştiği gösterilmektedir (93).

Şizofreni hastalarının sinaptik plastisitenin fonksiyonel endeksleri üzerinde eksiklikler göstermesi dikkat çekicidir. Örneğin; şizofreni hastaları, EEG ile ölçüldüğü üzere, transkraniyal manyetik stimölasyonu (TMS) takiben azalmış LTP benzeri etkiler göstermektedir (95).

Şizofrenide sinaptik plastisitenin bozulması ile birlikte oluşun duyuşal, motor ve bilişsel belirtiler; hastalığın ortaya çıkma yaşına ve bölgesel sinaptik olgunlaşmanın zamanlamasına paralel olabilir. Ayrıca, nöronal yeniden yapılanma süreci hiyerarşik olarak ilerlediğinden bozulmuş plastisitenin olumsuz sonuçları kişinin gelişimi ile artabilir. Bu nedenle duyuşal ve motor fonksiyonlardaki defisitlerin gelişimde erken görülmesi beklenirken, yüksek bilişsel işlevlerde (örneğin; çalışma belleği, seçici dikkat, bilişsel kontrol) daha belirgin eksikliklerin gelişimde ileriki evrelere kadar görülmemesi beklenir.

Yaşam boyu öğrenmede sinaptik plastisitenin temel rolü göz önüne alındığında, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarına yansıyan sağlam defisitler, gelişme sürecinin başlarında açıkça görölmektedir. Bu nedenle, premorbid ve prodromal fazlar sırasında şizofreninin farklı özelliklerinin görünümünün zamanlaması ile ilgili olabilecek bazı hipotezler mevcuttur; erken gelişimsel dönemde sensoriyal ve motor fonksiyonlarda bozulmalar mevcuttur, gelişimin ileri döneminde öğrenme ve hafızada eksiklikler gözlemlenir ve tüm bunlara ikincil gelişen nöral girdilerde olan azalma nedeniyle yüksek bilişsel işlevlerde eksiklik maturasyonun tamamlanmasıyla meydana gelir.

3.2.1.Motor ve Sensoriyal Kanıtlar

Şizofreni tanıli bireylerde saptanan en erken bozukluklar motor ve sensorimotor defisitlerdir. Şizofreni için populasyon temelli çalışmalarda, genetik risk altındaki bebeklerin

ileriye dönük çalışmaları incelenmiş ve daha sonra şizofreni geliştiren bebekler, kafa kaldırma, emekleme ve yürüme gibi motor işlevlerde gecikme göstermişlerdir (1, 2, 96, 97). Benzer şekilde, daha sonra şizofreni geliştiren çocuklar sağlıklı kontrollere göre; 3, 5 ve 9 yaşında bozulmuş motor beceriler (98), 4 ve 7 yaşında bozulmuş motor koordinasyon (99) ve 10–13 yaşında bozulmuş algısal motor performans göstermişlerdir.

Bununla birlikte, mevcut literatür, duyuşal işlemler bozukluklarının, daha sonra şizofreni geliştiren bireylerde daha önce var olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin, şizofreni için genetik risk altındaki çocuklar, sağlıklı kontrollere göre daha zayıf bir ses ayırmacılığı göstermişlerdir (100) ve daha sonra şizofreni gelişen çocuklar, 4, 7 ve 11-13 yaşlarında görsel disfonksiyon göstermiştir (101, 102). Bozulmuş görsel işleme, değiştirilmiş illüzyon duyarlılığı (103, 104) ve bozulmuş görsel hedef tespiti (105) de dahil olmak üzere, şizofreni için klinik veya genetik olarak yüksek risk altındaki ergenlerde ve genç erişkinlerde de bulunmuştur. Koku identifikasyonunda eksiklikler de daha sonra şizofreni gelişen ergen ve genç erişkinlerde bulunmuştur (106).

Şizofreni öncesi dönemde; çocuklukta ortaya çıkabilen ve ergenlik boyunca artabilen okumada bozulma gözlemlenir (107, 108). Normal okuma yeteneği, görsel ve işitsel işlemin karmaşık entegrasyonuna bağlı olduğundan, şizofrenideki ilk okuma bozukluğu, kısmen tekli sensoriyel işlemedeki birincil eksiklikleri yansıtabilir ve daha sonra ortaya çıkan düşüş, heteromodal asosiasyon korteksleri olgunlaştıkça çoklu duyuşal entegrasyondaki eksiklikleri yansıtır (109). Daha sonra şizofreni geliştiren bebeklerde ve çocuklarda, çoklu duyuşal eksikliklerin ortaya çıktığı kesin yaşları netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, bu bulgular, üst düzey duyuşal işlevlerdeki kusurların psikoz başlangıcından önce mevcut olduğunu ve şizofreni geliştiren bireylerde erken olgunlaşan motor ve duyuşal kortekslerdeki erken bozulmalarla büyük ölçüde tutarlı olduğunu göstermektedir.

3.2.2.Bilişsel Kanıtlar

Daha sonra şizofreni geliştiren çocuk ve ergenlerin, sağlıklı akranlarına göre genel entellektüel fonksiyonlarının bozuk olduğu tespit edilmiştir (98, 110, 111, 112, 113). Çocukluktaki entellektüel fonksiyonlardaki bozukluğun miktarı yetişkinliktekinden daha azdır ve gelişimle birlikte bozulmanın arttığı görülmektedir (114, 115, 116, 117, 118)

Daha sonra şizofreni tanısı alan çocuklar, ölçeklerde öğrenme ve hafıza eksikliklerini yansıtan, dil ve yeni bilgi öğrenmede defisitler göstermektedir. Örneğin, şizofreni öncesi bireyler; bebeklik döneminde konuşmaya başlamada gecikme (119), 3, 5, 7 ve 9 yaşlarında dili

öğrenememe ve kendini ifade edememe, (98, 120) 7 yaşında ifade edici dilde bozulma, verbal ve görsel bilgi öğrenememe, akademik başarıda bozulma gösterir (119, 120, 121, 122, 123, 124, 125). Ek olarak, şizofreni hastalarının çocuk ve ergen akrabaları çeşitli öğrenme ve hafıza testlerinde eksiklikler göstermektedir (123, 126, 127, 128). Sonraki dönemde şizofreni geliştiren ergenlerde ve genç erişkinlerde doğrudan öğrenme ve hafızayı değerlendiren tüm çalışmalarda öğrenmenin ve hafızanın bozulduğunu bulunmuştur.

Daha sonra şizofreni geliştiren bireylerde yüksek bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalar, çalışma belleğinde bozulma ve dikkatte azalma semptomlarının, çocukluk ve ergenlik döneminde daha sonra şizofreni gelişimine güçlü olmayan bir kanıt olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, doğum kohortları ve genetik yüksek risk çalışmaları, daha sonra şizofreni geliştiren çocuklar veya genç ergenler arasında dikkat ve çalışma belleği kusurları saptamış olsa da bu bulgunun desteklenemediği çalışmalar da mevcuttur (114, 129). Benzer şekilde, bazı araştırmalar, klinik olarak yüksek şizofreni riski taşıyan ve daha sonra psikoz geliştiren ergenlerde ve genç erişkinlerde çalışma belleği ve seçici dikkatte eksiklikler bulurken (123, 130, 131), bazı çalışmalarda bu bulgu saptanamamıştır (132, 133). Çok sayıda çalışma; psikoz gelişimi için yürütücü işlevlerde görülen bozulmaların, öğrenme ve bellekteki bozulmalardan daha az yordayıcı olduğunu ortaya koymuştur (123, 130, 132, 134, 135, 136, 137). Duyusal, motor ve bilişsel işlevlerin farklı yaşlarda ortaya çıktığı ve farklı oranlarda olgunlaştığı göz önüne alındığında da bu işlevleri gelişimsel dönem boyunca aynı hassasiyetle değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte şizofreni geliştiren bireylerde; öğrenme ve hafızadaki erken dönemdeki eksikliklerle ve motor, duysal ve yüksek bilişsel işlevlerde daha geniş defisitlerin zamanla ortaya çıkmasıyla tutarlıdır. Şizofreni geliştiren bireylerde erken motor ve dil gecikmeleri ile daha sonraki bilişsel eksiklikler arasında ortak bir etiyolojik mekanizmaya destek sağlayan süreklilik çalışmaları saptanmıştır (2, 4, 97).

3.2.3.Nöral Kanıtlar

Şizofreni fenotipi ile uyumlu olarak, yetişkin şizofrenide beyinde gri maddede azalma saptanmıştır. Meta-analizler gri madde eksikliklerinin frontal korteks (%4,8) ve temporal kortekste (%4,1) en fazla olduğunu, geç olgunlaşan prefrontal kortekste (%6,1) ve superior temporal gyrusda (%8,2) ise belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (138). Bununla birlikte, daha az olgunlaşan orbitofrontal korteks (%3,0) sekonder ve tersiyer olfaktor korteks, oksipital korteks (%2,7) ve parietal kortekste (%2,5) gri madde hacminde azalma mevcuttur. Primer işitsel kortekste (%7,7) de kortikal kalınlıkta büyük miktarda azalma görülür.

Postmortem alışmalar şizofrenide, frontal ve temporal assosiasyon kortekslerine ek olarak, primer işitsel, görsel, somatosensorial ve motor kortekste kortikal kalınlıkta azalma olabileceğini göstermektedir (5, 55, 56).

Gri madde yoğunluğundaki defisitlerin sinaptik plastisitedeki bozulmaları yansıttığı bilinmektedir. Primer duysal ve motor korteksdeki defisitler, temporal ve frontal assosiasyon kortekslerindeki defisitlerden daha erken ortaya çıkması beklenmektedir ancak ileriki dönemde şizofreni geliştiren çocuklarda yapılan bir gri madde hacim çalışması bulunmamaktadır. Geç maturasyonunu tamamlayan bölgelerde gözlemlenen gri maddedeki incelmeyin; daha önce olgunlaşan duysal, motor ve asosiasyon kortekslerinden gelen girdilerin sonucu ile bozulmuş sinaptik plastisitenin kümülatif sonuçlarını yansıttığı düşünülmektedir.

şizofreni için yüksek riskli ileri yaş bir ergen örnekleminde (139) temporal hacimde azalma saptanmasına rağmen daha geç bir ergen örnekleminde (140) saptanmamıştır. Klinik olarak yüksek şizofreni riski taşıyan ergenler ve geç yetişkinler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, psikotik bozukluk gelişiminin, sağlıklı kontrollere göre superior temporal ve frontal kortekste inceleme ile ilişkili olduğunu bulmuştur (51, 141)

Ergenlerde ve geç yetişkinlerde yapılan bir çalışma, insuladaki progresif incelmeyin ileriki dönemde ortaya çıkacak psikoza öngördüğünü de saptamıştır (141).

Bu nedenle ergenlerde ve geç erişkinlerde psikozen ortaya çıkması ve sıklıkla geç olgunlaşan prefrontal ve temporal kortekslerdeki abartılı sinaptik budanma arasında koinsidans var gibi görünmektedir. Bu durum, bazı araştırmacılar tarafından psikoza için temporal ve frontal korteks defisitlerinin gerekli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır ancak çocuklukta başlayan (<13 yaş) şizofreni hastaları üzerinde yapılan longitudinal çalışmalarda, temporal ve frontal assosiasyon korteks defisitlerinin geç ergenliğe kadar saptanamamış olması sonucu dikkat çekici olmuştur (142, 143).

Sonraki dönemde şizofreni gelişen bireylerde, bölgesel gri madde defisitlerinin zamansal olarak ortaya çıkmasını inceleyen yeni çalışmalara büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin, uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity) ve LTP tasklarında elektrofizyolojik değişikliklerin sinaptik plastisite süreçlerini gösterdiği düşünülürse, bu tasklardaki bozulmaların gelişim basamaklarında erken dönemde tespit edilmesi gerekir. Ancak eldeki veriler, şizofreni gelişimi öncesi bireylerde anormal beyin aktivasyonu ve fonksiyonel bağlantı veya nöral osilasyon göstergelerinin ortaya çıktığı dönemi aydınlatamamıştır.

4. Seri Reaksiyon Süresi Görevi (Serial Reaction Time Task “SRTT”)

Bu görevde, bir bilgisayar ekranında yatay olarak düzenlenmiş dört konumdan herhangi birinde görsel bir ipucu görünür ve 1-2-3-4 olarak gösterilen uyarın, klavye üzerindeki bir düğmeye karşılık gelir. Her denemenin başında bir uyarın görüldüğünde (gri kutucuk beyaza döndüğünde), katılımcı denemeyi sonlandıran uyarınla eşleştirilmiş uygun yanıt düğmesini seçer (klavye üzerindeki g,h,j,k tuşlarına karşılık gelir). Katılımcı uyarının ekranda görünme süresi olan 800 ms içerisinde doğru tuşa bastığında gri kutucuk “yeşile” dönerken; 800 ms’den daha geç doğru tuşa bastığında veya yanlış tuşa bastığında ekranda 100 ms boyunca kırmızı “hata” yazısı belirir. Bir sonraki uyarın ekranda görülür ve deneme tekrarlanır.

Katılımcının yanıt süresi ile tanımlanan her bir denemenin süresi kaydedilir. Katılımcının uygun tuşa basması için belirlenen maksimum süre 800 ms’dir ve bu “reaksiyon zamanı (RT)” birincil görev ölçüsü olarak kaydedilir.

Görev toplamda 12 bloktan oluşur. Her blokta toplam 96 uyarın (deneme) ve her blok arası 3000 ms’lik dinlenme dönemleri bulunur.

Görsel uyarınlar önce random iken, sonra tekrar eden sabit sıralı bir dizi şeklinde sunulmaya başlar (Örneğin, 3-4-1-2-3-1-4-3-2-4-2-1). Bu ardışık denemeleri daha sonra yeniden random denemeler takip eder ve her deneme esnasında katılımcının uygun düğmeye basma süresi kaydedilir.

İlk 2 blok “alıştırma blokları” olarak adlandırılmaktadır ve bu bloklar random uyarınlardan oluşur (Random uyarınlarda aynı uyarının üst üste 2 defadan fazla gelmemesine dikkat edilmiştir).

3. blok “sabit sıralı dizi”nin görevde görüldüğü ilk blok olma özelliği taşır. 12 uyarından oluşan sabit bir dizi 8 defa arka arkaya tekrar edilerek toplamda 96 uyarından oluşan bir blok tanımlanır. Bu bloğa “sabit sıralı blok” adı verilir.

4. blok ise yeniden random uyarınlardan oluşur.

Sonraki 5 blok geribildirim verilen, sabit sıralı dizinin tekrarıyla oluşan bloklardır. Bu 5 bloğa “geribildirimli sabit sıralı bloklar” adı verilir. Katılımcının göreve olan motivasyonunu artırmak amacıyla bu blokların aralarında bulunan 3000 ms’lik dinlenme dönemlerinde geribildirim verilmiştir. Her bir blokta %5’ten daha az hata yapması durumunda, “para

kazandınız”, %5’ten daha fazla hata yapması durumunda ise “para kaybettiniz” şeklinde geribildirimler verilmiştir.

10. ve 12. bloklar random uyaranlardan oluşurken, 11. blokta yeniden “sabit sıralı dizi”den oluşan blok katılımcıya gösterilir.

“Geribildirimli sabit sıralı bloklar” (5.,6.,7.,8.,9. blok) haricinde katılımcılara blok aralarında geribildirim verilmemiştir.

Her katılımcıya bu göreve katılmadan önce bir miktar para kazanacağı söylenmiştir ancak verilen parayı artırmanın kendi ellerinde olduğu belirtilmiş ve bu sayede ödül sistemini aktive etmelerini sağlayarak özellikle hasta grubunun motivasyonlarını artırmak amaçlanmıştır.

Sonuç olarak SRTT, katılımcıların bir sonraki denemeyi tahmin ederken öğrendikleri, tekrar eden bir diziyi içeren, basit, dört seçenekli bir reaksiyon süresi görevidir.

SRTT’de beceri ölçüsü, sıralı denemeler boyunca meydana gelen reaksiyon zamanındaki kademeli azalmayı ölçmektir. Bu, katılımcıların yalnızca diziyi gerçekleştirmede değil, aynı zamanda görselin konumu arasındaki görsel-motor ilişkilendirmeyi ve haritalamayı öğrenmede artan uzmanlığını göstermektedir.

Random denemeler ile sıralı dizi yanıt sürelerini karşılaştırarak daha spesifik bir beceri öğrenme ölçüsü elde edilir. Bu analiz aynı zamanda yorgunluk ve motivasyon gibi faktörlerin olası karıştırıcı etkilerini de en aza indirir. Sıralı ve rastgele yanıt süreleri arasındaki fark, SRTT’de beceri öğreniminin hassas bir ölçüsünü sağlamaktadır.

4.1.Örtük Öğrenme

İnsan öğrenmesi ve hafızasının çağdaş açıklamaları, açık (explicit) ve örtük (implicit) öğrenme arasında temel bir ayrım oluşturur.

“Açık (bildirimsel) öğrenme”, öğrenilenlerin içeriği için yüksek düzeyde bilinçli farkındalıkla gerçekleşen öğrenmedir. Açık öğrenme, çoğu nöropsikolojik testte ve deneysel hatırlama ve tanıma görevlerinde gösterilir.

Buna karşılık, “örtük (prosedürel) öğrenme”, bireyin tipik olarak bilgi, beceri veya yeteneklerinin doğru bir sözlü hesabını sağlayamadığı bir görevdeki performanstan çıkarılan öğrenmeye atıfta bulunmak için kullanılır (144). Örtük öğrenme; ne öğrenildiğinin farkında olmadan, tesadüfi bir şekilde karmaşık bilgilerin düzensiz olarak öğrenilmesidir. Yapay

dilbilgisi öğrenimi, çeşitli hazırlama görevleri ve seri tepki süresi görevi dahil olmak üzere örtük öğrenmeyi incelemek için bir dizi laboratuvar görevi geliştirilmiştir.

“Örtük öğrenme” terimi, Reber (1967) tarafından, katılımcıların daha hızlı yanıt olarak ölçülen uyaranlar arasındaki olasılıksal bir ilişkiden yararlanmalarını tanımlamak için ortaya çıkmıştır. Örtük öğrenme, kasıtlı öğrenme amacını içeren ve bilinçli farkındalık gerektiren açık öğrenmenin aksine, bilginin otomatik ve bilinçsiz olarak öğrenilmesini ifade eder (145). Açık belleğin bilinçli olarak edinilmesi ve hatırlanmasıyla karşılaştırıldığında, örtük öğrenme, ilgili prosedürlerin sağlamlaştırılması yoluyla dolaylı olarak edinilir. Tipik olarak sözlü ifade edilmeyen motor ve bilişsel becerilerdeki gelişmelerle kendini gösterir.

Böylece uygulama sonunda, öğrenilen rutinin veya becerinin farkındalığının yokluğunda bile performansta bir artışa yol açar. Şizofrenide, örtük öğrenmenin intakt kaldığını bildiren pek çok çalışma bulunduğu gibi tam tersi yönde sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur.

Açık sıralı öğrenmenin anterior striatum ve prefrontal korteksi içerdiği, örtük sıralı öğrenmenin dorsolateral striatum ve primer motor korteksi içerdiği öne sürülmüştür.

Örtük öğrenmeyle ilgili en dikkat çekici noktalardan biri ise; açık öğrenme süreçlerinin gözle görülür şekilde bozulduğu, oldukça ciddi beyin hasarından sonra bile nispeten bozulmamış veya korunmuş olmasıdır (146). Korsakoff amnezisi, Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarı dahil pek çok nörolojik hastalıkta bile korunan örtük öğrenmenin kanıtı vardır. Nöral hasar karşısında bu nispeten korunmuş örtük öğrenme bulgusunun istisnaları, Parkinson ve Huntington hastalığında olduğu gibi bazal gangliyonların hasar gördüğü durumlar gibi görünmektedir (147).

SRTT ile edinilen beceri öğrenimi, bir örtük öğrenme örneğidir. Birey öğrenmenin farkında olmasa da (örtük öğrenme), yeni bir beceriyi öğrendiğinin farkında (açık öğrenme) olabilir. Bireylerin ne zaman öğrenmenin farkına vardıklarını tanımlamak örtük öğrenme konusundaki zorluklardan biri olmuştur. SRTT'nin güçlü yönlerinden biri, farkındalığı ölçmek için birçok farklı tekniğin mevcut olmasıdır. Kişinin farkında değilken öğrenmenin farkında olmaya dönüştüğü tek bir anın olduğunu ve bu anın ölçülebileceği, oysa farkındalığın bir süreklilik olabileceği varsayılır.

Son çalışmalar, kişinin farkındalığının sürekliliğinin haritasının çıkarılmasına izin vererek bu sorunu çözmeye odaklanmıştır. Eldeki verilerle, bu görevde kişinin öğrenme farkındalığının nasıl ölçüleceği konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır.

4.2. Motor Öğrenme

SRTT genellikle bir motor öğrenme görevi olarak görülse de öğrenme yalnızca motor alanda gerçekleşmez. Sıralı seri, katılımcıların doğru yanıt düğmelerinin sırasını öğrenmesiyle bir motor yanıt dizisi olarak öğrenilebilir. Alternatif olarak, sıralı seri görsel işaretlerin bir dizisi olarak algısal öğrenilebilir; katılımcılar her görsel işaretin konumunu tahmin etmeyi öğrenir ve görsel işarete hızla tepki verirler. Bu nedenle, SRTT yalnızca motor öğrenme değil hem motor hem de algısal öğrenme bileşenlerine sahip bir görevdir.

Motor beceri öğrenimi, motor kortikal alanları ve striatum, serebellum gibi subkortikal yapıları içeren bir devre tarafından desteklenir. SRTT'de de öğrenme sırasında benzer bir alan devreye girer. Medial temporal lob (MTL), SRTT sıralı dizi öğrenmesi sırasında etkinleşir ve MTL'yi içeren bir devre bu öğrenmeye kritik katkı sağlar. Prefrontal korteks, striatum ve serebellum, SRTT performansını iyileştirmeye katkıda bulunan diğer bölgelerdir (148, 149, 150).

SRTT öğrenmesi, motor korteks ve premotor korteks (PMC) (151, 152, 153, 154, 155, 156), parietal korteks (153, 157), bazal ganglionlar (158, 159, 160, 161, 162) ve medial temporal lob (158, 159, 163)'dan oluşan motor sistemi içerir. Bu yapılar, öğrenme sürecinde bu bölgelerin uyarılmış aktivitesinin başlangıcına bağlı olarak genellikle hızlı (frontoparietal kortikal alanlar ve hipokampus) ve yavaş (motor korteks ve bazal ganglionlar) sistemler olarak sınıflandırılır (164). Ödül ve cezanın da öğrenme süreçlerinde hafıza oluşumuna etkisini açıklayan teorilerden biri; ödül ile yavaş, ceza ile hızlı sistemlerin aktive olmasına dayanmaktadır. SRTT ile ilgili olarak, ödül ile antrenman sonrası motor korteks ve bazal ganglion yapılarına PMC bağlantısı (yavaş öğrenme ile ilişkili sistemler); ceza ile antrenman sonrası anterior insula ve hipokampus yapılarına (hızlı öğrenme ile ilişkili sistemler) PMC bağlantısının arttığı saptanmıştır (165).

Kişinin motor öğrenmeye adaptasyonu motor kortikal alanlar ve serebellum etkisiyle ("motor adaptasyon"), sıralı motor öğrenme konsolidasyonu ise primer motor korteks ve striatum etkisiyle ("motor konsolidasyon") olduğu saptanmıştır (168).

4.3. SRTT ile Nörogörüntüleme Çalışmaları

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bol miktarda kanıt, "sıralı motor öğrenmenin" (SMÖ) erken evresinde yer alan ve performansta hızlı iyileşmenin gözlemlendiği geniş çaplı nöronal devreleri tanımlamıştır (166). Bunlar kortikal (dorsolateral prefrontal

korteks (dLPFC), motor ve premotor korteks (PMC), parietal korteks) ve subkortikal (striatum, talamus, serebellum) bölgelerden oluşur (167).

Teorik modeller (168, 169) ve deneysel kanıtlar, SMÖ'ye aracılık etmek için paralel olarak çalışan kortiko-serebellar ve kortiko-striatal devrelerin uygunluğunu vurgulamaktadır.

SMÖ iki aşamaya ayrılabilir; performansta hızlı gelişme ile karakterize edilen ve dakikalar süren erken öğrenme aşaması (kortiko-serebellar aktivite) ve birkaç uygulama oturumunda pratikle performans kazanımının gerçekleştiği geç aşama (kortiko-striatal aktivite) (170, 171).

4.3.1.Kortiko-Serebellar Aktivite

İnsan ve hayvan çalışmalarına dayanarak, etkili bir model (168, 169), SMÖ'nün erken evresinde bir kortikoserebellar ağı devreye girdiğini ve hareket kinematiğinin sensoriyal girdilerle ayarlanması gerektiğini öne sürmektedir. Her ne kadar bazı çalışmalar serebellum aktivitesinin sıralı öğrenmeden ziyade performans gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmiş olsa da (172), diğerleri serebellumun motor dizi öğrenmenin erken evresinde yer aldığını ve bu katılımın uyaran-tepki (stimulus-response) bağlı olduğunu göstermiştir (173).

Anterior serebellumun (V/VI) derin serebellar çekirdekler ve talamus yoluyla kortikal motor alanlara bağlantısı bilinirken, posterior serebellumun ise prefrontal ve asosiasyon korteksine bağlantısı bilinmektedir.

Bazı çalışmalar, motor öğrenmede serebellumun rolünün internal eylem modelleri oluşturmak olduğunu varsayarken (olayları sıralama ve sıralamada yer alan bilişsel işlevlere rehberlik etme) (149), diğerleri serebellar aktiviteyi tahmin hatası (prediction error) oluşumuna bağlar (174, 175, 176, 177).

Serebellar hasarın örtük öğrenmenin bozulmasına yol açtığı, serebellumun kortikal dejenerasyonu olan hastalarda ve tek taraflı fokal serebellar lezyonları olan hastalarda tanımlanmıştır (149, 178).

Çeşitli çalışmalar, öğrenme ilerledikçe pratik kazanmanın etkisiyle serebellar devrelerdeki sinaptik bağlantıların motor adaptasyonu sayesinde serebellar aktivitenin azaldığını, serebellumda olduğu gibi motor ve parietal korteks gibi kortikal alanlardaki aktivitenin de azalmakta olduğunu; oysa striatumun geç öğrenme aşamasında hareket

dizilerinin konsolidasyonu aşamasında aktif olarak rol oynayan subkortikal bölgelerden biri olduğunu göstermiştir (179, 180, 181).

4.3.2.Kortiko-Striatal Aktivite

Geç öğrenme aşamasında motor öğrenme bir kez kurulduğunda, performans otomatikleşir ve aktivite kortiko-serebellar ağdan kortiko-striatal ağa doğru kaydırılır. Önceki çalışmalar, farklı nöronal ağların örtük ve açık SMÖ'de yer aldığını ve striatal katılımın örtük SMÖ'de daha belirgin olduğunu göstermiştir (182, 183).

Striatumun motor programların kodlanmasında kritik bir rol oynadığı düşünülür ve sürekli olarak motor öğrenmeye dahil olduğu ve dizideki bireysel hareketler arasındaki öngörücü ilişkileri öğrenmek olduğunu gösterilmiştir (184). Bu yapının aktivitesinin öğrenme ilerledikçe artması öğrenilen dizinin saklanmasıdaki rolünü gösterir (166).

Bununla birlikte, bu artışın putamenin sensorimotor bölgelerine daha spesifik olabildiği, öğrenme ilerledikçe daha bağlantısal bölgelerin aktivitesinin azaldığı düşünülmektedir (179).

Striatumun SMÖ'deki önemli rolünü destekleyen kanıtlardan biri, striatal disfonksiyonu olan (örn. Parkinson hastalığı) hastaların yeni motor dizileri edinmede eksiklik göstermesidir (185, 186, 187).

15 sağlıklı katılımcı ile uygulanan SRTT'de öğrenme gösterenlerin striatal aktivasyon gösterdiği, ancak öğrenmeyenlerin göstermediği bulunmuştur (188).

4.3.3.Kortiko-Striato-Serebellar Aktivite

SMÖ'de yer alan son anahtar beyin yapısı, ana motor kortikal çıktıyı destekleyen premotor motor kortekstir (PMC). PMC'nin işlevi motor belleğin tutulmasıdır.

Suplementer motor alan (SMA) da SMÖ'de aktif yer alan bölgelerdendir.

Primer motor korteksin SMÖ'ye dahil olduğunu gösteren birçok görüntüleme çalışmasının yanı sıra (170, 188), primer motor korteksin TMS (transkraniyal manyetik stimülasyon) kullanılarak uyarılması (188) veya inhibitör TBS (189) uygulanması motor konsolidasyonun erken aşamasını bozarken, tDCS'si (transkraniyal doğru akım uyarımı) motor beceri öğrenimini kolaylaştırmaktadır (190, 191, 192, 193).

Öğrenme ile serebellumdan motor kortekse olan bağlantının zamanla zayıfladığı, striatumdan motor kortekse olan bağlantının ise güçlendiği gösterilmiştir. Öğrenmeden sonra azalan bir BOLD sinyali, daha önce serebellumda öğrenme mekanizması olarak varsayılmış olan serebellar devrelerdeki sinaptik bağlantıların uzun süreli depresyonunu (LTD) yansıtmaktadır. (194) SMÖ modelinde, serebellum motor görev girdisini alır, bu daha sonra motor kortekse iletilir ve son olarak serebelluma geri döner. Bu modelde, geriye dönük iletişim, bir motor dizisinin örtük olarak edinilmesiyle modüle edilir. Bu ağ modeline dayanarak, primer motor korteks veya serebellumun bozulmasının bu karşılıklı bağlantıyı bozacağını ve SMÖ’de davranışsal defisitlere neden olacağı tahmin edilir. Stimülasyon teknikleri kullanarak motor korteksi bozan çalışmalarda (188, 189) ve TMS kullanarak serebellumu uyaran prosedürel bir öğrenme çalışmasında da (150) gözlemlenen tam olarak bu olmuştur.

4.4. Şizofrenide SRTT Kullanılması

Açık öğrenmedeki eksiklikler kapsamlı bir şekilde gösterilmiş olsa da (145, 195), hem şizofrenide (196, 147) hem de normal yaşlanmada örtük öğrenmenin bozulup bozulmadığı konusunda literatür hala yetersizdir (197).

SRTT’de gözlenen SMÖ eksiklikleri yedi şizofreni çalışmasında rapor edilirken (75, 76, 77, 198, 199, 200, 201), beş çalışma Remillard’ın (2013) eleştirel incelemesinde özetlendiği gibi bu hastalarda normal sıralı öğrenmeyi savunmaktadır (188, 202, 203).

SMÖ öncelikle dorsolateral striatum, primer motor -premotor korteksler ve serebellumu içerir (204) ve anterior striatum ve prefrontal korteksi içeren açık sıralı öğrenmeden temel olarak farklı olduğu kabul edilir (205).

Şizofrenide yaygın kortikal işlev bozukluğundan ve ilişkili davranışsal anomalilerden sorumlu olduğu varsayılan bazal gangliyon patolojisinin hastalığın başlangıcından önce mi yoksa antipsikotik tedavi ve/veya hastalığın ilerlemesiyle ilişkili diğer faktörlerin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı açık değildir. Örtük öğrenme görevleri, gelişimsel ve kazanılmış eksiklikler arasındaki ayrımı duyarlı bir davranış analizi sunabilir. Sonuç olarak örtük öğrenme, bazal gangliyonların bütünlüğüne bağlıdır (146).

Bazı yazarlar, şizofreni hastalarında SRTT’de bozulmamış SMÖ sergilendiğini (207, 188), bazıları sıralı öğrenmenin azaldığını (198, 206) ve bazıları da bozulmuş SMÖ bildirmişlerdir (75, 76, 77).

Bazı çalışmalarda ise SRTT'de SMÖ'nün konvansiyonel antipsikotikler alan şizofreni hastalarında ve hastalığın akut fazı sırasında bozulduğu, ancak remisyonda bozulmadığı iddia edilmiştir (75, 76, 77).

Son veriler, şizofreni hastalarında motor öğrenme ile ilişkili sol serebellar bölgelerde tek taraflı bozulmaların ortaya çıktığını göstermektedir. Şizofreni hastalarında, sol serebellumda lobül V'nin fraksiyonel anizotropisi ve sol crus I/II'nin hacmindeki azalmanın, örtük motor öğrenme ve bunun şizofrenide bozulması ile ilişkili olduğu gösterilen veriler mevcuttur (166).

4.4.1.Şizofrenide SRTT'de Davranışsal Veriler

Çoğu çalışmada şizofreni hastaları, bir reaksiyon süresi görevi üzerinde çalışırken kontrollerde olduğunun aksine SMÖ'de çok fazla ilerleme kaydedememişlerdir (75, 76, 77).

Yalnızca birkaç çalışma şizofrenide bozulmamış SMÖ bildirilmiştir, ancak bu bulgular çalışmaların prosedürel farklılıklardan kaynaklanabilmektedir (207, 188).

Exner ve ark. (2006), ilk atak şizofreni hastalarında SRTT performansının bozulduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma hastalığın akut fazıyla sınırlı gibi görünmektedir (75, 76, 77) ve akut şizofrenide SMÖ'ye aracılık eden devrenin subkortikal ve/veya kortikal bileşenlerinin bir işlev bozukluğundan şüphelenilmelidir şeklinde yorumlanmıştır.

Şizofreni hastalarında daha düşük performansın genellikle motivasyon eksikliğini yansıttığı tartışılır. Bilişsel işlev bozukluklarının sıklıkla negatif belirtilerle birlikte değiştiği bildirilmiştir (208). Bununla birlikte, 2008 yılında yapılan bir çalışmada (200) SMÖ ile PANSS toplam puanları veya alt ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, yani örtük ve açık SMÖ performansı, şizofreni semptomlarının şiddetinden bağımsız olarak sonuçlanmıştır.

Şizofrenide (209, 210) ve normal yaşlanmada (211) örtük öğrenmeyi etkileyen belirli görsel-uzaysal eksikliklerin olduğu gösterilmiştir. Örneğin, şizofrenide SRTT'nin görsel-uzaysal olmayan versiyonlarını kullanan çalışmalar, yalnızca doğru cevap sayısında eksiklikler saptamıştır. Oysa görsel-uzaysal versiyon kullanan araştırmalarda hem doğruluk hem de reaksiyon süreleri üzerinde daha büyük bozulmalar sergilenmiştir (206).

Yapılan bir metaanalizde hem şizofreni hem de sağlıklı kontrol örneklerinde random denemelere göre sıralı denemelerde daha hızlı RT kaydedilmiş, ancak örtük öğrenme RT avantajının büyüklüğü şizofreni örneklerinde daha küçük olarak saptanmıştır (147).

4.4.2.Şizofrenide SRTT’de Nörogörüntüleme Çalışmaları

Tablo-1: Şizofrenide SRTT nörogörüntüleme çalışmaları

Şizofreni	Aktivite artışı	Aktivite azalması
Kumari ve ark (2002)	Ant. inferior gyrus	-
Reiss ve ark (2006)	-	Striatum
Zedkova ve ark (2006)	Sağ superior temporal gyrus Sağ anterior singulat korteks Sol globus pallidus	Bilateral frontal korteks Bilateral caudat nukleus Sol parietal korteks
Purdon ve ark (2011)	Sol superior temporal korteks	Sol medial frontal korteks Sağ medial frontal korteks
Kumari ve ark (2015)	Superior medial frontal gyrus Anterior singulat korteks Striatum	-

SRTT paradigmasını uygulayan görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında kontrollere göre striatum, talamus, frontal korteks, parietal korteks ve serebellumda aktivasyonda azalmayı ortaya koymuş ve bu bölgelerin şizofreni hastalarında yaygın olarak etkilendiği bildirilmiştir (188, 203, 212).

2002 yılında yapılan bir fMRI çalışmasında ise kontrollerin (n=6) örtük öğrenme gösterdiği ancak şizofreni hastalarının (n=6) göstermediği saptanmıştır. Kontroller için SRTT performansının fMRI sonucu striatum, talamus, serebellum, prekuneus, medial frontal lob ve singulat gyrusta beyin aktivasyonunun arttığı; şizofreni tanılı katılımcılarda ise aktivite artışı

saptanan tek beyin bölgesinin anterior inferior gyrus olduğu ve sonuç olarak şizofreni tanılı katılımcıların örtük öğrenme göstermediğı bildirilmiştir (212).

2006 yılında yapılan bir başka çalışmada ise şizofreni hastalarının (n=10) SRTT'yi öğrendiklerini ve fMRI'dan elde edilen en dikkate değer bulgunun göreceli olarak striatal aktivasyon eksikliği olduğı bildirilmiştir (188).

En son görüntüleme çalışmalarından birinde Zedkova ve ark. (2006) 10 hastayı (bazıları atipik, bazıları tipik antipsikotik kullanan) sağlıklı kontrollerle (n=15) karşılaştırmıştır. Bu durumda, SMÖ'nün her iki grupta da gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, iki grup arasında farklı beyin aktivasyon modelleri kaydedilmiştir. Kontroller dorsal striatum, anterior singulat korteks, parietal korteks ve frontal kortekste artmış aktivasyon gösterirken; hasta grubu bilateral frontal korteks, sol parietal korteks ve bilateral kaudat nukleusta aktivasyonda azalma ve sağ superior temporal girus, sağ anterior singulat korteks ve sol globus pallidusda daha fazla aktivasyon göstermişlerdir. Araştırmacılar şizofreni hastalarında normal frontal-subkortikal devrelerin bozulması ve bunun sonucunda telafi edici bölgelerde aktivasyon artışı olduğı sonucuna varmışlardır (203).

2011 yılında Purdon ve ark. tarafından yapılan çalışmada ilk epizod şizofreni tanılı 17 hasta ile 17 sağlıklı kontrol arasında yapılan SRTT sonucu aktivite artışı olan beyin bölgelerinin gruplar arasında önemli bir farklılık göstermediğı, şizofreni hastalarında subkortikal alanlarla sol ve sağ medial frontal korteks arasında aktivasyon azalması; sol superior temporal kortekse aktivite artışı saptandığı bildirilmiştir. Sol medial frontal disfonksiyonun, ilacın başlangıcından veya hastalığın ilerlemesinden önce meydana gelen şizofreni ile ilişkili sol hemisfer patolojisinin a priori tahminleri ile uyumlu olduğı şeklinde araştırmacılar tarafından yorumlanmıştır (202).

Bununla birlikte, şizofrenide bozulmuş SMÖ'yü ortaya koyan tüm SRTT çalışmalarında, hastaların en azından bir kısmı tipik antipsikotiklerle tedavi edilmiştir (75, 76, 77, 198, 201, 206, 212). Tipik antipsikotik ilaçlar, nigrostriatal yolda daha potent bir şekilde dopamin D2 reseptörlerinin bloke olmasına yol açtığından, SMÖ defisitleri şizofreniye özgü bir nöral disfonksiyondan ziyade güçlü bir D2 reseptörü antagonizmini yansıtabilir. Örneğin, haloperidol uygulanan sağlıklı katılımcılarda SRTT performansında bozulma görülmesine rağmen, d-amfetamin uygulanmasının ardından performansta gelişme meydana gelen çalışmalar mevcuttur (199).

Nöroleptiklerin etkisini inceleyen bir çalışmada ise, SRTT'deki performans olanzapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarında etkilenmemiş, ancak tipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda bozulmuştur (213). Tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, atipik antipsikotikler, önemli ölçüde daha düşük D2 reseptör blokajı yapar ve striatum üzerinde çok daha az etkiye sahiptir (214), bu nedenle bu katılımcıların muhtemelen örtük öğrenme performansını korudukları düşünülmektedir. Yine de Stevens ve ark. tarafından bildirilen bulguların aksine, Pedersen ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları, yalnızca atipik antipsikotiklerle tedavi edilmesine rağmen, önemli bir örtük öğrenme eksikliği ortaya çıkarmışlardır (200).

2015 yılında Kumari ve ark. tarafından yapılan; tipik antipsikotik (n=10) ile atipik antipsikotiklerden olanzapin (n=10) ve risperidon (n=10) kullanan şizofreni tanılı hastalarda SMÖ araştırılmış ve izlemde tipik antipsikotik kullanan hastalar örtük öğrenme eksikliği göstermeye devam ederken, atipik antipsikotik kullananlarda önemli örtük öğrenme ve superior medial frontal girus, anterior singulat korteks ve striatumda artan aktivasyon gözlemlenmiştir. Bu da atipik antipsikotiklerin şizofrenide örtük öğrenme eksikliklerini ve ilişkili nöral aktiviteyi düzeltebileceği şeklinde yorumlanmış (215).

Tüm sonuçlara rağmen mezokortikal ve mezolimbik bölgeler SMÖ açısından daha az önem atfettiğinden, şizofreni örneklemindeki örtük öğrenme defisitleri kolayca nöroleptik ilaca maruz kalmaya atfedilememektedir.

Şizofreni tanılı genç bireylerin kaudat hacminde azalma olduğunu gösteren MRI sonuçları olmuştur, ancak sonuçlar tek tip olmamış ve bazı çalışmalar antipsikotik tedavi ile bazal ganglion değişiklikleri tanımladığı için ayırım güç olmuştur (216, 217).

Bir SRTT çalışmasında ise, kontrollere kıyasla şizofreni hastalarının etkilenmemiş kardeşlerinde bile frontal lob, parietal lob ve bazal ganglionlarda daha az aktivite olduğunu ve SMÖ performanslarında bozulma olduğu gösterilmiştir (218). Bu sonuçlar, değiştirilmiş serebral nörofizyolojinin şizofreni için bir endofenotiple ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

O halde, bugüne kadar şizofrenide SRTT fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının, hem katılımcıların özellikleri (kullandıkları ilaçlar, bozulmamış ve bozulmuş öğrenme) hem de vurguladıkları beyin bölgeleri açısından farklılık gösterdiğini söylemek gereklidir. Bununla birlikte, bu tür araştırmalar emekleme aşamasındadır ve bu beş görüntüleme çalışmasının tümü tarafından bir dereceye kadar ilişkili olan bir beyin bölgesi striatumdur ve bu, önceki araştırmalarla tutarlı bir bulgudur.

Buraya kadar özetlemek gerekirse, şizofreni hastalarında SMÖ orta derecede bozulmuştur ve bu muhtemelen frontal-striatal devrelerin bazı işlev bozukluklarını yansıtmaktadır. Sonuç olarak şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri SRTT’de karşılaştıran dokuz çalışmanın meta-analizinde de şizofreni hastalarında MSÖ’nün kontrollerden daha az olduğu saptanmış ve şizofreni hastalarında frontal-subkortikal devrelerin bozulması ve bunun sonucunda kompensatuar mekanizmaların devreye girerek öğrenmeyi sağlamaya çalıştığı sonucuna varılmıştır (147).

5. Amaç

Şizofreni hastalarında örtük öğrenmenin, nöroplastisiteyle ilişkili aktiviteye olan etkisinin sağlıklı kontrol grubundaki örtük öğrenme sonrası nöroplastisite ilişkili aktiviteyle kıyaslanması amaçlanmaktadır.

6. Hipotez

Varsayım;

1. Şizofreni hastalarında nöroplastisitenin sağlıklı kontrollere göre daha az geliştiği,
2. Nöronal aktivitenin paterninin ve devamlılığının nöroplastisitenin gerçekleşmesinde rol oynadığıdır.

Şizofreni hastalarında öğrenme ile ilgili nöronal aktivitenin sürekliliğinin farklı oluşu, daha düşük nöroplastisitenin nedeni olabilir.

7. Yöntem

7.1. Örneklem

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda şizofreni tanısıyla izlenmekte olan 33 hasta ve şizofreni hastalarıyla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş ve SCID-V ile herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 27 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Çalışmamız için etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 11.12.2019 tarih ve 19-12T/42 karar numarası ile alınmıştır.

7.1.1. Çalışmaya Alım Kriterleri

1. 19-45 yaş arasında olmak
2. DSM-V tanı kriterlerine göre en az bir sene süre ile şizofreni tanısı ile izlenmek ve kayıtlarına ulaşılabilmek
3. SCID ile yapılan değerlendirme sonucunda eksen I tanısının şizofreni olarak doğrulanması
4. SCID ile yapılan değerlendirme sonucunda şizofreni dışında diğer bir eksen I tanısı almamak
5. Remisyonda olmak (Andreasen kriterlerine göre)
6. Son 3 aydır klinik açıdan stabil olmak (ilaç değişimi veya yatış gibi müdahalelere gereksinim olacak şekilde belirtilerde değişimin olmaması)
7. Bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak anlayabilecek kadar bilişsel yetilerin korunmuş olması (vesayet altında olanların vasilerinin de onay vermesi aranmıştır)

7.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Son 3 ay içinde klinik açıdan stabil olmaması (ilaç değişimi veya yatış gibi müdahalelere gereksinim olacak şekilde belirtilerde değişimin olması)
2. SCID ile yapılan değerlendirme sonucunda şizofreni dışında diğer bir eksen I tanısı almış olması,
3. Bilişsel yetilerinin bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak anlayabilecek kadar korunmamış olması (vesayet altında olanların vasilerinin de onay vermemesi).
4. Diyabet, kontrol altına alınamamış hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklara sahip olması,
5. Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu tanısı olması,
6. Yapısal MR görüntüsünde belirgin morfolojik anomali saptanması,
7. Manyetik alana girmesinde sakıncalı bir durum olması (pace-maker, protez, gebe, klostrofobi gibi)

7.1.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Gönüllüler çalışmanın herhangi bir anında kendi istekleri ile çalışmadan ayrılabilir.
2. Çalışma adımlarının herhangi birini tamamlamada sorun yaşayan hastalar çalışmadan çıkartılabilecektir.

7.2. Uygulama

7.2.1. Psikiyatrik Görüşme

7.2.2. Formlar ve Ölçekler

1. DSM-5
2. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (The Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS): Toplamda 30 madde ve 3 alt ölçekten oluşur (Pozitif Belirtiler Ölçeği, Negatif Belirtiler Ölçeği ve Genel Psikopatoloji Ölçeği). Görüşmeci tarafından uygulanır ve her bir madde belirti şiddetine göre 1-7 arası puanla değerlendirilir.
3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS): 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Alt ölçekler sırasıyla affektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. Her madde 0-5 arasında puanlanır. Görüşmeci tarafından uygulanır ve ölçeğin doldurulması hastayla görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden alınan bilgilere dayanılarak yapılır.
4. Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ): Şizofreni hastalarında negatif, pozitif belirtiler ve ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmeden depresif belirtileri değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Görüşmeci tarafından uygulanır ve dokuz maddeden oluşan ölçekte her bir madde 0-3 arası puanla değerlendirilir.
5. Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (ESRS): Ekstrapiramidal belirtiler alt gruplara ayrılarak değerlendirilir; akut distoni, akatizi, akinezi, parkinsonizm ve geç diskinezi. Toplam 4 bölüm ve 22 sorudan oluşmaktadır. Maddeler 0-3 arasında puanlanır.
6. Kısa Negatif Belirtiler Ölçeği (BNSS-KNBÖ): KNBÖ anhedoni, sıkıntı hissinin eksikliği, asosyalite, avolüsyon, künt affekt ve alojiden oluşan 6 alt ölçek ve toplam 13

madde içermekte; puanlama belirtilerin şiddetine göre 0-6 arasında yapılmakta, her bir alt ölçek detaylı değerlendirilmektedir.

7. Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi (BDG): Şizofreni tanılı hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş ve 6 alandan oluşmaktadır; işlem belleği, dikkat/uyanıklık, sözel öğrenme ve bellek, akıl yürütme ve sorun çözme, işlem yapma hızı, toplumsal biliş alanları değerlendirilir. Hem hasta hem de hasta yakınından alınan bilgilerle görüşmeci tarafından değerlendirme yapılır.

7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Psikiyatrik muayeneleri tamamlanan ve ölçekleri uygulanan hasta ve kontrol grubunun, radyoloji biriminin uygunluğuna göre en geç 1 hafta içerisinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı'nda katılımcılara öğretilen ve uygulanması istenilen görevden (SRTT) önce yapısal MRI ve fonksiyonel MRI; görevden sonra ise yalnızca fonksiyonel MRI çekimleri yapılmıştır.

3.0 Tesla gücünde ve 12 kanallı başlık bobini bulunan bir cihaz görüntüleme için kullanılmıştır (Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Germany). MRG protokolü aksiyel kesitlerde BLADE tekniği ile elde edilen TRA T2 ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 2320/117 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit sayısı: 20, kesitler arası boşluk: 2 mm, vokselle büyüklüğü: 0.7x0.7x5 mm, FOV: 220, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2); koronal kesitlerde T2 FLAIR COR sekanslar (TR/TE/TI: 9000/85/2500 ms, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 38, kesitler arası boşluk olmadan matriks: 192X256, vokselle büyüklüğü: 1.1X0.9X4 mm, FOV: 220, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) ve sagittal kesitlerde T1 ağırlıklı 3D MP-RAGE sekanslarını (TR/TE/TI: 1600/2.21/900 ms, FA: 9, kesit kalınlığı: 1 mm, kesit sayısı: 160, kesitler arası boşluk olmadan, matriks: 246X256, vokselle büyüklüğü: 1X1X1 mm, FOV: 256, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) içermektedir.

T2 ağırlıklı TSE ve DARK Fluid (FLAIR) görüntüler herhangi bir beyin lezyonu saptayıp dışlamak için kullanılmıştır.

3D T1 ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler ilgi alanı analizleri için kullanılmıştır.

7.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

MRI görüntüleri ve davranışsal veriler için yapılan tüm analizlerde denekler arası değişken olarak iki seviyeli grup faktörü (kontrol- şizofreni grubu), denek içi değişken olarak iki seviyeli test zamanı faktörü (ön test- son test) kullanılmıştır.

Verilen görev (SRTT) öncesi ve sonrası dinlenme durumu fMRI çekimi yapılarak şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun uygulanan görev ile gerçekleşen örtük öğrenme sonrası beyin yapısındaki değişiklikler MATLAB/Statistical Parametric Mapping (SPM) yazılımını temel alan Functional Connectivity Toolbox (CONN Toolbox) yazılımı kullanılarak 2x2 karmaşık desen ANOVA genelleştirilmiş lineer model (GLM) ile tespit edilmiş ve grupların fonksiyonel bağlantı analizleri yapılmış, birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Veri analizinin ilk aşaması, tüm dinlenme durumu çalışmalarında ortaktır ve verilerin ön işlenmesini içerir. Bu adımlar, fonksiyonel görüntülerin serideki ilk çekime göre hizalanması, her dilimin zamansal olarak aynı ana denk getirilmesi, yapısal görüntü ile ortalama fonksiyonel görüntünün karşılaştırılıp fonksiyonel görüntülerle birlikte MRI standart uzayına normalizasyonu ve son olarak da görüntülerin bir Gauss kerneli ile yumuşatılarak gürültü ve önceki adımlardan oluşabilecek farkların giderilmesidir. 60 katılımcı ön işleme aşamasından geçtikten sonra verilerin analizi için voksel tabanlı fonksiyonel bağlantı analizlerinden tohum temelli bağlantısallık analizi (seed based correlation analysis) uygulanmıştır. Bu analiz, tohum olarak adlandırılan bir anatomik ilgi alanının (region of interest “ROI”) BOLD zaman serisi ile diğer tüm hacim birimlerinin (vokseller) zaman serileri arasındaki korelasyonların hesaplanmasına dayanmaktadır. ROI olarak seçilen ve görev ile birincil aktivasyon olacağı öngörülen bölgelerin topografik haritalarına internet tabanlı atlaslardan ulaşılmıştır. Tohum temelli bağlantısallık analizleri için MATLAB/Statistical Parametric Mapping (SPM) yazılımını temel alan Functional Connectivity Toolbox (CONN Toolbox) yazılımı kullanılarak fonksiyonel bağlantı analizleri yapılmıştır.

Grupların SRTT esnasında kaydedilen davranışsal verileri SPSS sürüm 22.0 kullanılarak analiz edilmiştir. İlk olarak ön test ve son test sıralı ve random bloklarda ortalama RT ve doğru cevap sayıları arasında gruplar arasında bir fark olup olmadığına bakmak için 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 2 (sıra türü: random ve sıralı) x 2 (test zamanı: ön test ve son test) karışık desen varyans analizi uygulanmıştır. Ayrıca ana etkilerin analizi için Bonferroni düzeltilmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

Gruplar arası sabit sıralı diziden oluşan 5 blok boyunca (sabit sıralı bloklar), deneme ilerledikçe ortalama RT ve doğru cevap sayılarında oluşan değişime bakabilmek adına, her bir blok iki grupta 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 5 (sabit sıralı bloklar) ANOVA ile analize dahil edilmiştir. Ayrıca ana etkilerin analizi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

İki grubun sabit sıralı bloklar için ortalama RT ve ortalama doğru sayısı verileri ile iki grup arası anlamlı çıkan fonksiyonel bağlantıların Generalize Lineer Model'deki beta değerleri arasında Pearson r korelasyon analizi yapılmıştır.

8.Sonuçlar

8.1.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Toplamda 60 katılımcı (Sağlıklı kontrol: 27, Şizofreni: 33) araştırmaya katılmıştır. 6 (SK: 1, Şizofreni: 5) katılımcının reaksiyon zamanları (RT) ve doğru cevap sayıları analize uygun olmadığı için davranışsal veri analizinden ve beyin görüntüleme analizinden çıkarılmıştır. Analizlere 54 (SK: 26, Şizofreni: 28) katılımcı ile devam edilmiştir. Sosyodemografik veriler ve karşılaştırma Tablo-1'de sunulmuştur.

Katılımcıların yaş ortalamaları $35.98 (\pm 1.57)$ 'dir. [SK = $36.35 (\pm 1.58)$; Şizofreni = $35.61 (\pm 1.55)$], $t(52) = -.33, p > .05$. SK grubu eğitim süresi ortalama $12.38 (\pm .61)$ yıl, şizofreni grubu eğitim süresi ortalama $12.75 (\pm 0.67)$ yıl bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır $t(52) = .40, p > .05$. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır $\chi^2(1) = .08, p > .05$.

Tablo-2: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (Standart hata veya yüzdelik değerleri ile)

Değişkenler	Grup		χ^2/t (p)
	Sağlıklı N = 26	Şizofreni N = 28	
Yaş	36.35 (1.58)	35.61 (1.55)	-.33 (.74)
Eğitim Süresi	12.38 (0.67)	12.75 (0.61)	.40 (.69)
Erkek	12 (%46.2)	14 (%50)	.08 (.78)
Kadın	14 (%53.8)	14 (%50)	
Evli	19 (%73.1)	5 (%17.9)	16.65 (.00)
Bekar	7 (%26.9)	23 (%82.1)	
Sigara Kullanımı Var	23 (%88.5)	17 (%60.7)	5.41 (.02)
Sigara Kullanımı Yok	3 (%11.5)	11 (%39.3)	
Alkol Kullanımı Var	21 (%80.8)	4 (%16)	23.97 (.00)
Alkol Kullanımı Yok	5 (%19.2)	24 (%85.7)	
Madde Kullanımı Var	3 (%11.5)	3 (%10.7)	0.03 (.85)
Madde Kullanımı Yok	23 (%88.5)	27 (%89.3)	
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	10 (%38.5)	12 (%57.1)	.11 (.74)
Ailede Psikiyatrik Hastalık Yok	16 (%61.5)	16 (%42.9)	

8.2.Hasta Grubunun Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Şizofreni grubu katılımcılarına deneye başlamadan önce Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Calgary Depresyon Ölçeği (CDRS), Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (ESRS), Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi (BDG) uygulanmıştır.

Ölçek skor ortalama değerleri; PANSS pozitif ölçeği için ($M = 10.25$, $SE = .58$), PANSS negatif ölçeği için ($M = 22.36$, $SE = 1.59$), PANSS Genel Psikopatoloji ölçeği için ($M = 30$, $SE = 1.14$), SANS için ($M = 53.79$, $SE = 4.02$), CDRS için ($M = 1.5$, $SE = .35$), ESRS için ($M = 5.54$, $SE = .87$), BDG için ($M = 29.29$, $SE = 1.9$) şeklindedir (bkz. Tablo- 2).

Tablo-3: Şizofreni tanılı katılımcıların ortalama ölçek skorları

Değişkenler	Ortalama	Standart Hata
PANSS Pozitif Ölçeği	10.25	±.58
PANSS Negatif Ölçeği	22.36	±1.59
PANSS Genel Psikopatoloji	30	±1.14
SANS	53.79	±4.02
CDRS	1.5	±.35
ESRS	5.54	±.87
BDG	29.29	±1.9

8.3.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Davranışsal Verilerinin Değerlendirilmesi

SRTT’de performans için; her bir denemenin doğruluğuna (accuracy) ve reaksiyon zamanına (RT) bakıldı. SRTT’nin öğrenmeye etkisini tanımlayabilmek adına iki prosedüre göre analizler yapıldı.

Birincisi; şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunun ön test ve son test ortalama reaksiyon zamanları ve ortalama doğru cevap sayıları sıralı ile random bloklar arasında her bir katılımcı için ayrı ayrı hesaplandı.

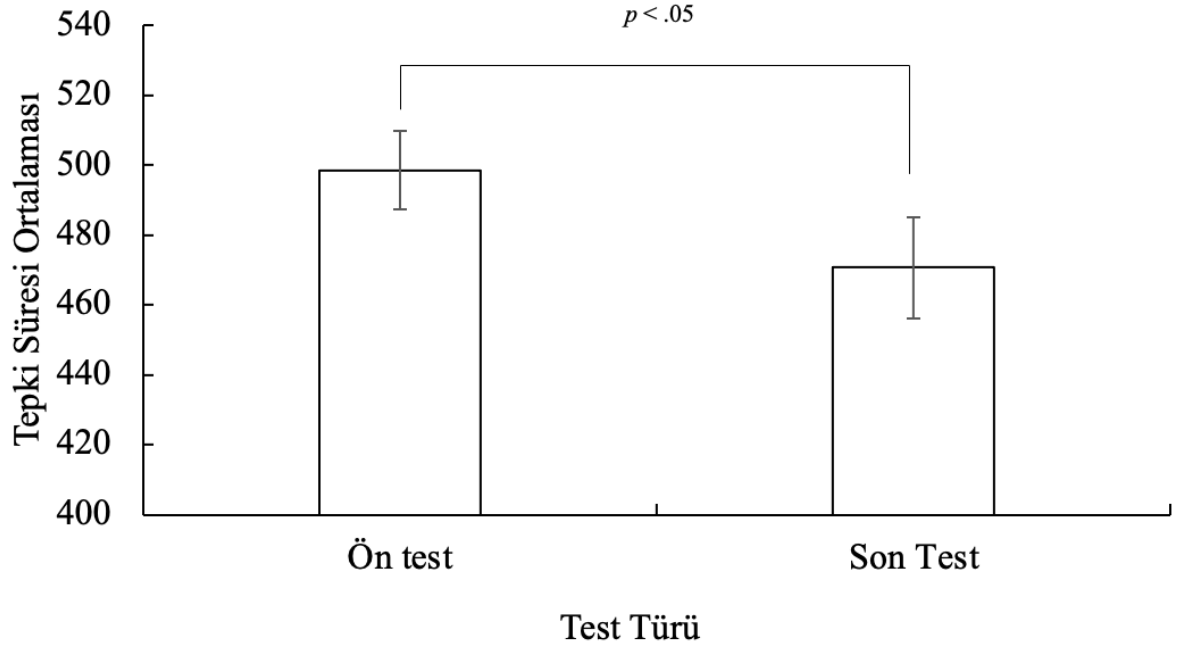
İkincisi; şizofreni ve kontrol grubunda sabit sıralı diziden oluşan 5 blok boyunca (sabit sıralı bloklar), deneme ilerledikçe reaksiyon zamanları (RT) ve doğru cevap sayılarındaki değişime bakıldı.

8.3.1. SRTT Performans Ortalama RT Analiz Yöntemi

Sıralı ve random bloklarda ön test ve son test ortalama RT gruplar arasında bir fark olup olmadığına bakmak için 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 2 (sıra türü: random ve sıralı) x 2 (test zamanı: ön test ve son test) karışık desen varyans analizi uygulanmıştır. Ayrıca ana etkilerin analizi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

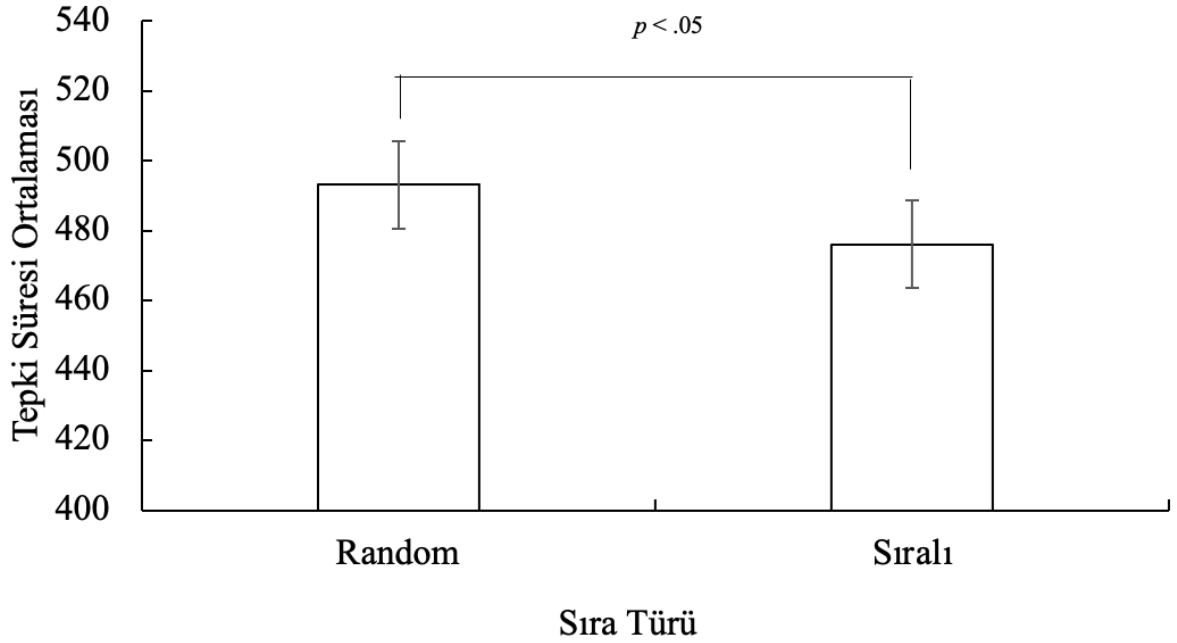
8.3.1.1. SRTT Performans Ortalama RT Analiz Sonuçları

Analiz sonuçlarına göre, test zamanı değişkeninin ortalama RT olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,52) = 37.50$, $p < .05$, $\eta^2 = .41$. Şekil 1’de görüldüğü gibi, son testteki denemelerin ortalama RT ($M = 470.67$, $SE = 7.38$), ön testteki denemelerin ($M = 488.60$, $SE = 5.79$) ortalama RT’ya göre daha hızlıdır.



Şekil 1: Test türüne bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT.

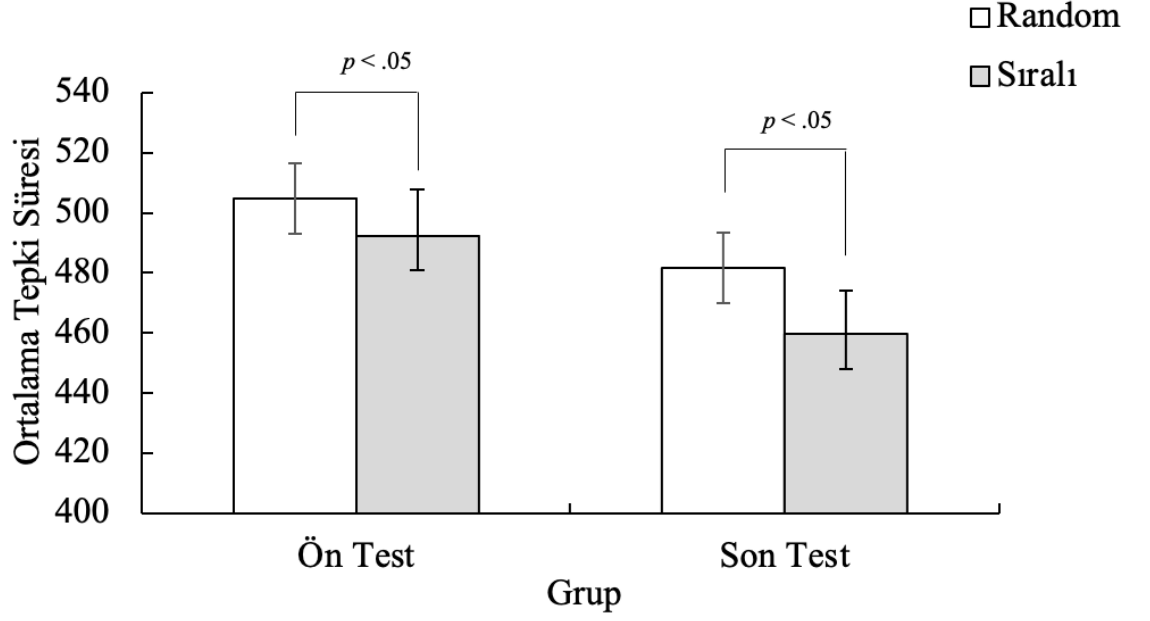
İkincisi sıra değişkeninin ortalama RT olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,52) = 57.21$, $p < .05$, $\eta^2 = .53$. Şekil 2’de görüldüğü gibi, random olarak sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 493.17$, $SE = 6.35$), sıralı olarak sunulan denemelerin ($M = 476.09$, $SE = 6.38$) ortalama RT’a göre daha yavaştır.



Şekil 2: Sıra türüne bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT.

Ancak, grubun ortalama RT’a olan ana etkisi yoktur $F(1,52) = 1.01$, $p > .05$. Yani, şizofreni grubu ve sağlıklı kişilerin ortalama RT’ları arasında bir fark gözlemlenmemiştir.

Yapılan etkileşim analizi sonuçlarına göre test zamanı sıra türü arasında anlamlı bir etkileşim vardır, $F(1,52) = 7.73$, $p < .05$, $\eta^2 = .13$. Devam analizi sonuçlarına göre ön test koşulunda random ve sıralı bloklar arasındaki ortalama RT farkı, $F(1,52) = 34.03$, $MD = 23.16$, $SE = 3.97$, $p < .05$; son test koşulunda bloklar arası ortalama RT farkından daha azdır, $F(1,52) = 38.07$, $MD = 32.68$, $SE = 5.30$, $p < .05$. Şekil 3’te görüldüğü gibi ön test random blok denemeleri ($M = 504.75$, $SE = 5.95$) ve sıralı blok denemeleri ($M = 492.43$, $SE = 5.95$) arasındaki ortalama RT büyük bir farkı; son test random blok denemeleri ($M = 481.59$, $SE = 7.29$) ve son test sıralı blok denemeleri ($M = 459.75$, $SE = 7.74$) arasındaki ortalama RT farkından daha azdır.



Şekil 3: Sıra türüne bağlı olarak test zamanı arası ortalama (%95 ile) RT

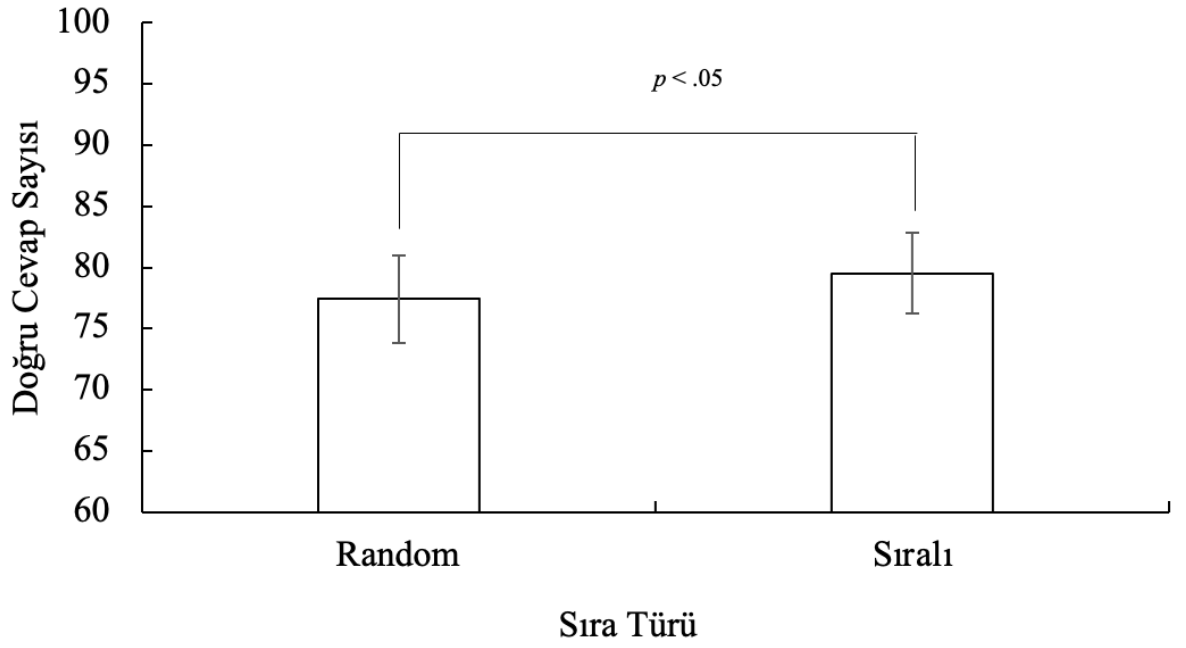
Son olarak etkileşim analizi sonuçlarına bakıldığında sırasıyla test zamanı ve grup arasında, $F(1,52) = 0.10, p > .05$; sıra türü ve grup arasında, $F(1,52) = 1.20, p > .05$; ve sıra türü, test zamanı, grup arasında, $F(1,52) = 1.13, p > .05$ etkileşim yoktur.

8.3.2. SRTT Performans Doğru Cevap Sayısı Analiz Yöntemi

Sıralı ve random bloklarda ön test ve son test doğru cevap sayısında gruplar arasında bir fark olup olmadığına bakmak için 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 2 (sıra türü: random ve sıralı) x 2 (test zamanı: ön test ve son test) karışık desen varyans analizi uygulanmıştır. Ayrıca ana etkilerin analizi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

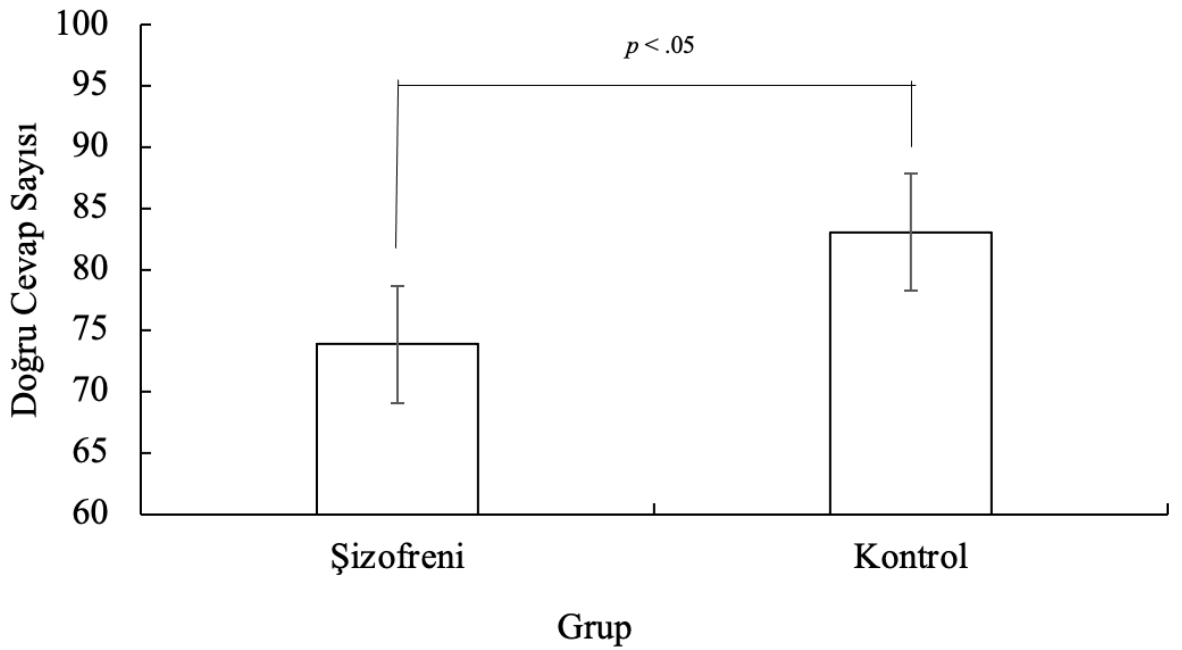
8.3.2.1. SRTT Performans Doğru Cevap Sayısı Analiz Sonuçları

Analiz sonuçlarına göre, sıra değişkeninin doğru cevap sayısı üzerine olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,51) = 8.44, p < .05, \eta^2 = .14$. Şekil 4'te görüldüğü gibi, random olarak sunulan denemelerin doğru cevap sayıları ($M = 74.41, SE = 1.86$), sıralı olarak sunulan denemelerin ($M = 79.52, SE = 1.70$) doğru cevap sayılarına göre daha azdır.



Şekil 4: Sıra türüne bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayıları (%95 ile)

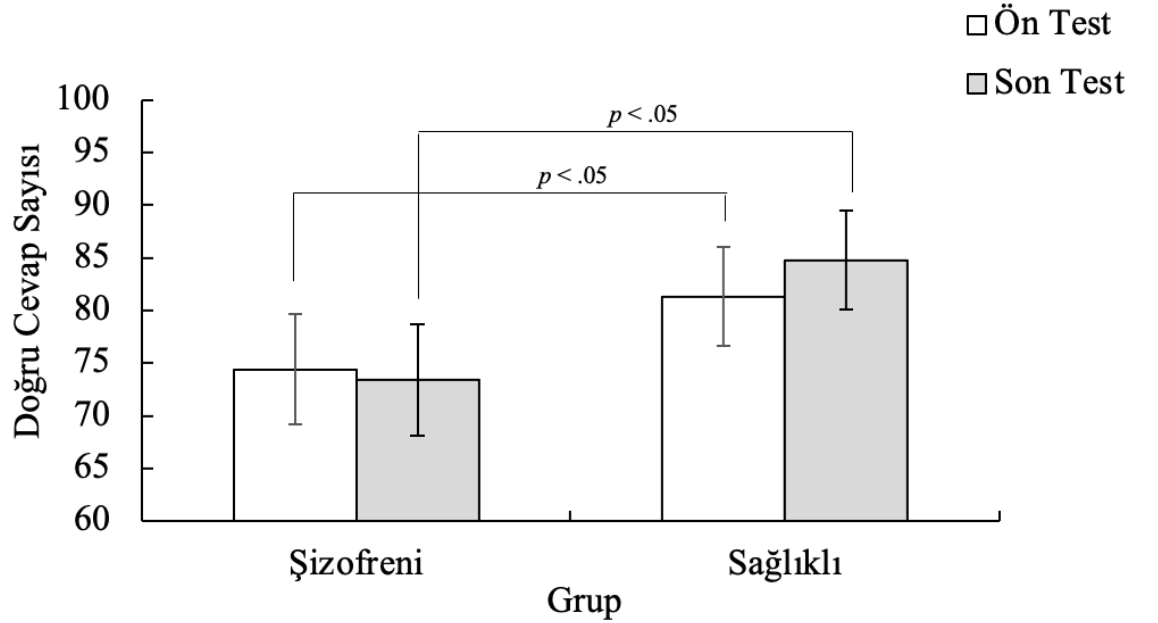
İkincisi, grubun doğru cevap sayısı üzerine olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,51) = 6.89$, $p < .05$, $\eta^2 = .14$. Şekil Şekil 5'te görüldüğü gibi, şizofreni grubunun doğru cevap sayıları ($M = 73.88$, $SE = 2.45$), kontrol grubunun ($M = 83.04$, $SE = 2.49$) doğru cevap sayısına göre daha azdır.



Şekil 5: Gruba bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayıları (%95 ile)

Ancak test zamanı değişkeninin doğru cevap sayısı üzerine olan ana etkisi yoktur, $F(1,51) = 1.64, p > .05$.

Yapılan etkileşim analizi sonuçlarına göre test zamanı ve grup arasında anlamlı bir etkileşim vardır, $F(1,51) = 5.72, p < .05, \eta^2 = .10$. Sonrasında ana etki analizi uygulanarak her bir test zamanı türü gruplar arası karşılaştırılmıştır. Devam analizi sonuçlarına göre ön test koşulunda şizofreni ve sağlıklı kişilerin doğru cevap sayılarında görülen fark, $F(1,51) = 3.28, MD = 6.93, SE = 3.83, p < .05$; son test koşulunda gruplar arası doğru cevap sayıları açısından görülen farktan daha azdır, $F(1,51) = 11.33, MD = 11.40, SE = 3.39, p < .05$. Şekil 6'da görüldüğü gibi şizofreni grubundaki kişilerin ön test denemeleri ($M = 74.40, SE = 2.68$) ve son test denemeleri ($M = 73.36, SE = 2.37$) arasındaki doğru cevap sayısı arasında büyük bir fark bulunmazken; sağlıklı kişilerin ön test denemeleri ($M = 81.36, SE = 2.37$) ve son test denemeleri ($M = 84.76, SE = 2.42$) arasındaki doğru cevap sayısı farkı daha fazladır.

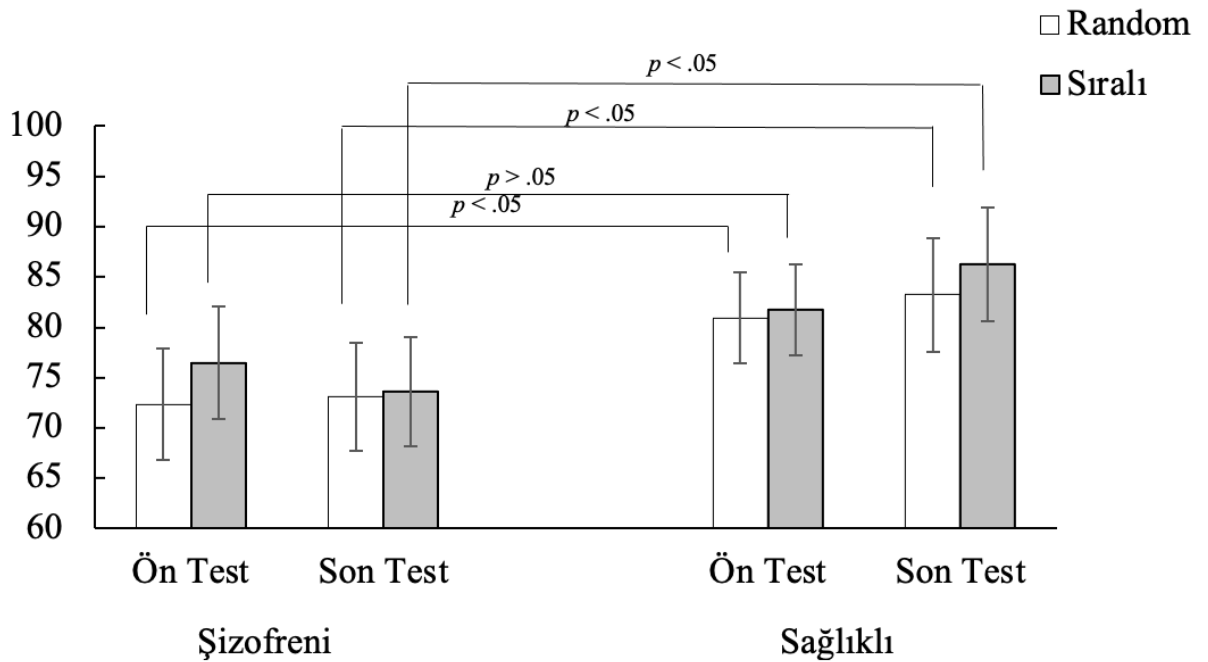


Şekil 6: Test zamanına bağlı olarak gruplar arası doğru cevap sayısı (%95 ile)

Fakat, sırasıyla sıra türü ve grup arasında, $F(1,51) = 0.08, p > .05$; sıra türü ve test zamanı arasında, $F(1,51) = 0.39, p > .05$ anlamlı bir etkileşim yoktur.

Son olarak yapılan üç yönlü etkileşim analizi anlamlı bulunmuştur, $F(1,51) = 6.28, p < .05, \eta^2 = .11$. Başka bir deyişle, sıra türü ve test zamanı etkileşimi gruplar arası farklılık

göstermektedir. Devam analizi sonuçlarına göre şizofreni grubu ve sağlıklı katılımcıların ön test random blok denemelerine verdikleri doğru cevap sayıları farkı anlamlı bulunurken, $F(1,51) = 4.57$, $MD = 8.63$, $SE = 4.04$, $p < .05$; ön test sıralı blok denemelerinde verdikleri doğru cevap sayısı farkı anlamlı değildir, $F(1,51) = 1.79$, $MD = 5.23$, $SE = 3.92$, $p > .05$. Son test denemeleri için yapılan zıtlık analizinde son test denemelerinde iki grubun sıralı bloklara verdikleri doğru cevap sayıları arasındaki fark, $F(1,51) = 7.77$, $MD = 10.12$, $SE = 3.63$, $p < .05$ ve sıraları bloklara verdikleri doğru cevap sayısı farkı anlamlı bulunmuştur, $F(1,51) = 14.61$, $MD = 12.68$, $SE = 3.32$, $p < .05$. Şekil 7’de görüldüğü gibi şizofreni grubu ön test koşulunda random denemelere ($M = 72.32$, $SE = 2.83$), sıralı denemelere göre ($M = 76.48$, $SE = 2.74$) daha az doğru cevap verirken; son test koşulunda random denemeler ($M = 73.13$, $SE = 2.54$) ve sıralı denemeler ($M = 73.59$, $SE = 2.32$) arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak kontrol grubu için ön test koşulundaki random denemeler ($M = 80.94$, $SE = 2.88$) ve sıralı denemeler ($M = 81.73$, $SE = 2.80$) arasındaki doğru cevap sayısında fark yokken, son test koşulundaki random denemeler ($M = 83.25$, $SE = 2.59$), sıralı denemelere ($M = 86.27$, $SE = 2.37$) göre daha az doğru cevaplanmıştır.



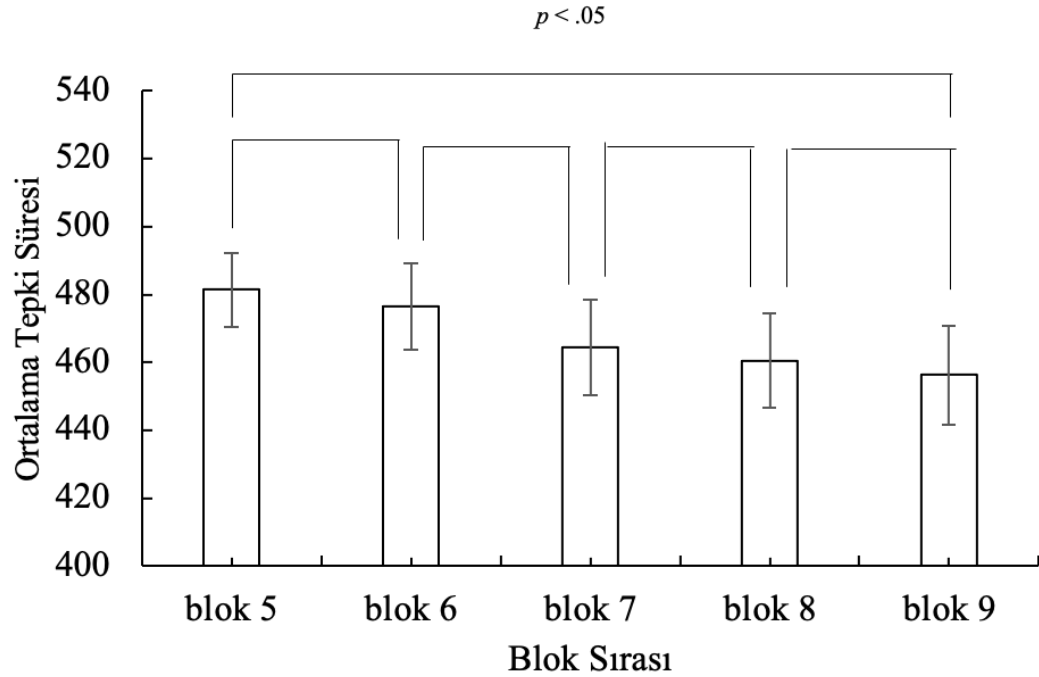
Şekil 7: Sıra türü ve test zamanına bağlı olarak gruplar arası doğru cevap sayısı (%95 ile)

8.3.3. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Ortalama RT Analiz Yöntemi

Gruplar arası sabit sıralı diziden oluşan 5 blok boyunca, deneme ilerledikçe ortalama RT oluşan değişime bakabilmek adına, her bir blok iki grupta 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 5 (sabit sıralı bloklar) ANOVA ile analize dahil edilmiştir. Ayrıca ana etkilerin analizi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

8.3.3.1. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Ortalama RT Analiz Sonuçları

Analiz sonuçlarına göre, blok sırasının ortalama tepki süresi üzerine olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,52) = 12.54$, $p < .05$, $\eta^2 = .19$. Şekil 8’de görüldüğü gibi, blok 5’te sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 481.44$, $SE = 5.52$), blok 6’da sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 476.46$, $SE = 6.49$), blok 7’de sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 464.45$, $SE = 7.12$), blok 8’de sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 460.50$, $SE = 7.04$) ve blok 9’da sunulan denemelerin ortalama RT ($M = 456.28$, $SE = 7.46$) karşılaştırdığımızda bloklar ilerledikçe tepki süreleri daha hızlanmıştır.



Şekil 8: Blok sırasına bağlı olarak katılımcıların ortalama (%95 ile) RT

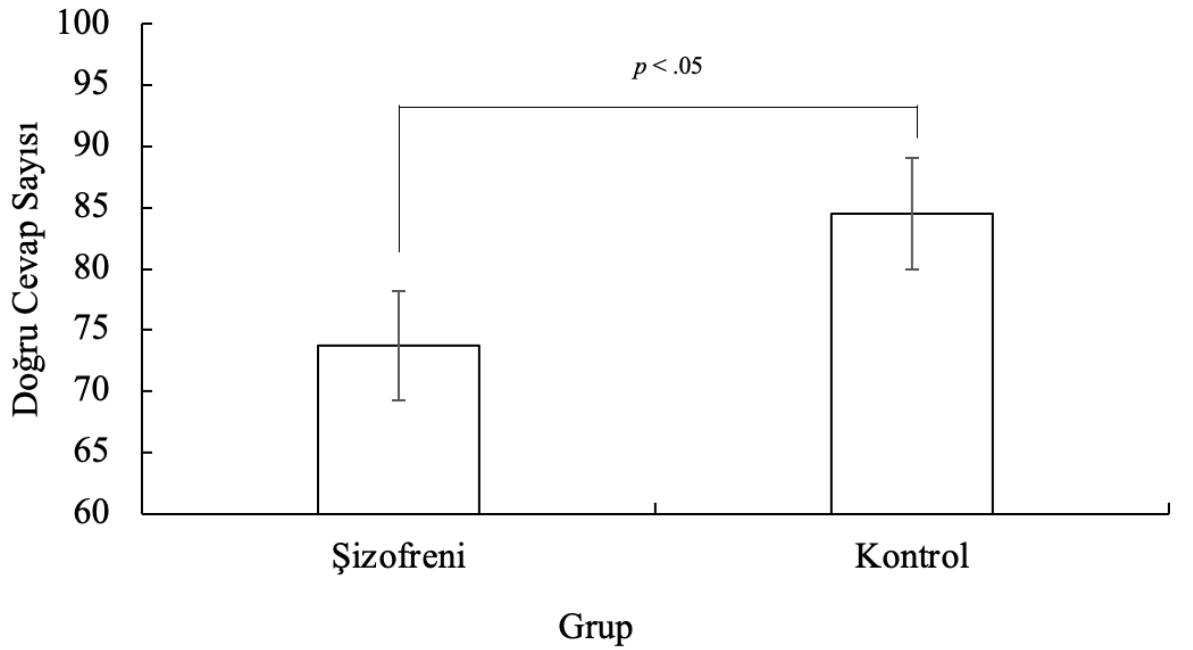
Ancak grup değişkeninin ortalama RT üzerine olan ana etkisi $F(1,52) = 1.70$, $p > .05$ ve blok sırası ile grup değişkeni etkileşimi $F(1,52) = 0.57$, $p > .05$ anlamsızdır.

8.3.4. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Doğru Cevap Sayısı Analiz Yöntemi

Gruplar arası sabit sıralı diziden oluşan 5 blok boyunca, deneme ilerledikçe doğru cevap sayılarında oluşan değişime bakabilmek adına, her bir blok iki grupta 2 (grup: kontrol ve şizofreni) x 5 (sabit sıralı bloklar) ANOVA ile analize dahil edilmiştir. Ayrıca ana etkilerin analizi analizler için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak tüm analizler için sonuçlar 0.05 alfa seviyesinde anlamlı kabul edilmiş ve etki büyüklüğü partial eta square olarak rapor edilmiştir.

8.3.4.1. SRTT Performans Sabit Sıralı Bloklar Doğru Cevap Sayısı Analiz Sonuçları

Analiz sonuçlarına göre, grubun doğru cevap sayısı üzerine olan ana etkisi anlamlıdır, $F(1,51) = 10.98, p < .05, \eta^2 = .18$. Şekil 9'da görüldüğü gibi, şizofreni grubunun doğru cevap sayısı ($M = 73.75, SE = 2.28$) kontrol grubu doğru cevap sayısına ($M = 84.52, SE = 2.32$) göre daha azdır.



Şekil 9: Gruba bağlı olarak katılımcıların doğru cevap sayısı (%95 ile)

Fakat blok sırası değişkeninin doğru cevap sayısı üzerine olan ana etkisi $F(1,51) = 2.777, p > .05$ ve blok sırası ile grup değişkeni etkileşimi $F(1,51) = 0.14, p > .05$ anlamsızdır.

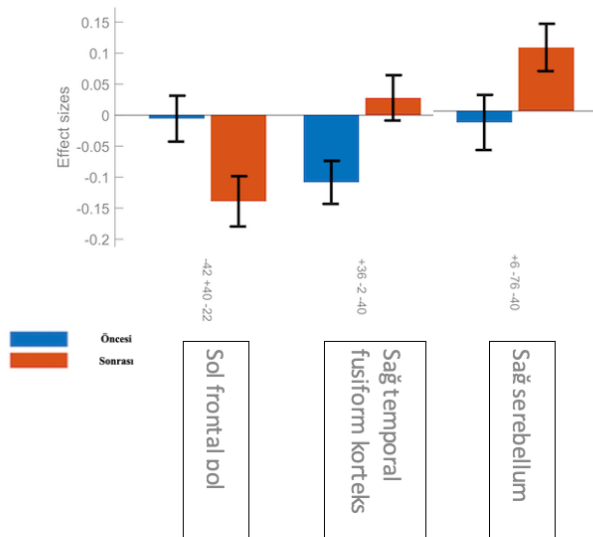
8.4. Beyin Görüntüleme Analizleri

Toplamda 60 katılımcı (Sağlıklı kontrol: 27, Şizofreni: 33) araştırmaya katılmıştır. 6 (SK: 1, Şizofreni: 5) katılımcının reaksiyon zamanları (RT) ve doğru cevap sayıları analize uygun olmadığı için davranışsal veri analizinden ve beyin görüntüleme analizinden çıkarılmıştır. Analizlere 54 (SK: 26, Şizofreni: 28) katılımcı ile devam edilmiştir.

Analizlerde ROI bölgeleri, önceki çalışmalarla uyumlu bölgeler olarak; sol premotor korteks (PMC), sol talamus ve sol kaudat çekirdek olarak seçilmiştir (165, 188, 203, 212)

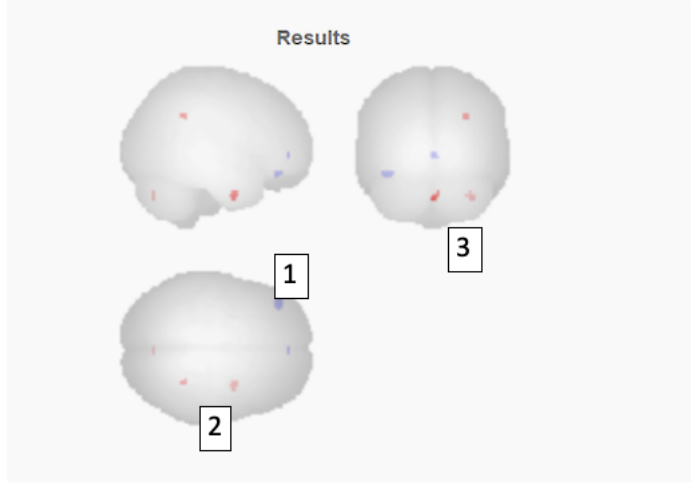
8.4.1. Kontrol Grubu Beyin Görüntüleme Analizleri

Yapılan analizler sonucunda kontrol grubunda (n=26) son testte (post-task), ön teste göre (pre-task) sol PMC alanından sağ temporal fusiform korteks, sağ inferior temporal gyrus ve sağ serebelluma fonksiyonel bağlantı artmış; sol frontal pole fonksiyonel bağlantı azalmıştır.



Regions	Cluster (x,y,z)	Size	Peak p-unc
Frontal Pole Left	-42 +40 -22	47	0.000012
Temporal Fusiform Cortex Right	+36 -02 -40	32	0.000001
Cerebellum Right	+06 -76 -40	11	0.000200

Şekil 10: Kontrollerde sol PMC'den fonksiyonel bağlantı bar grafikleri ve topografik alanları

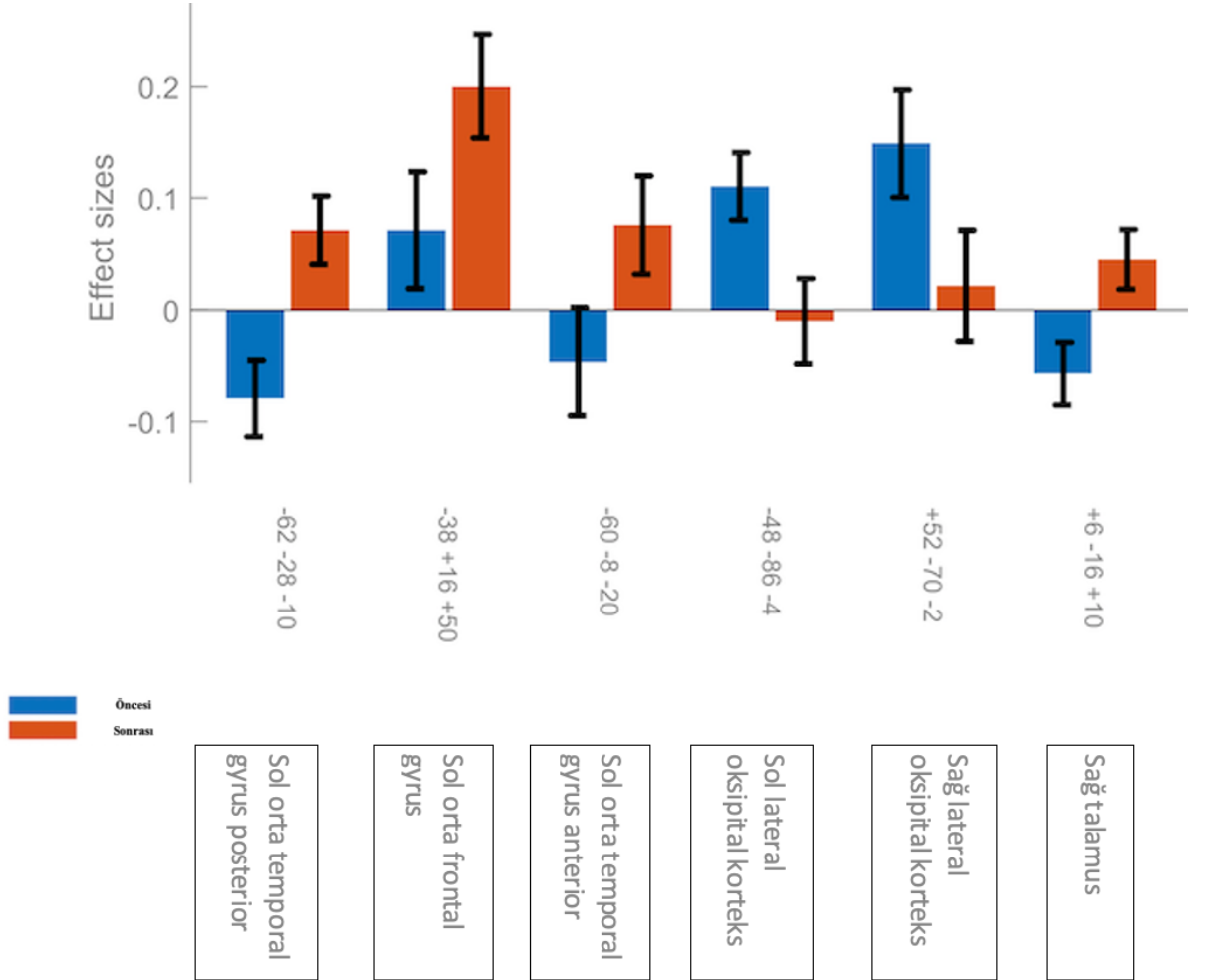


- 1.sol frontal pol
- 2.sağ temporal fusiform korteks
- 3.sağ serebellum

Şekil 11: Kontrollerde sol PMC'den fonksiyonel bağlantı topografik haritası

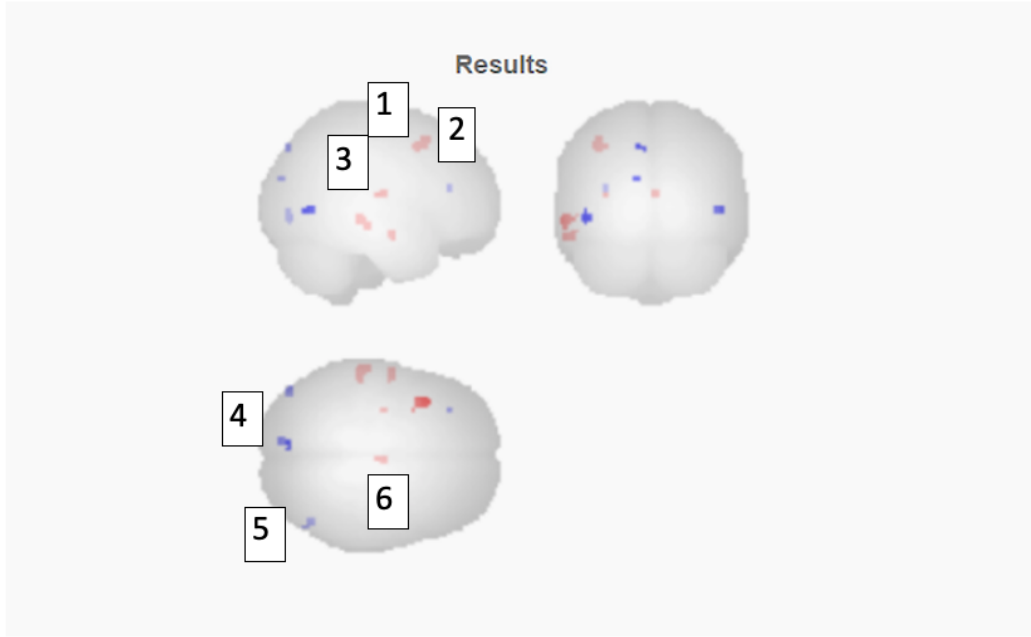
8.4.2.Hasta Grubu Beyin Görüntüleme Analizleri

Şizofreni grubunda (n=28) post-taskta, pre-taska göre sol premotor korteksten sol orta temporal gyrus, sol orta frontal gyrus ve sağ talamusa fonksiyonel bağlantı artmış; sol ve sağ lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantı azalmıştır.



Regions	Cluster (x,y,z)	Size	Peak p-unc
1.Middle Temporal Gyrus, posterior division left	-62 -28 -10	86	0.000009
2.Middle Frontal Gyrus Left	-38 +16 +50	78	0.000043
3.Middle Temporal Gyrus, anterior division Left	-60 -08 -20	43	0.000196
4.Lateral Occipital Cortex, Left	-48 -86 -04	38	0.000020
5.Lateral Occipital Cortex, Right	+52 -70 -02	34	0.000053
6.Thalamus Right	+06 -16 +10	23	0.000054

Şekil 12: Hasta grubunda sol PMC'den fonksiyonel bağlantı bar grafikleri ve topografik alanları

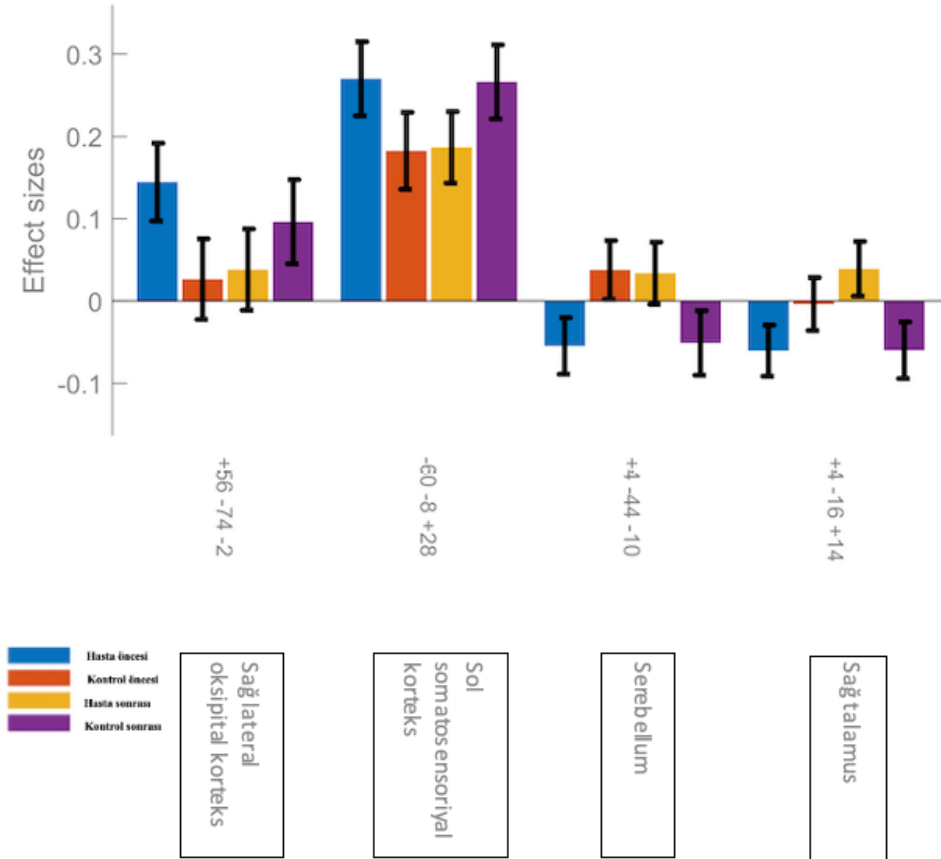


- 1.sol orta temporal gyrus posterior
- 2.sol orta frontal gyrus
- 3.sol orta temporal gyrus anterior
- 4.sol lateral oksipital korteks
- 5.sağ lateral oksipital korteks
- 6.sağ talamus

Şekil 13: Hasta grubunda PMc'den fonksiyonel bağlantı topografik haritası

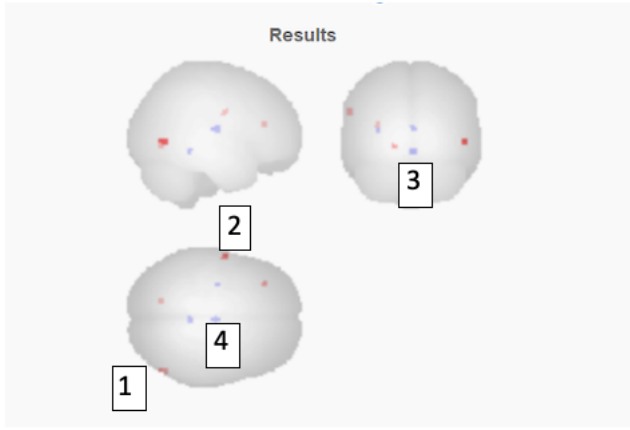
8.4.3.Kontrol- Hasta Grubu Beyin Görüntüleme Analiz Sonucu Farkları

İki grup arasındaki pre-task- post-task fonksiyonel bağlantı analizlerine bakacak olursak; kontrol grubunda sol premotor alandan sağ lateral oksipital korteks ve sol somatosensorial kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre arttığı, serebellar vermis 3 ve sağ talamusa fonksiyonel bağlantının azaldığı saptanmıştır.



Regions	Cluster (x,y,z)	Size	Peak p-unc
Lateral occipital cortex right	+56 -74 -02	30	0.000204
Postcentral gyrus left	-60 -08 +28	28	0.000357
Cerebellum vermis 3	+04 -44 -10	27	0.000015
Thalamus right	+04 -16 +14	21	0.000149

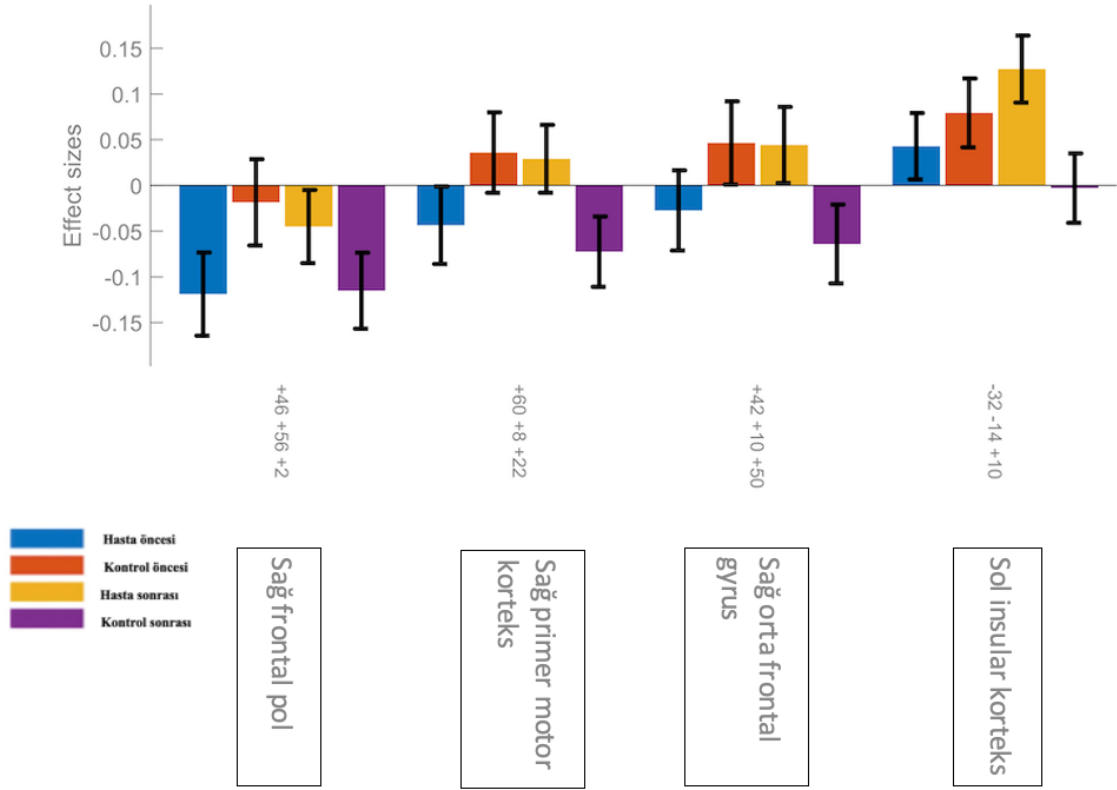
Şekil 14: Kontrol-hasta arasındaki sol PMC'den fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları



- 1.sağ lateral oksipital korteks
- 2.sol somatosensoriyal korteks
- 3.serebellum
- 4.sağ talamus

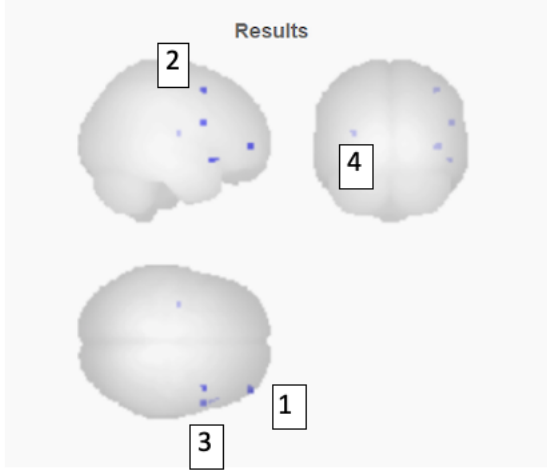
Şekil 15: Kontrol-hasta arasındaki sol PMC'den fonksiyonel bağlantı topografik haritası

Yine iki grup arasında yapılan analizlerde; kontrol grubunda sol talamustan sağ frontal pol, sağ inferior frontal gyrus (pars opercularis, pars triangularis, pars orbitalis), sağ motor kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre azaldığı saptanmıştır.



Regions	Cluster (x,y,z)	Size	Peak p-unc
1. Frontal Pole Right	+46 +56 +02	30	0.000180
2.Precentral Gyrus Right	+60 +08 +22	23	0.000450
3.Middle Frontal Gyrus Right	+42 +10 +50	16	0.000395
4.Insular Cortex Left	-32 -14 +10	14	0.000074

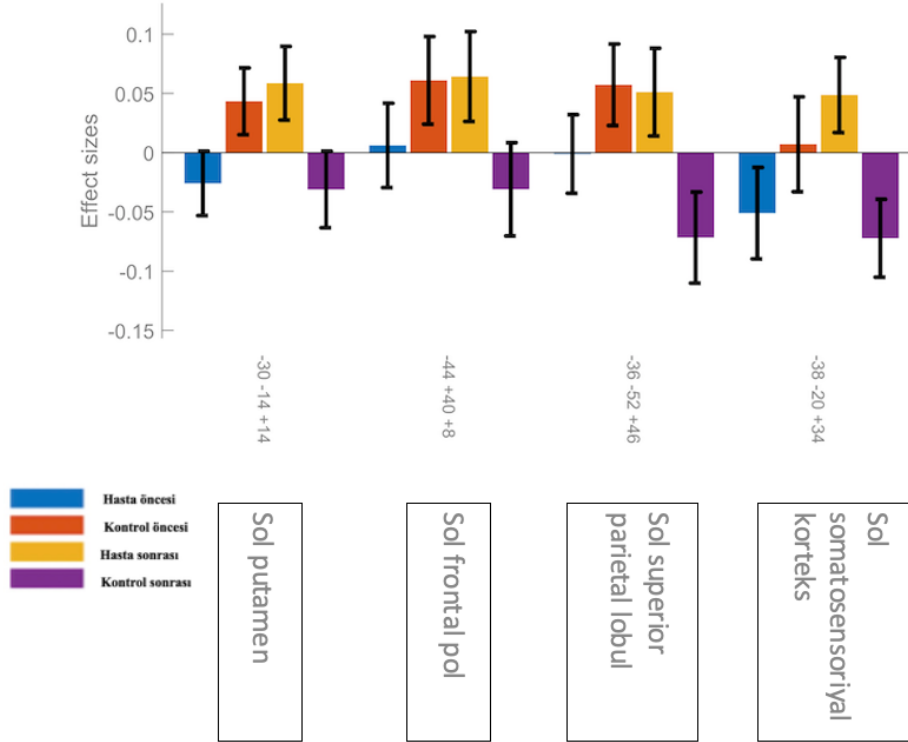
Şekil 16: Kontrol-hasta arasındaki sol talamustan fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları



- 1.sağ frontal pol
- 2.sağ presentral gyrus
- 3.sağ orta frontal gyrus
- 4.sol insular korteks

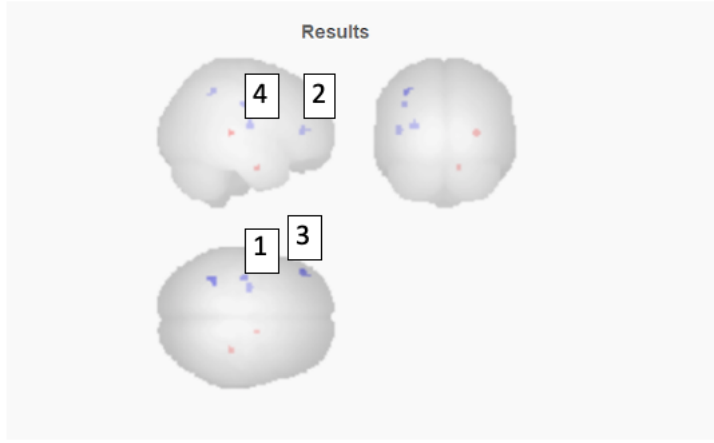
Şekil 17: Kontrol-hasta arasındaki sol talamustan fonksiyonel bağlantı topografik haritası

İki grup arasında yapılan analizlerde kontrol grubunda sol kaudattan sol putamen, sol insular korteks, sol frontal pol, sol somatosensoriyal kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre azaldığı saptanmıştır.



Regions	Cluster (x,y,z)	Size	Peak p-unc
Putamen Left	-30 -14 +14	48	0.000004
Frontal Pole Left	-44 +40 +08	42	0.000025
Superior Parietal Lobule Left	-36 -52 +46	31	0.000150
Postcentral Gyrus Left	-38 -20 +34	25	0.000252

Şekil 18: Kontrol-hasta arasındaki sol kaudattan fonksiyonel bağlantı farkı bar grafikleri ve topografik alanları



- 1.sol putamen
- 2.sol frontal pol
- 3.sol superior parietal lobul
- 4.sol somatosensoriyal korteks

Şekil 19: Kontrol-hasta arasındaki sol kaudattan fonksiyonel bağlantı topografik haritası

8.5.Davranışsal Veriler ve Fonksiyonel Bağlantıların Korelasyon Sonuçları

Fonksiyonel bağlantı analizlerinden elde edilen sonuçlara göre kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark gösteren sol PMC ile bağlantılı alanlar kullanılarak RT ve doğru sayıları arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo-4'te sunulmuştur. Bu sonuçlara göre sol PMC ile bağlantılı alanlar ve RT arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Sadece sol PMC- sağ serebellum fonksiyonel bağlantısı ve doğru sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir.

Tablo-4.Davranışsal Veriler ve Sol PMC ile Bağlantılı Bölgeler Arası Korelasyon Değerleri			
Beyin Bölgesi	Koordinat	Tepki Süresi (RT)	Doğru Sayısı
Sağ lateral oksipital korteks	+56 -74 -02	-0.013	0.107
Sol somatosensoriyal gyrus	-60 -08 +28	-0.251	0.257
Sağ serebellum vermis 3	+04 -44 -10	0.171	-0.278* (p=0.042)
Sağ talamus	+04 -16 +14	0.061	0.018

Tablodaki değerler Pearson r değerlerini göstermektedir. Serebellum ve doğru sayısı arasındaki korelasyon dışındaki tüm değerlerde $p > 0.05$ düzeyindedir.

9.TARTIŞMA

İki grubun davranışsal analizine baktığımızda son test bloklarının reaksiyon zamanı gruptan bağımsız olarak ön test bloklarına göre daha az saptandı. Aynı zamanda her iki grubun da ön test ve son testteki sıralı bloklarda random bloklara göre reaksiyon zamanı daha hızlı saptandı. Bu iki veri birlikte değerlendirildiğinde, her iki grupta da örtük SMÖ olduğu davranışsal verilerle kanıtlanmış olur. Yapılan bir metaanaliz de göstermiştir ki hem şizofreni hem de sağlıklı kontrol örneklemelerinde random denemelere göre sıralı denemelerde daha hızlı RT kaydedilmiş, ancak örtük öğrenme RT avantajının büyüklüğü şizofreni örneklerinde daha küçük olarak saptanmıştır (147).

Son test ve ön test blokları kümülatif analizinde iki grubu birbiriyle kıyasladığımızda şizofreni grubu ile sağlıklı kontroller arasında reaksiyon zamanında anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun temel nedenlerinden bir tanesinin şizofreni grubu olarak seçilen örneklemin motor task uygulayabilirliği yüksek olan ve ekstrapiramidal belirtileri az (ESRS için $M = 5.54$, $SE = .87$) olan bir grup olması dolayısıyla, tepki sürelerinin ve psikomotor hareketlerinin azalmamış olması olabilir.

Yine her iki grupta da ön test ve son testteki sıralı bloklardaki doğru cevap sayısı, random bloklardan daha fazla saptandı. Bu da motor beceri öğreniminin gruplar arası anlamlı bir fark olmadan açıklanabilmesini sağlamaktadır.

Test bloklarının davranışsal analizinde her iki grupta da sabit sıralı test blokları boyunca bloklar ilerledikçe reaksiyon zamanının hızlandığı ve her iki grupta da örtük SMÖ'nin gerçekleştiği saptandı. Buna rağmen iki grup arası etkileşim analizlerine baktığımızda şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sabit sıralı test bloklarında doğru sayısının daha az olması bu gruptaki subkortikal bölgede nöronal plastisite eksikliğine ikincil olarak gelişen örtük öğrenme eksikliğine bağlı olarak açıklanmaktadır. Şizofreni hastaları, bir reaksiyon süresi görevi üzerinde çalışırken kontrollerde olduğunun aksine SMÖ'den çok fazla fayda görmemişlerdir, bu bukuyu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (75, 76, 77, 212).

Kontrol grubunun ($n=26$) analizlerine bakacak olursak; pre-task- post-task sol PMC alanından sol frontal pole fonksiyonel bağlantıda olan azalma, sağlık kontrol grubunda SMÖ ile olan ve pratik kazanmayla gelişen “motor adaptasyonun” bir örneğidir. Motor adaptasyon önceki çalışmalarda da gösterildiği şekliyle SMÖ'nin erken aşamasında frontal ve parietal korteks gibi kortikal alanlarda ve özellikle serebellumda gözlenir (179, 180, 181). Kontrol grubunda post-task, pre-taska göre sol PMC alanından temporal fusiform korteks ve sağ

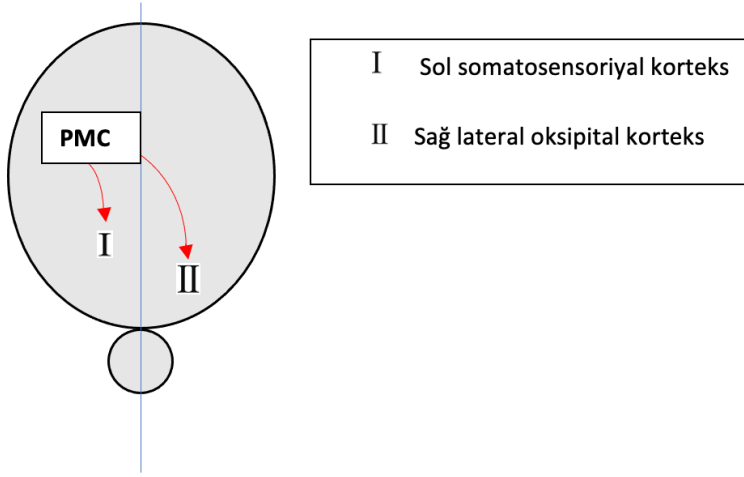
serebelluma olan fonksiyonel bağlantı artışı, kontrollerde uyaranları ve nesneleri tanıma, okuma gibi yüksek düzey görsel işlemede bir sorun olmadığı anlamına gelmektedir.

Şizofreni grubunun (n=28) analizlerinde post-taskta, pre-taska göre sol PMC alanından sol orta temporal ve frontal gyrusa olan fonksiyonel bağlantı artışı Zedkova ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarıyla paralel olarak şizofreni hastalarının subkortikal bölge sorunlarını kompanze edebilmek için kortikal alanlara kompanzatuvar konnektivite artışını sağladıkları şeklinde yorumlanabilir (203).

Şizofreni grubunda post-taskta pre-task göre sol PMC alanından sağ talamusa olan fonksiyonel bağlantı artışı şizofrenilerde de görev ile ilişkili somatosensoriyel girdilerin filtrelenmesinde sorun olmadığını göstermekte şeklinde yorumlanabilir.

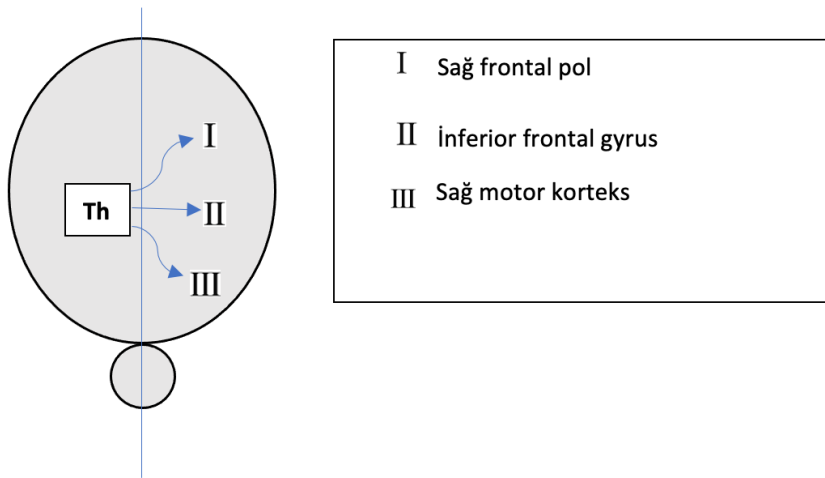
Yine şizofreni hastalarında post-taskta pre-taska göre sol PMC alanından sol ve sağ lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantı azalması da şizofreni hastalarında nöroplastisite defisitine bağlı olarak görmeyle ilgili bir motor task sırasında dahi primer motor kortekste aktivasyon artışının anlamlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

İki grup arasındaki pre-task- post-task fonksiyonel bağlantı analizlerini yorumlayacak olursak; kontrol grubunda sol PMC'den sağ lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre artması primer görme korteksine olan fonksiyonel bağlantının ve bununla esas ilişkili olan nöroplastisitenin kontrol grubunda daha iyi olduğu ve 2019'da yayınlanan Steel ve ark. sonuçlarıyla tutarlı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (165). Yine kontrol grubunda sol PMC'den sol somatosensorial kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre artması sensoriyel girdilerin konsolidasyonu ile SMÖ'de konnektivitenin arttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Kontrol grubunda sol PMC'den sağ talamus ve serebelluma fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre azalması ise motor alışmanın kontrollerde daha belirgin olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (179, 180, 181). Yapılan korelasyon analizlerinde doğru sayıları ile iki bölge arası saptanan negatif korelasyon, öğrenme ile azalan serebellum bağlantısını destekler bulgular sağlamaktadır. Buradaki negatif korelasyon doğru sayısı arttıkça PMC ve sağ serebellum arası bağlantının gücünün azaldığını göstermektedir.



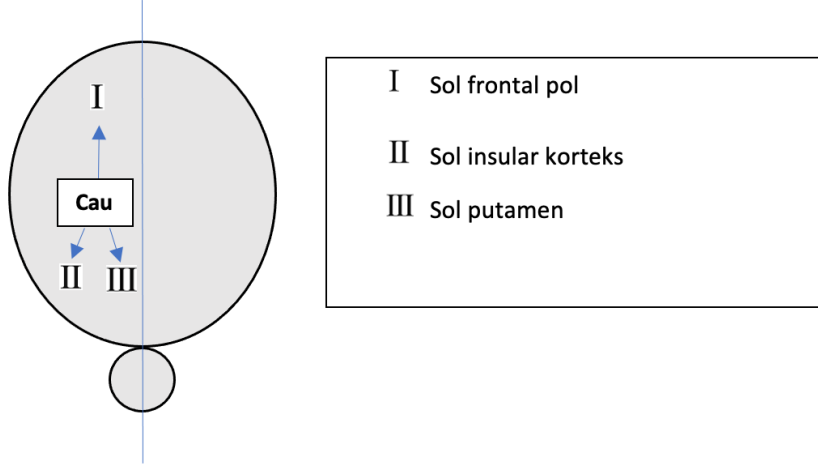
Şekil 20: Sol PMC'den fonksiyonel bağlantı haritası

İki grup arasındaki pre-task- post-task fonksiyonel bağlantı analizlerinde kontrol grubunun subkortikal yapılarından olan sol talamustan; sağ frontal pol, inferior frontal gyrus ve sağ motor kortekse olan bağlantının şizofreni grubuna göre azalması, sağlıklı kontrollerde motor öğrenme ile ortaya çıkan motor adaptasyonun bir sonucudur. Bu aktivitedeki azalma pratik yaptıkça motor öğrenmenin ilerlediğinin, motor kortikal bölgelerdeki aktivite azalmasının sağlıklılarda yüksek olan nöroplastisitenin sonucu olduğuna kanaat getirilmiştir.



Şekil 21: Sol talamustan fonksiyonel bağlantı haritası

Aynı şekilde kontrol grubunda striatumun bir parçası olan sol kaudat çekirdekten sol putamen, sol insular korteks ve sol frontal pole bağlantının şizofreni grubuna göre azalmasını da motor adaptasyon ile açıklamak mümkündür. Bu bulguların şizofreni hastalarında gözlenmemesinin nedeni bu grupta olan nöronal ağlardaki defisite bağlanmaktadır.



Şekil 22: Sol kaudattan fonksiyonel bağlantı haritası

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri task esnasında katılımcıya fMRI çekilememesi olmuştur. Bunun nedeni toplam çekim süresinin yaklaşık 75 dakikayı bulması sebebiyle özellikle hasta grubunun kafa hareketlerinin engelenemeyecek olması ve katılımcıların süre faktörü nedeniyle çalışmadan dışlanma ihtimallerinin artacak olması olmuştur.

Bir diğer kısıtlılığımız ise çoklu antipsikotik kullanımı nedeniyle kullanılan ilaçların sınıflarına göre (tipik/ atipik) ayrımını yapamamamız ve analizlere dahil edememiş olmamız olmuştur.

10.SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda şizofreni (n=27) ve sağlıklı kontrollerden (n=26) oluşmak üzere toplam 54 katılımcı analiz edilmiştir.

İki grubun da görev sonrası örtük SMÖ ile aktive artışı ve azalışı olan beyin bölgeleri ve bu bölgelerin birbiriyle ilişkisi için dinlenme durumu fMRI fonksiyonel bağlantı analizleri yapılmıştır. Aynı zamanda iki grubun da görev sırasındaki davranışsal verileri; doğru sayısı ve reaksiyon süresine bakmak üzere analiz edilmiştir. Davranışsal veriler ve fonksiyonel bağlantı arasındaki ilişkiye bakabilmek için korelasyon analizleri yapılmıştır. Korelasyon analizi sonucunda kontrol- hasta arasındaki farkta sabit sıralı bloklarda ortalama doğru sayısı ile sağ serebellumdaki aktivite azalması arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır

Çalışmamızda sol PMC'e odaklanılmış ve kontrollerde sol PMC'den kortikal alanlara ve serebelluma konnektivitenin arttığı, hastalarda ise sol PMC'den primer görme korteksine konnektivitenin hastalardaki nöroplastisitedeki defisite bağlı olarak azaldığı saptanmıştır. Yine kontrol ve hasta arasındaki pre-task- post-task farka baktığımızda; kontrol grubunda sol PMC'den sağ lateral oksipital kortekse fonksiyonel bağlantının şizofreni grubuna göre artması primer görme korteksine olan fonksiyonel bağlantının ve bununla esas ilişkili olan nöroplastisitenin kontrol grubunda daha iyi olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamız şizofreni hastalarında nöroplastisitedeki defisiti örtük sıralı motor öğrenme taskı kullanılarak; hem dinlenme durumu fMRI fonksiyonel bağlantı analizi hem de davranışsal veri analizi ile gösterebilmesi bakımından, 54 kişiden oluşan geniş bir örnekleme yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Mevcut olan şizofrenideki nöroplastisite defisitlerine paralel sonuçlar saptanmış olması, geçmiş çalışmalarda daha küçük örneklem alınmış olması ve bu alanda halen sınırlı olan literatüre katkı sağlaması bakımından önemlidir.

11. KAYNAKLAR

- 1.Walker, E.F. et al. (1994) Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 441–451
- 2.Isohanni, M. et al. (2004) The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr. Res.* 71, 213–225
- 3.Silverstein, S.M. and Keane, B.P. (2011) Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: review of research from 2005 to 2010. *Schizophr. Bull.* 37, 690–699
- 4.Reichenberg, A. (2010) The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 383–392
- 5.Glantz, L.A. and Lewis, D.A. (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 65–73
- 6.Keshavan, M.S. et al. (2002) Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 58, 173–183
- 7.Gould E, Groos CG. (2002) Neurogenesis in adult mammals: Some progress and Problems. *The journal of Neuroscience* 2002; 22:619-623
- 8.Taupin P, Gage Fh. (2002) Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *Journal of Neuroscience Research* 2002; 69: 745-749
- 9.Derkach, V.A. (2007) Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 101–113
- 10.Ho, V. (2011) The cell biology of synaptic plasticity. *Science* 334, 623–628
- 11.Alkadhi KA, Alzoubi KH, Aleisa AM. (2005) Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia. *ProgNeurobiol* 2005;75: 83-108
- 12.Blitzer RD. (2005) Long-term potentiation: mechanisms of induction and maintenance. *Sci STKE.* 2005
- 13.Lisman J, Spruston N. (2005) Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. *Nat Neurosci* 2005;8: 839-841
- 14.Lomo T. (2003) The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358:617-620
- 15.Bennett MR. (2006) The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol* 2006:109-137
- 16.Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H, Canossa M. (2004) Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in

- secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 15788-15792
- 17.Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC. (1999) Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 1999; 23: 353-364
 - 18.Horch HW, Katz LC. (2002) BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1177- 1184
 - 19.Horch HW. (2004) Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci* 2004; 15: 117-129
 - 20.Leihteinen S, Pitkanen A. (2004) Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 3245-325
 - 21.Tapia- Arancibia L, Rage F. (2004) Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:77-107
 - 22.Angelucci F, Mathe AA. (2004) Neurotrophic factors and CNS disorders: finding in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004;46: 151-165
 - 23.Citri, A. and Malenka, R.C. (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 18–41
 - 24.Caroni, P. et al. (2012) Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 478–490
 - 25.Johansen, J.P. et al. (2011) Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147, 509–524
 - 26.Grueter, B.A. et al. (2012) Integrating synaptic plasticity and striatal circuit function in addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 545–551
 - 27.Yin, H.H. et al. (2009) Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat. Neurosci.* 12, 333–341
 - 28.Fu, M. et al. (2012) Repetitive motor learning induces coordinated formation of clustered dendritic spines in vivo. *Nature* 483, 92–95
 - 29.Feldman, D.E. (2009) Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 33–55
 - 30.Kessels, H.W. and Malinow, R. (2009) Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61, 340–350
 - 31.Tau, G.Z. and Peterson, B.S. (2010) Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 35, 147–168
 - 32.Zhang, Z.W. (2013) Essential role of postsynaptic NMDA 59. receptors in developmental refinement of excitatory synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 1095–1100

33. Takahashi, T. (2003) Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses. *Science* 299, 60. 1585–1588
34. Ehrlich, I. and Malinow, R. (2004) Postsynaptic density 95 controls AMPA receptor incorporation during long-term potentiation 61. and experience-driven synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 24, 916–927
35. Johnson, M.H. (2001) Functional brain development in humans. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 475–483
36. Best, J.R. and Miller, P.H. (2010) A developmental perspective on executive function. *Child Dev.* 81, 1641–1660
37. Amso, D. and Casey, B.J. (2006) Beyond what develops when neuroimaging may inform how cognition changes with development. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 15, 24–29
38. Gogtay, N. et al. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 8174–8179
39. Shaw, P. et al. (2008) Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* 28, 3586–3594
40. Breukelaar, I.A. (2016) Cognitive control network anatomy correlates with neurocognitive behavior: a longitudinal study. *Hum. Brain Mapp.* 38, 631–643
41. Tamnes, C.K. (2013) Longitudinal working memory development is related to structural maturation of frontal and parietal cortices. *J. Cogn. Neurosci.* 25, 1611–1623
42. Menon, V. (2013) Developmental pathways to functional brain networks: emerging principles. *Trends Cogn. Sci.* 17, 627–640
43. Luna, B. (2010) What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain Cogn.* 72, 101–113
44. Koolschijn, P.C.M.P. et al. (2011) A three-year longitudinal functional magnetic resonance imaging study of performance monitoring and test–retest reliability from childhood to early adulthood. *J. Neurosci.* 31, 4204–4212
45. Finn, A.S. et al. (2010) Longitudinal evidence for functional specialization of the neural circuit supporting working memory in the human brain. *J. Neurosci.* 30, 11062–11067
46. Bunge, S.A. and Wright, S.B. (2007) Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 243–250
47. Paus, T. et al. (2008) Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 947–957
48. Tamnes, C.K. et al. (2010) Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb. Cortex* 20, 534–548

49. Petanjek, Z. et al. (2011) Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 13281–13286^[1]_{SEP}65.
50. Huttenlocher, P.R. and Dabholkar, A.S. (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 387, 167–178
51. Gogtay, N. and Thompson, P.M. (2010) Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn.* 72, 6–15
52. Selemon, L.D. (2013) A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Transl. Psychiatry* 3, e238
53. Luby, E.D. et al. (1959) Study of a new schizophrenomimetic drug – Sernyl. *AMA Arch. Neurol.* 81, 363–369
54. Krystal, J.H. et al. (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 199–214
55. Garey, L. (2010) When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits. *J. Anat.* 217, 324–333
56. MacDonald, M.L. et al. (2015) Altered glutamate protein co-expression network topology linked to spine loss in the auditory cortex of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 77, 959–968
57. Hill, J.J. et al. (2006) Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 11, 557–566
58. Datta, D. et al. (2015) Altered expression of CDC42 signaling pathway components in cortical layer 3 pyramidal cells in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 78, 775–785
59. Shelton, M.A. et al. (2015) Loss of microtubule-associated protein 2 immunoreactivity linked to dendritic spine loss in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 78, 374–385
60. Datta, D. et al. (2017) Altered expression of ARP2/3 complex signaling pathway genes in prefrontal layer 3 pyramidal cells in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 174, 163–171
61. Pennington, K. et al. (2008) Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 13, 1102–1117
61. Zhao, Z. et al. (2015) Transcriptome sequencing and genome-wide association analyses reveal lysosomal function and actin cytoskeleton remodeling in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 20, 563–572
62. Funk, A.J. et al. (2009) Decreased expression of NMDA receptor-associated proteins in frontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *Neuroreport* 20, 1019

63. Funk, A.J. (2012) Abnormal activity of the MAPK-and cAMP- associated signaling pathways in frontal cortical areas in post-mortem brain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37, 896–905
64. Sawada, K. et al. (2005) Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 263–272
65. Maycox, P.R. et al. (2009) Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. *Mol. Psychiatry* 14, 1083–1094
66. Föcking, M. et al. (2015) Proteomic and genomic evidence implicates the postsynaptic density in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 20, 424–432
67. Kirov, G. et al. (2012) De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 17, 142
68. Marshall, C. et al. (2016) A contribution of novel CNVs to schizophrenia from a genome-wide study of 41, 321 subjects. *bioRxiv* 040493
69. Fromer, M. et al. (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 506, 179–184
70. Purcell, S.M. et al. (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 506, 185–190
71. McCarroll, S.A. et al. (2014) Genome-scale neurogenetics: methodology and meaning. *Nat. Neurosci.* 17, 756–763
72. Mesholam-Gately, R.I. et al. (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315
73. Schaefer, J. et al. (2013) The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150, 42–50
74. Walther, S. and Strik, W. (2012) Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 66, 77–92
75. Exner, C. et al. (2006) Reduced size of the pre-supplementary motor cortex and impaired motor sequence learning in first- episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 84, 386–396
76. Green, M. F., Kern, R. S., Williams, O., McGurk, S., & Kee, K. (1997). Procedural learning in schizophrenia: Evidence from serial reaction time. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 123–134.
77. Marvel, C. L., Schwartz, B. L., Howard, D. V., & Howard, J. H., Jr. (2005). Implicit learning of non-spatial sequences in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 659–667.

- 78.Javitt, D.C. and Freedman, R. (2014) Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 172, 17–31
- 79.Javitt, D.C. and Sweet, R.A. (2015) Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 535–550
- 80.Kugler, B.T. and Caudrey, D.J. (1983) Phoneme discrimination in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 142, 53–59
- 81.Holcomb, H.H. et al. (1995) Tone discrimination performance in schizophrenic patients and normal volunteers: impact of stimulus presentation levels and frequency differences. *Psychiatry Res.* 57, 75–82
- 82.Perrin, M.A. et al. (2010) Spatial localization deficits and auditory cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 124, 161–168
- 83.Brenner, C.A. et al. (2003) Psychometrically matched visual- processing tasks in schizophrenia spectrum disorders. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 28–37
- 84.Butler, P.D. et al. (2008) Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 40–47
- 85.Chen, Y. (2011) Abnormal visual motion processing in schizophrenia: a review of research progress. *Schizophr. Bull.* 37, 709–715
- 86.Brewer, W.J. et al. (2001) Stability of olfactory identification deficits in neuroleptic-naïve patients with first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry* 158, 107–115
- 87.Turetsky, B.I. et al. (2009) Scents and non-sense: olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35, 1117–1131
- 88.Reichenberg, A. et al. (2009) Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr. Bull.* 35, 1022–1029
- 89.Heinrichs, R.W. and Zakzanis, K.K. (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuro- psychology* 12, 426–445
- 90.Javitt, D.C. (2009) When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 5, 249–275
- 91.Sehatpour, P. et al. (2010) Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 772–782
- 92.Yang, G.J. et al. (2016) Functional hierarchy underlies preferential connectivity disturbances in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E219–E228

- 93.Uhlhaas, P.J. (2013) Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 283–290
- 94.Barch, D.M. and Ceaser, A. (2012) Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn. Sci.* 16, 27–34
- 95.Zhou, D. et al. (2017) Altered motor–striatal plasticity and cortical functioning in patients with schizophrenia. *Neurosci. Bull.* 33
- 96.Sørensen, H.J. et al. (2010) Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr. Res.* 118, 41–47
- 97.Murray, G.K. et al. (2006) Infant motor development and adult cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 65–74
- 98.Cannon, M. et al. (2002) Evidence for early-childhood, pandevelopmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 449–456
- 99.Rosso, I.M. et al. (2000) Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr. Bull.* 26, 367
- 100.Hallett, S. and Green, P. (1983) Possible defects of interhemispheric integration in children of schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 171, 421–425
- 101.Schubert, E.W. et al. (2005) A prospective study of offspring of women with psychosis: visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 385–393
- 102.Schiffman, J. et al. (2006) Premorbid childhood ocular alignment abnormalities and adult schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 81, 253–260
- 103.Mittal, V.A. et al. (2015) Visual context processing dysfunctions in youth at high risk for psychosis: resistance to the Ebbinghaus illusion and its symptom and social and role functioning correlates. *J. Abnorm. Psychol.* 124, 953
- 104.Koethe, D. et al. (2009) Binocular depth inversion as a paradigm of reduced visual information processing in prodromal state, antipsychotic-naïve and treated schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 195–202
- 105.Lieb, K. et al. (1996) Preattentive information processing as measured by backward masking and texture detection tasks in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 21, 171–182
- 106.Brewer, W.J. et al. (2003) Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1790–1794

- 107.Fuller, R. et al. (2002) Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am. J. Psychiatry* 159, 1183–1189
- 108.Crow, T.J. et al. (1995) Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 245, 61–69
- 109.Revheim, N. et al. (2014) Reading deficits in schizophrenia and individuals at high clinical risk: relationship to sensory function, course of illness, and psychosocial outcome. *Am. J. Psychiatry* 171, 949–959
- 110.Cannon, T.D. (2000) Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr. Bull.* 26, 379
- 111.Reichenberg, A. et al. (2002) A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and non- psychotic bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 2027–2035
- 112.Khandaker, G.M. et al. (2011) A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132, 220–227
- 113.Seidman, L.J. et al. (2013) Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol. Med.* 43, 119–131
- 114.Woodberry, K.A. et al. (2008) Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 165, 579–587
- 115.Bilder, R.M. et al. (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 157, 549–559
- 116.Cosway, R. et al. (2000) Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol. Med.* 30, 1111–1121
- 117.Meier, M.H. et al. (2014) Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 171, 91–101
118. Meier, M.H. et al. (2014) Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 171, 91–101
- 119.Nicolson, R. et al. (2000) Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *Am. J. Psychiatry* 157, 794–800
- 120.Bearden, C.E. et al. (2000) A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 395–410

121. Dickson, H. et al. (2012) Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol. Med.* 42, 743–755
122. Niendam, T.A. et al. (2003) A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 160, 2060–2062
123. Seidman, L.J. et al. (2006) Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28, 225–242
124. Davidson, M. et al. (1999) Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am. J. Psychiatry* 156, 1328–1335
125. Sørensen, H.J. et al. (2006) Premorbid neurocognitive functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr. Bull.* 32, 578–583
126. Myles-Worsley, M. et al. (2007) The Palau Early Psychosis Study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr. Res.* 89, 299–307
127. Wagshal, D. et al. (2012) Deficits in probabilistic classification learning and liability for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 200, 167–172
128. Maziade, M. et al. (2011) Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophr. Bull.* 37, 1218–1228
129. Cannon, M. et al. (2006) Neuropsychological performance at the age of 13 years and adult schizophreniform disorder. *Br. J. Psychiatry* 189, 463–464
130. Seidman, L.J. et al. (2010) Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 578–588
131. Bartók, E. et al. (2005) Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 621–625
132. Whyte, M.C. et al. (2006) Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol. Psychiatry* 59, 730–739
133. Becker, H.E. et al. (2010) Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychol. Med.* 40, 1599–1606
134. Johnstone, E.C. et al. (2005) Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *Br. J. Psychiatry* 186, 18–25
135. Lencz, T. et al. (2006) Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59, 863–871
136. Brewer, W.J. et al. (2005) Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first- episode psychosis. *Am. J. Psychiatry* 162, 71–78

137. Francey, S.M. et al. (2005) Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 79, 127–136
138. Haijma, S.V. et al. (2013) Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr. Bull.* 39, 1129–1138
139. Rajarethinam, R. et al. (2004) Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161, 1121–1124
140. Şişmanlar, Ş.G. et al. (2010) The volumetric differences of the fronto-temporal region in young offspring of schizophrenic patients. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 19, 151–157
141. Takahashi, T. et al. (2009) Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.* 111, 94–102
142. Thompson, P.M. et al. (2001) Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650–11655
143. Greenstein, D. et al. (2006) Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 1003–1012
144. Seger CA (1994) Implicit learning. *Psychol Bull* 115(2):163–196
145. Horan WP, Green MF, Knowlton BJ, Wynn JK, Mintz J, Nuechterlein KH (2008) Impaired implicit learning in schizophrenia. *Neuropsychology* 22(5):606–617
146. Reber, A. S. (1989). Implicit learning and tacit knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 118, 219–235.
147. Siegert RJ, Weatherall M, Bell EM (2008) Is implicit sequence learning impaired in schizophrenia? A meta-analysis. *Brain Cogn* 67(3):351–359.
148. Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W., Hallett, M., (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415, 640–644.
149. Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J.S., Hallett, M., (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann. Neurol.* 34, 594–602.
150. Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Caltagirone, C., Petrosini, L., (2004). Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1605–1611.
151. Hardwick, R.M., Lesage, E., Eickhoff, C.R., Clos, M., Fox, P., Eickhoff, S.B., (2015). Multimodal connectivity of motor learning-related dorsal premotor cortex. *Neuroimage* 123, 114–128
152. Hardwick, R.M., Rottschy, C., Miall, R.C., Eickhoff, S.B., (2013b.) A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 67, 283–297.

- 153.Keele, S.W., Ivry, R., Mayr, U., Hazeltine, E., Heuer, H., (2003). The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review* 110, 316-339.
- 154.King, B.R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S.M., Rumpf, J.J., Klann, J., Buccino, G., Binkofski, F., Classen, J., Karni, A., Doyon, J., (2017). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex* 27, 1588- 1601.
- 155.Kornysheva, K., Diedrichsen, J., (2014). Human premotor areas parse sequences into their spatial and temporal features. *Elife* 3, e03043.
- 156.Wiestler, T., Diedrichsen, J., (2013). Skill learning strengthens cortical representations of motor sequences. *Elife* 2, e00801.
- 157.Breton, J., Robertson, E.M., (2017). Dual enhancement mechanisms for overnight motor memory consolidation. *Nature Human Behaviour* 1.
- 158.Albouy, G., Fogel, S., Pottiez, H., Nguyen, V.A., Ray, L., Lungu, O., Carrier, J., Robertson, E., Doyon, J., (2013a). Daytime sleep enhances consolidation of the spatial but not motoric representation of motor sequence memory. *PLoS One* 8, e52805.
- 159.Albouy, G., King, B.R., Maquet, P., Doyon, J., (2013b). Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus* 23, 985-1004.
- 160.Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M.F., Eidelberg, D., (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage* 21, 1497-1507.
- 161.Debas, K., Carrier, J., Barakat, M., Marrelec, G., Bellec, P., Hadj Tahar, A., Karni, A., Ungerleider, L.G., Benali, H., Doyon, J., (2014). Off-line consolidation of motor sequence learning results in greater integration within a cortico-striatal functional network. *Neuroimage* 99, 50-58.
- 162.Seger, C.A., (2006). The basal ganglia in human learning. *The Neuroscientist* 12, 285-290.
- 163.Schendan, H.E., Searl, M.M., Melrose, R.J., Stern, C.E., (2003). An FMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron* 37, 1013-1025.
- 164.Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., Boutin, A., (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 20, 89-97.
- 165.Steel, A,Silson, E.H.,Stagg, C.J.,Baker, C.I. (2019). Differential impact of reward and punishment on functional connectivity after skill learning, *NeuroImage* 2019

- 166.Tzvi E. Et al. (2014) Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning, Krämer Dept. of Neurology, University of Lübeck, Germany
- 167.Dayan, E., Cohen, L.G., (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72, 443–454.
- 168.Doyon, J., Penhune, V., Ungerleider, L.G., (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41, 252–262.
- 169.Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., Nakahara, H., (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 217–222.
- 170.Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G., (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155–158.
- 171.Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G., (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 861–868.
- 172.Seidler, R.D., Purushotham, A., Kim, S.G., Ugurbil, K., Willingham, D., Ashe, J., (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science* 296, 2043–2046.
- 173.Spencer, R.M., Ivry, R.B., (2009). Sequence learning is preserved in individuals with cerebellar degeneration when the movements are directly cued. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1302–1310.
- 174.Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S., Passingham, R.E., (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* 14, 3775–3790.
- 175.Toni, I., Krams, M., Turner, R., Passingham, R.E., (1998). The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage* 8, 50–61.
- 176.Grafton, S.T., Hazeltine, E., Ivry, R.B., (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp. Brain Res.* 146, 369–378.
- 177.Ohyama, T., Nores, W.L., Murphy, M., Mauk, M.D., (2003). What the cerebellum computes. *Trends Neurosci.* 26, 222–227.
- 178.Gómez-Beldarrain, M., García-Moncó, J.C., Rubio, B., Pascual-Leone, A., (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Exp. Brain Res.* 120, 25–30.

179. Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.F., Pelegriani-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., Doyon, J., (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 12566–12571.
180. Seidler, R.D., Purushotham, A., Kim, S.G., Ugurbil, K., Willingham, D., Ashe, J., (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Exp. Brain Res.* 165, 114–124.
181. Steele, C.J., Penhune, V.B., (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *J. Neurosci.* 30, 8332–8341.
182. Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Van Der Linden, M., Cleeremans, A., Maquet, P., (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learn. Mem.* 12, 480–490.
183. Karabanov, A., Cervenka, S., de Manzano, O., Forssberg, H., Farde, L., Ullen, F., (2010). Dopamine D2 receptor density in the limbic striatum is related to implicit but not explicit movement sequence learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7574–7579.
184. Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S., Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav. Brain Res.* 199, 61–75.
185. Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce Jr., R., Castonguay, M., Bedard, P.J., Bedard, F., Bouchard, J.P., (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn.* 34, 218–245.
186. Jackson, G.M., Jackson, S.R., Harrison, J., Henderson, L., Kennard, C., (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia* 33, 577–593.
187. Laforce Jr., R., Doyon, J., (2001). Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. *Brain Cogn.* 45, 189–211.
188. Reiss, J. P., Campbell, D. W., Leslie, W. D., Paulus, M. P., Ryner, L. N., Polimeni, J. O., et al. (2006). Deficit in schizophrenia to recruit the striatum in implicit learning: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophrenia Research*, 87, 127–137.
189. Wilkinson, L., Teo, J.T., Obeso, I., Rothwell, J.C., Jahanshahi, M., (2010). The contribution of primary motor cortex is essential for probabilistic implicit sequence learning: evidence from theta burst magnetic stimulation. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 427–436.

- 190.Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., Tergau, F., (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J. Cogn. Neurosci.* 15, 619–626.
- 191.Schambra, H.M., Abe, M., Luckenbaugh, D.A., Reis, J., Krakauer, J.W., Cohen, L.G., (2011). Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *J. Neurophysiol.* 106, 652–661.
- 192.Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P.A., Krakauer, J.W., (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 1590–1595.
- 193.Galea, J.M., Vazquez, A., Pasricha, N., de Xivry, J.J., Celnik, P., (2011). Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb. Cortex* 21, 1761–1770.
- 194.Albus, J.S., (1971). A theory of cerebellar function. *Math. Biosci.* 10, 25–61
- 195.Kalkstein S, Hurford I, Gur RC (2010) Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4:373–390
- 196.Remillard G (2014) The study of sequence learning in individuals with schizophrenia: a critical review of the literature. *J Neuropsychol* 8:231–245. doi:10.1111/jnp.12022
- 197.Howard J, James H, Howard DV (2013) Aging mind and brain: is implicit learning spared in healthy aging? *Front Psychol* 4:1–6. doi:10.3389/fpsyg.2013.00817
- 198.Green, M. F., Kern, R. S., Williams, O., McGurk, S., & Kee, K. (1997). Procedural learning in schizophrenia: Evidence from serial reaction time. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 123–134.
- 199.Kumari, V., Corr, P. J., Mulligan, O. P., Cotter, P. A., Checkley, S. A., & Gray, J. A. (1997). Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology*, 129, 271–276.
- 200.Pedersen A., (2008). Reduced implicit and explicit sequence learning in first-episode schizophrenia, *Neuropsychologia*, 186-195
- 201.Schwartz, B. L., Howard, D. V., Howard, J. H., Jr., Hovaguimian, A., & Deutsch, S. I. (2003). Implicit learning of visuospatial sequences in schizophrenia. *Neuropsychology*, 17, 517–533.
- 202.Purdon SE, Waldie B, Woodward ND, Wilman AH, Tibbo PG (2011) Procedural learning in first episode schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 25:147– 158

- 203.Zedkova, L., Woodward, N. D., Harding, I., Tibbo, P. G., & Purdon, S. E. (2006). Procedural learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*, 88, 198–207.
- 204.Imamizu, H., Miyauchi, S., Tamada, T., Sasaki, Y., Takino, R., Putz, B., Yoshioka, T., Kawato, M., 2000. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403, 192-195.
205. Bostan, A.C., Strick, P.L., 2018. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci*.
- 206.Marvel, C. L., Schwartz, B. L., Howard, D. V., & Howard, J. H., Jr. (2005). Implicit learning of non-spatial sequences in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 659–667.
- 207.Dominey, P. F., & Georgieff, N. (1997). Schizophrenics learn surface but not abstract structure in a serial reaction time task. *NeuroReport*, 8, 2877–2882
- 208.Aleman, A., Hijman, R., DeHaan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358–1366.
- 209.Khosravani N, Goodarzi MA (2013) Patients with schizophrenia show deficits on spatial frequency doubling. *Vis Res* 93:49–53
- 210.Kravariti E, Touloupoulou T, Mapua-Filbey F, Schulze K, Walshe M, Sham P, McDonald C (2006) Intellectual asymmetry and genetic liability in first-degree relatives of probands with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 188:186–187. doi:10.1192/bjp.bp.104.008177
- 211.Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, Elahmadi A, Chambon C, Touzet C, Paban V (2007) Visual and visuospatial short- term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia* 45(8):1948–1960.
- 212.Kumari, V., Gray, J. A., Honey, G. D., Soni, W., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., et al. (2002). Procedural learning in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophrenia Research*, 57, 97–107.
- 213.Stevens, A., Schwarz, J., Schwarz, B., Ruf, I., Kolter, T., & Czekalla, J. (2002). Implicit and explicit learning in schizophrenics treated with olanzapine and with classic neuroleptics. *Psychopharmacology*, 160, 299–306.
- 214.Kessler, R. M., Ansari, M. S., Riccardi, P., Li, R., Jayathilake, K., Dawant, B., et al. (2006). Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by clozapine and quetiapine. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1991–2001
- 215.Kumari, V. (2015) Common and distinct neural effects of risperidone and olanzapine during procedural learning in schizophrenia: a randomised longitudinal fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 235

- 216.Keshavan, M. S., Rosenberg, D., Sweeney, J. A., & Pettegrew, J. W. (1998). Decreased caudate volume in neuroleptic-naïve psychotic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 774–778.
- 217.Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1–52.
- 218.Woodward, N. D., Tibbo, P., & Purdon, S. E. (2007). An fMRI investigation of procedural learning in unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*

12.EKLER



OLGU RAPOR FORMU

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ÖRTÜK ÖĞRENMENİN, NÖROPLASTİSİTEYLE İLİŞKİLİ
AKTİVİTEYE ETKİSİNİN, SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hastaya verilen görev öncesi ve sonrası fMRI çekimleri yapılarak, örtük öğrenmenin nöroplastisiteye etkisi karşılaştırılacaktır.

TARİH:

Hasta Kodu: _____

A. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Ad-Soyad: _____

SPSS Key: _____

Doğum Tarihi: __/__/____

☐ Evli

☐ Bekar

☐ Boşanmış

☐ Dul

Adres ve Telefon: _____

Eğitimi: ☐ Okur yazar değil ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisansüstü

Toplam Eğitim süresi (Yıl) : _____

Aylık Gelir: ☐ Düşük ☐ Yeterli ☐ Yüksek

B. ÖYKÜ- ÖZGEÇMİŞ- SOYGEÇMİŞ

OLGU RAPOR FORMU

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ÖRTÜK ÖĞRENMENİN, NÖROPLASTİSİTEYLE İLİŞKİLİ
AKTİVİTEYE ETKİSİNİN, SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hasta Kodu:

Geçirdiği bedensel/ruhsal hastalıklar: _____

Kullanmış / kullanıyor olduğu psikotropolar: _____

El dominansı: ☐ Sağ ☐ Sol

Sigara ☐ _____ (paket/yıl) Alkol ☐ _____ Madde ☐ _____

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü;



OLGU RAPOR FORMU

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ÖRTÜK ÖĞRENMENİN, NÖROPLASTİSİTEYLE İLİŞKİLİ
AKTİVİTEYE ETKİSİNİN, SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Psikiyatrik Muayene:

- Genel görünüm: _____
- Yönelim, bellek, dikkat: _____
- Algı: _____
- Konuşma: _____
- Duygudurum- Duygulanım: _____
- Uyku/iştah/Enerji: _____
- Düşünce akışı ve içeriği: _____
- Diğer: _____

SORUMLU ARAŞTIRICI:

Prof. Dr. Ali Saffet Gönül _____ (İmza/Tarih)

SOCAT LAB SOCAT – SCH PROJESİ İÇİN ŞİZOFRENİ HASTALARININ YAKINLARI İLE GÖRÜŞME FORMU

Hasta yakınları görüşme formu, hastalık öncesi ve sonrası iki dönemi ayrı ayrı sorgular. Hastalık öncesi dönem annenin gebeliği ile başlar ve hastalığın ilk belirtileri olan döneme kadar devam eder. Görüşmeci bu yapılandırılmış görüşmede gerekli gördüğü ayrıntıları daha fazla anlamlandırmak üzere açık veya kapalı uçlu sorular sorabilir. Hasta yakınlarını yönlendirmekten kaçınılmalı ama gereksiz ayrıntılara girip görüşmenin uzamamasına da izin verilmemelidir. Eğer görüşme 40 dk. Geçerse daha sonra devam edilmek üzere randevulaşmak tavsiye edilir.

“Görüşmeye hoş geldiniz. Bu görüşmenin amacı hastamız hakkında sizden bilgi edinmektir. Hastalığın en başından hastalığı büyük ölçüde gözleyebildiğinizi düşünürsek, bizlere çok değerli bilgiler verebilirsiniz. Bu görüşme iki kısımdan oluşacak. İlk kısımda hastalık öncesi dönemle ilgili sorular soracağım. Sonra ki kısımda hastalık başladıktan sonraki dönemi anlamaya çalışacağım. Sorularıma başlamadan önce bana sormak istediğiniz bir şey var mı?”

Hastamıza gebe olduğunuz dönemde dikkat çekici bir şey oldu mu?

☐

Hayır

☐

(Burada herhangi bir ilaç kullanımı, travma, varsa ikiz gebelik, düşük riski vs not edilecek)

Hastamızın doğumu sırasında yada hemen sonrasında dikkat çekici bir şey oldu mu?

☐

Hayır

☐

(Burada zor doğum, forceps kullanımı, C/S, anestezi, doğar doğmaz ağlayıp ağlamadığı ve emip emmediği vs not edilecek)

Hastamızın ilk bir kaç yılda gelişimi nasıldı? Gelişiminden kastımız konuşması, yürümesi, sizler ile göz teması kurması ve çevreye ilgisi nasıldı? Burada diğer çocuklar veya kardeşleri ile karşılaştırarak cevap verebilirsiniz?

☐ normal sınırlardaydı

☐

İlk ve ortaokul başarısı nasıldı?

☐ normal sınırlardaydı

☐

(sınıfta kalmış mı? Başarı düzeyi nasılmış? Başarısı ders çalışmasına göre nasılmış? Okulda dikkat çekici bir olay olmuş mu?)

Arkadaş ilişkilerini nasıl yorumlarsınız? Yakın arkadaşları var mıydı? Onlar ile sürekli bir ilişki sürdürebilir miydi? Size yansıttığı bir problem oldu mu? Eğer problemleri olduysa nasıl çözerdi?

(Özellikle arkadaş edinme ve ilişkilerini devam ettirme özellikleri önemli)

Size göre ilk hastalık belirtileri ne zaman ve nasıl başladı?

(Sinsi mi yoksa alevli bir başlangıç mı olmuş? Belirtiler başlamadan önce madde kullanımı var mı? Belirgin bir stres faktörü var mı?)

Hastalığının en belirgin belirtileri nelerdir?

Bu belirtiler, hastanın hayatını nasıl etkiledi?

(Sorulması gereken alanlar 1. Kendine bakımı 2. Başkaları ilişkileri 3. Evdeki sorumluluklarını yerine getirmesi (alış veriş, diğer bireylere yardım) 4. Ev içinde garip davranışlar 5. Kendine ait alanları nasıl değerlendirdiği 6. Para ile ilişkisi)

İlaca karşı tutumu nedir? Kendisi mi alıyor yoksa aile mi takip ediyor?

Aile ziyaretlerine katılır mı? (Gelen misafir ve misafirlğe gidilmesi gibi) Evdeki ortak faaliyetlere katılımı?

Size veya çevreye sözel veya fiziksel saldırganlığı oldu mu? Oldu ise sıklığı nedir?

Hastanın şüpheleri var mı? Eğer varsa aile hayatını nasıl etkiliyor?

Ailenin çevresindeki kişiler (komşular) ile sorunlar yaşadınız mı?

Çevrenin hastanız üzerinde olumsuz bir etkisi oluyor mu?

(alay edilme, küçümsenme veya ailenin hastalığı gizlemesi?)

Hastalığın başlamasından sonra okul/iş hayatı performansında değişiklik oldu mu?

Hastanın mizacında hastalık öncesine göre nasıl bir değişiklik meydana geldi

(tepkileri, neşesi, üzüntüsü, karamsarlığı, iyimserliği, hayatının boşa geçmesinden bahsi, intihar düşüncesi vs)

Son bir yıl içinde aile içinde veya çevresinde önemli bir olay oldu mu? Eğer oldu ise hastamızın tutumu nasıl oldu?

(olayla ilgilendi mi? Olaya dahil olan kişiler ile bir bağ kurdu mu? Çözüm konusunda akıl verdi mi?)

Son bir yıl içinde aile de veya çevrenizde herhangi birinin fiziksel veya sosyal desteğe ihtiyacı oldu mu? Eğer oldu ise hastamızın bu konuda (fiziksel, sosyal veya ekonomik) katkısı oldu mu?

Gün içinde evde olup bitenlere tavrı nedir? Konuşmalara katılır mı? Eğer konuşmalara katılırsa ne kadarı konu ile ilgili olur? Yineleyici şekilde konuşmaları olur mu?

Sizler ile göz teması kurar mı?

Gün içindeki fiziksel aktivitesini nasıl tanımlarsınız?

Kendi kendine dalıp gitmeleri olur mu? Kendi kendi konuşmaları, gülmeleri ve davranışları olur mu?

Hastalık sonrası fark ettiğiniz normal dışı bir davranışı var mı?

Dikkatini nasıl değerlendirirsiniz?

(aşırı dikkatli, dikkatsiz, çabuk dağılıyor, bazen iyi bazen de kötü)

Hastalık sonrası ilgi alanlarında herhangi bir değişiklik oldu mu? Hastalık öncesi nelere ilgi duyardı? Şu anda nelere ilgi duyuyor?

Bir işe başladığında veya bir iş verildiğinde onu planlayıp, devam edip bitirebiliyor mu?

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif Belirtiler

- P1. Sanrılar ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P2. Düşünce dağınıklığı ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P3. Varsanılar ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P4. Taşkınlık ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P5. Büyüklük duyguları ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P6. Şüphencilik, kötülük görme ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- P7. Düşmanca tutum ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7

Negatif Belirtiler

- N1. Duygulanımda küntleşme ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N2. Duygusal içeçekilme ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N3. İlişki kurmada güçlük ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N4. Pasif biçimde kendini toplumdan çekme ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N5. Soyut düşünme güçlüğü ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
- N7. Steriotipik düşünme ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7

Genel Psikopatoloji

G1. Bedensel kaygı	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G2. Anksiyete	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G3. Suçluluk duyguları	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G4. Gerginlik	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G5. Manyerizm	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G6. Depresyon	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G7. Motor yavaşlama	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G8. İşbirliği kuramama	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G9. Olağandışı düşünme	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G10. Yönelim bozukluğu	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G11. Dikkat azlığı	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G12. Yargılama ve içgörü	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G13. İrade bozukluğu	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G14. Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G15. Zihinsel aşırı uğraşı	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7
G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma	☐	1	☐	2	☐	3	☐	4	☐	5	☐	6	☐	7

BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ (BDG)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih: / /

Hastanın son aylardaki bilişsel işlevselliğini hasta ve yakını ile görüşerek kendi klinik kanınızı oluşturduktan sonra aşağıdaki şiddet derecelerini kullanarak değerlendirme yapınız.

1. Normal, bozukluk yok, 2. En düşük düzeyde bilişsel bozulma, fakat işlevsellik genellikle olağan, 3. İşlevsellik üzerinde biraz etkili olan hafif düzeyde bilişsel bozulma, 4. İşlevsellik üzerinde belirgin etkili olan orta dereceli bilişsel bozulma, 5. Günlük işlevselliği etkileyecek düzeyde ciddi bilişsel bozulma, 6. Bağımsız yaşamayı engelleyecek düzeyde ağır bilişsel bozulma, 7. Kişinin kendisine ya da başkalarına zarar verecek düzeyde bilişsel bozulma var.

İŞLEM BELLEĞİ							
1. Yeni öğrenilen sözel bilgileri kısa sürede akılda tutmada güçlük çekme (Anlık kullanıma yetecek kadar)							
Yeni tanıştığınız insanların isimlerini hatırlamakta zorluk çeker misiniz? Size söylenen telefon numaralarını tekrar etmekte sorun yaşar mısınız? Doktorunuzun görüşme sırasında söylediklerini hatırlamakta sorun yaşar mısınız? Bilgileri hatırlamak için bir yere yazma gereksinimi duyar mısınız? Bir toplantıya gittiniz, beş kişiyle yeni tanıştınız, bu kişilerin isimlerini duyduktan kısa bir süre sonra bu isimlerden kaç tanesini hatırlayabilirsiniz? Hatırlamadıklarınız varsa: Bu isimleri hatırlamanız için kaç kere tekrarlanması gerekir? Bilmediğiniz bir telefon numarasını öğrenmek için 118’li numaraları aradığınızda, söylenen numarayı aklınızda tutabilir misiniz?							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
2. Akıldan işlem ya da hesaplamaları “anında” yapmada güçlük çekme							
Alış-veriş yaparken beklediğiniz para üstünü hesaplama konusunda güçlük yaşar mısınız? Kredi kartı borcunu ya da faturaları öderken rakamları aklınızda tutmakla ilgili sorun yaşar mısınız? Hatırlatma: Hasta faturaları kendisi ödemiyorsa nedenini sorun. Eğer hasta, bu tür işleri annesinin yaptığını söylerse, ödemeyi siz yapıyor olsaydınız sayıları aklınızda tutabilir miydiniz? şeklinde sorulabilir.							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
DİKKAT / UYANIKLIK							
3. Dikkati sürdürmede (yoğunlaşmada) sorun yaşama (Dikkat dağınık bir durum olmaksızın)							
Dikkatinizi sürdürmede sorun yaşar mısınız? Sıklıkla ara verir misiniz? Televizyon izlerken, radyo dinlerken ya da bir metin okurken dikkatinizi vermekte sorun yaşar mısınız? Bir yazı okuduktan ya da film izledikten sonra ne okuduğunuzu/izlediğinizi hatırlayabiliyor ya da başkaları ile bunları tartışabiliyor musunuz? Kısa bir süre önce okuduğunuz yazıyı ya da izlediğiniz televizyon programını unuttuğunuz oluyor mu?							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
4. Bir konu üzerine odaklanmada güçlük çekme (Eğer ortada dikkat dağınık belirgin bir durum yoksa)							
Markette ihtiyacınız olan şeyi bulmakta sorun yaşar mısınız? Yönlendirme işaretlerine bakarak yolunuzu bulmakta zorluk çeker misiniz? Hatırlatma: Hastaya hastanede tabelalara bakarak gideceği yeri bulmada sorun yaşayıp yaşamadığını sorduğunuzda hasta bu hastaneyi zaten çok iyi bildiğini söylüyorsa, hastaya ilk kez gittiği bir hastanede olsaydı gideceği yeri bulmada sorun yaşayıp yaşamayacağı sorulabilir.							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
SÖZEL ÖĞRENME VE BELLEK							
5. Sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamada sorun yaşama							
Yönergeleri ya da önemli bilgileri öğrenme ve daha sonra hatırlamada sorun yaşar mısınız (Örn: İlaçların alım saati)? Tanıştıktan sonra insanların isimlerini öğrenme ve hatırlamada sorun yaşar mısınız? Hatırlamak için bazı şeyleri yazmaya gereksinim duyar mısınız? Bir yere yazmazsanız ne olur? Yazdığınız halde başkalarının yardımına gereksinim duyduğunuz olur mu?							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
6. Son zamanlardaki olayları hatırlamada güçlük yaşama							
Başkalarının size yaşanmış olayları hatırlatmasına gereksinim duyduğunuz olur mu? Bir akşam önce ne yediğinizi hatırlıyor musunuz? Son günlerdeki haberler hakkında bilgi verebilir misiniz? Son günlerde evde ya da dışarıda yaptığınız bir etkinlik varsa, bilgi verebilir misiniz?							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
AKIL YÜRÜTME VE SORUN ÇÖZME							
7. Gerektiğinde farklı planlar geliştirme konusunda esnekliğin olmaması							
Planlarınız bozulduğunda yeni seçenekler bulurken zorlanır mısınız? (Örn: O gün mutlaka halletmeniz gereken bir iş için düzenli olarak kullandığınız ulaşım aracı yoksa ya da genellikle gittiğiniz mağaza kapalıysa ne yaparsınız?) Hatırlatma: Hastanın eve döneceğini söylemesi durumunda bunun, seçenek oluşturma yetisindeki bozukluktan mı yoksa yoksunluk belirtilerinden mi kaynaklandığının ayırt edilmesi gerekir.							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
8. Çözümeye yönelik karar verme durumlarında sorun yaşama							
Eğer... (elektrikler kesilirse... anahtarı evde unutursanız... lavabo tıkanırsa... ampul patlarsa...) ne yaparsınız? Hatırlatma: “Bina görevlisini/çilingiri/tamirciyi/elektrikçiye çağırırım, ararım” yanıtı “Bina görevlisine/çilingire/tamirciye/elektrikçiye ulaşamazsanız ne yaparsınız?” şeklinde devam ettirilmelidir.							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
İŞLEM YAPMA HIZI							
9. Görevleri yapma hızında düşme							
Yaptığınız işlerin olması gerekenden daha uzun sürdüğünü düşünür müsünüz (Örn: Yemek yapma, alış-veriş yapma, eşyaları düzenleme, yönergeleri okuma)? Hatırlatma: Hastanın kendi işlem yapma hızı hakkında içgörüsü yoksa bir başkasının (örn: annesinin) hastanın işleri bitirmede yavaş olduğundan şikayet edip etmediği sorulabilir.							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
TOPLUMSAL BİLİŞ							
10. Başkalarının niyet ve bakış açılarını anlamakta zorluk çekme							
Diğer insanların düşünce ve niyetlerini anlamakta zorluk çeker misiniz? Yüz ifadelerinden, ses tonlarından ya da davranışlarından o kişilerin niyetlerini ya da duygularını anlayabilir misiniz? Siz konuşurken karşıdaki kişi saatine bakarsa, onun ne hissettiğini düşünürsünüz?							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	

(SANS / NBDÖ) NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hasta Adı: Tarih: Vizit: Değerlendiren:.....

0= Yok

1= Şüpheli

2= Hafif

3= Orta

4= Belirgin

5= Şiddetli

DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME

1. Değişmeyen Yüz İfadesi
Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir. 0 1 2 3 4 5
2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma
Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz. 0 1 2 3 4 5
3. Anlamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması
Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz. 0 1 2 3 4 5
4. Zayıf Göz İlişkisi
Hasta göz ilişkisinden kaçırır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar. 0 1 2 3 4 5
5. Duygulanımsal Yanıtsızlık
Hasta uyarıldığında gülmez veya gülmemez. 0 1 2 3 4 5
6. Uyumsuz Duygulanım
Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uyumsuz veya uyumsuzdur. 0 1 2 3 4 5
7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği
Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur. 0 1 2 3 4 5
8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi
Bu derecelendirilme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır. 0 1 2 3 4 5
9. Konuşma Yoksulluğu
Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır, kısa somut ve özensiz olma eğilimi gösterir. 0 1 2 3 4 5
10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu
Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır. 0 1 2 3 4 5
11. Blokaj
Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder. 0 1 2 3 4 5
12. Yanıt Süresinde Uzama
duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür. 0 1 2 3 4 5
13. Alogiyanın Bütünsel Derecelendirilmesi
Alogiyanın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur. 0 1 2 3 4 5

AVOLUTION – APATİ / İRADESİZLİK / İLGİSİZLİK İnisiyatif veya Hedefin Olmaması

14. Öz bakımı ve Temizlik
Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir. 0 1 2 3 4 5
15. İş veya Okulda Sebatsızlık
Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede yatıyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koğu etkinliklerini sürdürmez. 0 1 2 3 4 5
16. Fiziksel Anergia (Hareketsizlik)
Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez. 0 1 2 3 4 5
17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi
Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiyeye verilmelidir. 0 1 2 3 4 5
18. ANHEDONİ-ASOSYALLİK/ZEVK ALAMAMA-TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA
18. Oyalanıcı İlgisi ve Etkinlikler
Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır. 0 1 2 3 4 5
19. Cinsel İlgisi ve Etkinlik
Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır. 0 1 2 3 4 5
20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği
Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle başta olmak üzere yakın ve dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler. 0 1 2 3 4 5
21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler
zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder. 0 1 2 3 4 5
22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi
Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır. 0 1 2 3 4 5
23. DİKKAT
23. Sosyal Dikkatsizlik
Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görüntü içindedir. 0 1 2 3 4 5
24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik
7 (yedi) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemli olmalı) ve 'Dünya' kelimesini geriye doğru harf harf okuma testi 0 1 2 3 4 5
25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi
Bu derecelendirilme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir 0 1 2 3 4 5

PUANLAMA:

Duygulanımsal düzleşme / küntleşme:.....

Alogia:.....

Avolution/Apati:.....

Anhedoni/Asosyallik:.....

Dikkat:.....

Görüşmeçi: İlk soruları yazıldığı gibi sorun. Takdir hakkı için izleme ipuçlarını ya da belirleyicileri kullanın. Aksi belirtilmedikçe zaman sınırı son iki haftadır.
Not: 9. ve son madde tüm görüşme boyunca yapılan gözlemlere dayanır.

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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

0. Yok

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

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

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

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

0. Yok

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

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

3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

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

0. Yok

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

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

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

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

0. Yok

1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez

2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular

3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

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

0. Yok

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

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

0. Yok: Depresyon yok

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

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

0. Yok: Erken uyanma yok

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

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

0. Yok

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

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

0. Yok

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

EKSTRAPIRAMİDAL BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Her semptomu derecesine uygun olarak işaretleyiniz	Yok	Hafif	Orta	Ağır
--	-----	-------	------	------

1.PARKİNSONİZM VE DİSTONİ SORU FORMU

1.Rutin işlerin yapılmasında yavaşlama,zafiyet ve güçlük çekildiği izlenimi	0	1	2	3
2.Yürüme ve denge güçlüğü	0	1	2	3
3.Yutma ve konuşma güçlüğü	0	1	2	3
4.Sertlik	0	1	2	3
5.Ekstremiteelerde,sırtta ve ensede kramp veya ağrılar	0	1	2	3
6.Huzursuzluk,sinirlilik,sakin duramama	0	1	2	3
7.Titrete ve sallanma	0	1	2	3
8.Okülojirik kriz ve distonik reaksiyonlar	0	1	2	3
9.Salya ifrazında artış	0	1	2	3

2.PARKİNSONİZM: HEKİMİN MUAYENESİ

1.Ekspressif otomatik hareketler	0:Normal
	1:Yüz ifadesinde çok hafif azalma
	2:Yüz ifadesinde hafif azalma
	3:Nadiren kendiliğinden gülümseme göz kırpmada azalma, sesin hafif monotonlaşması
	4:Spontan gülümsems yok, boş bakışlar, alçak sesle monoton konuşma, anlaşılmaz tarzda mırıldanma
	5:Bariz maske yüz, kaş çatmama, dizartrik konuşma
	6:Anlaşılamayan bir konuşma ile birlikte şiddetli maske yüz
2.Bradikinezi	0:Normal
	1:Hareketlerde yavaşlık izlenimi
	2:Hareketlerde bariz yavaşlık
	3:Hareketlere başlamada çok hafif güçlük
	4:Hareketlere başlamada orta derecede güçlük
	5:Herhangi bir hareketi başlatmada ve durdurmada güçlük veya istemli işlerin yapımında güçlük
	6:İstemli hareketlerin nadir olması, hemen hemen tüm hareketsizlik

3.Rijidite		
Sağ kol		0:Normal kas tonusu
Sol kol		1:Çok hafif,belli belirsiz
Sağ bacak		2:Hafif (pasif hareketlere biraz direnç)
Sol bacak		3:Orta derecede (pasif hareketlere bariz direnç)
		4:Orta şiddetli (orta şiddette direnç fakat ekstremiteler kolaylıkla hareket ettirilebilmektedir)
		5:Şiddetli (ekstremiteleri hareket ettirmede belli bir güçlkle beraber görülen bariz derecede direnç)
		6:Çok şiddetli (hemen hemen tam hareketsizlik)
4.Yürüyüş ve postür		0:Normal
		1:Kolların sallanma hareketinde hafif azalma
		2:Kolların sallanma hareketinde orta derecede azalma
		3:Kolların sallanma hareketi yok,baş eğilmiş, adımlar aşağı yukarı normal
		4:Kalıp gibi postür (ense ve sırt),küçük adımlar(ayaklar sürünür şekilde)
		5:Daha göze çarpar biçimde yürüme eğilimi veya dönüş hareketlerinde donma
		6:Üçlü fleksiyon (boyun, kol ve bacaklarda) zorlukla yürüyebilme
5.Tremor		Seyrek Sık Devamlı
Sağ kol	Baş	Hiç yok: 0
Sol kol	Çene	Sınırdı: 1
Sağ bacak	Dil	Küçük amplitüdü: 2 3 4
Sol bacak		Orta amplitüdü: 3 4 5
		Geniş amplitüdü: 4 5 6
6.Akatizi		0:Hiç yok
		1:Sınırdı
		2:Huzursuz, rahatsız, sinirli, sabırsız görünüyor
		3:Sık sık hareket etme veya pozisyonunu değiştirme ihtiyacı duyuyor
		4:Otururken bir ekstremitesini devamlı hareket ettiriyor, bir ayağını devamlı yere vuruyor
		5:Uzun bir süre oturamama
		6:Devamlı olarak yürüyor ve hareket ediyor

7.Salya akması	0:Yok
	1:Çok hafif
	2:Hafif
	3:Orta
	4:Orta şiddetli
	5:Ağır
	6:Çok ağır,salyanın ağızdan akması

3.DİSTONİ:HEKİMİN MUAYENESİ	
1.Akut distoni	0:Yok 2:Hafif 4:Orta şiddetli
Lokasyon	1:Çok hafif 3:Orta 5:Ağır
	6:Çok ağır
2.Akut olmayan distoni	0:Yok 2:Hafif 4:Orta şiddetli
Lokasyon	1:Çok hafif 3:orta 5:Ağır
	6:Çok ağır
4.DİSKİNETİK HAREKETLER:	
HEKİMİN MUAYENESİ	
1.Dil hareketleri(dilin yavaş lateral veya torsiyon hareketleri)	Seyrek Sık Devamlı (hemen hemen devamlı)
Hiç yok	0
Sınırdan	1
Ağız içinde belirli bir şekilde mevcut	2 3 4
Dilin kısmen ağız dışına çıkması	3 4 5
Dilin tam dışarı çıkması	4 5 6
2.Çene hareketleri(lateral hareketler, çiğneme, ısırma, dişleri sıkma)	
Hiç yok	0
Sınırdan	1
Az miktarda,belirli bir şekilde mevcut	2 3 4
Orta amplitüdlü,ağız açmadan	3 4 5
Geniş amplitüdlü,ağız açık	4 5 6
3.Dil ve yanak hareketleri(dudakları büzmek, bükme, şapırdatmak)	
Hiç yok	0
Sınırdan	1
Bariz bir şekilde mevcut,küçük Amplitüdlü	2 3 4
Orta amplitüdlü,dudakların ileri doğru hareketi var	3 4 5
Geniş amplitüdlü, dudakların oldukça belirgin, gürültülü, şapırdatma hareketi	4 5 6
4.Gövde hareketleri (sallanma, bükülme pelvik kıvrılma)	
Hiç yok	0
Sınırdan	1
Açıkça belirgin,küçük amplitüdlü	2 3 4
Orta amplitüdlü	3 4 5
Geniş amplitüdlü	4 5 6

KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ: PUAN ÇİZELGESİ

← NORMAL BOZULMUŞ →

I. ANHEDONİ

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

II. SIKINTI HİSSİNİN EKSİKLİĞİ

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

III. ASOSYALLİK

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

IV. AVOLÜSYON

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

V. KÜNT AFFEKT

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

VI. ALOJİ

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

BNSS yarı yapılandırılmış görüşme formu

Tarih:.....Merkez:.....Görüşmecisi:.....

Hastanın Adı soyadı:.....

Yaşı:..... Cinsiyeti Kadın () Erkek () Eğitim süresi:.....yıl

Medeni durumu: Bekar () Evli () Ayır yaşıyor / boşanmış () Dul () Partneriyle yaşıyor ()

Hastalığın başlangıç yaşı (psikotik belirtilerle bağlantılı olan ilk başvuru tarihi):.....

Hastalık süresi:.....yıl

Önceden intihar girişimi: Yok () Var () 1 kez () Birden çok () girişim sayısı ()

CGI skoru :.....

GAF skoru :

PANSS Toplam skoru :... PANSS-pozitif altölçek skoru:PANSS-negatif altölçek:....

PANSS- genel psikopatoloji altölçek skoru:.....

Hastaneye yatış sayısı:.....

Görüşmeden en son ne kadar önce yatarak tedavi görmüş?.....ay

Sigara; içmiyor () içiyor () günlük sigara sayısı :..... Önceden içmiş, şimdi içmiyor ()

Alkol/ Madde kullanımı : Var () Yok () Madde türü:.....

Boy:..... Kilo:..... Bel çevresi:.....cm Beden Kitle endeksi:.....

Bilinen psikiyatrik eş tam: Yok () Var () OKB () Major Depresyon () Alkol Madde K ()

Diğer : ()

Bilinen tıbbi hastalık eş tanısı : Yok () Var () Hipertansiyon () KOAH () DM () Koroner H () Tiroid Hast () Diğer ()

Görüşmeden önceki ay içinde işini yapıyor muymuş ? Evet() hayır ()

(Bu madde değerlendirilirken öğrenci, ücretli çalışma, rol işlevini yerine getiren ev kadını için Evet işaretlenecek)