**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

****

UZMANLIK TEZİ  
 PROTOKOL ÖNERİSİ

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA GÜVEN OYUNU İLE OLUŞTURULAN TAHMİN HATASI ESNASINDA fMRI VERİLERİNDEN ELDE EDİLEN BOLD SİNYALLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Tez Protokolü Önerisi

Dr. Elif Özge Aktaş

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Saffet Gönül

2023

**İÇİNDEKİLER**

**1.** **ÖZET………………….………..………………….………..4**

**2.** **GİRİŞ………………….………..………………….………..5**

**3.** **ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI…………..6**

**4.** **SOSYAL BİLİŞ……………….………..………………………7**

**4.1.** **Sosyal Bilişten Sorumlu Beyin Bölgeleri……….…7**

**4.2.** **Şizofrenide Sosyal Bilişle İlgili Çalışmalar….……….8**

**4.3.Tahmin Hatası ve Tahmin Hatasının Nörogörüntüleme Bulguları..9**

**4.4.Şizofrenide Tahmin Hatasının Nörogörüntüleme Bulguları………10**

**5.** **NÖROEKONOMİ OYUNLARI İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR………………..11**

**5.1.Sağlıklı Gruplarda Nöroekonomi Oyunlarıyla Çalışmalar ……….11**

**5.2.Şizofreni Hastalarında Nöroekonomi Oyunlarıyla Çalışmalar…..12**

**5.3.Nöroekonomi oyunları ile yapılan çalışmaların RDoC boyutları ile ilişkilendirilmesi………………….……………12**

**6.** **HESAPLAMALI PSİKİYATRİ………………………….………..13**

**7.** **AMAÇ……………………………………………………..…14**

**8. HİPOTEZ………………….………..………………………………...14**

**9. YÖNTEM**

**9.1.** **Çalışmanın Deseni……………………………...15**

**9.2.** **Örneklem……………………………………………15**

**9.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

**9.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

**9.2.3.Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

**10. UYGULAMA**

**10.1. Çalışmanın Akış Şeması…………………………..……17**

**10.2. Psikiyatrik Görüşme…………………………….…..17**

**10.3. Formlar ve Ölçekler………………….………..17**

**10.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme…………………21**

**10.4.1.fMRG Tekniği**

**10.4.2.fMRI Görevi**

**10.4.3. Görevin Matematiksel Modellemesi**

**10.5. Analiz Yöntemleri………………….……………….28**

**10.5.1. fMRG Analizleri**

**10.5.2. İstatiksel Analizler**

**11.**  **BÜTÇE……………………………………………………………………30**

**12.** **PROJENİN BAŞLANGIÇ TARİHİ ve AŞAMALARI…………….…...31**

**13.**  **KAYNAKLAR………………………………………………………………..……31**

1. **ÖZET**

Şizofreni; ergenlik veya genç erişkinlik döneminde başlayan, yetiyitimi ile giden, birey ve toplum için yük oluşturan kronik psikiyatrik bir bozukluktur. Hastalığın belirtileri pozitif bulgular, negatif bulgular ve bilişsel bozukluklar olarak üç ayrı başlık altında incelenebilir. Günümüzdeki tedavi seçenekleri pozitif bulguların iyileşmesinde etkili iken negatif bulgular ve bilişsel bozukluklarda yetersiz kalmaktadır. Özellikle sosyal bilişsel yetersizliklerin işlevsellikte bozulmalara ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu bilinmektedir. Altta yatan nörobiyolojik mekanizmaların aydınlatılması hastalığı önleme, etkin tedavilerin sağlanması ve hastalık yükünün azaltılması açısından önemlidir.

Şizofrenide sosyal bilişi değerlendirmek için nöroekonomi oyunları ile çalışmalar yapılmıştır. Nöroekonomi oyunlarının davranışsal sonuçları incelendiğinde şizofreni hastalarının, değişen çevre koşullarına uyum sağlamalarının bozulduğu, olumsuz geri bildirimden sonra davranışsal esnekliğin azaldığı ve zayıf strateji oluşturdukları gözlemlenmiştir. Nörogörüntüleme verilerine göre şizofrenide işbirlikçi yanıtlar esnasında sağ TPJ ve sağ kaudatta kontrol grubuna göre düşük BOLD sinyali izlenmiştir. Literatürde nöroekonomi oyunlarıyla ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen şizofreni hastalarında tahmin hatası baz alınarak modellenen nöroekonomi oyunlarıyla çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada güven oyunu ile şizofreni hastalarında tahmin hatası esnasında TPJ bölgesinde oluşan BOLD sinyalinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda önce negatif tahmin hatası ve ardından pozitif tahmin hatası üretebilecek bir oyun planlanmıştır. Tahmin hatası önceki beklentiler ve gerçeklik arasındaki uyumsuzluktur. Tahmin hatası (TH): Beklenen sonuç – Alınan sonuç şeklinde kabaca açıklanabilir. Beyin her tahmin hatasından sonra öngörülerini değiştirir, böylece etkili öğrenme sağlanmış olur. Daha önceki araştırmalarda sağlıklı bireylerde sosyal tahmin hatası esnasında TPJ bölgesinin rol aldığı gösterilmiştir. Hipotezimiz, güven oyunu esnasında oluşan tahmin hatası sinyallerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre temporoparietal kavşakta azalmış BOLD sinyaline neden olacağıdır.

Araştırma için 40 şizofreni tanılı hasta, 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere 80 katılımcı alınacaktır. Tüm katılımcılara SCID-5/CV uygulanacak, şizofreni hastalarına ölçekler uygulanacaktır. Her katılımcı için yapısal MR, rs-fMRI ve task-based fMRI çekimleri yapılacaktır. Task-based fMRI çekiminde katılımcılar bir nöroekonomi oyunu olan “Güven Oyununu” oynayacaktır. Güven oyunu katılımcılarda önce negatif tahmin hatası, sonra pozitif tahmin hatası oluşturacak şekilde tasarlanmıştır. MRI verileri SPM ile ön işlemeye tabi tutulacak, ön işlemeden sonra birinci ve ikinci seviye analizler yapılacaktır. Matematiksel modelden elde edilen TH, her deneme içindeki beklenti ve yanıt kontrastında regrese edilecektir. İkinci seviye analizlerinde ise her grubun TPJ’deki TH sinyali gözlenecek, sonra gruplar arası karşılaştırma yapılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, Sosyal Biliş, Tahmin Hatası, Oyun Teorisi, Güven Oyunu, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Temporoparietal Kavşak

**2. GİRİŞ**

Şizofreni; erken beyin gelişimini etkileyen heterojen, genetik ve nörobiyolojik arka plana sahip kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Başlangıç tipik olarak ergenlik veya erken erişkinlik dönemindedir (1). Pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel yetersizlikler hastalığın temel bileşenleridir (2). Antipsikotik tedavilerle pozitif belirtiler gerilese de, negatif belirtiler ve bilişsel bozukluklar için günümüzdeki tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır (3). Çalışmalar hastalığın başlangıcından önce bile nörobilişsel işlevsellikte bir düşüş olduğunu göstermektedir (4). Şizofrenide mortalite riski genel popülasyona göre daha yüksektir ve yaşam beklentisi %20 daha kısadır (5). Bağımsız yaşayamama, sosyal ilişkilerde bozulma, iş hayatını sürdürememe gibi işlevsellikte bozulmalar yaşam kalitesini düşürmekte ve hem toplum hem de birey için yük oluşturmaktadır (6). Bilişsel-davranışçı terapi, bilişsel iyileştirme terapisi (cognitive-remedation therapy), bilişsel iyileştirme destekli eğitim ve istihdam gibi psikososyal müdahaleler tedaviye değer katmaktadır; ancak iş gücü kaybını engelleyememektedir (7).

Şizofreninin etiyolojisini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Araştırmalar genetik ve çevresel risk faktörlerinin erken beyin gelişimini etkileyerek hastalığı başlattığını göstermektedir. Şizofreninin nörobiyolojisini aydınlatan bazı açıklamalar:

1-Genetik

2-Nörogelişimsel hipotez

3-Biyokimyasal bulgular: D2, 5HT, GABA, NMDA reseptörleri

4-İnflamatuar süreçler

5-Nörogörüntüleme yöntemleri

Şizofreninin nörobiyolojisinin anlaşılması hastalığı önleme, etkin tedavilerin sağlanması ve hastalık yükünün azaltılması açısından önem kazanmıştır.

**3. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI**

Şizofrenide nörogörüntüleme yöntemlerinin amacı, şizofreni hastalarının beyinlerindeki yapısal ve işlevsel farklılıkları inceleyerek bozukluğun nörobiyolojik temellerini anlamaktır. Bu yöntemler, beyindeki yapısal anormallikleri tespit etmek, belirli beyin bölgelerinin işlevselliğini değerlendirmek ve şizofreni ile ilişkili semptomların kökenini anlamak için kullanılmaktadır.

Şizofreni hastalarında yapısal nörogörüntüleme bulgularından en tutarlılarından biri kontrol grubuna göre daha küçük intrakranial ve gri madde hacminin olması ve lateral ventriküllerde genişleme olmasıdır (8, 9, 10). Ventrikül hacimlerindeki artışın genellikle gri maddedeki ve potansiyel olarak diğer yapılardaki hacim kaybını yansıttığı varsayılır (11). Kortikal hacim kayıpları frontal loblar, prefrontal korteksler (PFC), temporal loblar ve superior temporal giruslarda belirgindir (10, 12, 13, 14, 15). Hipokampal hacimde azalma da çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Şizofrenide bellek sorunları, öğrenme güçlükleri ve duygu işleme bozukluklarına hipokampal hacim düşüklüğü katkı sağlıyor olabilir (7, 9).

Şizofrenideki yapısal anormallikler gri madde ile sınırlı değildir. DTI çalışmalarına göre, şizofreni hastalarında beyaz madde organizasyonu ve bütünlüğünün bozulduğu fraksiyonel anizotropi değerlerinde düşüşle gösterilmiştir. Bu durum yapısal bağlantısallıkta azalmaya neden olur. Korona radiata ve interhemisferik bağlantısallıktan sorumlu korpus kallozumda diğer beyaz cevher bölgelerine göre daha büyük bozulmalar görülmüştür (16, 17, 18).

fMRI, PET ve ASL gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri şizofreninin nörobiyolojik temelinin aydınlatılmasında önemli bilgiler sağlanmıştır. Şizofrenide dinlenme durumunda ve görev esnasında hipofrontalite olduğu pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (19, 20). Bir meta-analizde dinlenme durumunda şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla ventromedial prefrontal korteks, sol hipokampus, posterior singulat korteks, precuneus'ta hipoaktivasyon tanımlamıştır (21). Bu bölgeler varsayılan durum ağının bileşenlerini oluşturmaktadır (22). VMPFC ve precuneus kendilik referanslı süreçlerden sorumlu bölgelerdir (23). VMPFC ve prekuneustaki hipoaktivasyonların sosyal biliş bozukluklarını etkilediği düşünülmüştür.

**4. SOSYAL BİLİŞ**

İnsanlar doğası gereği sosyal canlılar olmasına rağmen, başarılı sosyal etkileşimlerin temelini oluşturan bilişsel yetenekler doğumda tam olarak gelişmez, zamanla kademeli gelişir (24). Ergenlikten yetişkinliğe geçiş sırasında, sosyal davranış giderek başkalarına yönelik hale gelir (25). Zihinselleştirmenin gelişmesiyle, başkalarının bakış açısına duyarlılık, güven ve işbirliğinin arttığı görülmüştür (26). Sosyal biliş ve davranıştaki değişiklikler, beynin yapısal ve işlevsel olgunlaşmasıyla gerçekleşir. Bir bireyin, başkalarının duygularını veya niyetlerini belirleme, yorumlama ve bu sosyal sinyalleri bilgiye dayalı sonuçlara veya davranışlara rehberlik etmek için kullanma becerisi, sosyal bilişin geniş kategorisi altına girer. (27, 28) Sosyal biliş yüksek bilişsel işlevlerdendir, duyguların algılanması, insanları belirli zihinsel durumlara atama ve karar verme süreçlerini içerir (29). Çok fazla uyaranın ve değişimin olduğu çevreye uyum sağlanmasında sosyal bilişin önemi büyüktür. Emosyonel yüz tanıma, sosyal bağlamda emosyon tanıma, emosyonel farkındalık, zihin kuramı, empati yetenekleri sosyal bilişin bileşenlerindendir. NIMH tarafından gerçekleştirilen Şizofrenide Bilişselliği Geliştirmeye Yönelik Girişim, Ölçüm ve Tedavi Araştırması'nın (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia-MATRICS) son toplantısında sosyal bilişin 5 ana alanda incelenmesi önerilmiştir. Bu alanlar; 1. duygu işleme, 2. sosyal algı, 3. sosyal bilgi, 4. atıfsal yanlılık ve 5. zihin kuramıdır (30).

**4.1. Sosyal Bilişten Sorumlu Beyin Bölgeleri**

Anterior singulat korteks (ACC), amigdala, orbitofrontal korteks (OFC), superior temporal girus ve sulkus, parietal lobun üst kısmı, temporo-parietal kavşak(TPJ), temporal pole, precuneus, posterior singulat korteks (PCC), PFC’nin içinde bulunduğu çok sayıda bölgenin sosyal bilişten sorumlu olduğu düşünülmektedir (31, 32). Zihin kuramının ayrı alanlarını araştıran yeni bir meta-analizin sonuçları, mPFC ve TPJ dahil olmak üzere çeşitli zihin kuramı görevlerinde tutarlı aktivasyon bulunduğundan bu yaklaşımı desteklemektedir (33). Temporal ve parietal lobların sınırında yer alan temporo-parietal kavşak, başkalarının inançları ve niyetleri hakkında akıl yürütme sırasında aktiftir (34). Ayrıca TPJ aktivitesinin fMRI görevi sırasında sosyal bağlamda gelecekteki kararları öngördüğü bilinmektedir (35). Sol TPJ, dil ve semantik işlemlemeyle ilişkiliyken (36), sağ TPJ'nin sosyal bilgilerin daha yüksek düzeyde işlenmesinde rol oynadığını göstermiştir (37, 38). Üst temporal loblar, biyolojik hareket tanımlama ve bakış algılama gibi sosyal bilgilerin temel işlenmesi sırasında görev alır (39, 40). mPFC, bir kişinin kişiliği ve özellikleri hakkında genel bir izlenim oluşturmak gibi sosyal muhakemenin oldukça istikrarlı yönlerini içeren çeşitli görevlerde ve yanlış inançların anlaşılması veya stratejik oyunlar sırasında akıl yürütme gibi daha karmaşık sosyal-bilişsel süreçlerde devreye girer (33, 41). Prekuneus zihin kuramı ağıyla bağlantılıdır(33), meta-analitik bulgular prekuneusun benliğin temsili gibi üst düzey bilişsel işlemlerde rol oynadığını göstermektedir (42). Precentral girus, sosyal bilişte önemli bir rol oynadığına inanılan ayna nöron sisteminin bir parçasıdır (43).

**4.2. Şizofrenide Sosyal Bilişle İlgili Çalışmalar**

Şizofreni, sosyal etkileşimlerde de kendini gösteren bir bozukluktur. Şizofreni hastaları, duygu tanıma, başkalarıyla bağlantı kurma, insanların düşüncelerini anlama ve duygusal tepki vermede zorluk yaşarlar (44). Kanıtlar şizofreni hastalarında sosyal biliş bozukluklarının iş performansı ve bağımsız yaşam becerileri dahil olmak üzere işlevsellik düzeyinde önemli bir belirleyici olduğunu gösterir (45). Sosyal işlevsellikteki güçlükler sosyal izolasyona yol açar ve kişilerarası problemler şizofreni hastalarında semptomları şiddetlendirir. Dolayısıyla relapslara neden olur, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar ve rehabilitasyon süreçlerini olumsuz etkiler (46, 47).

Güven, başarılı sosyal etkileşimlerin temeli ve doğası gereği ödüllendirici bir yönüdür. Şizofrenide sosyal biliş bozukluğu özellikle temel bir güven eksikliği ile karakterize edilen paranoid sanrılarda belirgindir (48). Şizofrenide sosyal bilişin belki de en çok çalışılan süreçleri yüzdeki duyguları tanıma ve zihin kuramıdır. Yüzdeki duyguları tanıma, başkalarının duygusal durumlarını yüz ifadelerinden değerlendirmeyi içerir. Zihin kuramı ise niyetler, düşünceler ve inançlar gibi zihinsel durumları kendimize ve başkalarına atfetme becerisini ifade eder. Zihin kuramı bazen zihinselleştirme veya perspektif alma olarak da adlandırılır. Gerçek hayatta, insanların genellikle her iki süreci de kullanması gerekir. Örneğin, dostça bir gülümsemenin (duygu tanıma) arkasındaki bir kişinin olası kötü niyetlerini (zihin kuramı alanı) çıkarmak gerekebilir (49). Zihin kuramı sırasında beyin bölgelerinin katılımı, şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında çeşitli bölgelerde farklılık göstermiştir.

Şizofreni hastaları sağ insula, ACC, mPFC ve cuneus korteksinde azalmış aktivasyon göstermiştir (48). Bu bölgeler zihinselleştirme ağının bir parçasıdır ve çeşitli zihin kuramı görevleriyle tekrar tekrar aktive edilebilir (50, 51). Sağ insula ve inferior frontal girus (IFG)’un artan aktivasyonu, hastalarda daha iyi davranışsal performans ile ilişkilendirilmiştir. İnsula genellikle zihin kuramı ile bağlantılı olarak anılmaz; ancak sosyal-bilişsel ağın bir parçasıdır. İnsula, ACC ile birlikte şizofrenide bozulan duyusal bilgilerin işlenmesinden sorumlu bir belirginlik ağı oluşturduğundan, insula duyguların işlenmesiyle ilgilenir (52). Bu süreç interoception için çok önemlidir ve eksikliği duygusal bilginin ve kendini temsil etmenin değişmiş işlenmesine katkıda bulunabilir. Kendi ürettiği ve dışarıdan gelen bilgileri ayırt edememek, halüsinasyonlar gibi pozitif semptomatolojiye veya ben-öteki ayrımını yapamamaya neden olabilir (53). Sağ inferior parietal lobun (supramarginal girus dahil) başkalarının zihinsel durumlarından çıkarım yaparken kendi bakış açımızın bastırılmasında rol aldığı gösterilmiştir (54).

**Tahmin Hatası ve Tahmin Hatasının Nörogörüntüleme Bulguları**

Sosyal etkileşim ve sosyal işlevsellik; sosyal algı, başkalarının eylemlerini anlama, gözlemsel sosyal öğrenme, sosyal karar verme dahil olmak üzere çok sayıda bilişsel süreçleri içermektedir. Hızla değişen bir çevreye esnek bir şekilde uyum sağlamak için insanlar, çatışmayı önceden tahmin etmeli ve şaşırtıcı, beklenmedik olaylara yanıt vermelidir. Bu amaçlarla beynimiz kısa veya uzun vadeli çok sayıda tahminde bulunur. Beyin yaklaşan çatışmayı önceki deneyimlere dayanarak tahmin eder ve işaretsiz tahmin hatasını (UPE) hesaplar. Tahminlerin hataya dayalı sürekli güncellenmesiyle motor kontrol, algısal çıkarım ve ödüle dayalı öğrenme gerçekleşir (55, 56, 57) Bu modele göre, yaşadıklarımız öğrendiklerimizi şekillendirir ve öğrendiklerimiz olayları nasıl deneyimlediklerimizi değiştirir (58). Eylemlerimizin sonuçlarını tahmin edebilmek, etkili karar verme ve davranışta bulunmak için çok önemlidir. Tahmin mekanizmaları sosyal iletişim ve kişiler arası etkileşimde rol oynayarak günlük işlevselliği etkiler.

Önceki beklentiler ve gerçeklik arasında bir uyumsuzluk tahmin hatası olarak adlandırılır. Tahmin hatası (TH): Beklenen sonuç – Alınan sonuç şeklinde kabaca açıklanabilir. Beynin kritik görevlerinden biri beklenti ve gerçek deneyim arasındaki tutarsızlıkları yani tahmin hatasını azaltmaktır. Etkili öğrenme, tahmin hatalarını takip ederek gerçekleşir (59). Bu hatalar, belirli bir zamanda hangi sonuçların elde edilebileceğini tahmin etmemize ve seçimlerimizi en uygun davranışlara yönlendirmemize etkili bir şekilde izin verir. Bu hatalar sonucunda, öngörülerimizi önceki beklentilerimizle çelişebilecek şekilde yeni bilgiler temelinde sürekli değiştirir ve davranışlarımızı yeni öngörülerimize göre düzenleriz. İşaretsiz ve işaretli olmak üzere iki ana tahmin hatası vardır. İşaretsiz tahmin hatası bilişsel ve algısal tahmin hatalarını kapsar. İşaretli tahmin hatası negatif ve pozitif olarak motivasyonel tahmin hatasını içerir. Her iki TH grubu da dopamin ve norepinefrin salınımını arttırır, dikkatte artışla öğrenmeyi kuvvetlendirir.

TH kodlanmasının; duyusal girdiler, algılama, bilişsel fonksiyonlar ve motor çıktılarla olan ilişkisi nedeniyle beyinde yaygın bir alanı kapsar. TH’lerin içeriği, doğası ve ilişkili bulunduğu beyin işlevine göre beyinde temsil edildiği bölgeler değişmektedir. Örneğin; işaretsiz tahmin hataları kortikal bölgelerde, işaretli tahmin hataları ise subkortikal bölgelerde temsil edilir. Ödüle dair TH kodlanmasında genellikle ventral tegmentum (VT) ve ventral striatuma (VS) yoğunlaşılmıştır. (59) Sosyal TH için TPJ (60) caydırıcı TH kodlamasında ise insula ve habenula rol alır (61).

A diagram of a company

Description automatically generated

(Fig. 1 in Schultz, 2016b’den uyarlanmıştır.)

**4.4. Şizofreni Hastalarında Tahmin Hatasının Nörogörüntüleme Bulguları**

Şizofrenide TH’nin bozulduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlıklı kontrollere göre TH esnasında sağ superior frontal lob ve inferior frontal loblarda deaktivasyon saptanmıştır. DMN’nin parçası olan PCC’de artmış aktivasyon görülmüştür, bu aktivasyon şizofreni grubunda kendilik değerinin tahmininde bozulmayı işaret eder (62). Negatif tahmin hatasında mPFC ve sağ orta frontal corteks aktivasyonlarında farklılıklar görülmüştür (62, 63). Pozitif tahmin hatasında bozulmalar ise PFC’de deaktivasyon ile kendisini gösterir, bu da negatif bulgulardan olan avolusyonu açıklayabilir (64). Şizofrenide yanlış TH hesaplamalarının sanrılara neden olabileceği düşüncesi de ortaya atılmıştır (65, 66). Incentive salience hipotezine göre şizofreni hastalarının striatumunda artmış kaotik veya stresle ilişkili dopaminerjik afferentlerin ateşlenmesinin, ilgisiz uyaranlara önem (saliency) atfettiği öne sürülmüştür. İlgisiz ipuçlarına aşırı anlam yükleme, algı bozukluklarına ve sanrıların oluşumuna neden olarak düşünce içeriğini ve duygudurumu etkiliyor olabilir (62). Bu durumun, aynı zamanda şizofreni hastalarında paradoksal öğrenmeye (ilgisiz ve nötral bilgiler hakkında aşırı öğrenme, ödüllendirici olaylardan yetersiz öğrenme) neden olarak bilişsel süreçleri etkilediği düşünülmüştür (64). Şizofreni bulgularını açıklamak için TH ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen sosyal ilişkileri incelemek için gerekli çalışmalar bulunmamaktadır. Sosyal bilişin işlevsellik üzerine etkisi düşünüldüğünde şizofrenide sosyal ilişkilerdeki TH’sını araştırmak önem kazanmaktadır. Sosyal ilişkilerde TH’ını değerlendirmek için nöroekonomi oyunları kullanılabilir.

**5. NÖROEKONOMİ OYUNLARI İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Sosyal karar verme; farkındalık, zihin kuramı, empati ve kararların olası sonuçlarını dikkate almayı içeren karmaşık bir bilişsel süreçtir (67). Bu kompleks süreci, psikiyatrik görüşmeler veya ölçeklerle değerlendirmek yeterli olmadığı için nöroekonomi oyunları geliştirilmiştir. Nöroekonomi oyunları insanların diğer insanların dahil olduğundaki davranışlarını incelerken aynı zamanda davranışın bileşenlerini oluşturan faktörlerin modellemesinde yardımcı olur. Bu sayede nöroekonomi oyunları laboratuvar ortamında sosyal etkileşimlerin taklit edilmesine olanak sağlar. Sosyal karar verme deneysel olarak incelenir ve altta yatan nörobilimsel mekanizmalar aydınlatılabilir (68). Bu amaçlarla mahkumun ikilemi, güven oyunu**,** ultimatom oyunu, diktatör oyunu, kamu malları oyunları farklı psikiyatrik hastalıklarda en çok çalışılan oyunlardır.

**5.1.Sağlıklı Gruplarda Nöroekonomi Oyunlarıyla Çalışmalar**

Sağlıklı bireylerde güven oyunu uygulanmış ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri sosyal bilişten sorumlu beyin bölgeleri tanımlanmıştır. Katılımcılar maddi ödülün olduğu oyunlara katıldığında anterior insula, OFC ve rostral anterior singulat korteks (rACC) gibi duygu ve ödülle ilişkili alanların aktive olduğu saptanmıştır (69, 70, 71).Sosyal uyaranların algılanması ve değerlendirilmesinde ise medial prefrontal korteks (mPFC), temporal kutuplar, superior temporal sulkus (STS), temporoparietal bağlantı (TPJ), parasingulat korteks ve precuneus bölgelerinde aktivasyon artışı olmuştur(72, 73). DLPFC ve dorsal ACC bölgelerinde aktivasyonlar seçenekleri değerlendirme, avantaj ve dezavantajların hesaplanmasında rol almaktadır (74).Böylece uyaranlara verilen tepkinin düzenlenerek yatırım niyetinin baskılanması sağlanıyor gibi görünmektedir (75). Yatırımcının dorsal striatumundaki artmış aktivasyon, pekiştirme öğrenmesini göstermektedir (67).

**5.2.Şizofreni Hastalarında Nöroekonomi Oyunlarıyla Çalışmalar**

Çeşitli araştırmalarda, psikotik bozukluk tanılı hastaların kontrol grubuna göre bazal güvenlerinin düşük olduğu bulunmuştur (76, 77, 78).

Erken başlangıçlı psikoz hastalarında negatif semptomlarla ilişkili olarak güven azalmasının, sosyal motivasyon eksikliğini yansıttığı düşünülmüştür. Ancak oyun esnasında kooperasyon sağlandıkça psikoz hastaları ortaklarına güvenmeye başlamış ve kontrol grubuna benzer düzeyde işbirliği kurabilmiştir (77).

Aldatıcı ortaklarla oyun oynarken erken başlangıçlı psikoz hastalarının ortaklarına olan güveni kontrol grubundaki kadar düşmemiştir. Şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada, işbirlikçi bir ortakla oyun esnasında şizofreni hastalarının kontrol grubuna göre daha az yatırım yaptıkları; ancak aldatıcı bir ortakla oynarken farklılık göstermemiştir. Bu bulgular değişen çevre koşullarına uyum sağlamalarının bozulduğunu, olumsuz geri bildirimden sonra davranışsal esnekliğin azaldığını ve zayıf strateji oluşturduklarını düşündürür (77, 78).

Şizofrenide işbirlikçi yanıtlar esnasında sağ TPJ ve sağ kaudatta kontrol grubuna göre düşük BOLD sinyali gözlenmiştir, bu kanıtlar şizofreni hastalarının pozitif etkileşimleri daha az ödüllerindirici bulduklarını, şizofrenide ödül duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Ayrıca, azalan kaudat sinyali hastaların paranoya skorları ile negatif korelasyon göstermiştir (78). Nöroekonomi çalışmalarında şizofrenide kayıptan kaçınma davranışında bozulmalar olduğu bulunmuş, anormal dopaminerjik yolaklar ve medial temporal lob işlevi ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bu bilgiler antipsikotiklerin dopaminerjik yolaklar üzerinden kişiler arası işlevselliği etkileyeceği şeklinde yorumlanmıştır (79, 80).

**5.3.Nöroekonomi oyunları ile yapılan çalışmaların RDoC boyutları ile ilişkilendirilmesi**

Araştırma Alanı Kriterleri (RDoC), Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından başlatılan bir girişimdir ve psikiyatrik bozuklukların anlayışını ve sınıflandırmasını dönüştürmeyi amaçlar. RDoC'nin temel amacı, sinirbilim, genetik, psikoloji ve davranış bilimini bir araya getirerek psikiyatrik bozukluklar için çalışma çerçevesi geliştirmektir (81).

Geleneksel olarak, psikiyatrik bozukluklar, Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM-5) belirtilen tanısal kriterlere dayanarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma psikiyatristler arasında ortak bir dil geliştirilmesine yardımcı olmakla beraber genellikle temel nörobiyolojik mekanizmalarla uyumlu değildir. Hastalıkların heterojen görünümü, eşlik eden psikiyatrik tanıların olması ve mevcut hastalık sınıflandırmalarının somutlaştırılması, psikiyatride karşılaşılan zorluklardan bazılarıdır (81). RDoC girişimi, dikkat, duygusal durum, sosyal biliş ve ödül işleme gibi temel boyutları inceleyerek bu güçlükleri ele almaya çalışır. Bu yaklaşım, tanısal kategorilerin geniş sınıflandırmalarından daha çok, farklı bozukluklara katkıda bulunan belirli işlev bozukluklarının daha derin bir anlayışına doğru daha kesin ve kişiselleştirilmiş bir anlayış sunar (82). RDoC’un temel boyutları negatif değer sistemleri, pozitif değer sistemleri, bilişsel sistemler, sosyal süreçler için sistemler, uyarılma/düzenleyici sistemler ve sensorimotor sistemleri içerir. Nöroekonomi oyunlarıyla yapılan bir sistematik gözden geçirme derlemesinde, psikiyatrik hastalıklarda nöroekonomi oyunlarının bulguları ve RDoC boyutları arasındaki ilişki incelenmiş, pozitif değer sistemi ve sosyal süreçler için sistemlerin ilişkili olduğu bulunmuştur. Nöroekonomi oyunlarıyla ilişkili olan pozitif değer sistemleri; ödül öğrenme, ödüle yanıt ve ödül değerlendirme yapılarını, sosyal süreçler için sistemlerden ise aidiyet ve bağlanmayı kapsar. Şizofreni hastalarında nöroekonomi oyunlarının sonuçları incelendiğinde ödül öğrenme, ödüle yanıt, ödül değerlendirme ve aidiyet/bağlanma yapılarında bozulmalar olduğu saptanmıştır (83).

**6.HESAPLAMALI PSİKİYATRİ**

Psikiyatrik bozukluklarda altta yatan mekanizmaları aydınlatmak hastalara erken ve doğru tanı konulabilmesini, hastaların uygun tedaviye zamanında ulaşabilmesini, yeni etkin tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir. Bu amaçlarla, nispeten yakın zamanda hesaplamalı yöntemler psikiyatrik hastalıkları açıklamak için kullanılmaya başlanmıştır. Hesaplamalı psikiyatride psikoloji, psikiyatri, nörobilim, matematik ve mühendislik alanlarından fikir ve teknikler birleştirilir. Hesaplamalı psikiyatrinin amacı, psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin davranışlarını simüle eden ve tahmin eden modeller oluşturmak ve bu modelleri daha etkili müdahaleler geliştirmek için kullanmaktır. Modeller matematiksel, hesaplama veya makine öğrenme sistemleriyle oluşturulabilir. Araştırmacılar hesaplama araçlarını kullanarak beyin görüntüleme, genetik bilgi ve davranış kalıpları gibi büyük miktarda veriyi analiz edebilir ve geleneksel yöntemlerle tespit edilmesi zor olabilecek kalıpları belirleyebilir. Şizofrenide en çok dopamin sistemi modellemesinde ve beyin görüntüleme analizlerinde hesaplamalı yaklaşım kullanılmıştır.

1.Dopamin sistemi modellemesi: Şizofreni, beyinde dopamin düzeylerinin anormal düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Dopamin sistemi modellemesi, beyindeki bu düzensizliği daha iyi anlamak için kullanılır. Örneğin, Howes ve ark. (2017) ve Slifstein ve ark. (2015), bu modellemeyi kullanarak şizofreninin belirli semptomları ile dopamin aktivitesindeki değişiklikler arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir (84, 85). Gradin ve ark. (2011) ve Corlett ve ark. (2007) ise, şizofreni hastalarında dopamin sisteminin tahmin hatalarını aşırı işlediğini ve bu durumun belirli semptomları özellikle delüzyonları tetikleyebileceğini belirtmişlerdir (86, 87).

2. Beyin görüntüleme analizi: Adams ve ark. (2013) belirsizlik altında tahmin etme ve karar verme yeteneklerinde bozulma yaşayan şizofreni hastalarının beyin öğrenme mekanizmalarını incelemiştir. Tahmin hatalarının işlenmesinde rol oynayan prefrontal korteks ve striatumda anormallikler olduğunu belirtmişlerdir (88).

**7. AMAÇ**

Şizofreni hastalarında mevcut tedaviler sosyal bilişte yıkımı engelleyememektedir. Şizofrenide sosyal biliş bozuklarının altında yatan nedenlerin aydınlatılması yeni tedaviler için yol gösterici olabilir. Daha önceki çalışmalardan TPJ’nin sosyal bilişten sorumlu olduğu ve sağlıklı kontrollerde güven oyunu esnasında TPJ’de BOLD aktivasyonu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada güven oyunu ile şizofreni hastalarında tahmin hatası esnasında TPJ bölgesinde oluşan BOLD sinyalinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda önce Negatif TH ve ardından Pozitif TH üretebilecek bir oyun planlanmıştır.

**8. HİPOTEZ**

***H0: Güven oyunu esnasında oluşan tahmin hatası sinyalleri şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre temporoparietal kavşakta aynı BOLD sinyaline neden olacaktır.***

***H1: Güven oyunu esnasında oluşan tahmin hatası sinyalleri şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre temporoparietal kavşakta azalmış BOLD sinyaline neden olacaktır.***

**9. YÖNTEM**

**9.1. Çalışmanın Deseni**

Çalışmamız deneysel bir çalışma deseninde tasarlanmıştır.

**9.2. Örneklem**

Tip 2 hata için Güç “power” 0.80; alfa değeri ise 0.05 kabul edilerek

güç (power) analizi yapıldı. G-power’da 0.80 temsil gücü için her bir grupta 31 katılımcının gerekli olduğu saptandı. Veri kayıplarının olabileceği (çekim hataları, kafa hareketlerinin olması, yapısal görüntülemede patoloji saptanması, katılımcının çalışmadan çıkmak istemesi, fMRI görevini sürdürememe vb.) göz önüne alındığında Ege Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalında psikiyatrik takibi olan SCID-5’e göre şizofreni tanısı almış 40 hasta, SCID-5’ e göre psikiyatrik hastalık tanısı almamış ve şizofreni hastalarıyla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 40 sağlıklı katılımcı alınması hedeflendi.

**9.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Şizofreni hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-60 yaş arasında olmak

2. En az sekiz senelik eğitimi sınıfta kalmadan tamamlamış olmak

3. DSM-V tanı kriterlerine göre en az altı ay şizofreni tanısı ile izlenmek ve kayıtlarına ulaşılabilmesi

4. PANSS, SANS ve SAPS ölçeklerine koopere olabilmek

5. SCID ile yapılan değerlendirme sonucunda eksen I tanısının şizofreni olarak doğrulanması

6. SCID ile yapılan değerlendirme sonucunda şizofreni dışında diğer bir eksen I tanısı almamak

7. Sağ elini kullanıyor olması

8.Son üç aydır klinik açıdan stabil olması (ilaç değişimi veya yatış gibi müdahalelere gereksinim olacak şekilde belirtilerinde değişim olmaması) → Andreasen kriterlerine göre remisyonda olması

9. Aydınlatılmış onam formunu okuyarak anlayabilecek kadar bilişsel yetilerinin korunmuş olması (vesayet altında olanların vasilerinin de onay vermesi şartı aranacaktır.)

Sağlıklı kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1.18-60 yaş arası olmak

2. En az sekiz senelik eğitimi sınıfta kalmadan tamamlamış olmak

3. SCID-5’ e göre herhangi bir eksen 1 psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmak

4. Birinci derece yakınlarında şizofreni tanısı olmaması

5. Sağ elini kullanıyor olması

**9.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

1. Üç dakikadan daha fazla süren bilinç kaybı ile giden kafa travması

2.Yapısal MRG görüntülerinde anomali

3.Kontrol altına alınamamış diyabet, hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar

4.Şizofreni dışında diğer eksen 1 bozuklar (alkol ve madde bağımlılığı dahil)

5.MRG çekimine engel olabilecek durumlar (klostrofobi, protez, kalp pili, görme ve duyma kusurları vb)

6.Sol el dominansı olması

7.Yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gerektiren bir sağlık problem geçirmesi

**9.2.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

1. Gönüllüler çalışmanın herhangi bir anında kendi istekleri ile çalışmadan ayrılabileceklerdir.

2. Çalışma adımlarının herhangi birini tamamlamada sorun yaşayan hastalar çalışmadan çıkartılabilecektir.

,

**10.3. Uygulama**

**10.3.1. Çalışmanın Akış Şeması**

Timeline

Description automatically generated

(Fig.2: Çalışmanın Akış Şeması)

**10.3.2. Psikiyatrik Görüşme**

**10.3.3. Formlar ve Ölçekler**

1. Olgu Rapor Formu: Araştırma ekibi tarafından geliştirilen bu formda katılımcıların yaş, eğitim durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik durumu gibi tanıtıcı değişkenlere yönelik veriler, geçmiş tıbbi ve ruhsal hastalıkları ile geçmişte kullandığı ve mevcut tedavisindeki psikotropları içeren klinik durumlarına ait bilgiler ve mental durum muayeneleri yer almaktadır.
2. SCID-5/CV: Psikiyatrik bozukluk tanılarını araştırmak için, görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış klinik görüşme çizelgesidir. SCID-5 klinik versiyonu, First ve arkadaşları tarafından 2015 yılında oluşturulmuştur (89). Çizelgede 10 modül olup 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri,17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırıcı sorular bulunmaktadır. Türkçe için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Aydemir ve ark. tarafından 2019’da yapılmıştır (90).
3. Edinburg El Tercihi Envanteri:Edinburgh El Tercihi Envanteri (Oldfield, 1971), nöropsikolojik ve diğer klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılabilen, el tercihini değerlendirmek için basit ve kısa 10 maddelik bir ölçektir(91).Katılımcılara yazı yazma, resim çizme, fırlatma, makas kullanma, diş fırçalama, çatalsız olarak bıçak kullanma, kaşık kullanma, süpürge kullanma, kibrit kullanma ve kavanoz kapağı açma gibi aktiviteleri hangi elleri ile yaptıklarını soran bir envanterdir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Nalçacı E. ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmıştır (92).
4. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (The Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS): 1987 yılında Kay ve ark. tarafından geliştirilmiştir(93). Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında Türkçeye uyarlanmıştır(94). Şizofreni hastalarının son 1 hafta içerisindeki belirti düzeyini ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 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.
5. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS): 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiştir(95). Türkçe formunun güvenirlik çalışmaları Erkoç ve ark. tarafından 1991 yılında yapılmıştır(96). Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, şiddetini ve dağılımını ölçer. 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.
6. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS): Andreasen tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir(97). 1991 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erkoç Ş. ve ark. tarafından yapılmıştır(98). Varsanı, hezeyan, garip davranışlar, pozitif formal düşünce olmak üzere dört alt ölçekten oluşur. 6'lı Likert tipinde 34 madde içerir.
7. Kısa Negatif Semptom Ölçeği (BNSS): Bernard G. Isacoff ve Philip D. Harvey tarafından 2011 yılında geliştirilmiştir(99). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Polat ve ark. tarafından 2016 yılında yapılmıştır(100). Negatif semptomların altı farklı boyutunu değerlendirir: anhedoni, sıkıntı hissinin eksikliği, asosyallik, avolüsyon, künt affekt, aloji. Toplam 13 maddeden oluşur. 10, 12 ve 13. maddeler 0-9, diğer maddeler 0-6 arasında puanlanır.
8. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDÖ): Addington ve ark. tarafından 1992 yılında geliştirilmiş(101); Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Aydemir ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır(102). 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.
9. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği (FROGS): 2009 yılında Gorwood ve ark. tarafından geliştirilmiş(103), 2009 yılında Emiroğlu, B. tarafında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(104). Ölçek 19 madde ve 4 alt boyuttan oluşmaktadır. Boyutlar: Sosyal İşlevsellik, Sağlık ve Tedavi, Günlük Yaşam Becerileri, Mesleki İşlevselliktir. 5'li Likert tipindedir.
10. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği(MoCA): 2005 yılında Ziad S Nasreddine ve ark. tarafından hafif bilişsel bozukluğun değerlendirilmesinde tarama aracı olarak geliştirilmiştir(105). Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlilik çalışması 2014 yılında Ozdilek B. ve ark. tarafından yapılmıştır(106).
11. Şizofreni Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Schizophrenia Cognition Rating Scale-SCoRS): Şizofreni hastalarında bilişsel bozulmaların düzeyini belirlemek amacıyla Keefe R. tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir(107). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlilik çalışmaları 2019 yılında Ozak N. ve ark. tarafından yapılmıştır(108). SCoRS, bilişsel eksikliklerin ve bunların günlük işleyişi ne ölçüde etkilediğinin 18 maddelik görüşmeye dayalı bir değerlendirmesidir. SCoRS'un eksiksiz yönetimi, üç farklı derecelendirme üreten iki ayrı bilgi kaynağını içerir: hastayla yapılan görüşme, hastayla ilgili bilgi veren bir kişiyle yapılan bir görüşme (aile üyesi, arkadaş, sosyal hizmet uzmanı vb.). Görüşmeyi yapan kişi hasta ve bilgi veren ile yapılan görüşmelere kendi gözlemini de ekleyerek üçüncü bir derecelendirme yapar. Her madde 4 puanlık bir ölçekte derecelendirilir. Daha yüksek derecelendirmeler, daha büyük bir bozulma derecesini yansıtır. "Uygulanamaz" için "n/a" şeklinde bir derecelendirme yapmak mümkündür (örn. hasta okuma yazma bilmiyorsa okumayla ilgili maddeler "n/a" olarak derecelendirilir). 18 madde değerlendirildikten sonra hasta, bilgi veren ve görüşmeci tarafından global bir derecelendirme belirlenmiştir. Hasta ve bilgi veren kişi görüşmeleri için genel derecelendirme, hastanın değerlendirilen 18 biliş alanındaki bilişsel zorluk düzeyine ilişkin genel izlenimi yansıtır ve 1-10 arasında derecelendirilir.
12. Gözlenebilir Toplumsal Bilişi Değerlendirme Ölçeği (OSCARS):Şizofrenide sosyal bilişi ölçmek için 2014 yılında Kristen M. Healey ve ark. tarafından geliştirilmiştir(109). Ozaslan Z. ve ark tarafından 2021 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(110). OSCARS 8 maddeden oluşan, görüşmeye dayalı bir psikometrik araçtır. Bu maddeler çalışmanın baş araştırmacıları (Drs Penn, Combs ve Roberts) tarafından zihin teorisi, duygu algısı(emotion perception), bilişsel katılık (cognitive rigidity), sonuca atlama(jumping to conclusions) ve atıf tarzı(attributional style) gibi sosyal biliş alanlarını geniş bir şekilde değerlendirmek amaçlanmıştır. Her madde 7'li Likert tipi bir ölçekte puanlanır; daha yüksek puanlar daha fazla bozulmayı gösterir.

13.Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (ESRS): 1984 yılında Chouinard ve ark. tarafından geliştirilmiştir(111). Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkilerin ölçülmesini sağlar. Ölçek uygulama sırasında hem sorgulamaya hem gözleme hem de fizik muayeneye dayanarak konur. 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.

14.Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği: Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire-CTQ), psikologlar David Bernstein ve Laura Fink tarafından 1994’te geliştirilmiştir(112). Bernstein ve Fink, beraber çalıştıkları meslektaşlarıyla birlikte, çocuklukta yaşanan travma deneyimlerinin kapsamını ve doğasını güvenilir ve geçerli bir şekilde ölçebilecek bir araç oluşturmayı hedeflemiştir. CTQ'nun orijinal versiyonu, Çocukluk Çağı Travma Ölçeği: Retrospektif Bir Ölçüm (CTQ-R) adını taşıyordu ve 70 madde içeriyordu. Daha sonraki revizyonlar ve ampirik testler, günümüzde en yaygın kullanılan daha kısa, 28 maddeli bir versiyonun geliştirilmesini sağlamıştır(113). 28 maddelik ölçekte beş boyut değerlendirilir. Değerlendirilen beş boyut duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal ihmal ve fiziksel ihmaldir. CTQ, beşli likert tipinde tasarlanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şar ve ark. (2012) tarafından yapılmıştır(114).

15.İhtiyaç Tehdit Formu: Bu form “cyberball” deneyinde kullanılan bir araçtır. Form, 20 maddeden oluşmaktadır ve deney sırasında kişinin yaşadığı subjektif deneyimlerini ölçmektedir. Kişinin ait olma, benlik saygısı, varlığın anlamı ve kontrol özelliklerini değerlendirir. Beşli Likert tipte bir formdur. Formun 1, 2, 3, 9, 11, 12, 13, 19, 20. maddeleri ters çevrilerek puanlanmaktadır. Ait olma boyutunu 1, 2, 3, 4, 5. maddeler; benlik saygısı boyutunu 6, 7, 8, 9, 10. maddeler; varlığın anlamı boyutunu 11, 12, 13, 14, 15. maddeler; kontrol boyutunu ise 16, 17, 18, 19, 20. maddeler oluşturmaktadır (Jamieson, Harkins, & Williams, 2010; van Beest & Williams, 2006).

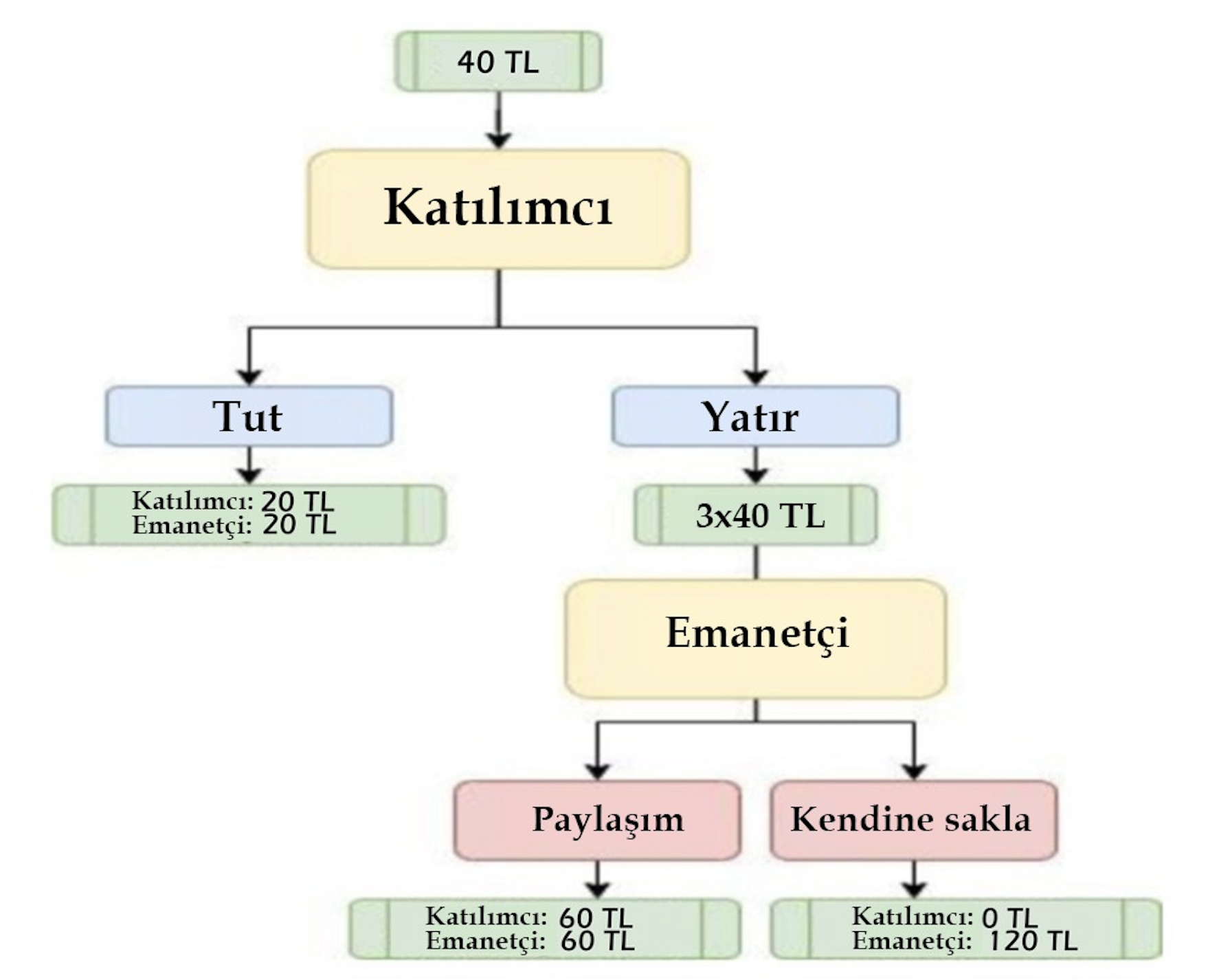
**10.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

**10.3.4.1. fMRG Tekniği**

MRG incelemeleri 3.0 Tesla magnet ile (Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Almanya), 12 kanallı kafa sarmalı kullanılarak yapılacaktır. İlk olarak aksiyal TSE T2-blade (5 mm kesit kalınlığı; Gap:0.5 mm; TR:4000 msn; 0.7x0.7x5.0 mm voxel size), koronal 3D-SPACE FLAIR-Dark fluid (4 mm Kesit Kalınlığı; Gap:0; TR:6800 msn; 1.8x1.8x5.0 mm voxel size, diffüzyon bo\_b1000\_p2 (5 mm kesit kalınlığında; Gap:0.5 mm;TR:6800 msn; 1.8x1.8x5.0 mm voxel size) ve T1 MPRAGE (1 mm kesit kalınlığında; Gap:0; TR:1600 msn; TE:2.21; Flip Angle:9; TI:900 msn; foV:256; 1X1X1 mm voxel boyutunda; 200 Hz/px bandwith; 256x256 rezolüsyonda 160 kesit) sekanslarıyla yapısal görüntüler alınacaktır. Bu görüntüler cihaz başında radyolog tarafından incelenecek ve çalışmaya alınmama kriterlerine dahil bir beyin anomalisi / patolojisinin varlığı yönünden değerlendirilicektir. Radyo-patolojik bulgu saptanmayan olgular da görüntülemeye devam edilecek ve fMRG tetkiki yapılacaktır. Ödeve geçilmeden önce katılımcılara 8 dakikalık resting state fMRG çekilecektir (Rs-fMRI parametreleri: 3 mm kesit kalınlığı; Gap:0.8 mm; TR:3000 msn; TE:30; Flip Angle:90; foV:192 mm; 3X3X3 voxel size; 2232 Hz/px Bandwith; 64x64 rezolüsyonda 42 kesit sayısında; 160 tekrar). fMRG’ de daha önceden hazırlanmış görev desenine uygun olarak tasarlanmış BOLD tekniği kullanılacaktır (3 mm kesit kalınlığı; Gap:0.8 mm; TR:3000 msn; TE:30; Flip Angle:90; foV:192 mm; 3X3X3 voxel size; 2232 Hz/px Bandwith; 64x64 rezolüsyonda 42 kesit sayısında; 500 tekrar parametrelerinde).

**10.3.4.2. fMRI Görevi**

fMRG ödevinde, bireyler arasındaki güvene dayalı olan ve literatürde sıklıkla kullanılan oyun teorisi modellerinden “Güven Oyunu” (Trust Game) model alınmıştır. Fig. 3’te gösterilen oyun modelinde, katılımcı oyun başında kendisine verilen bir miktar parayı (40 TL) emanetçi (trustee) ile paylaşma (yatırım yapma) ya da kendisinde tutma haklarına sahiptir. Eğer katılımcı parayı kendisinde tutarsa verilen miktar kendisi ve emanetçi arasında paylaştırılmaktadır. Paylaşmayı seçtiğinde, parası 3 katına çıkacaktır (120 TL). Bu aşamada oyun sırası emanetçiye geçer. Emanetçinin de ortadaki bu katlanmış tutarı katılımcı ile paylaşma ya da paranın hepsini kendisine saklama hakkı vardır. Önerilen fMRG ödevi, katılımcının emanetçiye karşı güvenip güvenmeyeceğine karar vermesini gerektirmektedir. Katılımcı, güven oyununu her biri 20 oyundan oluşan 3 set halinde (toplam 60) oynamaktadır. Her bir oyun aşağıda verilen ve ardışık 6 ekrandan oluşan prosedürü izlemektedir.

(Fig. 3: Güven Oyunu Modeli)

Ekran 1: Karar verme ve tahmin: Katılımcı, ilk ekranda emanetçinin fotoğrafı ile kendisine verilen 40 TL’yi kendisinde tutma ya da emanetçiye yatırım yapma seçeneği sunulmaktadır. Burada, katılımcının davranışına karar vermesi için 6 saniye süresi vardır ancak herhangi bir seçim yapılmamaktadır.

Ekran 2: Seçim: Katılımcı, bir önceki ekranda düşündüğü davranışına uygun olan “yatır” veya “tut” seçeneklerinden birini seçmektedir 3 saniye içerisinde. Katılımcı seçimini elindeki butonlar yardımı ile gerçekleştirmektedir. Bu ekranla ilgili olarak, oyun öncesinde katılımcıya seçim yapmadığı durumlarda kazancının 0 TL olduğu ve ardışık veya farklı zamanlarda toplam 5 kez herhangi bir seçim yapmadığı takdirde oyunun sonlanacağı bilgisi verilmektedir.

Ekran 3: Beklenti: Katılımcı emanetçinin yanıtı için 3 saniye süre ile bekler.

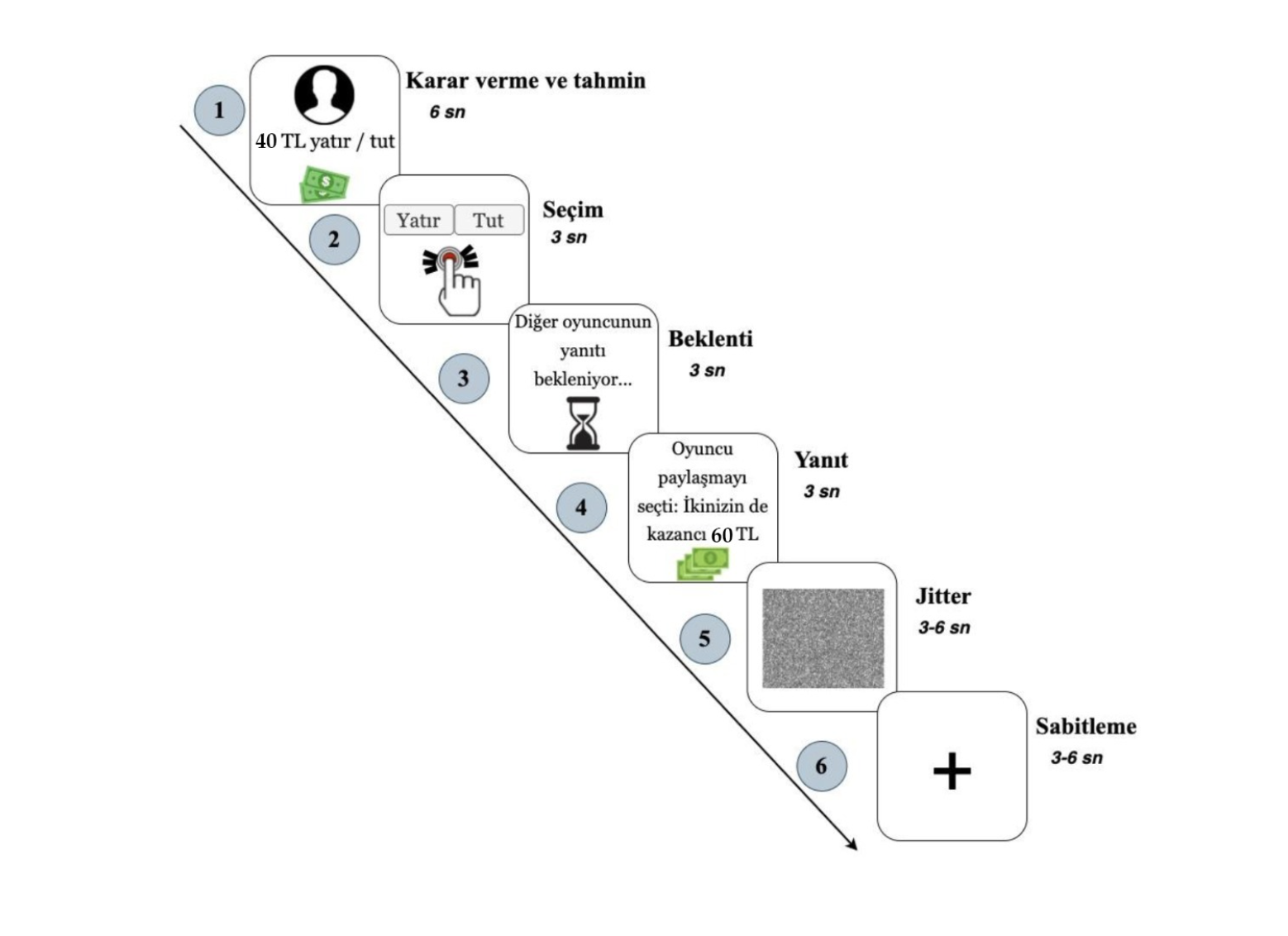
Ekran 4: Yanıt: Bu aşamada katılımcı emanetçinin verdiği cevapla birlikte, o oyundaki kazancını ekranda 3 saniye boyunca görür. Burada emanetçinin cevaplarının sayısı (paylaşım/kendine saklama) daha önceden ayarlanmış olup, katılımcı fMRG ödevi süresince cevapları rastgele simüle edilen bir bilgisayara karşı oynamaktadır.

Ekran 5: Jitter: Katılımcı 3 ile 6 saniye rastgele değişen sürelerle jitter ekranı görür.

Ekran 6: Sabitleme: Her oyun, jitter ve sabitleme ekranlarının toplam süresinin 9 saniye olmasını sağlamak için 3 ile 6 saniye saniye boyunca bir sabitleme artı işaretinin gösterildiği temel ekranla sonlanır.

Her bir 20 oyunluk setteki emanetçi cevapları, katılımcının güven modelini manipüle etmek için önceden belirlenmiştir. Burada daha önce de belirtildiği gibi, emanetçinin katılımcıya karşılık vereceği cevabın (paylaş / hepsini al) sayısı her bir set için önceden belirlenmiştir. Buna göre emanetçi ilk 20 oyunun (1.Set) %80’ininde paylaşmakta, ikinci 20 oyunun (2.Set) %50’sinde paylaşmakta ve son 20 oyunun (3. set) %80’inin de paylaşmaktadır. Emanetçinin vereceği cevaplar oransal olarak her bir sette sabit olup, her bir katılımcıya rastgele şekilde gösterilmektedir. Bunlara ek olarak, her 10 oyun sonrasında katılımcıya emanetçiye güvenip güvenmediği sorulmakta ve 1 (en az) – 7 (en çok) olmak üzere bir seçim yapması istenmektedir. Seçim ekranı 9 saniye süre ile aktif olmaktadır.

Bunlara göre, her bir oyun 24 saniye olmak üzere fMRG ödevinin toplam süresi 24 dakika 54 saniyedir.



(Fig. 4: Kullanılan fMRI Görevinin Akışı)

**10.3.4.3. fMRG Görevinin Matematiksel Modellemesi**

Beyin fonksiyonlarının incelendiği sinirbilim araştırmalarında; bu fonksiyonların hesaplamalı (computational) modellemeleri kullanılmaktadır. Bu modeller içerisinde en geçerli ve nörogörüntüleme çalışmalarında en çok kullanılan modellerden biri de Rao ve Ballard’ın tahmine dayalı kodlama (predictive coding) teorisidir. Bu teori beynin sürekli olarak çevrenin zihinsel temsillerini ürettiği ve tahmin hatası durumlarına göre pekiştirmeli öğrenme (reinforcement learning) üzerinden güncellediği (prediction-correction) yüksek bilişsel beyin işlevini modellemektedir.

Bu modelin temeli 1860 yılına kadar dayanmaktadır. Bu tarihten itibaren duyusal uyaranlar-girdiler **(bottom-up)** ve kavramsal bilgiler-çıktılar **(top-down)** arasındaki etkileşim; motivasyonların ve beklentilerin algılarımızı ve kararlarımızı nasıl etkilediği sinirbilim araştırmalarında sıklıkla incelenmiştir. Bu beyin fonksiyonuna dair birbirinden fenomenolojik olarak farklılıklar içeren birçok modelleme mevcuttur. Hipotezlerimizi test edebilmek amacıyla geliştirdiğimiz oyun teorisi kökenli fMRG ödevine uygun; bayesian modele benzer ve TH yoluyla feedbacklerin alındığı (bottom-up); bunlara dayanarak tahminlerin güncellendiği (top-down) üretken bir model olan Rao ve Ballard’ın tahmine dayalı kodlama modeli tercih edilmiştir. Bu modelin tercih edilmesinde; birçok nörogörüntüleme çalışmasında kullanılması, güvenilirliliğinin bilinmesi ve hipotezlerimize uygun fMRG ödevimizdeki durumlarımızı kapsaması önemli rol oynamıştır. Bu modelde beynin yüksek bilişsel süreçlerinde önemli rol oynayan, geri bildirimlerin bir sonraki davranış üzerindeki etkisini gösteren, pekiştirmeli öğrenme süreci (reinforcement learning); Rescorla- Wagner öğrenme modeline benzer öğrenme parametresi şeklinde değişken olarak eklenmiştir. Bu yaklaşım sosyal karar vermenin (social decision-making) altında yatan hesaplamalı (computational) süreçleri anlamamazı sağlamaktadır. Bu modelin fMRG çalışmalarıyla kombine edilmesi; computational süreçlerle ilişkili nöronal bağlantıların aydınlatılmasını sağlamak için birçok çalışmada kullanılmıştır.

Çalışmada, katılımcının ‘yatırım yapma / tutma (invest /keep)’ davranışı ve buna karşılık olarak, oyunun her bir aşamasında kazandığı para miktarının tahmin edilebilmesi için matematiksel bir model önerilmektedir. TH, tahminleme hatası olmak üzere modelin amaç fonksiyonunda hedeflenen, tahminlenen ve gerçek kazancın arasındaki farkın minimize edilmesidir (1). Tahminlenen ve gerçek kazanç arasındaki fark ise TH değerini ifade etmektedir.

**Tahmin Hatasının Hesaplanması**

TH = (𝑈′ 𝑡𝑎h𝑚𝑖𝑛 − 𝑼𝒈𝒆𝒓ç𝒆𝒌)𝒎𝒊𝒏 (1)

𝑈′ 𝑡𝑎h𝑚𝑖𝑛 ve 𝑈 parametreleri aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

* 𝑈′ 𝑡𝑎h𝑚𝑖𝑛, oyuncunun kazandığı tahmin edilen toplam tutarı (total predicted gain) gösterir. Oyuncunun tahmini toplam kazancı 𝑈′ = ∑𝑛 𝑣(𝑡) ile hesaplanır.
* Burada, t oyun numarası olmak üzere, oyuncunun her bir t. oyunda kazandığı tahmin edilen tutarı (predicted gain) 𝑣(𝑡) ile ayrı ayrı hesaplanabilir.
* Tahmini toplam tutar ise, tüm oyun süresince oynanan oyunların tahmini kazançlarının kümülatif olarak toplanmasıyla elde edilir (𝑈′ = ∑𝑛 𝑣(𝑡)). Bu toplamda, 𝑛 oyunun tekrar sayısını (trial number), ve t, 𝑡 = 1,2, ... , 𝑛 𝑛 = 60 olmak üzere oyun numarasını ifade eder.
* Benzer şekilde, 𝑈 , katılımcının gerçek kazandığı toplam tutarı (total obtained reward) gösterir. Oyuncunun gerçek toplam kazancı ise 𝑈 = ∑𝑛 𝑟(𝑡) ile 𝑔𝑒𝑟ç𝑒𝑘 𝑡=1 hesaplanır.
* Burada, t oyun numarası olmak üzere, oyuncunun her bir t. oyunda kazandığı tutar (obtained reward) 𝑟(𝑡) ile ayrı ayrı hesaplanabilir.
* Oyuncunun gerçek kazandığı kümülatif tutar ise, tüm oyun süresince oynanan oyunların kazançlarının kümülatif olarak toplanmasıyla elde edilir ve 𝑈 = ∑𝑛 𝑟(𝑡)ile 𝑔𝑒𝑟ç𝑒𝑘 𝑡=1 gösterilir. Burada, n oyunun tekrar sayısını (trial number), ve t, 𝑡 = 1,2, ... , 𝑛 𝑛 = 60 olmak üzere oyun numarasını ifade eder. 𝑟(𝑡) oyuncunun her bir oyunda kazandığı gerçek tutarı (obtained reward) gösterir ve bu değer her bir oyuncu için ayrı ayrı hesaplanabilir.
* Tahmin hatası olan TH = 𝑈′ ve 𝑈 arasındaki fark ise en küçük kareler 𝑡𝑎h𝑚𝑖𝑛 𝑔𝑒𝑟ç𝑒𝑘 toplam hatası (root mean square error- RMSE) metriği ile değerlendirilmektedir.

**Öğrenme Modeli**

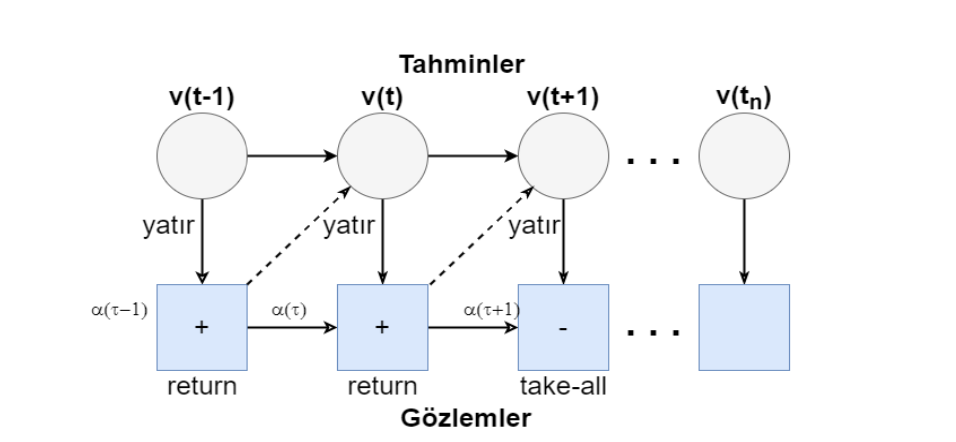
Oyuncunun karar verme davranışı (2) ile modellenmektedir. Bu karar davranışında matematiksel model, oyunun tasarımına göre mevcut (i) yatırım yap-paylaş (ii) yatırım yap- hepsini al (iii) tut hareketlerinden öğrenmektedir. Bunun için matematiksel model içerisine bir öğrenme parametresi 𝛼(𝑡) dâhil edilmiştir ve bu parametre oyuncunun bir önceki oyundaki kararına ve emanetçinin bu karara karşılık gelen cevabına göre olumlu ya da olumsuz pekiştirilmekte veya aynı olarak kalmaktadır (Fig. 5).

𝒗(𝒕)=𝒗(𝒕−𝟏)+𝜶(𝒕)[𝒓(𝒕)−𝒗(𝒕−𝟏)] (2)

Burada, 𝑣(𝑡) oyuncunun bir t. oyundaki tahminlenen kazancını, 𝑣(𝑡 − 1) ise bir önceki oyundaki tahmin edilen kazancını gösterir. 𝛼(𝑡) ise [0, 1] aralığında değer alabilen öğrenme parametresidir. Eğer oyuncu yatırım yapıyorsa ve yatırımına karşılık emanetçi parayı paylaşıyorsa öğrenme parametresi olumlu olarak, yatırım yapmasına karşılık emanetçi parasının hepsini kendine aldıysa olumsuz olarak pekiştirilir. Ancak katılımcı parasıyla yatırım yapmıyorsa, öğrenme parametresi kazanma-kaybetme durumuna göre o oyunda bir kazanım elde etmediği için bu parametre bir önceki oyuna göre değişmez, sabit kalır.

𝛼(𝑡) Parametresinin değişimi şu şekildedir:

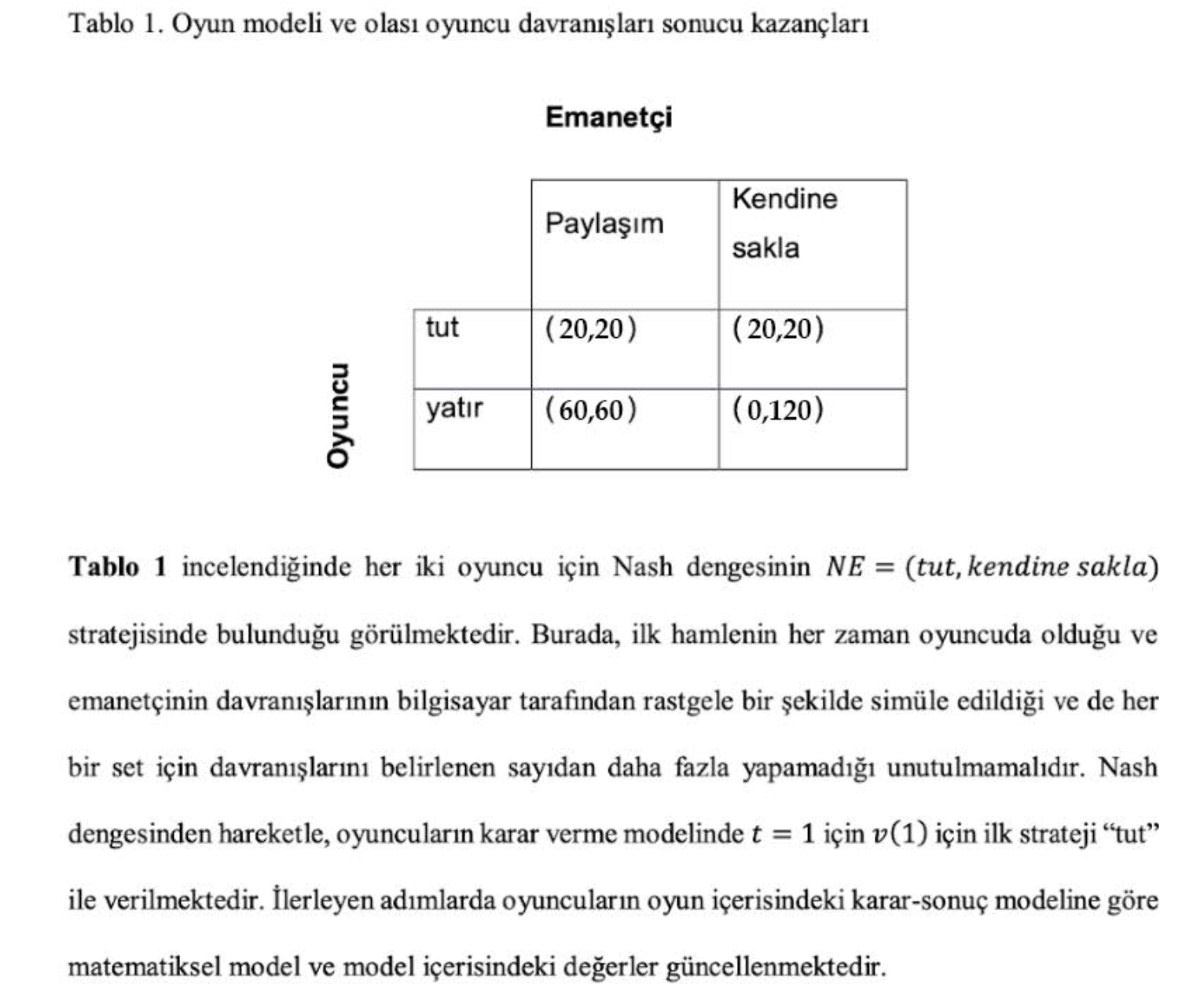
* ∙  eğer oyuncu parasını tutuyorsa : 𝛼(𝑡) = α(𝑡 − 1)
* ∙  eğer oyuncu yatırım yaptıysa ve emanetçi paylaştıysa : 𝛼(𝑡) = 𝛼(𝑡 − 1) + 𝜖
* ∙  eğer oyuncu yatırım yaptıysa ancak emanetçi tüm parayı aldıysa: 𝛼(𝑡) = 𝛼(𝑡 − 1) − 𝜖



(Fig. 5: Matematiksel modelin öğrenme modeli. Bir önceki adımda davranışa karşılık rakibin verdiği cevap, bir sonraki adımda oyuncunun karar verme modeline öğrenme )

Burada, başlangıç koşulu 𝜶(𝟎)=𝟎.𝟓 olmak üzere, 𝝐=𝟎.𝟎𝟓 ve 𝒗(𝟎)=𝟎 olarak belirlenmiştir.

Ancak, oyuncunun 𝑡 = 1 için 𝑣(1) davranışına karşılık kazancını belirleyebilmek için bir başlangıç stratejisine ihtiyaç vardır. Bu başlangıç stratejisi oyun teorisinin önemli araçlarından biri olan Nash dengesi (Nash equilibrium - NE) ile seçilmiştir. Her oyuncunun olası hareketleri ve bu hareketlere karşılık gelen kazançları Tablo 1’de verilmiştir.



**10.3.5. Analiz Yöntemleri**

**10.3.5.1. fMRG Analizleri**

**Ön işleme**

Fonksiyonel verilerin ön işlemesi Statistical Parametric Maps (SPMv12) ile Matlab R2023a platformunda gerçekleştirilecektir. Tüm katılımcılardan elde edilen fonksiyonel görüntüler standart olarak yeniden hizalama (realignment) adımı olarak bilinen istemsiz kafa hareketi için düzeltilecektir. Bu aşamada aynı zamanda normalden fazla harekete sahip olan veriler daha ileri işlemlere tabii tutulmadan elenecektir. Bu uygulama ile analizlerin doğruluk ve hassasiyetinin artması amaçlanmıştır. İkinci aşama olarak, dilim zamanlama (slice timing) adımında dilimler zamansal olarak senkronize edilecek ve eş kayıtlama (coregistration) olarak adlandırılan üçüncü adımda ise, katılımcıların yapısal görüntüleri, ortalama görüntülerine kayıtlanacaktır. Bir sonraki ön işleme aşamasında ise, beynin çevresindeki dokulardan ayrıldığı segmentasyon gerçekleştirilecektir. Segmentasyon sırasında, yapısal görüntü de Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI)’nün tek katılımcılı şablon olan bir standart uzaya normalleştirilecektir. Son olarak, normalleştirilmiş görüntüler 8 mm izotropik Gauss çekirdeği ile uzamsal olarak yumuşatılarak artefaktlar ve gürültünün mümkün olduğunca minimize edilmesi amaçlanmıştır.

Ön işlemeden sonra birinci ve ikinci seviye analizler yapılacaktır. Matematiksel modelden elde edilen TH, her deneme içindeki beklenti ve yanıt kontrastında regrese edilecektir. İkinci seviye analizlerinde ise her grubun TPJ’deki TH sinyali gözlenecek, sonra gruplar arası karşılaştırma yapılacaktır.

**Birinci ve İkinci Seviye Analiz**

fMRG verilerinin tüm birinci ve ikinci seviye analizleri SPM12 ile gerçekleştirilecektir. Analizlerde, ölçümlerin bağımsız olduğu ve eşit olmayan varyanslara sahip olduğu varsayımı yapılacaktır. Analizler Genel Doğrusal Model (GLM) ile yürütülecektir. Ayrıca, katılımcının karar verme modeli matematiksel olarak modellenerek, buradaki tahmin parametreleri ve katılımcının davranış modeli ile fMRG görevinin ana etkileri (rakibin cevapları) arasındaki etkileşim analiz edilecektir. Oyunun evreleri, oyun için zamansal sürecin etkilerini görmek amacı ile design matrikste “dummy-kukla” değişken ile tanımlanmıştır. fMRG analizine regresör olarak eklenecek TH değerleri, oluşturulan matematiksel model ile elde edilecektir. Bu analizlerin kodları Matlab 2019Rb platformunda yazılacaktır.

**fMRG Modelinde TH Değerinin Regresör Olarak Kullanılması**

Teknik olarak, neredeyse tüm GLM modelinde ağırlıklı regresörlerin lineer bir kombinasyonu her vokselin zaman akışına uygundur. Temel bir genel doğrusal modelde, kanonik bir hemodinamik tepki fonksiyonu (HRF) ve bunun zamansal türevi verilen uyaranlar (stimulus) ile evriştirilir (convolution) (K. J. Friston ve diğerleri, 1995). Oysa bağımsız değişken olarak modele eklenen regresörlerin bu fonksiyon ile evrişimi yoktur. Ancak, regresörler sabit kalırken, aynı zamanda diğer bağımlı değişkenlerin de değişmesine sebep olabilir. Örneğin, bir fMRI sinyalinde gözlemlenen varyansın bir kısmını açıklayabildiği için katılımcıların hareket parametreleri regresör olarak girilebilir. Çalışmada kullanılan fMRG modelinde, GLM kullanılarak her bir katılımcı için istatistiksel bir analitik tasarım oluşturulmuştur. Burada, önerilen matematiksel model ile her bir katılımcı için tahminlenen TH değerleri [-1,1] arasında normalize edilerek GLM modeline regresör olarak eklenmiştir. Böylelikle, her katılımcı için ayrı ayrı olacak şekilde, fMRG ödevine ek olarak öğrenme modeli parametreleri modelde yer almıştır. fMRG modelinde kullanılan tasarım matrisi Fig. 4’te gösterilen oyun akışına uygun olarak GLM aşağıdaki gibi gösterilebilir:

y = β1X1 + β2X2 + β3X3 + β4X4 + β5X5 + TH

Burada Xi,i = 1, . .6 olmak üzere sırasıyla karar verme ve tahmin, seçim, beklenti, yanıt, jitter ve fiksasyon değişkenlerini temsil eder. TH ise modele regresör olarak eklenen katılımcı özelindeki tahminleme hatasıdır.

1. seviye, başka bir deyişle her bir katılımcıya özel bireysel analizler için, kontrast vektörü aşağıdaki modele göre oluşturulmuştur:

γn = ci ∗ β̂j, i = 1,j = [1,3], n = [1,∗]

Burada, ciler kontrast katsayılarını, β̂jler ödevin koşullarını, ve n de katılımcı sayısını

göstermektedir. Örneğin, 1.seviyede, ödevin koşullarını ve β değerleri aşağıdaki gibi

modellenir.

γ1 = cKarar ∗ β̂Karar + cSeçim ∗ β̂Seçim + cBeklenti ∗ β̂Beklenti + cYanıt ∗ β̂Yanıt + cJitter∗ β̂Jitter + cFix ∗ β̂Fix + cTH ∗ β̂TH

Modelde tahminleme hatasının görüleceği ekranlar katılımcının diğer oyuncunun yanıtını beklediği beklenti ekranı ve diğer oyuncunun cevabını gördüğü yanıt ekranları arasındaki farktır (hata = |beklenti-gerçek|). Buna uygun olarak, TH ile birlikte hesaplanan kontrast vektörü Beklenti-Yanıt değişkenlerinin hesaplandığı vektör olarak belirlenmiştir. Hem birinci hem de ikinci seviye analiz için, en anlamlı sonuçları sergileyen kontrastlar, Beklenti -Yanıt + TH ile çift yönlü olarak f-testi ile (p<0.005) ile oluşturulmuştur. Yanıtların beklenen ROI’lerde olup olmadığının belirlenmesi ise WFU\_Pick atlas kullanılarak oluşturulan ROI mask ile kontrol edilecektir. 2. Seviye analizler bu belirlenen kontrast vektörü kullanılarak grup bazında gerçekleştirilecektir.

**10.3.5.2. İstatiksel Analizler**

Araştırmanın değişkenleri:

1-Bağımlı değişkenler:fMRG çekimi sırasında alınan sinyaller, matematiksel modelleme parametreleri

2-Bağımsız değişkenler:yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık varlığı, hastalık süresi, ölçek puanları

SPM ve CONN benzer şekilde genel lineer model kullanmaktadır. Bu araştırma için full-factorial model kullanılacaktır. Matematiksel modelden elde edilen TH; regresör olarak kullanılacak, TH ilişkili BOLD sinyali gruplar arasında karşılaştırılacaktır. Klorpromazin eşdeğer dozları ve hastalık süresi modele kovaryant olarak eklenecektir. Yaş, cinsiyet ve eğitim, eğer eşleştirilemez ise kofaktör olarak alınacaktır. Davranışsal veriler, gruplar arası t-test veya ANOVA ile analiz edilecektir. Klinik ölçek puanları ise gruplar arası normal dağılım var ise bağımsız örneklem t-testi; dağılım normal değil ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilecektir. Dağılımın normalliği Shapiro-Wilks testi ile kontrol edilecektir.

**11.BÜTÇE**

Araştırmanın bütçesi BAP tarafından açılan "Tıpta uzmanlık proje desteği" yolu ile karşılanması planlanmaktadır.

Bütçe ayrıntısı:

1-Uygulanacak formlar için kırtasiye alımı yapılacaktır.

2-Bilgisayar üzerinden oynanan güven oyunu task presentation programı alımı yapılacaktır.

3-fMRI çekiminde yapılacak "güven oyunu" görevinin programlanması için yazılım hizmeti alınacaktır.

4-Her katılımcı için MRI çekimi yapılacaktır.

**12.PROJENİN BAŞLANGIÇ TARİHİ VE AŞAMALARI**

* Aralık 2023: Araştırma yönteminin kesinleştirilmesi, protokol yazımının tamamlanması
* Ocak 2024: Etik kuruldan onay alınması
* Şubat-Temmuz 2023: Hasta ve kontrol gruplarının alınması, görüşmelerin yapılması, ölçek ve formların uygulanması, MRI çekimlerinin tamamlanması
* Ağustos-Eylül 2024: Görüntülerin işlenmesi ve verilerin analizi
* Ekim 2024: Sonuç raporunun yazılması ve projenin sunulması

**13.KAYNAKLAR**

1-Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015 Nov 12;1:15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67. PMID: 27189524.

2-Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. Neuroimaging Clin N Am. 2020 Feb;30(1):73-83. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.007. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31759574; PMCID: PMC7724147.

3-Brekke JS, Levin S, Wolkon GH, Sobel E, Slade E. Psychosocial functioning and subjective experience in schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19(3):599-608. doi: 10.1093/schbul/19.3.599. PMID: 8235461.

4-Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Nord J Psychiatry. 2009;63(3):196-201. doi: 10.1080/08039480902767286. PMID: 19235629.

5-Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. Can J Psychiatry. 1991 May;36(4):239-45. doi: 10.1177/070674379103600401. PMID: 1868416.

6- Silberstein J, Harvey PD. Cognition, social cognition, and Self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes. CNS Spectr. 2019 Feb;24(1):88-93. doi: 10.1017/S1092852918001414. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30683165; PMCID: PMC6414257.

7-Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018 Feb 28;16(1):7-17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7. PMID: 29397662; PMCID: PMC5810454.

8-Kuo SS, Pogue-Geile MF. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Mar;98:85-94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.030. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30615934; PMCID: PMC6401304.

9- van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Mol Psychiatry. 2016 Apr;21(4):547-53. doi: 10.1038/mp.2015.63. Epub 2015 Jun 2. Erratum in: Mol Psychiatry. 2016 Apr;21(4):585. Pol, H E H [Corrected to Hulshoff Pol, H E]. PMID: 26033243; PMCID: PMC4668237.

10- Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. Neuroimaging Clin N Am. 2020 Feb;30(1):73-83. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.007. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31759574; PMCID: PMC7724147.

11- Frangou S, Kahn RS. Gray Matter Involvement in Schizophrenia: Evidence from Magnetic Resonance Imaging Studies. Neuroimaging Schizophrenia. 2020:27–53.

12-Gao X, Zhang W, Yao L, Xiao Y, Liu L, Liu J, Li S, Tao B, Shah C, Gong Q, Sweeney JA, Lui S. Association between structural and functional brain alterations in drug-free patients with schizophrenia: a multimodal meta-analysis. J Psychiatry Neurosci. 2018 Mar;43(2):131-142. doi: 10.1503/jpn.160219. PMID: 29481320; PMCID: PMC5837885.

13-Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Nov;36(10):2325-33. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.012. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22910680.

14-Radua J, Vieta E, Shinohara R, Kochunov P, Quidé Y, Green MJ, Weickert CS, Weickert T, Bruggemann J, Kircher T, Nenadić I, Cairns MJ, Seal M, Schall U, Henskens F, Fullerton JM, Mowry B, Pantelis C, Lenroot R, Cropley V, Loughland C, Scott R, Wolf D, Satterthwaite TD, Tan Y, Sim K, Piras F, Spalletta G, Banaj N, Pomarol-Clotet E, Solanes A, Albajes-Eizagirre A, Canales-Rodríguez EJ, Sarro S, Di Giorgio A, Bertolino A, Stäblein M, Oertel V, Knöchel C, Borgwardt S, du Plessis S, Yun JY, Kwon JS, Dannlowski U, Hahn T, Grotegerd D, Alloza C, Arango C, Janssen J, Díaz-Caneja C, Jiang W, Calhoun V, Ehrlich S, Yang K, Cascella NG, Takayanagi Y, Sawa A, Tomyshev A, Lebedeva I, Kaleda V, Kirschner M, Hoschl C, Tomecek D, Skoch A, van Amelsvoort T, Bakker G, James A, Preda A, Weideman A, Stein DJ, Howells F, Uhlmann A, Temmingh H, López-Jaramillo C, Díaz-Zuluaga A, Fortea L, Martinez-Heras E, Solana E, Llufriu S, Jahanshad N, Thompson P, Turner J, van Erp T; ENIGMA Consortium collaborators. Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. Neuroimage. 2020 Sep;218:116956. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116956. Epub 2020 May 26. PMID: 32470572; PMCID: PMC7524039.

15-Picó-Pérez M, Vieira R, Fernández-Rodríguez M, De Barros MAP, Radua J, Morgado P. Multimodal meta-analysis of structural gray matter, neurocognitive and social cognitive fMRI findings in schizophrenia patients. Psychol Med. 2022 Mar;52(4):614-624. doi: 10.1017/S0033291721005523. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129109.

16- Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, Andreassen OA, Arango C, Banaj N, Bouix S, Bousman CA, Brouwer RM, Bruggemann J, Bustillo J, Cahn W, Calhoun V, Cannon D, Carr V, Catts S, Chen J, Chen JX, Chen X, Chiapponi C, Cho KK, Ciullo V, Corvin AS, Crespo-Facorro B, Cropley V, De Rossi P, Diaz-Caneja CM, Dickie EW, Ehrlich S, Fan FM, Faskowitz J, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Ford JM, Fouche JP, Fukunaga M, Gill M, Glahn DC, Gollub R, Goudzwaard ED, Guo H, Gur RE, Gur RC, Gurholt TP, Hashimoto R, Hatton SN, Henskens FA, Hibar DP, Hickie IB, Hong LE, Horacek J, Howells FM, Hulshoff Pol HE, Hyde CL, Isaev D, Jablensky A, Jansen PR, Janssen J, Jönsson EG, Jung LA, Kahn RS, Kikinis Z, Liu K, Klauser P, Knöchel C, Kubicki M, Lagopoulos J, Langen C, Lawrie S, Lenroot RK, Lim KO, Lopez-Jaramillo C, Lyall A, Magnotta V, Mandl RCW, Mathalon DH, McCarley RW, McCarthy-Jones S, McDonald C, McEwen S, McIntosh A, Melicher T, Mesholam-Gately RI, Michie PT, Mowry B, Mueller BA, Newell DT, O'Donnell P, Oertel-Knöchel V, Oestreich L, Paciga SA, Pantelis C, Pasternak O, Pearlson G, Pellicano GR, Pereira A, Pineda Zapata J, Piras F, Potkin SG, Preda A, Rasser PE, Roalf DR, Roiz R, Roos A, Rotenberg D, Satterthwaite TD, Savadjiev P, Schall U, Scott RJ, Seal ML, Seidman LJ, Shannon Weickert C, Whelan CD, Shenton ME, Kwon JS, Spalletta G, Spaniel F, Sprooten E, Stäblein M, Stein DJ, Sundram S, Tan Y, Tan S, Tang S, Temmingh HS, Westlye LT, Tønnesen S, Tordesillas-Gutierrez D, Doan NT, Vaidya J, van Haren NEM, Vargas CD, Vecchio D, Velakoulis D, Voineskos A, Voyvodic JQ, Wang Z, Wan P, Wei D, Weickert TW, Whalley H, White T, Whitford TJ, Wojcik JD, Xiang H, Xie Z, Yamamori H, Yang F, Yao N, Zhang G, Zhao J, van Erp TGM, Turner J, Thompson PM, Donohoe G. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. Mol Psychiatry. 2018 May;23(5):1261-1269. doi: 10.1038/mp.2017.170. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29038599; PMCID: PMC5984078.

17- Kitiş O, Eker MC, Zengin B, Akyılmaz DA, Yalvaç D, Ozdemir HI, Işman Haznedaroğlu D, Bilgi MM, Gönül AS. The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study. Turk Psikiyatri Derg. 2011 Winter;22(4):213-21. PMID: 22143946.

18- van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jørgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Cropley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quidé Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthusen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rössler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jönsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadov T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L; Karolinska Schizophrenia Project; Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Stäblein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. Biol Psychiatry. 2018 Nov 1;84(9):644-654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023. Epub 2018 May 14. PMID: 29960671; PMCID: PMC6177304.

19- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Acta Psychiatr Scand. 2004 Oct;110(4):243-56. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x. PMID: 15352925.

20-Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2005 May;25(1):60-9. doi: 10.1002/hbm.20138. PMID: 15846819; PMCID: PMC6871703.

Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):358-65. doi: 10.1093/schbul/sbr151. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22080493; PMCID: PMC3576173.

21- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. Nat Rev Neurosci. 2001 Oct;2(10):685-94. doi: 10.1038/35094500. PMID: 11584306.

22-Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. Neuroimage. 2006 May 15;31(1):440-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.002. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16466680.

23-Wicker B, Ruby P, Royet JP, Fonlupt P. A relation between rest and the self in the brain? Brain Res Brain Res Rev. 2003 Oct;43(2):224-30. doi: 10.1016/j.brainresrev.2003.08.003. PMID: 14572916.

24-Karin Ensink Ph.D. & Linda C. Mayes M.D. (2010) The Development of Mentalisation in Children From a Theory of Mind Perspective, Psychoanalytic Inquiry, 30:4, 301-337, DOI: [10.1080/07351690903206504](https://doi.org/10.1080/07351690903206504)

25-Steinberg L, Morris AS. Adolescent development. Annu Rev Psychol. 2001;52:83-110. doi: 10.1146/annurev.psych.52.1.83. PMID: 11148300.

26-Sutter, M., & Kocher, M. G. (2007). Trust and trustworthiness across different age groups. *Games and Economic Behavior, 59*(2), 364–382. [https://doi.org/10.1016/j.geb.2006.07.006](https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.geb.2006.07.006)

27-Silberstein J, Harvey PD. Cognition, social cognition, and Self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes. CNS Spectr. 2019 Feb;24(1):88-93. doi: 10.1017/S1092852918001414. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30683165; PMCID: PMC6414257.

28-Wiener D, Rybakowski J. Zaburzenia poznania społecznego w schizofrenii [Disturbances of social cognition in schizophrenia]. Psychiatr Pol. 2006 Mar-Apr;40(2):205-18. Polish. PMID: 17037097.

29-Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018 Feb 28;16(1):7-17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7. PMID: 29397662; PMCID: PMC5810454.

30-Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. Schizophr Bull. 2008 Jul;34(4):670-2. doi: 10.1093/schbul/sbn045. Epub 2008 May 20. PMID: 18495642; PMCID: PMC2632454.

31-Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science. 1994 May 20;264(5162):1102-5. doi: 10.1126/science.8178168. Erratum in: Science 1994 Aug 26;265(5176):1159. PMID: 8178168.

32-Barraclough, N. E., Xiao, D., Baker, C. I., Oram, M. W., & Perrett, D. I. (2005). Integration of Visual and Auditory Information by Superior Temporal Sulcus Neurons Responsive to the Sight of Actions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 17*(3), 377–391. [https://doi.org/10.1162/0898929053279586](https://psycnet.apa.org/doi/10.1162/0898929053279586)

33-Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2014 May;42:9-34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.009. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24486722.

34-Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. Hum Brain Mapp. 2009 Mar;30(3):829-58. doi: 10.1002/hbm.20547. PMID: 18381770; PMCID: PMC6870808.

35-Carter RM, Bowling DL, Reeck C, Huettel SA. A distinct role of the temporal-parietal junction in predicting socially guided decisions. Science. 2012 Jul 6;337(6090):109-11. doi: 10.1126/science.1219681. PMID: 22767930; PMCID: PMC3563331.

36-Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex. 2009 Dec;19(12):2767-96. doi: 10.1093/cercor/bhp055. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19329570; PMCID: PMC2774390.

37-Bzdok D, Langner R, Schilbach L, Jakobs O, Roski C, Caspers S, Laird AR, Fox PT, Zilles K, Eickhoff SB. Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. Neuroimage. 2013 Nov 1;81:381-392. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.046. Epub 2013 May 17. PMID: 23689016; PMCID: PMC4791053.

38-Carter RM, Huettel SA. A nexus model of the temporal-parietal junction. Trends Cogn Sci. 2013 Jul;17(7):328-36. doi: 10.1016/j.tics.2013.05.007. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23790322; PMCID: PMC3750983.

39-Thompson JC, Clarke M, Stewart T, Puce A. Configural processing of biological motion in human superior temporal sulcus. J Neurosci. 2005 Sep 28;25(39):9059-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2129-05.2005. PMID: 16192397; PMCID: PMC6725581.

40-Itier RJ, Batty M. Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2009 Jun;33(6):843-63. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.004. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19428496; PMCID: PMC3925117.

41-Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. Hum Brain Mapp. 2009 Mar;30(3):829-58. doi: 10.1002/hbm.20547. PMID: 18381770; PMCID: PMC6870808.

42-Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain. 2006 Mar;129(Pt 3):564-83. doi: 10.1093/brain/awl004. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16399806.

43-Jáni M, Kašpárek T. Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: A meta-analysis of neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry. 2018;19(sup3):S86-S96. doi: 10.1080/15622975.2017.1324176. Epub 2017 May 30. PMID: 28449613.

44-Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. Nat Rev Neurosci. 2015 Oct;16(10):620-31. doi: 10.1038/nrn4005. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26373471.

45-Silberstein J, Harvey PD. Cognition, social cognition, and Self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes. CNS Spectr. 2019 Feb;24(1):88-93. doi: 10.1017/S1092852918001414. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30683165; PMCID: PMC6414257.

46- Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018 Feb 28;16(1):7-17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7. PMID: 29397662; PMCID: PMC5810454.

47- Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, Reinharz D, Stip E. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. Schizophr Res. 2005 Sep 15;77(2-3):343-53. doi: 10.1016/j.schres.2005.03.001. PMID: 16085207.

48- Jáni M, Kašpárek T. Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: A meta-analysis of neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry. 2018;19(sup3):S86-S96. doi: 10.1080/15622975.2017.1324176. Epub 2017 May 30. PMID: 28449613.

49-Mitchell JP. Inferences about mental states. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 May 12;364(1521):1309-16. doi: 10.1098

50-Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. Hum Brain Mapp. 2009 Mar;30(3):829-58. doi: 10.1002/hbm.20547. PMID: 18381770; PMCID: PMC6870808./rstb.2008.0318. PMID: 19528012; PMCID: PMC2666715.

51-Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2014 May;42:9-34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.009. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24486722.

52-White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. Schizophr Res. 2010 Nov;123(2-3):105-15. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.020. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20724114.

53- Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. Schizophr Res. 2010 Nov;123(2-3):93-104. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.027. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20832997; PMCID: PMC2957503.

54-Silani G, Lamm C, Ruff CC, Singer T. Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. J Neurosci. 2013 Sep 25;33(39):15466-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013. PMID: 24068815; PMCID: PMC6618458

55-Wolpert DM, Miall RC. Forward Models for Physiological Motor Control. Neural Netw. 1996 Nov;9(8):1265-1279. doi: . PMID: 12662535.

56-Friston K, Kiebel S. Predictive coding under the free-energy principle. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 May 12;364(1521):1211-21. doi: 10.1098/rstb.2008.0300. PMID: 19528002; PMCID: PMC2666703.

57-Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. Annu Rev Neurosci. 2000;23:473-500. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.473. PMID: 10845072.

58-Corlett PR, Frith CD, Fletcher PC. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. Psychopharmacology (Berl). 2009 Nov;206(4):515-30. doi: 10.1007/s00213-009-1561-0. Epub 2009 May 28. PMID: 19475401; PMCID: PMC2755113.

59-Schultz W. Dopamine reward prediction error coding. Dialogues Clin Neurosci. 2016 Mar;18(1):23-32. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz. PMID: 27069377; PMCID: PMC4826767.

60-Park B, Fareri D, Delgado M, Young L. The role of right temporoparietal junction in processing social prediction error across relationship contexts. Soc Cogn Affect Neurosci. 2021 Aug 5;16(8):772-781. doi: 10.1093/scan/nsaa072. PMID: 32483611; PMCID: PMC8343573.

61-Garrison J, Erdeniz B, Done J. Prediction error in reinforcement learning: a meta-analysis of neuroimaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2013 Aug;37(7):1297-310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.023. Epub 2013 Apr 6. Erratum in: Neurosci Biobehav Rev. 2014 Nov;47:754. PMID: 23567522.

62-Yaple ZA, Tolomeo S, Yu R. Abnormal prediction error processing in schizophrenia and depression. Hum Brain Mapp. 2021 Aug 1;42(11):3547-3560. doi: 10.1002/hbm.25453. Epub 2021 May 6. PMID: 33955106; PMCID: PMC8249895.

63-Chung & Barch, 2016; Cohen, Barch, Carter, & Servan-Schreiber, 1999; Dowd et al., 2016; Dowd & Barch, 2012

64-Millard SJ, Bearden CE, Karlsgodt KH, Sharpe MJ. The prediction-error hypothesis of schizophrenia: new data point to circuit-specific changes in dopamine activity. Neuropsychopharmacology. 2022 Feb;47(3):628-640. doi: 10.1038/s41386-021-01188-y. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34588607; PMCID: PMC8782867.

65-Griffiths O, Langdon R, Le Pelley ME, Coltheart M. Delusions and prediction error: re-examining the behavioural evidence for disrupted error signalling in delusion formation. Cogn Neuropsychiatry. 2014;19(5):439-67. doi: 10.1080/13546805.2014.897601. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24702287.

66-Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MR, Shanks DR, Robbins TW, Bullmore ET, Dickinson A, Fletcher PC. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. Brain. 2007 Sep;130(Pt 9):2387-400. doi: 10.1093/brain/awm173. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690132; PMCID: PMC3838942.

67-Robson SE, Repetto L, Gountouna VE, Nicodemus KK. A review of neuroeconomic gameplay in psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2020 Jan;25(1):67-81. doi: 10.1038/s41380-019-0405-5. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31040383; PMCID: PMC6906183.

68-King-Casas B, Chiu PH. Understanding interpersonal function in psychiatric illness through multiplayer economic games. Biol Psychiatry. 2012 Jul 15;72(2):119-125. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.033. Epub 2012 May 12. PMID: 22579510; PMCID: PMC4174538.)

69-Brüne M, Wischniewski J. Complex Social Cognition and the Appreciation of Social Norms in Psychiatric Disorders: Insights from Evoloutionary Game Theory. In: Ebstein R, Shamay-Tsoory S, Chew SH (eds). *From DNA to Social Cognition.* Wiley-Blackwell, Hoboken, 2011, pp 215–31.

70-Billeke P, Boardman S, Doraiswamy PM. Social cognition in major depressive disorder: a new paradigm?. Translational Neuroscience. 2013;4:437–47.

71-Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2016;69:313–32.

72-Fett AK, Gromann PM, Giampietro V, Shergill SS, Krabbendam L. Default distrust? An fMRI investigation of the neural development of trust and cooperation. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr;9(4):395-402. doi: 10.1093/scan/nss144. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23202661; PMCID: PMC3989120.

73-Tzieropoulos H. The Trust Game in neuroscience: a short review. Soc Neurosci. 2013;8(5):407-16. doi: 10.1080/17470919.2013.832375. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23998424.

74-Robson SE, Repetto L, Gountouna VE, Nicodemus KK. A review of neuroeconomic gameplay in psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2020 Jan;25(1):67-81. doi: 10.1038/s41380-019-0405-5. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31040383; PMCID: PMC6906183.

75-Tzieropoulos H. The Trust Game in neuroscience: a short review. Soc Neurosci. 2013;8(5):407-16. doi: 10.1080/17470919.2013.832375. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23998424.

76-Fett AKJ, Shergill SS, Joyce DW, Reidl A, Strobel M, Gromann PM, et al. To trust or not to trust: the dynamics of social interaction in psychosis. Brain. 2012;135:976–84.

77-Fett AKJ, Shergill SS, Korver-Nieberg N, Yakub F, Gromann PM, Krabbendam L. Learning to trust: trust and attachment in early psychosis. Psychol Med. 2016;46:1437–47.

78-Gromann PM, Heslenfeld DJ, Fett AK, Joyce DW, Shergill SS, Krabbendam L. Trust versus paranoia: abnormal response to social reward in psychotic illness. Brain. 2013;136:1968–75.)

79-Currie J, Waiter GD, Johnston B, Feltovich N, Douglas Steele J. Blunted neuroeconomic loss aversion in schizophrenia. Brain Res. 2022 Aug 15;1789:147957. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147957. Epub 2022 May 28. PMID: 35636494.

80-Chung D, Kim YT, Jeong J. Cognitive motivations of free riding and cooperation and impaired strategic decision making in schizophrenia during a public goods game. Schizophr Bull. 2013 Jan;39(1):112-9. doi: 10.1093/schbul/sbr068. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705433; PMCID: PMC3523913.

81-Cuthbert BN. Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Mar;17(1):89-97. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.1/bcuthbert. PMID: 25987867; PMCID: PMC4421905.

82- Simmons JM, Quinn KJ. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: implications for genetics research. Mamm Genome. 2014 Feb;25(1-2):23-31. doi: 10.1007/s00335-013-9476-9. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24085332.

83- Akram F, Giordano J. Research Domain Criteria as Psychiatric Nosology. Camb Q Healthc Ethics. 2017 Oct;26(4):592-601. doi: 10.1017/S096318011700010X. PMID: 28937340.

84-Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. (2017). "The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia". Biol Psychiatry. 81(1):9-20.

85-Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, Hackett E, Girgis R, Ojeil N, Moore H, D'Souza D, Malison RT, Huang Y, Lim K, Nabulsi N, Carson RE, Lieberman JA, Abi-Dargham A. (2015). "Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study". JAMA Psychiatry. 72(4):316-24.

86-Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, Reid I, Hall J, Steele JD. (2011). "Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia". Brain. 134(Pt 6):1751-64.

87-Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MR, Shanks DR, Robbins TW, Bullmore ET, Dickinson A, Fletcher PC. (2007). "Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions". Brain. 130(Pt 9):2387-400.

88-Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ. (2013). "The computational anatomy of psychosis". Front Psychiatry. 4:47.

89-Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Ushirohira JM, Baes CVW, Apolinario TD, Donadon MF, Bolsoni LM, Guimarães T, Fracon VS, Silva-Rodrigues APC, Pizeta FA, Souza RM, Sanches RF, Dos Santos RG, Martin-Santos R, Crippa JAS. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Dec;73(12):754-760. doi: 10.1111/pcn.12931. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31490607.

90-Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, Özdel O, Ateşçi F, Aydemir Ö. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması [Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language]. Turk Psikiyatri Derg. 2019 Spring;30(1):51-56. Turkish. PMID: 31170307.

91-Oldfield, R. C. (1971). *Edinburgh Handedness Inventory* [Database record]. APA PsycTests.

92-Nalçaci E, Kalaycioğlu C, Güneş E, Ciçek M. El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of a handedness questionnaire]. Turk Psikiyatri Derg. 2002 Summer;13(2):99-106. Turkish. PMID: 12794662.

93-Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.

94-Kostakoğlu, A. E., Batur, S., Tiryaki, A. ve Göğüş, A. (1999). Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, *14*(44), 23-32.

95-Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br J Psychiatry Suppl. 1989 Nov;(7):49-58. PMID: 2695141.

96-*Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 1991; 4(2): 14-15*

97-Andreasen, N.C. (1984) Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.

98-Erkoç, Ş., Arkonaç, O., Ataklı, C., & Özmen, E. (1991). Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Dergisi*, *4*(2), 20-24.

99-Weigel L, Wehr S, Galderisi S, Mucci A, Davis J, Giordano GM, Leucht S. The Brief negative Symptom Scale (BNSS): a systematic review of measurement properties. Schizophrenia (Heidelb). 2023 Jul 27;9(1):45. doi: 10.1038/s41537-023-00380-x. PMID: 37500628; PMCID: PMC10374652.

100-Polat Nazlı I, Ergül C, Aydemir Ö, Chandhoke S, Üçok A, Gönül AS. Validation of Turkish version of brief negative symptom scale. Int J Psychiatry Clin Pract. 2016 Nov;20(4):265-71. doi: 10.1080/13651501.2016.1207086. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27409157.

101-Addington D, Addington J, Maticka-tyndale E. Assessing Depression in Schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*. 1993;163(S22):39-44. doi:10.1192/S0007125000292581

102-Oskay SE, Aksaray G, Kaptanoglu C, Bal C.Validity and reliability of the Turkish version of Calgary Depression Scale in schizophrenic patients 2000

103-Llorca PM, Lançon C, Lancrenon S, Bayle FJ, Caci H, Rouillon F, Gorwood P. The "Functional Remission of General Schizophrenia" (FROGS) scale: development and validation of a new questionnaire. Schizophr Res. 2009 Sep;113(2-3):218-25. doi: 10.1016/j.schres.2009.04.029. Epub 2009 May 23. PMID: 19464855.

104-Emiroğlu, B. (2009). *Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması* (Yüksek lisans tezi). Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

105-Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: J Am Geriatr Soc. 2019 Sep;67(9):1991. PMID: 15817019.

106-Ozdilek, B. & Kenangil, G. (2014). Validation of the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with parkinson’s disease. *The Clinical Neuropsychologist, 28*(2), 333-343, doi: 10.1080/13854046.2014.881554

107-Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. Am J Psychiatry. 2006 Mar;163(3):426-32. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.426. PMID: 16513863.

108-Ozak N. Reliability and validity study of schizophrenia cognition rating scale (SCORS) which assess cognitive impairment in schizophrenia patients

109-Healey KM, Combs DR, Gibson CM, Keefe RS, Roberts DL, Penn DL. Observable Social Cognition--A Rating Scale: an interview-based assessment for schizophrenia. Cogn Neuropsychiatry. 2015;20(3):198-221. doi: 10.1080/13546805.2014.999915. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25675960; PMCID: PMC4372484.

110-Özaslan Z, Yildiz M. The Turkish Validity and Reliability Study of the Observable Social Cognition -A Rating Scale for Patients with Schizophrenia. Turk Psikiyatri Derg. 2021 Fall;32(3):192-200. English, Turkish. doi: 10.5080/u25058. PMID: 34750794.

111-Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Schizophr Res. 2005 Jul 15;76(2-3):247-65. doi: 10.1016/j.schres.2005.02.013. Epub 2005 Apr 18. Erratum in: Schizophr Res. 2006 Jul;85(1-3):305. PMID: 15949657.

112-Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., & Foote, J. (2011). *Childhood Trauma Questionnaire* [Data set]. <https://doi.org/10.1037/t02080-000>

113-Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. Child Abuse Negl. 2003 Feb;27(2):169-90. doi: 10.1016/s0145-2134(02)00541-0. PMID: 12615092.

114-Şar, V., Öztürk, E., ve İkikardeş, E. (2012). Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenirliği.*Türkiye Klinikleri*, *32*(4), 1054-1063. doi: 10.5336/medsci.2011-26947