

Şizofreni ve Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk Hastalarının Birinci Derece Akrabalarında Zihin Kuramı ve Sözel Çalışma Belleğinin İlişkisi



Dr. Mehmet Onur YÜCEL¹, Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN², Dr. Ayşegül SAKARYA³,
Dr. Bora BASKAK⁴, Dr. Erguvan Tuğba ÖZEL KIZIL⁵, Dr. Direnç SAKARYA⁶,
Psik. Seda HARAN⁷

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında zihin kuramı (ZK) işlevlerinin karşılaştırılması ve bu gruplarda ZK işlevinin sözel çalışma belleği (SÇB) ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Bipolar bozukluk (n=22) ve şizofreni (n=28) hastalarının birinci derece akrabaları ve yaş, cinsiyet, eğitim, IQ yönünden benzeştirilmiş, ailesinde şizofreni ve/veya bipolar bozukluk olmayan 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Deneklerde İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (İÜSHST) ile SÇB, birinci ve ikinci derece ZK testleri, Pot Kırmayı Fark Etme (PKF), İmayı Anlama (İA) testleriyle ZK işlevleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: ZK'nın tüm bileşenleri ve SÇB performansları bakımından her iki akraba grubu kontrol grubuna göre düşük ve birbirine benzer performans sergiledi. Gruplar ZK performansı bakımından karşılaştırılırken SÇB performansları ara değişken olarak analize katıldığında PKF testinde gruplar arası farkın devam ettiği, İA testinde gruplar arasındaki farkın sınırdan bir değere gerilediği, diğer ZK testlerindeki farkın ortadan kalktığı gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamız bipolar bozukluk hastalarının akrabalarında hastalarının akrabalarıyla karşılaştırılabilir derecede ZK bozukluğu olduğuna işaret eden ilk çalışmadır. Öte yandan, her iki akraba grubunda yanlış inancı anlama işlevleri SÇB bozukluğuyla ilgili, PKF ve İA işlevleriyse bundan bağımsız biçimde bozuluyor olabilir. O halde her iki hastalık için de PKF ve İA bozukluğu nörobilişsel bozulmadan bağımsız ailesel yatkınlık belirteçleri olabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, bipolar bozukluk, zihin kuramı, çalışma belleği, endofenotipler

SUMMARY

The Relationship of Verbal Working Memory and Theory of Mind in First Degree Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder

Objective: We aimed to compare Theory of Mind (ToM) functions and investigate the relationship between ToM functions and verbal working memory (VWM) in first degree relatives of bipolar disorder and schizophrenia patients.

Method: The sample consisted of first degree relatives of patients with bipolar disorder (n=22), schizophrenia (n=28), and age, gender, education and total IQ matched healthy volunteers (n=27) without a family history of schizophrenia or bipolar disorder. We administered Auditory Consonants Test (ACT) to evaluate VWM, first and second order false belief tests (ToM-1, ToM-2), Faux Pas Test (FPT), Hinting Test (HT) to evaluate different domains of ToM functions.

Results: Both relative groups performed significantly lower in all components of ToM and VWM tests compared to the control group. When VWM scores were employed as covariate in the analyses, the FPT difference between the groups remained significant, HT difference regressed to a marginal level, and the difference between ToM-1 and ToM-2 disappeared.

Conclusion: To our knowledge, this is the first study indicating the presence of ToM impairment among first degree relatives of bipolar disorder patients similar to relatives of schizophrenia patients. VWM performance seems to affect first and second order ToM functions in relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. On the other hand, FPT and HT domains seem to be independent of VWM performances in these groups. FPT and HT impairments may be familial vulnerability markers that are independent from neurocognitive impairment.

Keywords: Schizophrenia, bipolar disorder, theory of mind, working memory, endophenotypes

Geliş Tarihi: 27.06.2014 - **Kabul Tarihi:** 09.02.2015

¹Uzm., Psikiyatri Bl, Antakya Devlet Hastanesi, Hatay. ²Prof., ^{4,5}Doç., Psikiyatri AD., Ankara Üniv. Tıp Fak., Ankara. ³Uzm., Psikiyatri Bl., Kastamonu Devlet Hastanesi, Kastamonu. ⁶Uzm., Psikiyatri Bl., Uppsala Üniversitesi Akademiska Hastanesi, Affektif Hastalıklar Birimi, İsveç. ⁷Psik., Serbest çalışan, Ankara. Dr. Ayşegül Sakarya, e-posta: aysegulsakarya@gmail.com

GİRİŞ

Önceleri birbirinden farklı hastalıklar olarak kavramsallaştırılan şizofreni ve bipolar bozukluğun, aynı spektrum üzerinde yer alan ve pek çok bakımdan benzeşen hastalıklar oldukları görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (Tamminga ve ark. 2009). Bu görüş şizofreni, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozuklukta birçok tanı geçerleyicisi tarafından da desteklenmiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluk, ailelerde önemli ölçüde birlikte kümelenmektedir ve genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında yatkınlık yaratan birçok lokusun ortak olduğu bildirilmiştir (Lichtenstein ve ark. 2009, Cardno ve Oven 2014). Eğer ortak genler varsa, ara fenotip değeri olan ailesel yatkınlık belirteçlerinin araştırılması yararlı olacaktır. Bilgimiz dahilinde; ailesel yatkınlık belirteci olarak, hem nörobilişsel hem sosyal bilişsel özelliklerin birlikte sınıandığı bir araştırma yoktur.

Şizofreni hastalarının hasta olmayan akrabaları ile sağlıklı kontrollerin çeşitli bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldığı birçok çalışmada şizofreni hastalarında saptanan bilişsel kusurlar, daha hafif düzeyde de olsa hastaların akrabalarında da bulunmuştur (Chen ve ark. 1998, Laurent ve ark. 2000, Sitskoorn ve ark. 2004, Barrantes-Vidal ve ark. 2007). Bipolar bozukluk hastaları ve akrabaları ile ilgili çalışmalar görece az sayıda olmakla beraber, benzer bir durum bu kişilerde de söz konusudur (Glahn ve ark. 2003, Zalla ve ark. 2004, Ferrier ve ark. 2004, Szöke ve ark. 2006, Christensen ve ark. 2006, Hill 2008). Öte yandan, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının akrabalarının çeşitli klinik özellikler ve bilişsel işlevlerdeki bozukluklar yönünden birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır (Quraishi ve Frangou 2002, Altshuler ve ark. 2004, Krabbendam ve ark. 2005). Örneğin, Zalla ve arkadaşları (2004), şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının akrabalarının görsel dikkatte yavaşlama bakımından benzeştiğini göstermiştir.

Şizofreni hastaları ve sağlıklı birinci derece akrabalarında yapılan çalışmaların meta-analizlerinde en yüksek etki büyüklüğüne sahip bilişsel endofenotiplerden birinin çalışma belleğindeki bozukluklar olduğu gösterilmiştir (Snitz ve ark. 2006, Kalkstein ve ark. 2010). Bipolar bozukluğu olan hastalar ve akrabalarında yapılan çalışmalar daha az sayıda olup, sözel çalışma belleğindeki bozuklukların varlığına işaret etmektedir (Balanzá-Martínez ve ark. 2008).

Sosyal biliş, kişinin kendisiyle diğerleri arasındaki ilişkinin tasarımlarını yapılandırma ve sosyal davranışları esnek bir şekilde yönlendirmede kullanılan becerilerin tümünü anlatır. Sosyal bilişin önemli bileşenlerinden olan zihin kuramı (ZK) ise, kişinin karşılaştığı zihinsel durumları (düşünceler, inançlar ve niyetler) kavrayabilme ve gerçek sahibine atfetme becerisidir (Frith 1992). Literatürde ZK'nın değerlendirilmesi için pek çok yöntem bulunmaktadır ve üzerinde uzlaşa sağlanmış bir ZK bataryasından söz etmek mümkün değildir. Buna

karşın Scherzer ve arkadaşlarının (2012) çalışması ZK'nın çeşitli boyutlardan oluşan bir yapı olarak ele alınması gerektiğine işaret etmektedir. Araştırmacılar farklı ZK boyutlarını modellemiş ve yanlış inançları test etme, pot kırmayı fark etme ve imayı anlama becerilerinden oluşan bir modelin hasta ve sağlıklı grupları ayırma becerisinin en yüksek olduğunu göstermiştir. Yanlış inancı test etme, birinci ve ikinci derece ZK testleriyle değerlendirilen iki işleve ayrılır. Birinci derece ZK işlevi (ZK-1), başkalarının yanlış düşüncelerini saptama becerisi olarak nitelenir (Wellman ve Woolley 1990). Gelişimsel olarak çocuklukta ilk gelişen ZK bileşenidir, 4-5 yaşlarında gelişir. İkinci derece ZK işlevi (ZK-2) ise "düşünce hakkındaki düşünce" olarak adlandırılır ve 6-7 yaşlarında gelişir (Perner ve Wimmer 1985). Bu işlev kişinin bir başkasının dış dünyadaki bir olayla ilgili düşüncesi hakkında yanlış bir inanca sahip olduğunu anlayabilme becerisidir. Örneğin, denek, A kişinin, B kişinin yanlış inancının yanlışlığının farkında olup olmadığını bilir. Pot kırmayı fark etme (faux pas) (PKF) toplum içinde kırılan potları tanıma ve anlama becerisidir ve 9-11 yaşlarında gelişir (Stone ve ark. 1998). Bu işlev bir başkasının bir ortamda yanlış bir şey söylediğini ya da uygun olmayan bir biçimde davrandığını anlamadığını ve eğer bunu anlarsa kendisini küçük düşmüş hissedeceğini kavrama becerisidir. Dolayısıyla bu beceri bir başkasının nasıl hissedeceğine empati yapabilmeyi de kapsar. İmayı anlama (hinting) (İA) ise, kişinin iki karakter arasında, bir iletişim sırasında geçen imaları anlayabilme ve gerçek niyeti/niyetleri tahmin edebilme becerisidir (Corcoran ve ark. 1995); PKF ile benzer yaşlarda geliştiği düşünülmektedir. İA testleri doğrudan olmayan sözel ifadelerin altında yatan gerçek niyetleri anlayabilme yeteneğini ölçer.

Şizofreni ve bipolar bozukluk sosyal bilişsel bozukluklar açısından da benzeşmektedir. Şizofreni hastaları ve hasta olmayan birinci derece akrabalarında ZK bozuklukları saptanmıştır (Pinkham ve ark. 2003, Janssen ve ark. 2003, Irani ve ark. 2006). Bipolar bozuklukta ise hastalık dönemlerinde olduğu kadar ötimik dönemlerde de ZK bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Bora ve ark. 2005, Inoue ve ark. 2004, Wolf 2010). Bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastaların akrabalarında ZK işlevinde ve özellikle sözel materyal kullanılarak yapılan ZK testlerinde bozukluk olduğu bildirilmiştir (Reynolds ve ark. 2014).

Bu çalışmanın temel amacı şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında ZK işlevlerini karşılaştırmaktır. Hipotezimiz her iki akraba grubunda kontrol grubuna göre ZK işlev bozukluğu olduğudur. Öte yandan ZK bir sosyal biliş işlevidir. Sosyal bilişsel işlevlerin niteliksel olarak nörobilişsel işlevlerle örtüşen yönleri olup olmadığı tartışmalı bir konudur (Blakemore ve ark. 2004). Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde çalışma belleği performansının ZK performansı üzerine etki ettiği yönünde bulgular mevcuttur (Mutter ve ark. 2006, McKinnon ve Moskovitch 2007). Buna ek olarak,

TABLO 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri.

	Bipolar bozukluk akrabaları (n=22)	Şizofreni akrabaları (n=28)	Kontrol (n=27)	
Yaş (ort±ss)	35.41 ±13.11	38,57 ±12.60	33.44 ±9.09	F= 1,35;p=0.27 *
Eğitim süresi (yıl) (ort±ss)	12.25 ±2.29	12.36 ±2.50	12.93 ±2.60	F= 0.37; p=0.69*
WAIS-R Toplam puanı (ort±ss)	94.33 ± 6.81	98.82 ± 9.83	98.48 ± 12.73	F=1.34 p=0.27
Cinsiyet (E/K)	12/10	10/18	16/11	X ² =3.38; p=0.18**
Akrabalık ilişkisi				
Anne-Baba	5 (%22.7)	5 (%17.9)		X ² =0.41, p=0.81**
Kardeş	13(%59.1)	19 (%67.9)	-----	
Çocuk	4 (%18.2)	4 (%14.3)		
Medeni durum				
Evli	9 (%40.9)	14 (%50)	18 (%66.7)	X ² =3.96 p=0.41**
Bekar	11 (%50)	13 (%46.4)	8 (%29.6)	
Boşanmış/ayrı	2 (%9.1)	1 (%3.6)	1 (%3.7)	

*: Tek yönlü varyans analizi, **:Ki-kare analizi.

WAIS-R: Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu.

hem şizofreni hem bipolar bozuklukta çalışma belleği kusuru önemli bir endofenotiptir ve bu bozukluklarda ZK işlevi ya da bu işlevin ölçüm süreci üzerine etki ediyor olabilir. Dahası, bu etki şizofreni ve bipolar bozuklukta birbirinden farklı da olabilir. Örneğin, yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Lee ve ark. 2013), şizofreni hastalarında nörobilişsel özelliklerle sosyal bilişsel özelliklerin benzer bir biçimde bozulduğu, buna karşılık bipolar bozukluk hastalarında sosyal biliş göreceli olarak korunurken, nörobilişsel bozukluğun daha ön planda olduğu gösterilmiştir. Bundan yola çıkarak, bu çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının akrabalarında SÇB-ZK ilişkisinin benzeşip benzeşmediğiyle de ilgilenmekteyiz.

YÖNTEM

Örneklem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ya da bu klinikte yatırılarak tedavi edilen, DSM-IV'e göre şizofreni veya psikotik özellikli bipolar bozukluk tanısı almış hastaların birinci derece akrabaları (anne, baba, kardeş ya da evlat) (22 bipolar bozukluk hastası akrabası, 28 şizofreni hastası akrabası) çalışmaya alındı. Bu kişilerde 18-65 yaş arasında olma, en az sekiz yıllık eğitimi tamamlamış olma, herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık geçirmemiş olma ölçütleri arandı. Kontrol grubu ise benzer yaş, cinsiyet, eğitim ve IQ düzeyine sahip, ailesinde şizofreni ve/veya bipolar bozukluk öyküsü olmayan, bilişsel işlevleri etkileyecek sistemik bir hastalık ve/veya beyin hastalığı geçirmemiş ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 27 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Tüm katılımcılara, bir klinik psikolog tarafından Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) uygulandı. WAIS-R testinde sözel, performans ve toplam IQ'da normal sınırların altında puan alan ya da sözel ve performans puanları arasında 15'in üzerinde fark tespit edilen kişiler çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcılardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, eğitim süreleri, WAIS-R toplam puanları ve diğer sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Bu özellikler bakımından gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır.

Görüşmeye, deneğe hasta ve kendisi ile ilgili sosyodemografik ve klinik bilgilerin yer aldığı soru formları doldurularak başlanmıştır. Daha sonra DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulanarak hasta yakınlarında psikiyatrik bozukluk olup olmadığı değerlendirilmiş ve DSM-IV ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanısı bulunmayanlar ile görüşme sürdürülmüş, herhangi bir psikiyatrik hastalık tespit edilenler çalışmadan çıkarılmıştır. SCID-I First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş ve ölçeğin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

SÇB ve ZK işlevlerinin değerlendirilmesi, sırasıyla, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (İÜSHST) ve ZK testleri ile gerçekleştirilmiştir. İÜSHST, SÇB'yi değerlendirir (Brown 1958, Peterson ve Peterson 1959). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Anıl ve arkadaşları (2003) tarafından yapılmıştır. Değerlendirmede sıfır, üç, dokuz ve onsekizinci

TABLO 2. Üçgrubun ZK Testleri Açısından Çok Değişkenli Varyans Analizi (MANOVA) ve Çok Değişkenli Kovaryans Analizi (Mancova) Kullanılarak Karşılaştırılması.

	Bipolar bozukluk akrabaları (n=22)	Şizofreni akrabaları (n=28)	Kontrol (n=27)	İstatistiksel Anlamlılık (MANOVA)	İstatistiksel Anlamlılık (MANCOVA)
PKFT toplam puan (ort±ss)	5.68 ± 2.46	4.96 ± 2.28	7.77 ± 2.22	F= 10,802 p<0.001	F= 6,9 p=0.02
İAT toplam puan (ort±ss)	3.36 ± 0.84	3.68 ± 0.55	3.85 ± 0.46	F= 3,786 p= 0.027	F= 2,93 p=0.06
ZK-1 (ort±ss)	8.22 ± 1.11	8.10 ± 1.16	8.74 ± 0.53	F= 3,232 p= 0.045	F= 1,36 p=0.26
ZK-2 (ort±ss)	5.45 ± 1.05	5.89 ± 0.92	6.22 ± 0.85	F= 4,082 p=0.021	F= 1,99 p=0.15

p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

ZK: Zihin Kuramı, PKFT: Pot Kırmayı Fark Etme Testi, İAT: İmayı Anlama Testi.

saniyelerde doğru hatırlanan üçlü harf dizinlerinin sayıları ve bunların toplamı kullanılır. Bu toplamın artması, kişinin SÇB kapasitesinin arttığı anlamına gelir.

Bu çalışmada kullanılan ZK-1 testlerinin ilki Perner and Wimmer (1985) tarafından kişilerin düşünce süreçlerini değerlendirmede kullanmak üzere geliştirilmiştir. ZK-1'i değerlendiren ikinci testte ise Frith ve Corcoran (1996) tarafından aynı amaçla kullanılan altı öyküden iki tanesi seçilerek uygulanmıştır. ZK-2'yi değerlendirmek için kullanılan ilk testte Bowler (1992) tarafından geliştirilen kısa öyküler, uyarlama yapılarak kullanılmıştır. ZK-2'yi değerlendiren ikinci testte ise Frith ve Corcoran (1996) tarafından geliştirilen ve aynı amaçla kullanılan altı öyküden biri seçilerek uygulanmıştır. ZK-1 ve ZK-2'yi çok sayıda ve farklı öyküler kullanılarak değerlendirmemizin amacı, öyküdeki kişiliklerin özelliklerini değiştirerek odaklanılan farklı niteliklerin (yer, kişi, durum gibi) yargılamayı etkilemesini önlemektir. Öyküler okunduktan sonra isimlendirme, hatırlatma, doğrulama, gerçeklik ve bellek sorularıyla deneklerin öyküyü kavrama ve doğru değerlendirme yapabilme becerileri ölçülmekte ve bu sorulara doğru yanıt veremeyen deneklerde testin uygulanması sonlandırılmakta, ZK değerlendirmesi yapılamamaktadır. Bu çalışmada söz konusu sorulara yanıt veremediği için çalışmadan çıkarılan denek sayısı 4'tür; bunlardan 1'i bipolar, 3'ü şizofreni akrabasıdır. İmayı anlama testi (İAT) Corcoran ve arkadaşları (1995) tarafından geliştirilmiştir. Orijinali on hikâyeden oluşan testin iki hikâyesi Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. İki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin ifade ettiği imanın denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla denetlenmiştir. Pot Kırmayı Fark Etme Testi (PKFT) Baron-Cohen (1999) tarafından oluşturulmuştur. Orijinalinde on hikâye vardır, bunlardan ikisi Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. İki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kıldığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla denetlenir. ZK işlevlerini değerlendirmek için hazırlanmış olan

bu öyküler çocuklar için düzenlendiğinden, tavan etkisinden kaçınmak amacıyla bunlar arasından erişkine de uygulanabilecek olanlar seçilmiştir. Uygulanan ZK testleri üç ayrı araştırmacı tarafından Türkçeye çevrilip tek bir metin haline getirilmiş, daha sonra geri çevirisi yapılarak yüzeysel bakımdan geçerli olduğu görülmüştür. Çeviri esnasında kültürel uyarlama da yapılmıştır. Fakat testlerin kültüre uygunluğu test edilmemiştir. Oluşturduğumuz bu batarya daha önce başka araştırmalarda da kullanılmıştır (Oner ve ark. 2009, Özgüven ve ark. 2010).

Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fischer's exact testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler için çok değişkenli varyans analizleri (MANOVA ve MANCOVA) yapılmıştır. Post-hoc analizler için Tukey testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma gruplarının SÇB ve ZK testlerinden aldıkları puanlar, F ve p değerleri ile birlikte Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre, gruplar arasında İÜSHS testi 0 ve 3. saniye puanları açısından aralarında anlamlı fark bulunmazken, 9. ve 18. saniye puanları ve İÜSHST toplam puanları arasında anlamlı farklılık vardır. Post-hoc testlerin sonuçları, aradaki farkın kontrol grubunun her iki akraba grubuna göre daha yüksek performans göstermesinden kaynaklandığı yönündedir.

ZK-1 testleri bakımından; her üç grup birbirinden farklıdır. Post-hoc analizler, aradaki farkın şizofreni akrabalarının sağlıklı kontrollere göre düşük performans göstermesinden kaynaklandığı yönündedir. ZK-2 testleri bakımından; üç grup birbirinden farklıdır. Post-hoc analizler, aradaki farkın bipolar bozukluk akrabalarının kontrol grubundan daha düşük performans göstermesine bağlı olduğu yönündedir. PKFT

toplam puanları açısından yapılan karşılaştırmada; üç grup birbirinden farklıdır. Post-hoc analizler, bipolar bozukluk ve şizofreni hasta yakınlarının kontrol grubuna göre düşük performans gösterdiklerine işaret etmektedir. İAT toplam puanlarının karşılaştırılması sonucunda ise; yine üç grubun birbirinden farklı olduğu görülmüştür ve post-hoc analizler aradaki farkın bipolar bozukluk yakınlarının kontrol grubuna göre düşük performans göstermesinden kaynaklandığı yönündedir.

Gruplar arasındaki ZK performansları açısından saptanan farka, SÇB performansının aracılık edip etmediğinin sınanması için, kovaryantın İÜSHS Testi toplam puanı, vakalar arası bağımlı değişkenlerin gruplar ve ZK testlerine ait puanlar olduğu, çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA) yapıldı. Analiz sonucunda, İAT'de gruplar arası fark sınırdan bir değere gerilediği ve PKFT puanları arasında saptanan farkın sürdüğü, ZK-1 ve ZK-2 testlerinde gruplar arasında saptanmış olan farkın ortadan kalktığı saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız; şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarının gerek sözel çalışma belleği gerek bazı ZK alanlarında benzer şekilde bozukluk sergilediğine işaret etmektedir. Bu çalışmada kullanılan ZK testlerinin, Türkçede geçerliği sınanmamış olmakla birlikte, zihin kuramı kusurlarının gösterilmesinde hasta yakınlarıyla kontrol gruplarını birbirinden ayırabilirdiği görülmüştür. Dolayısıyla doğrudan olmasa da bu testlerin zihin kuramını değerlendirmede faydalı olduğu ve Türkçede geçerli testler olduğu söylenebilir.

Şizofreni hastalarının akrabalarında çalışma belleği bozuklukları bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Conklin ve ark. 2005, Vidal ve ark. 2007). Bipolar bozukluğu olan hastaların akrabalarında çalışma belleği ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında çalışma belleğinde bozukluklar saptanırken (Ferrier ve ark. 2004, Goodwin ve ark. 2008), bazılarında saptanmamıştır (Antilla 2007). Bizim çalışmamızda bu grupta, şizofreni akrabalarındakine benzer şekilde SÇB bozukluğu saptanmıştır. Bu durumda, SÇB bozukluğu her iki tanı grubu için ortak bir endofenotip olabilir. Bipolar bozukluklu hastaların akrabalarının şizofreni hastalarının akrabalarına benzer bir örüntü sergilemiş olmaları, bipolar bozukluk ile şizofreninin, aynı spektrumun farklı bölgelerinde yer alan ve birbiriyle ilişkili hastalıklar olduğu görüşüne katkı sağlamıştır. Ancak çalışmaya katılan bipolar hastaların akrabalarının, psikotik özellikli hastaların akrabaları arasından seçilmiş olması, psikoz spektrumunda düşünülebilecek bu iki grubun test performanslarını birbirine yakınlaştırmış olabilir. Ayrıca, SÇB ile ilgili bu bulgu, çalışma belleğinin diğer alanlarına genellenemez.

Çoklu varyans analizleri her iki akraba grubunda ZK testlerinde elde edilen performansın sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu, şizofreni akrabalarında daha önce gösterilmiş bir bulgudur (Pinkham ve ark. 2003, Janssen ve ark. 2003, Irani ve ark. 2006). Daha önceki çalışmalarda remisyondaki bipolar hastalarda ZK kusurlarının varlığı gösterilmiştir (Bora ve ark. 2005). Bizim çalışmamız bir adım daha ileri giderek bu bozuklukların hastaların sağlıklı akrabalarında da bulunduğuna işaret etmiş ve ZK bozukluklarının psikoz spektrumundaki bozukluklar için endofenotip olabileceği görüşünü desteklemiştir.

Çalışma belleğinin ZK performansı üzerindeki etkisini sınamak amacıyla yapılan analizde, İÜSHST puanı kovaryant alındığında ZK-1, ZK-2 testlerinde gruplar arası farklılık kaybolmuş, İAT'de gruplar arası fark sınırdan bir değere gerilemiş ve sadece PKFT'de gruplar arasındaki anlamlı fark korunmuştur. Dolayısıyla PKF bozukluğu her iki bozukluk için de, diğer ZK alanlarından daha özgül bir endofenotip adayı olabilir. İA becerisinde kovaryans analizi sonucunda gruplar arasında farkın anlamlılık sınırında kalması tip 2 hataya bağlı olabilir.

Hastalıklarda genel olarak en son kazanılan becerilerin en önce kaybedildiği, erken kazanılan daha temel becerilerin ise daha çok korunduğu genel bir gözlemdir. PKF ve İA yetilerinin ZK-1 ve ZK-2 yetilerine göre daha geç gelişen sosyal bilişsel özellikler olduğu bilinmektedir (Stone ve ark. 1998). Hasta yakınlarında ZK-1 ve ZK-2 testleri ile değerlendirilen yanlış inançları saptama becerilerindeki bozukluğun birincil olmaktan çok SÇB bozukluğu ile ilişkili gibi görünmesi, buna karşılık İA ve PKF becerilerindeki bozukluğun SÇB'den bağımsız bulunması bu durumla ilgili olabilir. PKF ve İA yetilerinin geliştiği 11-12 yaşlar, ergenliğin başladığı ve dolayısıyla beyinde nöronal ağların gözden geçirilerek yeniden düzenlendiği, şizofreni ve bipolar bozukluk açısından ise seyrek olmayarak hastalığın prodrom döneminin başladığı yaşlardır. Schiffman ve arkadaşları (2004) şizofreni hastalarının 11-12 yaşlarında bir öğle yemeği sırasında çekilmiş videolarını incelemiştir. İleride şizofreni gelişen olguların gelişmeyenlere göre bir konuşmayı başlatma ya da konuşurken karşıdakinin yüzüne bakma gibi sosyal beceriler bakımından bozukluklar sergilediğini göstermiştir. Zihin kuramı becerilerinin dayandığı nörobiyolojik yapısal bozukluklar henüz bilinmiyor ama hasta yakınlarının hasta olmadıkları halde, PKF ve İA gibi daha yüksek zihin kuramı becerilerinde bozukluk göstermesi, hastalarda ve yakınlarında beyinde benzer yapısal bozuklukların ortaya çıktığını düşündürmektedir.

PKF ve İA gibi yüksek ZK becerileri kişiler arası ilişkilerde dayanışma ya da çatışmanın yaşandığı ortamlarda kişinin toplum içinde kabul görmesi için temel unsurlardır. Bu becerilerde bozukluk olduğunda kişinin içinde bulunduğu durumun koşullarına uygun davranması mümkün olmaz. Psikiyatri yazınında şizofreni hastalarının akrabalarının tuhaf ve sıra dışı

bilişsel ve davranışsal özellikler sergiledikleri vurgulanmaktadır (Kretschmer 1970, Kety 1968). Bu görünüm bu kişilerdeki üst düzey sosyal bilişsel beceri bozukluğunun yansıması olabilir. Bipolar bozukluk hastalarının yakınlarıyla ilgili benzeri betimlemeler olmamakla birlikte, bizim çalışmamız bu gruptaki kişilerde de benzer sosyal bilişsel kusurların olduğuna işaret etmektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastaların yarısına yakınında psikotik özellikler bulunur. Bu hasta grubunun kalıtsal, nörobiyolojik ve bilişsel bakımdan diğer psikotik bozukluklarla benzer bir örüntü sergilediği konusunda kanıtlar birikmektedir (Valles ve ark. 2000, Bora ve ark. 2008, Allen ve ark. 2010). Sosyal biliş alanı için ise bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Psikotik belirti öyküsü bulunan remisyondaki bipolar hastaların, psikotik belirti öyküsü bulunmayan bipolar

hastalarla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, psikoz öyküsü olan bipolar hastaların, yürütücü işlevler ve uzaysal çalışma belleği performanslarının sağlıklılara ve psikoz öyküsü olmayanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (Glahn ve ark. 2007). Psikotik özelliklerin varlığının sosyal bilişsel bozukluğu yordamada –tanı kategorilerinin ötesinde – bir gücü olduğuna ya da bunun aksine işaret eden araştırmalar mevcuttur (Van Hooren ve ark. 2008, Thaler ve ark. 2013a, Thaler ve ark. 2013b). Bizim çalışmamızda, şizofreni-bipolar bozukluk spektrumunda ortak bir klinik özelliği paylaşan ve böylece ortak bir genetik yapıyı paylaşma olasılıkları olan daha homojen bir grubun oluşturulması amacıyla, psikoz öyküsü bulunan bipolar hastaların birinci derece yakınlarına yer verilmiştir. Bu çalışmada saptanan bulgular, çalışmaya yalnızca psikotik özellikli bipolar bozuklukların yakınlarına yer verildiği için, bütün bipolar bozukluğa atfedilemez.

KAYNAKLAR

- Allen DN, Randall C, Bello D ve ark. (2010) Are working memory deficits in bipolar disorder markers for psychosis? *Neuropsychology* 24:244–254.
- Altshuler LL, Ventura J, Wilfred GG ve ark. (2004) Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 56:560-569.
- Anıl AE, Kıvrıkcı B, Batur S ve ark. (2003) The Turkish Version of the Auditory Consonant Trigram Test as a Measure of Working Memory: A Normative Study. *Clin Neuropsychol* 17:159–169.
- Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T ve ark. (2007) Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 37:679–687.
- Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G ve ark. (2008) Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1426-38.
- Baron-Cohen S, O’Riordan M, Jones R ve ark. (1999) A new test of social sensitivity: Detection of faux pas in normal children and children with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 29:407-418.
- Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S ve ark. (2007) Working Memory In Siblings of Schizophrenia Patients. *Schizophr Res* 95: 70-75.
- Blakemore, SJ, Winston J, Frith U (2004) Social cognitive neuroscience: Where are we heading? *Trends Cogn Sci* 8:216–222.
- Bora E, Vahip S, Gonul AS ve ark. (2005) Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 112:110–116.
- Bora E, Yucel M, Fornito A ve ark. (2008) Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatr Scand* 118:172–187.
- Bowler DM (1992) “Theory of Mind” in Asperger’s Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 33:877-893.
- Brown J (1958) Some tests of the decay of immediate memory. *Q J Exp Psychol* 10:12-21
- Cardno AG, Owen MJ (2014) Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 40:504-15.
- Chen WJ, Liu SK, Chang CJ ve ark. (1998) Sustained Attention Deficit And Schizotypal Personality Features in Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 155:1214-1220.
- Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV (2006) Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 36:1119-1129.
- Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME ve ark. (2005) Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43:930-42.
- 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.
- Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM ve ark. (2004) Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 6:319–322.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders–Patient Edition. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department; New York
- Frith CD (1992) The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. Psychology Press.
- Frith CD, Corcoran R (1996) Exploring “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26:521–530.
- Glahn DC, Bearden CE, Barguil M ve ark. (2007) The Neurocognitive Signature of Psychotic Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 62:910–916.
- Glahn DC, Therman S, Manninen M ve ark. (2003) Spatial Working Memory as an Endophenotype for Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:624-626.
- Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC (2008) Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report *Eur Neuropsychopharmacol* 18:787-93.
- Hill SK, Haris MS, Herbener ES ve ark. (2008) Neurocognitive Allied Phenotypes for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull* 34:743–759.
- Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K ve ark. (2004) Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 82:403–9.
- Irani F, Platek SM, Panyavin IS ve ark. (2006) Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 88(1-3):151–160.
- Janssen I, Krabbendam L, Jolles J ve ark. (2003) Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108:110–117.
- Kalkstein S, Hurford I, Gur RC (2010) Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4:373-90.
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH ve ark. (1968) The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatr Res* 6:345-36.
- Krabbendam L, Arts B, Van Os J ve ark. (2005) Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophr Res* 80:137-149.
- Kretschmer E (1970) *Physique and Character: An Investigation of the Nature of Constitution and of the Theory of Temperament*. Translated by E. Miller. New York, Cooper Square Publishers, Inc.
- Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T ve ark. (2000) Executive/attentional

- performance and measures of shizotypy in patient with schizophrenia and their non psychotic first-degree relatives. *Schizophr Res* 46:269-283.
- Lee J, Altshuler L, Glahn DC ve ark. (2013) Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry* 170:334-41.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C ve ark. (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373:234-9.
- McKinnon MC, Moscovitch M (2007) Domain-general contributions to social reasoning: Theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition* 102:179-218.
- Mutter B, Alcorn MB, Welsh M (2006) Theory of mind and executive function: working-memory capacity and inhibitory control as predictors of false-belief task performance. *Percept Mot Skills* 102:819-35.
- Ozguven HD, Oner O, Baskak ve ark. (2010) Theory of mind in schizophrenia and Asperger's Syndrome: Relationship with negative symptoms. *Bull Clin Psychopharmacol* 20:5-13.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-236.
- Perner J, Wimmer H (1985) "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second order false beliefs by 5- to 10- year-old children. *J Exp Child Psychol* 39:437-471.
- Peterson LR, Peterson MJ (1959) Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol* 58:193-8.
- Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO ve ark. (2003) Implications for the Neural Basis of Social Cognition for the Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:815-824.
- Quraishi S, Frangou S (2002) Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 72:209-226.
- Reynolds MT, Van Rheenen TE, Rossell SL (2014) Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 219:400-2.
- Scherzer P, Leveillé E, Achim A ve ark. (2012) A study of theory of mind in paranoid schizophrenia: a theory or many theories? *Front Psychol* 14:3-432.
- Schiffman J, Walker E, Ekstrom M ve ark. (2004) Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: a prospective investigation. *Am J Psychiatry* 161:2021-7.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ ve ark. (2004) Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 71:285-295.
- Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32:179-94.
- Stone VE, Baron-Cohen S, Knight R T (1998) Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 10:640-56.
- Szöke A, Schürhoff F, Goldmard JL ve ark. (2006) Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 144:131-138.
- Tamminga CA, Sirovatka EJ, Regier DA ve ark. (2009) Deconstructing Psychosis: Refining the Research Agenda for DSM-V. First Edition, New York American Psychiatric Publishing.
- Thaler NS, Allen DN, Sutton GP ve ark. (2013a) Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 47:2004-2010.
- Thaler NS, Strauss GP, Sutton GP ve ark. (2013b) Emotion perception abnormalities across sensory modalities in bipolar disorder with psychotic features and schizophrenia. *Schizophr Res* 147:287-292.
- Valles V, van Os J, Guillamat R ve ark. (2000) Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res* 42:83-90.
- Van Hooren S, Vermissen D, Janssen I ve ark. (2008) Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res* 103:257-265.
- Wolf F, Brüne M, Assion HJ (2010) Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 12:657-666.
- Wellman HM, Woolley JD (1990) From simple desires to ordinary beliefs: the early development of everyday psychology. *Cognition* 35:245-75.
- Zalla T, Joyce C, Szöke A ve ark. (2004) Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 121:207-17.