

Şizofrenide Yüzdeki Duygu İfadelerini Tanıma Sırasındaki Prefrontal Korteks Aktivitesinin Klinik Belirtiler ve Sosyal Biliş İşlevleriyle

BASKIDA İlişkisi

Amrah ABDULLAYEV¹ , Bora BASKAK² , Nilay SEDES BASKAK³ , Yağmur KIR⁴ , Emre KALE⁵ , Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN⁶ , Zeynel BARAN⁷ , Işıl YENİHAYAT⁸ 

ÖZET

SUMMARY

Amaç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında yüzdeki duygulanımı tanımaya eşlik eden prefrontal korteks (PFK) aktivitesini incelemeyi ve bu aktivitenin zihin kuramı bozukluğu ve klinik belirtilerle ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: İşlevsel yakın kızılötesi spektroskopisi (fNIRS) ile frontal kortikal aktiviteyi ölçmek için yüzdeki duygulanım ifadelerinden oluşan standart bir fotoğraf kümesi ile oluşturulan bir nörogörüntüleme görevi kullanılmıştır. DSM-IV'e göre şizofreni ve şizofreniform bozukluk tanısı konan 27 hasta [vaka grubu (VG)] ve 25 sağlıklı kontrol vakasından [Kontrol Grubu (KG)] elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Kontrol koşulu yüzdeki non-afektif değişiklikleri saptama şeklinde belirlenmiştir. Sonra PFK aktivitesiyle klinik belirtiler ve yanlış inancı anlama, pot kırmayı anlama, imayı anlama becerileri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Prefrontal aktivite afektif ve non-afektif koşulda VG'de KG'ye göre daha yüksek; sosyal bilişsel işlevlerse VG'de, KG'den düşük bulunmuştur. Sosyal bilişsel işlevlerle PFK aktivitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Her iki grupta da eğitim durumu ve yaşla PFK aktivitesi arasında korelasyon saptanmamıştır. VG'de Pozitif Belirti Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ) varsanı toplam puanı, sağ ventral prefrontal korteks (VPFK) ve sağ medial prefrontal korteks (mPFK) aktiviteleriyle ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Şizofrenide yüze ait değişikliklerin saptanması sırasında ortaya çıkan bir hiperfrontaliteden söz edilebilir. Bulgular şizofreni hastalarının yüzdeki afektif ve non-afektif değişiklikleri tanımada aynı performansı sergileyebilmek için sağlıklı kişilere göre daha fazla frontal kaynağa gereksinim duyduğu yönünde yorumlanabilir. Şizofrenide varsanılarla yüzdeki ifadeyi işleme arasında bir ilişki olabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, fonksiyonel nörogörüntüleme, zihin kuramı

Prefrontal Cortex Activity During Facial Affect Processing in Schizophrenia: Association With Clinical Symptoms and Social Cognitive Functions

Objectives: In the present study, we aimed to investigate the prefrontal cortex (PFC) activity during facial affect recognition in schizophrenia, as well as the association of this activity with symptom severity and with the higher order social cognitive functions, namely recognition of false beliefs, faux-pas and hinting.

Method: Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) was used to measure frontal cortical activity during a neuroimaging task prepared with a standard set of pictures of facial affect. The data of the Index Group (IG) consisting of 27 subjects with DSM-IV based diagnoses of schizophrenia and schizophreniform disorder and control group (CG) (N=25) were compared. The control condition was to detect non-affective changes on a neutral face. Associations with frontal activity during affect recognition and clinical symptoms, false belief recognition, hinting and faux-pas were investigated.

Results: Prefrontal activity during both affective and non-affective conditions was higher in the IG than the CG. The IG performed worse than the CG in social cognitive tests. Social cognitive test performance was not correlated with cortical activity. There were no correlations between education status, age and PFC activity in both groups. In the IG, right ventral prefrontal cortex (VPFC) and right medial prefrontal cortex (mPFC) activities were associated with hallucination severity.

Conclusion: These results suggest the presence of hyperfrontality during face processing in schizophrenia. Results also suggest that schizophrenia patients require more frontal resources to achieve a performance comparable to that of healthy controls in order to detect both affective and non-affective changes on a face. There might be a relationship between facial processing and hallucinations.

Keywords: Schizophrenia, functional neuroimaging, theory of mind

Geliş Tarihi: 18.04.2017 - **Kabul Tarihi:** 25.01.2018

¹Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Caspian International Hospital, Bakü, Azerbaycan. ²Doç., ⁴Asis., ⁶Prof., ⁸Psik., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara Üniv. ³Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Yıldırım Beyazıt Üniv. Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁵Araştırma Gör., Sinirbilim Bl., Ankara Üniv. Beyin Araştırmaları ve Uygulamaları Merkezi, ⁷Psik. Yrd. Doç., Psikoloji Bl., Hacettepe Üniv. ⁸Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara Üniv. Ankara.

Dr. Yağmur Kır, e-posta: yagmurucan@windowslive.com

<https://www.doi.org/10.5080/u22741>

GİRİŞ

Yüzdeki duygu ifadelerini algılamak ve tanımak insanlar için temel sosyal-biliş (SB) becerilerinin başında gelmektedir. Karşıdaki kişinin niyeti hakkında çıkarım yapmak sağlıklı bir sosyal etkileşim için vazgeçilmez bir özelliktir (Baron-Cohen 1991). Başta şizofreni olmak üzere depresyon, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukta duyguları tanımakla ilgili zorluklar olduğu gösterilmiştir (Bora ve Berk 2016, Bora ve Pantelis 2016). Şizofreni hastalarında karşıdaki kişinin yüzündeki duygulanımı tanıma işlevinde bozukluk olabileceğine, bu kapasitenin remisyon döneminde bile sağlıklı kontrollere göre düşük olabileceğine işaret eden araştırma verisi mevcuttur (Yalcin-Siedentopf ve ark. 2014). Duygu tanıma bozukluğu ilk psikotik atak sırasında izlenebildiği gibi hastalığın ilerleyen yıllarında da izlenebilmektedir (Leung ve ark. 2011, Addington ve ark. 2006). Bunun yanında psikozun prodromal evresinde ve psikoz riski yüksek olan kişilerde de duygu tanıma kusuru olduğu yönünde bulgular vardır (Addington ve ark. 2008). Şizofrenide daha üst düzey SB işlevlerde bozukluk olduğu da bilinmektedir. Başkalarının zihinsel durumu hakkında hatalı çıkarımlar yapma ya da çok basit çıkarımlarda bulunma gibi zihin kuramına (ZK) ilişkin bozukluklar saptanmıştır (Bora ve ark. 2009). Ayrıca pot kırmayı anlama ve empati becerisinde bozulma olduğu yönünde de bulgular vardır (Bonfils ve ark. 2016, Ozel-Kizil ve ark. 2012). Duygu tanıma bozukluğu gibi sosyo-emosyonel algı bozuklukları, şizofrenide ZK gibi daha üst düzey sosyal-biliş işlevlerine ve sonrasında da sosyal işlevselliğe olumsuz etki ediyor olabilir (Bora ve ark. 2009, Couture ve ark. 2006).

Hipofrontalite, prefrontal kortekste (PFK) aktivitenin olması gerekenden daha düşük olması anlamına gelir ve şizofrenide pek çok nörogörüntüleme (NG) çalışmasında saptanan bir bulgudur. Yaratıcılık görevleri, yürütücü işlevler ve çalışma belleğinin yanı sıra dinlenme sırasında bile şizofrenide hipofrontalite olduğu gösterilmiştir (Kühn ve Gallinat 2013, Ragland ve ark. 2007, Hazlett ve ark. 2000, Andreasen ve ark. 1992). PFK gerek nötr gerek afekt içeren yüz bilgisinin işlenmesi sırasında aktive olan bir bölgedir (Fusar-Poli ve ark. 2009). Bununla beraber şizofrenide SB görevleri sırasında PFK'nın özellikle ön ve orta bölümlerinde düşük aktivite olduğu saptanmıştır (Das ve ark. 2012, Benedetti ve ark. 2009). Yani PFK şizofrenide hem duygu tanıma hem de daha üst düzey SB görevlerinde aktivite farkı gösterilen ortak beyin bölgesidir. O halde şizofrenide duygu tanıma sırasında PFK'da saptanan aktivite değişiklikleri daha üst düzey SB işlevlerdeki performans ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın amacı şizofrenide temel duyguların tanınması sırasında ortaya çıkan PFK aktivitesini incelemek, bu aktivitenin klinik belirtiler ve SB işlev düzeyiyle ilişkili olup

olmadığını araştırmaktır. Hipotezlerimiz: (i) bazı temel duyguların tanınması sırasında PFK aktivitesinin şizofreni olguları ve sağlıklı kimselerde farklı olduğu, (ii) şizofrenide duygu tanıma sırasındaki PFK aktivitesiyle SB işlevler ve işlevsellik arasında pozitif yönde ilişki olduğu, (iii) şizofrenide duygu tanıma sırasında PFK aktivitesiyle klinik belirtiler arasında negatif yönde bir ilişki olduğu yönündedir.

YÖNTEM

Örnekleme

Bu kesitsel vaka-kontrol çalışmasının vaka grubu (VG) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Psikiyatrisi Polikliniği ve Psikiyatrik Rehabilitasyon Birimi Polikliniği'ne Temmuz 2014 - Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizofreniform bozukluk tanısı konan, ardışık hastalardan oluşturuldu. Hem VG hem KG için çalışmaya alınma ölçütleri (i) en az 8 yıllık ilköğretim mezunu olmak, (ii) 18-65 yaş arasında olmak ve (iii) sağ el-dominant olmaktır. Buna ek olarak VG için dahil olma ölçütleri (iv) DSM-IV-TR'ye göre şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanı ölçütlerini karşılamak, (v) Klinik Global İzlenim (KGİ) puanının 3 ve 3'ün altında olması idi. VG için dışlama ölçütleri ise (i) alkol ya da madde kötüye kullanımının olması, (ii) en az 30 dakika süren, bilinç kaybıyla giden kafa travması öyküsünün olması, (iii) son 6 ay içinde elektrokonvulzif tedavi almış olmak, (iv) WAIS'le saptanan IQ puanının 75'in altında olması ve (v) psikiyatrik ölçekler ve bilişsel testlerin uygulanmasına engel olacak herhangi bir fiziksel özür varlığı olması (görme, işitme kaybı, motor kayıp vb.) olarak belirlendi. Çalışmayla ilişkili olarak hastalar ve birinci derece akrabalarından biri sözlü olarak bilgilendirildi ve kabul edenlerden ve birinci derece akrabalarından yazılı aydınlatılmış onamı imzalayanlar çalışmaya alındı. Kontrol grubu (KG) ise geçmişte ya da halen herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. KG için çalışma dışı bırakılma ölçütleri ise VG dışlama ölçütleri ile aynı şekilde kabul edildi. Çalışmayla ilgili KG katılımcıları da sözel olarak bilgilendirildiler ve kendilerinden yazılı onam alındı. VG'de çalışmaya alınan 27 katılımcıdan 2'sinin çalışmayı bırakması, 1 kişide ise takipte yapılan tanı değişikliği sebebiyle 3 kişi çalışmadan çıkartıldı ve analizler geriye kalan 24 vaka ile yürütüldü. KG'deki 25 katılımcıdan birinin verisi eksik bulundu ve bu kişiye yeniden ulaşılamadığı için KG'nin veri analizi de VG'de olduğu gibi 24 kişinin verisiyle yürütüldü. VG ve KG sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırıldığında VG, KG'ye göre yaş olarak daha büyük kişilerden oluşmaktaydı (VG: 39,9±9,4; KG:32,8±7,7; t=2,88, p=0,006). Bunun yanında KG'nin eğitim düzeyi VG'ye göre daha yüksekti [ortalama yıl; medyan (ranj)]; VG:

12(8); KG:15(6); Z=-2,4, p=0,02)]. Cinsiyet bakımından ise gruplar arasında bir fark mevcut değildi (VG:7 kadın/17 erkek; KG:10 kadın/14 erkek; X² =0,82, p=0,55). Çalışmayla ilişkili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22 Ağustos 2014 gün ve 13-580-14 sayılı kararıyla onaylandı.

Yapılan ölçüm ve Değerlendirmeler

Ölçüm ve değerlendirmeler iki oturumda tamamlandı. Katılımcılar öncelikle sosyodemografik verilerin elde edildiği, bilişsel ve klinik ölçümlerin yapıldığı değerlendirilmeye alındılar. Daha sonra Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi İşlevsel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi (fNIRS) Laboratuvarında nörogörüntüleme işlemi gerçekleştirildi.

Sosyodemografik, Klinik ve Bilişsel Ölçüm ve Değerlendirmeler

Tüm katılımcılara öncelikle araştırmacılar tarafından hazırlanan bir sosyodemografik veri formu uygulandı. VG'de hastalığın genel şiddeti Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) (Guy 1976) ile belirlendi. Psikotik belirtilerin derecesi Erkoç ve ark. (1991a), (1991b) tarafından ülkemizde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiş olan Şizofrenide Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçekleri (PBDÖ ve NBDÖ) ile değerlendirildi. İşlevselliğin derecesi Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (KSPÖ) (Morosini ve ark. 2000) ile ölçüldü. Her iki grupta IQ düzeyi Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği-Revize Form (WAIS-R) (Wechsler 1981) aracılığıyla belirlendi.

Daha sonra her iki grupta sosyal biliş (SB) değerlendirmesi yapıldı. SB; (i) Yanlış inancı anlama, (ii) imayı anlama ve (iii) pot kırmayı fark etme olarak 3 alanda değerlendirildi. Yanlış inancı anlama becerisini değerlendirmek amacıyla iki adet birinci derece ve iki adet ikinci derece ZK testi (ZK-1 ve ZK-2), imayı anlamayı test etmek için iki hikâyeden oluşan bir test olan İmayı Anlama Testi (İAT) kullanıldı. Pot kırmayı fark etme becerisi ise iki hikâyeden oluşan bir diğer test olan Pot Kırmayı Fark Etme Testi (PKFT) ile değerlendirildi.

Bu çalışmada kullanılan birinci derece ZK testlerinin ilki (ZK-1) Perner ve Wimmer (1985) tarafından kişilerin düşünce süreçlerini değerlendirmede kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Birinci derece ZK'yı değerlendiren ikinci testte ise Frith ve Corcoran (1996) tarafından kullanılan altı öyküden iki tanesi kullanılmıştır. Bu testlerde öykü ile ilgili bir gerçeklik sorusu, bir bellek sorusu, bir de karakterin durum hakkındaki yanlış inancını sorgulayan ZK sorusu bulunmaktadır. İkinci derece ZK'yı değerlendirmek için kullanılan ilk testte Bowler tarafından geliştirilen kısa öyküler, uyarılma yapılarak kullanılmıştır (Bowler 1992). İkinci derece ZK'yı değerlendiren ikinci testte Frith ve Corcoran tarafından kullanılan altı öyküden bir

tanesi kullanılmıştır. (Frith ve Corcoran 1996). Hem birinci derece hem de ikinci derece ZK'da öyküler okunduktan sonra isimlendirme, hatırlatma, doğrulama, gerçeklik ve bellek sorularıyla deneklerin öyküyü kavrama ve doğru değerlendirme yapabilme becerileri ölçülmektedir. Öyküler denekler gereksinim duyduğunda yinelenmektedir.

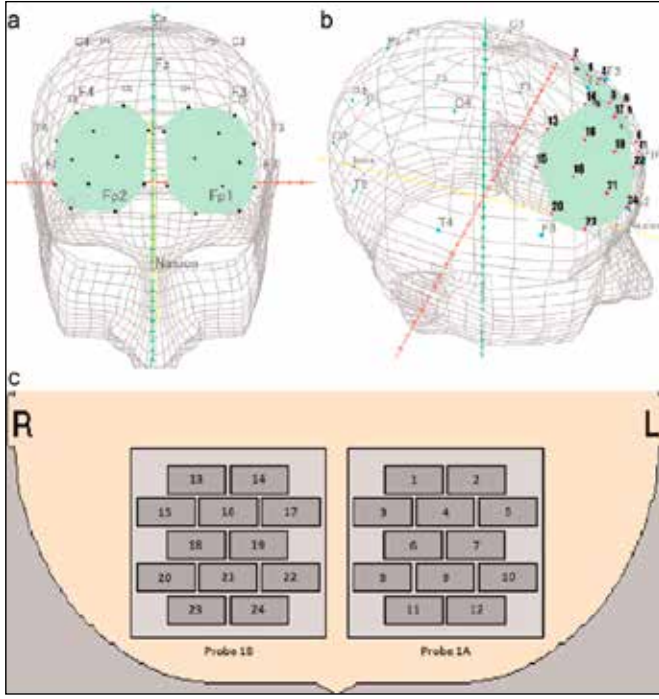
Dolaylı sözel ifadelerin altında yatan gerçek niyetleri anlayabilme yeteneğini ölçmeyi hedefleyen İAT (Hinting Test), Corcoran ve ark. (1995) tarafından geliştirilmiştir. Hikâyeler yazarın kendisinden temin edilmiştir. Orjinali on öyküden oluşan testin iki öyküsü Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. İki kişi arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin ifade ettiği imanın denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla denetlenir.

PKFT (Faux-pas Testi); bir kişinin, başkasının bir ortamda yanlış bir şey söylediğini ya da uygun olmayan bir biçimde davrandığını anlayıp anlamadığını ve eğer bunu anlarsa o kişinin kendisini küçük düşmüş hissedeceğini kavrayabilme becerisini değerlendirmektedir. Baron-Cohen (1999) tarafından oluşturulan testin orjinalinde on öykü vardır. Bunlardan ikisi Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. İki karakter arasında geçen diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kırdığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla denetlenir.

Bu çalışmada kullanılan SB bataryasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamış olmasına karşılık bu çalışmada kullanıldığı biçimiyle başka araştırmalarda da kullanılmıştır ve şizofreni olgularını sağlıklı kişilerden ayırt edebildiği gösterilmiştir (Yücel ve ark. 2016, Ozguven ve ark. 2010).

Nörogörüntüleme (NG)

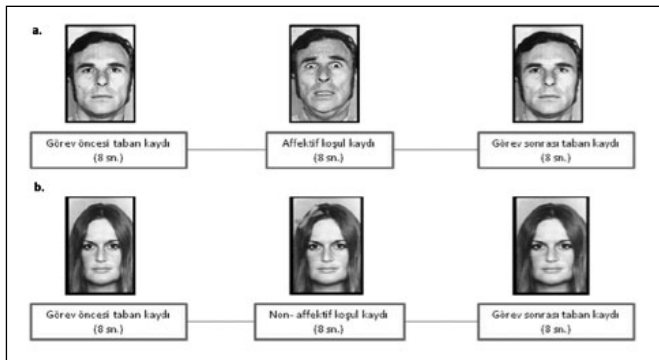
Near-infrared spektroskopisi (NIRS), in vivo koşullarda beyin oksijenasyonunun ölçülmesine olanak sağlayan, girişimsel olmayan, optik bir yöntemdir. Oksihemoglobin (HbO₂) ve indirgenmiş formu deoksihemoglobinin (Hb), farklı emilim spektrumları ortaya çıkarması esasına dayanır (Franceschini ve Baos 2004). Bu ölçüm sonucunda elde edilen değerler, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kancının oksijene bağlı aktivitesine karşılık gelmektedir ve 3-4 cm derinlikte korteksteki nöronal aktivitenin eşleniğidir (Okada ve Delpy 2003, Toronov ve ark. 2001). Bu çalışmada emitör ve dedektör optodlar arasındaki mesafe 3,0 cm olarak ayarlanmıştır ve her bir kanal emitör ve dedektör çifti arasında kalan alan olarak belirlenmiştir. Optodlar prefrontal bölge üzerindeki saçlı deriye, 3x3 boyutunda 2 termoplastik plakayla tutturulmuştur ve yerleşimi uluslararası 10-20 sistemine göre yapılmıştır (Şekil 1). Bu optod yerleşimiyle prefrontal korteksten geçerli bir şekilde aktivite verisi elde edildiği daha önce gösterilmiştir (Baskak ve ark. 2015a), (Baskak ve ark. 2015b).



Şekil 1. Aktivite Ölçümünün Yapıldığı Kanalların EEG Uluslararası 10-20 Sistemine Göre Yerleşimi. (a: önden görünüm, b: sağ taraf yandan görünüm, c: kanalların yerleşimi).

Yüzdeki Duygulanımı Tanıma Görevi

Bu çalışmada fNIRS çekiminde kullanılmak üzere araştırmacılar tarafından Yüzdeki Duygulanımı Tanıma Görevi (YDTG) oluşturulmuştur. Bu görevin oluşturulması amacıyla erişkin yüzlerindeki duyguları içeren fotoğraf seti (Pictures of Facial Affect) (POFA) satın alınarak kullanılmıştır. POFA evrensel olarak geçerli olduğu gösterilmiş duygulanımları içeren yüz ifadelerinden oluşur (Matsumoto ve Ekman 1989, Ekman ve Freisen 1976). Bu resimler E-Prime programı ile fNIRS sırasında kullanılacak bir görev olarak bir yazılım haline getirilmiştir. YDTG 4 afektif ve bir non-afektif koşuldan oluşturulmuştur. Afektif koşullarda duygulanım bakımından nötr bir yüz üzerinde görev sırasında beliren öfkeli, mutlu, üzgün, şaşırılmış duygulanımların tanınması, non-afektif koşulda ise



Şekil 2. Yüzdeki Duygulanımı Tanıma Görevi (a: afektif koşul, b: non-afektif koşul).

yine duygulanım bakımından nötr olan bir yüzde beliren, bu sefer afektif olmayan bir değişikliğin (gözlük ya da toka belirmesi) tanınması beklenmiştir. Afektif koşuldaki toplam doğru yanıt sayısı davranışsal çıktı olarak belirlenmiş ve Duygu Tanıma Görevi Puanı (DTGP) olarak kaydedilmiştir. Non-afektif koşul, yüzdeki afektif olmayan değişimlerin etkisinin kontrol edilmesi amacıyla göreve eklenmiştir. Ekman'ın fotoğraf setinde toplam 110 adet fotoğraf bulunmaktadır. Her bir fotoğraf için değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı ticari setin içinde sunulmaktadır. Bu fotoğraflar arasında YDTG'de kullanılan fotoğraflar (i) değerlendiriciler arasında güvenilirlik katsayısı en yüksekten düşüğe doğru sıralanmış (ii) kadın ve erkek katılımcıların eşit sayıda kadın ve erkek resmine maruz kalması sağlanacak şekilde seçilmiştir. Ticari setin içinde aynı zamanda nötr yüz fotoğrafları da bulunmaktadır. Duygulanım içeren fotoğraflar E-Prime yazılımı aracılığıyla nötr yüz resimlerinin üzerine bindirilmiş ve böylece çalışmada kullanılacak olan YDTG oluşturulmuştur. Non-afektif koşul için ise nötr yüz fotoğraflarının üzerine çizilen gözlük ve toka resimleri yine E-Prime yazılımı aracılığıyla eklenmiştir. Böylece fNIRS cihazında saptanan değerlerin, afektif ve non-afektif değişikliği tanıma sırasındaki kortikal aktivitenin taban koşulu olan nötr yüz görmeye göre ne kadar değiştiğini yansıtması sağlanmıştır (Şekil 2).

ANALİZLER

Nörogörüntüleme Analizleri

Öncelikle filtreleme ve artefakt analizi gerçekleştirilmiştir. ETG-4000 fNIRS cihazının zamansal rezolüsyonu 0,1 saniyedir. fNIRS sinyalindeki dalgalanmalar sistemik arterlerin osilasyonları (0,1 Hz) ve solunum (0,2-0,3 Hz) gibi fizyolojik aktivitelerden etkilenmektedir (Hoshi 2003). Bu nedenle analiz edilen veride bulunan bu dalgalanmaları düzeltmek için yüksek geçiş (0,5 Hz), alçak geçiş (0,001 Hz) ve hareket eden ortalama (5 saniye) filtreleri uygulanmıştır. Beden hareketine bağlı artefakt, 20 başarılı ölçüm sırasında 0,5 mMmm üzerindeki aktivite değişikliği olarak tanımlanmıştır. Ölçüm sırasında beden hareketleri ETG-4000 cihazı tarafından otomatik olarak algılanmakta ve işaretlenmektedir. Buna ek olarak çalışma gruplarına kör olan bir araştırmacı bu artefaktlardan sorumlu olan kanalları manuel olarak incelemiş ve belirlenmiş olan sınırı aşan aktivite değişiklikleri artefakt olarak değerlendirilerek analizlerden çıkarılmıştır. Daha sonra doğrusal düzeltme yapılmıştır. FNIRS cihazı HbO2 düzeyi hakkında mutlak değerler yerine göreceli değerler vermektedir. Diğer bir deyişle cihazın herhangi bir ölçüm anında elde ettiği değer bir önceki ölçüme göre elde edilir. O halde önceki ölçümler sonraki ölçümler üzerinde etki etmektedir. Bu etkiyi ortadan kaldırmanın yolu doğrusal düzeltme yapmasıdır. Görev öncesi temel kortikal aktivite düzeyi (pre-task baseline), görev periyodu öncesindeki 8 saniyenin ortalaması olarak; görev sonrası kortikal aktivite düzeyi (post-task baseline) de, 8 saniyelik görev sonrası döneminin son 5 saniyesinin

BULGULAR

Davranışsal Verilere İlişkin Bulgular

ortalaması olarak belirlenmiştir. Bu iki bazal değer arasında kalan veriye doğrusal düzeltme uygulanmıştır. Sonra ortalama ve büyük ortalama değerler elde edilmiştir. Bu amaçla her bir görev koşulu için ve her bir kanal için, görev koşulu öncesi ve sonrası taban kayıtlarına göre, saniyede 10 kez ölçülen HbO₂ ve Hb rölatif konsantrasyonlarının, görev boyu ortalaması hesaplanmıştır. HbO₂ seviyesi Hb'ye göre bilişsel aktiviteler sırasındaki fMRI sinyali ile daha fazla korele olduğu için (Strangman ve ark. 2002), bu çalışmada HbO₂ konsantrasyonlarına odaklanılmıştır. Daha sonra her bir görev koşulu için ayrı ayrı sunulan koşul tekrarlarının ortalaması hesap edilerek her bir koşul durumu için büyük ortalamalar elde edilmiştir. Verilerin elektronik ortama aktarılmasını takiben uç değer analizi yapılmıştır. Birinci çeyrek (kuartil) değerinden çeyrekler arası genişliğin 1,5 katının çıkartılması sonucu elde edilen değerden daha küçük olan ve 3. çeyrek değerinin çeyrekler arası genişliğin 1,5 katıyla toplanması sonucu elde edilen değerden daha büyük olan değerler uç değer olarak atanmıştır. Veriler elektronik ortama aktarılmadan önce incelendiğinde, aslında geçerli olan, fakat uç değer tanımını karşılayan veriler olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu değerleri analizden tamamen çıkartmak yerine, bu uç değerler varyans analizi öncesinde, bu testin ön koşullarının sağlanması amacıyla winsorizasyon tekniğiyle düzeltilmiştir. Bu düzeltme sırasında uç değerler birinci ve üçüncü çeyrek değerlerinden kendilerine en yakın olanıyla değiştirilmiştir. Hareket artefaktı saptanan kanallara ilişkin veriler ise geçersiz kabul edilmiş, bu veriler için böyle bir düzeltme yapılmamıştır.

İstatistiksel Analizler

Öncelikle çalışmada değerlendirilen tüm değişkenlerin gruplar arasında normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırılmıştır. Normal dağılan değişkenler gruplar arasında bağımsız örneklem T-testiyle, anormal dağılan değişkenler ise Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır. İki grup arasında IQ değerleri Bağımsız Örneklem T-testi ile karşılaştırılmıştır.

NG verilerinin analizi çok faktörlü karışık desen varyans analizi ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre deney paradigmasının daha önceden belirlenen kortikal ilgi alanlarında ve her iki grupta neden olduğu aktivite 2 (Grup; vaka ve kontrol) x 5 (Koşul; öfke, mutluluk, üzüntü, korku ve non-afektif) x 6 (Alan; Sol DLPFK, Sağ DLPFK, Sol MPFK, Sağ MPFK, Sol VPFK, Sağ VPFK) karışık desen varyans analizi ile araştırılmıştır. Daha sonra tüm afektif uyaranlar bir araya getirilerek çalışma koşulları yalnızca afektif ve non-afektif koşulları içerecek biçimde ikiye indirgenerek varyans analizi tekrarlanmıştır. NG verileriyle davranışsal veriler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon katsayıları hesaplanarak araştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde çoklu analizden kaynaklanabilecek tip-1 hata ihtimalini kontrol etmek amacıyla analizler Yanlış Keşif Oranı yöntemiyle (Benjamini ve Hochberg 1995) kontrol edilmiştir (FDR alfa değeri= 0,05).

Vaka grubunun KGİÖ, PBDÖ, NBDÖ ve KSPÖ puanları Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre VG genel hastalık şiddeti hafif derece olan, negatif belirti şiddeti biraz daha yüksek olmakla beraber negatif ve pozitif belirti şiddeti hafif derecede olan ve işlevselliği iyi düzeyde olan katılımcılardan oluşmaktadır. SB becerileri iki grup arasında karşılaştırıldığında İAT dışındaki diğer görevlerde KG'nin VG'ye göre anlamlı olarak daha iyi performans sergilediği gözlenmiştir (Tablo 1). Çalışmada NG görevi olarak kullanılan görevde elde edilen YDTG puanının iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre YDTG-korku puanı KG'de VG'ye göre daha yüksek bulunmuş, diğer YDTG puanları bakımından iki grubun benzeştiği saptanmıştır.

Her iki grupta da SB puanları ile YDTG puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyal Biliş Özellikleri Bakımından Karşılaştırılması ve VG'de Klinik Belirtilerin Şiddeti ve İşlevsellik Düzeyi.

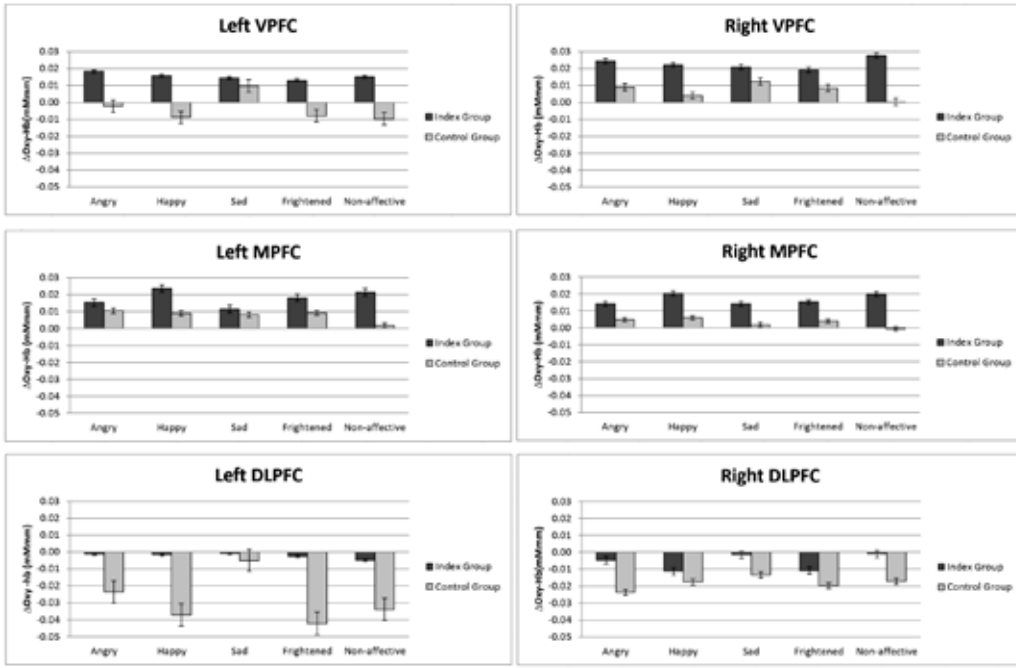
	VG (N=24)	KG (N=24)	
ZK-1 Test puanı (Medyan, ranj)	Medyan: 3,5 Ranj: 4	Medyan: 4 Ranj: 0	Z=-3,91, p<0,0001*
ZK-2 Test puanı (Medyan, ranj)	Medyan: 2 Ranj:4	Medyan: 3 Ranj: 4	Z=-3,16, p=0,002*
PKFT (Medyan, ranj)	Medyan: 4 Ranj: 11	Medyan: 10 Ranj: 7	Z=-4,33, p<0,0001*
İAT puanı (Medyan, ranj)	Medyan: 1,5 Ranj:2	Medyan: 2 Ranj: 2	Z=-1,59, p=0,11
PBDÖ- toplam puanı (ort±SS)	5,92±7,37	-	
NBDÖ-toplam puanı (ort±SS)	11,83±8,22	-	
KSPÖ (ort ±SS)	75,8±8,59	-	
KGİÖ (medyan, ranj)	2,29±0,81	-	

Ort=ortalama, SS=standart sapma, ZK-1= Zihin Kuramı 1; ZK-2= Zihin Kuramı 2; İAT=İmayı Anlama Testi; *= İstatistiksel bakımdan anlamlı.

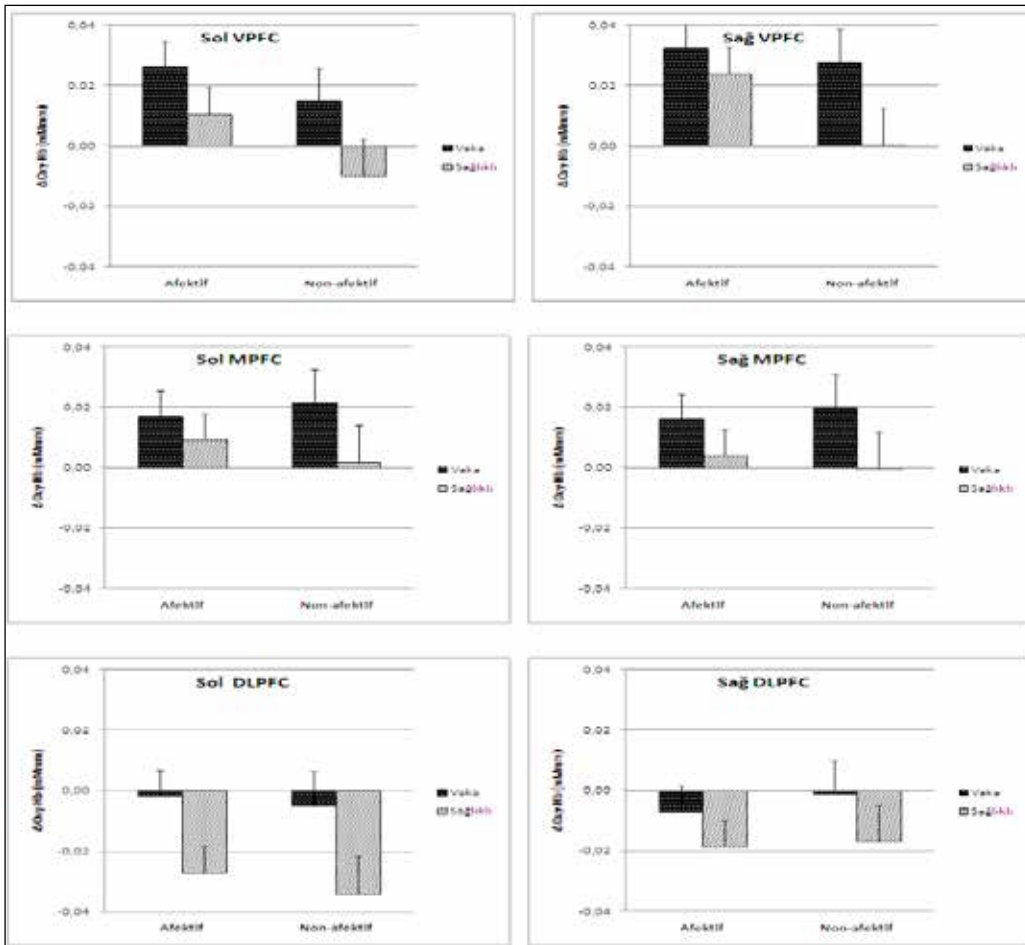
Tablo 2. YDTG Puanları Bakımından İki Grubun Karşılaştırılması.

	VG (N=24)	KG (N=24)	
YDTG-Öfke	3 (3)	3 (1)	Z=-0,43, p=0,966
YDTG-Mutluluk	3 (0)	3 (0)	Z=0, p=1
YDTG-Üzüntü	3 (3)	3 (1)	Z=-0,918, p=0,359
YDTG-Korku	2 (3)	3 (2)	Z=-2,64, p= 0,008*
YDTG-Toplam	2,75 (2,25)	2,87 (0,5)	Z=-1,29, p=0,2

Tablodaki veriler medyan (ranj) biçiminde sunulmuştur. *= İstatistiksel bakımdan anlamlı.



Şekil 3. Deney paradigmasının tüm koşullarında, prefrontal alanlarda ortaya çıkan aktivitenin iki grup arasında karşılaştırılması.



Şekil 4. Deney paradigmasının afektif ve non-afektif koşullarında, prefrontal alanlarda ortaya çıkan aktivitenin iki grup arasında karşılaştırılması.

Nörogörüntüleme Bulguları

NG verileri analiz edilirken öncelikle vaka ve kontrol gruplarının, 5 çalışma koşulunda ve kayıt alınan 24 kanaldaki prefrontal aktivite bakımından birbirinden farklı olup olmadığı (Grup: Vaka, kontrol) x 5 (Koşul: Öfkeli, mutlu, üzüntülü, korkulu, non-afektif) x 24 (Kanal: kayıt alınan 24 kanal) karmaşık desen ANOVA testiyle araştırılmıştır. Grup ana etkisi anlamlı bulunmuştur ($F=4,27$; $p<0,001$; kısmi eta kare= $0,21$). Fakat koşul ana etkisinin anlamsız çıkması üzerine 5 koşul afektif ve non-afektif olmak üzere iki koşula indirgenmiştir. Buna ek olarak 24 kanal PFK'nın işlevsel anatomisini daha iyi yansıtmak üzere 6 bölge oluşturacak şekilde gruplanmıştır (Şekil 4). Daha sonra 2 (Grup: Vaka, kontrol) x 2 (Koşul: Afektif, non-afektif) x 6 (Alan: sağ ve sol olmak üzere dorso-lateral, medial ve ventral prefrontal kortikal alanlar) karmaşık desen ANOVA testi yürütülmüştür. Buna göre; Grup ana etkisi anlamlıdır ($F = 5,14$; $p = 0,028$, kısmi eta kare = $0,10$). Yani Şizofreni hastaları ($0,013\pm 0,006$ mMmm) her iki koşulda ve 6 prefrontal alanda sağlıklı kontrollerden ($-0,005\pm 0,006$ mMmm) daha fazla aktivite göstermektedir. Koşul ana etkisi anlamlı değildir. Buna karşın Alan ana etkisi anlamlıdır ($F = 11,1$; $p < 0,0001$; kısmi eta kare= $0,57$). Yani her iki grupta ve her iki koşulda PFK'nın arka kısmından ön kısmına gittikçe ve sol taraftan sağ tarafa gittikçe giderek yükselen bir aktivite söz konusudur. Koşul x Alan etkileşimi anlamlıdır ($F = 4,0$; $p = 0,005$; kısmi eta kare= $0,32$). Buna göre kayıt alınan 6 alanın 5'inde afektif koşuldaki aktivite non-afektif koşula göre daha yüksektir. Grup x Alan etkileşimi anlamlı değildir. Grup x Alan x Koşul üçlü etkileşimi de anlamlı değildir. Vaka ve kontrol gruplarında deney paradigmasının farklı koşullarında ortaya çıkan prefrontal aktivite Şekil 3'te ve koşullar afektif ve non-afektif olarak ikiye indirildiğinde iki grupta ortaya çıkan prefrontal aktivite ise Şekil 4'te sunulmuştur.

Her iki grupta eğitim düzeyi ve yaşla PFK aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Zihin kuramı becerilerinin ve vaka grubunda hastalıkla ilişkili parametrelerin prefrontal aktiviteyle ilişkisi araştırıldığında yalnızca vaka grubunda PBDÖ-varsanı alt ölçek puanıyla üzüntü koşulunda sağ mPFK ($r = 0,45$; $p = 0,027$) ve sağ VPFK ($r = 0,51$; $p = 0,01$) aktiviteleri arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu çoklu analiz düzeltilmesi sonrası da korunmuştur. Sosyal biliş test performanslarıyla NG verileri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Nörogörüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde her iki grupta da PFK'nın arka kısmından ön kısmına gittikçe ve sol taraftan sağ tarafa gittikçe giderek yükselen bir aktivite söz konusudur. Sağ VPFK en fazla aktive olan bölgedir ve aktivitenin afektif koşulda non-afektif koşula göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yani afektif koşul en fazla sağ VPFK'yı

aktive etmiştir. Bu beklenen bir bulgudur çünkü sağ hemisfer sol hemisfere göre duygu tanıma testlerinde daha çok aktive olan bir alandır (Adolps ve ark. 2000, Nakamura ve ark. 1999). Bununla beraber çalışmamızda afektif koşul PFK'nın ön bölümlerini arka bölümlerine göre ve sağ PFK'yı sola göre daha fazla aktive etmektedir. Bu bulgu da önceki bulgularla tutarlıdır. PFK'nın arka bölümlerinin sözel bellek testi uyarılarına (Dolcos ve McCarthy 2006, Levy ve Goldman-Rakic 2000), ön bölümlerinin ise duygusal uyarana daha duyarlı olduğu daha önce gösterilmiştir (Phan ve ark. 2002). O halde bu bulgular çalışmada kullandığımız görev bataryasının kortikal aktivite oluşumu bakımından geçerli bir batarya olduğuna işaret eder.

Bu çalışmada yürütülen iki varyans analizinde de Grup x Koşul etkileşimi anlamsız bulunmuştur. Bu durum iki çalışma grubunun afektif ve non-afektif koşullarda farklı aktivite örüntüleri sergilemediğine işaret eder ve aslında çalışmanın ana hipotezi reddedilmiştir. Buna karşın Grup ana etkisi iki varyans analizinde de anlamlı bulunmuştur. Yani ister afektif ister non-afektif olsun, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle göre yüzdeki değişimleri saptamaya çalışırken ölçüm alınan tüm frontal alanlar her zaman daha fazla aktive olmuştur. Daha önceki çalışmalarda şizofreni hastalarında saptanan en tutarlı işlevsel NG bulgusu nörobilişsel performans gerektiren görevler sırasında frontal aktivitede düşüklükle kendini gösteren hipofrontalitedir (Kühn ve Gallinat 2013, Hazlett ve ark. 2000, Andreasen ve ark. 1992). Bu çalışmada ise bu bilgilerle uyumsuz bir biçimde frontal aktivite artışı saptanmıştır. Uyumsuzluk, frontal aktivite ölçümü sırasında kullanılan görevlerdeki farklılıkla ilişkili olabilir. Zira hipofrontalite ağırlıklı olarak çalışma belleği gibi yürütücü işlevler sırasında saptanan bir bulgudur ve bu çalışmada kullanılan görev nörobilişsel özellikten ziyade sosyal bilişsel bir görevdir.

SB performansı iki grupta karşılaştırıldığında, ipucu görevi dışındaki görevlerde KG'nin anlamlı olarak daha iyi performans sergilediği görülmektedir. Şizofrenide sağlıklı kimselere kıyasla SB işlev bozukluğu olduğu daha önce gösterilmiştir (Brüne 2005). Fakat önceki çalışmalarla (Schmidt ve ark. 2011) uyumsuz olarak KSPÖ puanıyla SB test puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmaya alınan olguların işlevselliği göreceli olarak düşük olmayan hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

DTGP iki grup arasında karşılaştırıldığında VG'nin, KG'ye göre göre korku duygusunu tanımada belirgin bir bozukluk sergilediği, buna karşın diğer duyguları tanıma bakımından grupların benzer bir performans sergilediği saptanmıştır. Bu durum önceki literatürle uyumludur, önceki çalışmalar şizofrenide özellikle negatif duyguları tanımada bir bozukluk olabileceği yönünde sonuçlar vermiştir (Caldiroli ve ark. 2016, Romero-Ferreiro ve ark. 2016). Buna karşın biz üzüntü ve öfke duygularını tanımada bir bozukluk saptamadık. Bu durum çalışmada kullandığımız duygu tanıma düzeneğinin

özellikle NG yapılması için uyarlanmış bir batarya olmasından kaynaklanan bir gözlemsel yanlılığa bağlı gelişen bir tip-2 hatadan kaynaklanıyor olabilir. Aynı sebepten ötürü her iki grupta da SB test puanlarıyla DTGP arasında bir ilişki bulunmamış olabilir. Öte yandan VG'de belirti şiddetiyle ilişkili çıkması, ölçeğin VG için geçerli bir ölçüme olanak sağladığı yönünde değerlendirilebilir.

NG verileriyle davranışsal verilerin ilişkisi incelendiğinde, VG'de PBDÖ varsanı toplam puanının sağ VPFK ve sağ mPFK aktiviteleriyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Davranışsal veri analizinde de benzer olarak varsanı şiddetiyle YDTG toplam puanı arasında belirgin bir negatif bağlantı saptanmıştır. Daha önce şizofrenide pozitif belirtilerin altında duygu tanıma kusurlarının yatıyor olabileceği öne sürülmüştür (Kohler ve ark. 2003). Biz de varsanların şiddetini hem duygu tanıma becerisiyle hem de buna eşlik eden kortikal aktivite düzeyiyle ilişkili bulduk. Sonuçlarımız şizofrenide pozitif belirtilerden özellikle varsanların altında duygu tanıma ve bunun beyindeki temsiline ilişkili süreçlerin yatıyor olabileceği görüşünü (Coy ve Hutton 2012) destekler niteliktedir.

Bu çalışmadaki vargılarımız araştırmanın kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmada kullanılan ölçüm yöntemleriyle ilgili gözlemsel kısıtlılıklardır. Örneğin çalışmada kullanılan YDTG NIRS görüntülemesi için oluşturulmuş bir duygu tanıma görevidir ve duygu tanıma işlevinin geçerli bir biçimde ölçümüne izin vermiyor olabilir. İleride, yüz tanıma kusuru olan/olmayan olgularda SB işlevlerinin karşılaştırılmasına odaklı çalışmalar değerli veriler sağlayabilir. Buna ek olarak çalışmada kullanılan SB bataryasının Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması bulunmamaktadır ve elde edilen sonuçların geçerliliği tartışılabilir. Ancak bu batarya daha önce Türk örnekleminde ve şizofreni hastalarında yürütülen başka araştırmalarda kullanılmıştır ve hasta grupları sağlıklılardan ayırt edebilmektedir (Yucel ve ark. 2016, Ozguven ve ark. 2010). Bunun yanında duygu tanıma yalnızca PFK'yı değil amigdala ve prekuneus gibi pek çok başka beyin bölgesini de ilgilendiren bir işlev olmasına karşın FNIRS yöntemi yalnızca seçilmiş kortikal yapıları inceleme olanağı veren bir yöntemdir. Bu nedenle, aktivitesi değerlendirilemeyen beyin bölgeleri mevcuttur ve belki de gruplar arasında asıl farklılık bu bölgelerin aktivitesinde saptanabilir. Çalışmaya bir üniversite hastanesinde takip edilen ve remisyonda olan şizofreni hastaları alınmıştır. Bu nedenle çalışma sonuçları tüm şizofreni hastalarına genellenmemelidir.

KAYNAKLAR

- Addington J, Saeedi H, Addington D (2006) Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res* 85:1.
- Addington J, Penn D, Woods SW ve ark. (2008) Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 192:67-8.

- Adolphs R, Damasio H, Tranel D ve ark. (2000) A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* 20:2683-90.
- Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R ve ark. (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 49:943-58.
- Baron-Cohen S (1991) Precursors to a theory of mind: Understanding attention in others. *Natural theories of mind: Evolution, development and simulation of everyday mindreading*. New York, Oxford University Press s.233-51.
- Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V ve ark. (1999) Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 29:407-18.
- Baskak B, Baran Z, Ozguven HD ve ark. (2015a) Prefrontal activity measured by functional near infrared spectroscopy during probabilistic inference in subjects with persecutory delusions. *Schizophr Res* 161:237-43.
- Baskak B, Baran Z, Ozguven HD ve ark. (2015b) Effect of a social defeat experience on prefrontal activity in schizophrenia. *Psychiatry Res* 233:443-50.
- Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M ve ark. (2009) Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 114:154-60.
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc B Met* 57:289-300.
- Bonfils KA, Lysaker PH, Minor KS ve ark. (2016) Empathy in schizophrenia: A meta-analysis of the Interpersonal Reactivity Index. *Psychiatry Res* 27:293-303.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C (2009) Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 120:253-64.
- Bora E, Berk M (2016) Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 191:49-55.
- Bora E, Pantelis C (2016) Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res* 175:72-8.
- Bowler DM (1992) "Theory of Mind" in Asperger's Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 33:877-93.
- Brüne M (2005) Emotion recognition, 'theory of mind' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res* 133:135-47.
- Caldirola A, Buoli M, Serati M ve ark. (2016) General and social cognition in remitted first-episode schizophrenia patients: a comparative study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266:639-47.
- Corcoran R, Mercer G, Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17:5-13.
- Couture SM, Penn DL, Roberts DL (2006) The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 32 (Suppl 1): 44-63.
- Coy AL, Hutton SB (2012) Misperceiving facial affect: Effects of laterality and individual differences in susceptibility to visual hallucinations. *Psychiatry Res* 196:225-29.
- Das P, Lagopoulos J, Coulston CM ve ark. (2012) Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr Res* 134:158-64.
- Dolcos F, McCarthy G (2006) Brain Systems Mediating Cognitive Interference by Emotional Distraction. *J Neurosci* 26:2072-79.
- Ekman P, Friesen WV (1976) Measuring facial movement. *Environ Psych Nonver* 1: 56-75.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991a) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin (SANS) güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4:14-9.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991b) Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin (SANS) güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4:20-4.
- Franceschini MA, Boas DA (2004) Non-invasive measurement of neuronal activity with near infrared optical imaging. *Neuroimage* 21:372-86.
- Frith CD, Corcoran R (1996) Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26:521-30.
- Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F ve ark. (2009) Functional atlas of emotional

- faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 34:418.
- Guy W (1997) *Clinical Global Impression*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Rockville.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jee LA ve ark. (2000) Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res* 43:33-46.
- Hoshi Y (2003) Functional near infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology* 40:511-20.
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB ve ark. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 160:1768-74.
- Kühn S, Gallinat J (2013) Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull* 39:358-65.
- Leung JS, Lee TM, Lee CC (2011) Facial emotion recognition in Chinese with schizophrenia at early and chronic stages of illness. *Psychiatry Res* 190:172-6.
- Levy R, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 133:23-32.
- Matsumoto D, Ekman P (1989) American-Japanese cultural differences in intensity ratings of facial expressions of emotion. *Motiv Emotion* 13:143-57.
- Morosini PL, Magliano L, Brambilla L ve ark. (2000) Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 101:323-9.
- Nakamura K, Kawashima R, Ito K ve ark. (1999) Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol* 82:1610-4.
- Okada E, Delpy DT (2003) Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 42:2915-21.
- Ozel-Kizil ET, Baskak B, Uran P ve ark. (2012) Recognition of faux pas dysfunction in patients with schizophrenia, bipolar disorder, their unaffected relatives and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:306.
- Ozguven HD, Oner O, Baskak B ve ark. (2010) Theory of mind in schizophrenia and Asperger's Syndrome: Relationship with negative symptoms. *Klinik Psikofarmakol Bulteni* 20:5-13.
- Perner J, Wimmer H (1985) 'John thinks that Mary thinks that...' attribution of second order beliefs by 5-to 10-year- old children. *J Exp Child Psychol* 39:437-71.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF ve ark. (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331-48.
- Ragland JD, Yoon J, Minzenberg MJ ve ark. (2007) Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int Rev Psychiatry* 19:417-27.
- Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodriguez-Torresano J ve ark. (2016) Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophr Res* 172:177-83.
- Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V (2011) Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: Empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull* 37(Suppl 2): 41-54.
- Strangman G, Culver JP, Thompson JH ve ark. (2002) A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage* 17:719-31.
- Toronov V, Webb A, Choi JH ve ark (2001) Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med Phys* 28:521-7.
- Wechsler D (1981) *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York, Psychological Corporation.
- Yalcin-Siedentopf N, Hoertnagl CM, Biedermann F ve ark. (2014) Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 152:440-5.
- Yucel O, Ozguven HD, Sakarya A ve ark. (2016) Şizofreni ve Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk Hastalarının Birinci Derece Akrabalarında Zihin Kuramı ve Sözel Çalışma Belleğinin İlişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 27:8-14.