



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İNSAN CLAUSTRUM'UNUN FONKSİYONEL
BAĞLANTISALLIĞININ YAŞLI BİREYLERDE fMRG İLE
İNCELENMESİ**

SEVİLAY KARASU

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALPER ATASEVER

II. DANIŞMAN

Dr. HALİL AZİZ VELİOĞLU

İSTANBUL- 2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Anatomi
Tez Sahibi : Sevilay KARASU
Tez Başlığı : İnsan Claustromunun Fonksiyonel Bağlantısallığının Yaşlı Bireylerde fMRG ile İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi
Sınav Tarihi : 03.01.2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof.Dr.Alper ATASEVER

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr.Neslihan YÜZBAŞIOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr.Yasin ARİFOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07./01./2020 tarih ve ...2020.../...01.... - 08.... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir safhada etik dışı bir davranışta bulunmadığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakları kaynaklar listesinde sunduğumu, yine bu tez çalışması ile yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sevilay Karasu



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında ve yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği desteklerden dolayı Prof. Dr. Alper ATASEVER'e ve tez araştırması sürecimin başından sonuna kadar yanımda olan ve tezimin yapım aşamasında bana metot öğretmek bu tezin gerçekleşmesini mümkün kılan değerli ikinci tez danışmanım Dr. Halil Aziz VELİOĞLU'na;

Yüksek lisans eğitimim boyuncaengin bilgi birikimleri, fikir ve görüşleriyle bana katkıda bulunan Prof. Dr. B. Ufuk ŞAKUL'a ve Doç. Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU'na;

Tez sürecim boyunca bana yol gösteren ve bu tezi yapabilmem için bana fırsat tanıyan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na,

Çalışmamın her aşamasında destek ve yardımları için Behçet AYYILDIZ'a;

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen başta Öğr. Gör. Ahmet Taha DEMİRBAŞ olmak üzere bütün İstinye Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı ailesine;

Hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen, her anımda yanımda olan, annem Neriman KARASU, babam Hasan KARASU, ablam Sibel KARASU ve canım anneannem Sabriye Taluer'e

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ.....	v
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Claustrum	5
4.1.1. Claustrum'un morfolojisi.....	7
4.1.2 Claustrum'un anatomisi	8
4.1.3. Claustrum'un bölümleri.....	11
4.1.3.1. Dorsal ve ventral claustrum	11
4.1.4. Claustrum'un hücre tipi.....	12
4.1.5. Claustrum'un anatomik ve fonksiyonel bağlantıları.....	12
4.1.5.1. Claustrum'un anatomik ve fonksiyonel bağlantıları üzerine yapılmış çalışmalar	15
4.1.5.2. Claustrum'un lezyonu veya stimüle edilmesi ile ilgili çalışmalar.....	18
5. MATERYAL VE METOT.....	21
5.1. Etik Kurul	22
5.2. Çalışma Katılımcıları	22
5.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....	23
5.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi.....	23
6. BULGULAR.....	26
7. TARTIŞMA	34
8. SONUÇ.....	44
9. KAYNAKLAR	46
10.ETİK KURUL ONAYI.....	59
11.ÖZGEÇMİŞ.....	62

ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 4.1.1 F. Vicqd' Azyr'ın "Traitéd' Anatomie et de Physiologie" kitabından CLA görüntüleri.....	6
Şekil 4.1.2 Burdach'ın Von Baum und Lebendes Gehirns'deki insan beyni-sağ hemisferin koronal kesiti.....	6
Şekil 4.1.2.1 Claustrum'un lokasyonu ve komşulukları.....	9
Tablo 4.1.2.1. Claustrum'un hacimsel ölçümleri ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları.....	10
Şekil 4.1.2.2. Üç boyutlu insan claustrum'u.....	10
Şekil 4.1.3.1.1. Dorsal claustrum- kadavra çalışması.....	11
Şekil 4.1.3.1.2. Ventral claustrum- kadavra çalışması.....	12
Şekil 4.1.4.1.1. Claustrum'un bağlantılı olduğu alanlar	15
Şekil 4.1.4.2.1. Sağ paralimbic düşük dereceli glioma vakasında sağ CLA'nın tamamı, insula ve lentiform nucleus'un lateral kısmının çıkarıldıktan sonraki görüntüleri.....	19
Şekil 4.1.4.2.2. Sol claustrum'da sınırlı olarak oluşmuş iskemisi olan hastanın BT görüntüleri.....	20
Şekil 4.1.4.2.3. Claustrum ve capsula externa lezyonu bulunan hastanın cerebral MRI görüntüsü.....	20
Şekil 5.1. İstirahat durumu fMRG'da beyin bölgelerinin spontane aktivasyonları arasındaki korelasyon.....	22
Resim 5.4.1. Bir katılımcının istirahat durumu beyin aktivitesinin ICA bileşeninin mekansal dağılımı (sol üst), zaman serisi (sol alt), frekans içeriği (sağ alt) gösterimi.	24
Resim 5.4.2. FSL programında Talairach atlası ile sağ ve sol claustrum bölgesine konulan maske.....	25

Resim 6.1. Sağ claustrum fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar- Sagittal- coronal- transvers kesit.....	28
Resim 6.2. Sağ claustrum fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar.....	28
Resim 6.3. Sağ claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar.....	29
Resim 6.4. Sağ claustrum'un sol claustrum ile gösterdiği bağlantısallık.....	29
Resim 6.5. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar- Sagittal- coronal- transvers kesit.....	30
Resim 6.6. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar.....	30
Resim 6.7. Sağ claustrum ile sol claustrum'un ortak bağlantısallık gösterdiği alanlar.	31
Resim 6.8. Sağ claustrum ile sol claustrum'un ortak bağlantısallık gösterdiği alan...	31
Tablo 6.1. Sağ claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgeleri...	32
Tablo 6.2. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgeleri...	33

1. ÖZET

İNSAN CLAUSTRUM'UNUN FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIĞININ YAŞLI BİREYLERDE fMRG İLE İNCELENMESİ

Clastrum gizemli bir telencephalic gri cevher yapısıdır. İnce ve düzensiz bir şekle sahip olan clastrum cerebral cortex'te bilateral olarak bulunur. Bu subcortical yapı putamen ve insular cortex yapıları arasında uzanır. Clastrum birçok cortical ve subcortical bölge ile geniş bir bağlantısallığa sahiptir. Clastrum'un anatomik bağlantıları ve hücresel yapısı hakkında birçok bilgi elde edilmesini sağlayan çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Buna rağmen, çalışmalar fonksiyonel bağlantıları ve işlevi konusunda bilinmeyen noktaların bulunduğunu göstermektedir. Şekli, boyutu ve lokalizasyonu sebebi ile insan clastrum'unun fonksiyonel olarak işlevinin incelenmesi zordur. Bu çalışmada hem clastrum'un fonksiyonel bağlantısallığını incelemek hem de yaşın bağlantısallık üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 24 sağlıklı (15 kadın- 9 erkek) yaşlı bireyin istirahat durumunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri (fMRG) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bir kişinin çalışma dışı bırakılması sonucu 23 bireyin yaş ortalaması $59\pm 7,83$ olarak hesaplanmıştır. Veriler FMRIB Software Library (FSL) programında analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre clastrum'un geniş bir bağlantısallığa sahip olduğu gözlenmiştir. Sağ ve sol clastrum arasında göz ardı edilemeyecek derecede bağlantısallık farkı ortaya çıkmıştır. Sağ clastrum'un her iki hemisferdeki bazı önemli cortical alanlarla bağlantısı bulunmuşken, sol clastrum'un yalnızca sol hemisferdeki bazı cortical alanlarla bağlantısının olduğu bulunmuştur. Ayrıca sağ clastrum'un sol clastrum ile az da olsa bağlantısı olduğu görülmüştür. Clastrum'un precentral gyrus, postcentral gyrus, frontal cortex, temporal cortex, cingulate cortex, insular cortex, angular gyrus, supramarginal gyrus, thalamus, putamen, globus pallidus ve amygdala alanları ile bağlantısallığı bulunmuştur. Literatürle yapılan karşılaştırmaya göre yaşla beraber clastrum'un fonksiyonel bağlantısallığında değişim olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının clastrum'un fonksiyonu hakkında literatürdeki bilgilere katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: clastrum, clastro-cortical, fonksiyonel bağlantısallık, istirahat durumu fMRG, yaşlı bireyler

2. ABSTRACT

RESTING STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF THE HUMAN CLAUSTRUM IN THE ELDERLY

The claustrum is a mysterious telencephalic gray matter structure. Claustrum is a thin and irregular gray matter region that is located in the depth of the cerebral hemisphere, lying between the inner surface of insula and the outer surface of putamen. Claustrum has extensive connections with many cortical and subcortical regions. Although anatomical connectivity of claustrum has been mostly identified, functional connectivity of human claustrum is still unclear. Structural and functional analysis of human claustrum is difficult to investigate due to its location, size and shape. The aim of this study is to analyze the functional connectivity of human claustrum and change of functional connectivity with respect to aging. Resting state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) images of 24 (15 women- 9 men) healthy and elderly people were retrospectively used in this study. One person was excluded from the study and average age of participants was calculated as $59\pm 7,83$. Data were analyzed by FMRIB Software Library (FSL). Extensive functional connectivity was observed between claustrum and various cortical regions. Connectivity of right and left claustrum were considerably different. Right claustrum has functional connectivity with cortical regions in both hemispheres. However, left claustrum has functional connectivity with only ipsilateral cortical regions. There is a small amount of inter-hemispheric claustral connections. Functional connectivity was found between the claustrum and precentral gyrus, postcentral gyrus, frontal cortex, temporal cortex, cingulate cortex, insular cortex, angular gyrus, supramarginal gyrus, thalamus, putamen, globus pallidus and amygdala. Additionally, we observed connectivity changes of claustrum with aging. We believe that results of this study will contribute to literature on the function of claustrum.

Keywords: claustrum, claustro-cortical, elderly people, functional connectivity, RS-fMRI

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Clastrum (CLA) cerebral cortex'te yer alan ve birçok kortikal bölge ile geniş uyarıcı bağlantıya sahip ince bir gri cevher tabakasıdır (1,2). Yıllardır birçok bilimsel çalışmanın konusu olmuş olan CLA'nın fonksiyonel bağlantıları ve işlevi konusunda bilinmeyen noktalar bulunmaktadır. Putamen ve insular cortex arasında yer alan bu ince subcortical yapının lokasyonu, şekli ve hacmi sebebi ile incelenmesi zordur (3). Clastrum'un anatomik, morfolojik, fizyolojik ve fonksiyonel özelliklerini incelemek üzere fare, sıçan, maymun ve kedi üzerinde çeşitli deneyler yapılmaktadır (4–7). Son yıllarda ise teknolojinin gelişmesiyle birlikte insan beyninde yapılan çalışmalar artmaktadır (8,9). Traktografili manyetik rezonans görüntüleme, diffüzyon tensor görüntüleme (DTG), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) insan beyni üzerinde yapılan çalışmalarda tercih edilen görüntüleme yöntemlerindedir (9–11).

Total beyin hemisferlerinin volümünün %0.2'sini oluşturan CLA'nın (12) insan beyninde bölgesel hacmine göre en yüksek bağlantısallığa sahip olan alan olduğu savunulmaktadır (10). Sağ ve sol hemisferde bulunan CLA birçok cortical ve subcortical alanla resiprokal olarak projeksiyon yapar (13). Clastrum'un insular cortex, temporal cortex, supramarginal gyrus, opercular cortex, frontal cortex, cingulate gyrus, occipital cortex, motor cortex, somatosensoriyel cortex, parahippocampal gyrus, precuneus, angular gyrus, anterior entorhinal cortex, caudate nucleus, putamen, globus pallidus, accumbens, thalamus, hippocampus, amygdala alanları ile bağlantıları bulunmaktadır. Sahip olduğu bu geniş clastro-cortical bağlantılar sebebi ile birçok cortical işlevde rol alması kaçınılmazdır. Crick ve Koch'un CLA'nın bilinç üzerindeki rolü hakkında yaptıkları yorum ile CLA'ya karşı olan merak artmıştır (3). Özellikle bilinç üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu savunulan CLA, kognitif işlemler, farklı duyuların entegrasyonu, dikkat ve hafıza ile ilgili işlevlerde önemli bir rolü vardır. Duyusal, duygusal ve kognitif bilgilerin entegrasyonu ile bilinç, uyanıklık sosyal davranışlar, dikkat gibi karmaşık fonksiyonlarda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Clastrum'un özellikle kognitif işlemlerde görev aldığı düşünülen cortical bölgelerle bağlantısallığı bulunmaktadır. Bu sebeple sahip olduğu karmaşık fonksiyonel süreç ile ilgili birbirini destekleyen birçok hipotez bulunmaktadır.

Claustrum'un cortical ve subcortical bağlantıları incelenerek fonksiyonu hakkında yorum yapmak mümkündür. Bağlantısallık çalışmalarına ek olarak CLA lezyonu bulunan hastaların semptomları ve cortical işleyişlerinin incelendiği (14) veya CLA'ya dışarıdan uyarı verilerek sonuçların gözlemlendiği çalışmalar bulunmaktadır (15). Bütün bu çalışmalar da CLA'nın kognitif işlemler üzerindeki etkisini destekler yöndedir. Bununla birlikte özellikle demansın eşlik ettiği bazı nörodejenereatif ve kognitif hastalıklarda CLA'nın da etkilenmesi söz konusudur (16,17).

Nörodejenereatif bir rahatsızlık olmaksızın yaş artışı ile beraber kortikal işlevlerde değişim olmaktadır. Özellikle kognitif işlemlerin etkilenmesi söz konusudur. Duyusal veya hafıza ile ilgili fonksiyonlarda azalma gözlenmektedir (18,19). Kognitif süreçlerde ve bilinç üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu savunulan CLA'nın bağlantı ağının yaş artışı ile değişebileceğini ve bu değişimin sağlıklı yaşlı bireylerde oluşan kognitif bozulma sürecinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

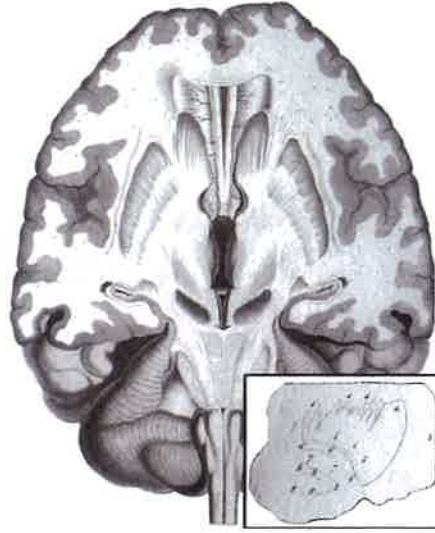
Biz de bu çalışmada istirahat durumu fMRG kullanarak yaşlı sağlıklı bireylerde CLA'nın fonksiyonel bağlantılarını incelemeyi ve bu şekilde CLA'nın fonksiyonu hakkında yorum yapabilme fırsatı elde edebilmeyi hedeflemekteyiz. Çalışmanın amacı; hala bilinmeyen noktalarının bulunduğu, kesin bir sonuca varılamayan CLA'nın fonksiyonel bağlantıları hakkında literatüre katkı sağlamak ve fMRG ile yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırma yaparak yaş artışının CLA'nın bağlantısallığı üzerindeki etkisini incelemektir.

4. GENEL BİLGİLER

Beyin gri cevher (substantia grisea) ve beyaz cevher (substantia alba) olarak adlandırılan iki bölümden oluşmaktadır. Beyin hemisferlerinin iç kısmı beyaz cevher yapısından oluşurken, beyin yüzeyindeki cortex kısmı ve derinindeki subcortikal çekirdekler gri cevher kısmından oluşmaktadır (20). Beyaz cevher içerisinde yer alan subcortikal gri cevher yapılardan biri claustrum'dur (21). Claustrum bilim dünyasının yıllardır üzerinde birçok çalışma yaptığı araştırma konularından biridir.

4.1. Claustrum

Fonksiyonu hakkında birçok bilinmeyen nokta bulunan CLA tüm memelilerde bulunan telensefalik ve subcortikal bir yapıdır (22,23). İlk olarak 1786'da Fransız anatomist Felix Vicqd'Azyr tarafından "nucleus taeniaformis" olarak tanımlanıp, resmedilmiştir (24) ve 1672'de anatomi, nöroloji ve psikiyatri tarihinde çok önemli bir role sahip olan İngiliz doktor Thomas Willis'in çizimlerinde CLA gösterilmesine rağmen ilk olarak 1822'de Alman doktor ve anatomist Karl Friedrich Burdach çalışmasında Felix Vicqd'Azyr'ın çizimlerini keşfedip bu anatomik yapıyı Almanca "vormauer" ve Latince olarak da "claustrum" adıyla tanıtmıştır ve claustrum adlandırmasını yapan ilk kişidir (25,26). Latince claustrum kelimesi claustr-um olarak; ('cloister', closed place) saklı, gizlenmiş anlamlarına gelmektedir (1,3). Ayrıca 1936 yılında anatomist Eber Landau tarafından temporal lobun beyaz cevher kısmının üst bölümünde horizontal çizgi olarak uzanan ve temporal cortex'in medial ve lateral sınırlarına yaklaşan fakat burayla devamlı olmayan ince gri cevher yapısını da "Claustrum Parvum" olarak adlandırılmıştır (27,28).



Şekil 4.1.1 F. Vicq d'Azyr'ın "Traité d'Anatomie et de Physiologie" kitabından claustrum görüntüleri (26).



Şekil 4.1.2 Burdach'ın Von Baum und Lebendes Gehirns'deki insan beyni-sağ hemisferin koronal kesitinde gösterilen claustrum görüntüsü (26,29)

Clastrum cerebral cortex'te bilateral olarak neocorteksin iç yüzeyinde insular bölgenin derininde ve putamen'in dış yüzünde uzanan, ince, düzensiz bir gri cevher tabakasıdır (3,22). Birçok çalışmada subcortical bir yapı olarak anılan CLA'nın cortical veya subcortical veya her iki yapının da özelliklerine sahip elementlerden oluşan bir yapı olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmaktadır (28,30). Clastrum'un insular cortex nöronlarının morfolojisine benzer fusiform hücreler ile çevrili olması ve diğer cortical alanlardaki gibi pyramidal hücrelere sahip olması sebebi ile CLA'yı cortex'in bir parçası olarak öneren çalışmalar mevcuttur (31,32). Bu çalışmalara karşı CLA'nın tamamıyla cortex'in karakteristik tabakalı organizasyona sahip olmadığı ve özellikle striatum ve thalamus bölgeleriyle olmak üzere bağlantılarının cortex'ten farklı olduğu görüşleri belirtilmiştir (21,30). Clastrum için tanımlanan nöron tiplerinden vesicular glutamate transporter'ı (Vglut2) ifade eden ve tipik olarak subcortical organlarda sınırlı olan golgi tip 1 nöronlar sebebi ile CLA'nın subcortical bir yapı olduğu savunulmaktadır (33). Ayrıca CLA'nın ne cortical ne de subcortical bir yapı olmayıp noncortical olarak tanımlayabileceğimiz nuclear bir yapıda olduğu söylenmiştir (30). Bunlara ek olarak CLA'nın lokasyonu ve embriyolojik gelişimine göre subcortical yapılardan biri olan basal nucleus'ların bir parçası olduğu iddaa edilmiştir (34,35).

Sonuç olarak, CLA cortex'te beyaz cevher içerisinde bulunan bir subcortical gri cevher tabakası veya noncortical bir yapı olarak kabul edilmiştir (21).

4.1.1. Clastrum'un morfolojisi

On dokuzuncu yüzyılın ortalarından itibaren araştırma konusu olan CLA hakkında ontogenetik araştırmalar, yıllar boyunca çok fazla tartışmaya konu olmuştur. Memelilerde CLA'nın ontogenetik süreci hakkında pallial grup, subpallial grup ve hibrid grup şeklinde üç farklı hipotez vardır (28). Pallial grup fikrine göre, CLA'nın yakınındaki dokularla morfolojik benzerliğine dayandırılarak insular cortex'ten türediği kabul edilir (Meynert'in V. tabakası). Bu teoriyi destekleyen araştırmacılara göre CLA insular cortex'in multiformis laminasından ayrılan "özel alt katman"dır (36,37). Fakat bir hemisferinde tamamen insular cortex'i bulunmayan insan vakalarında bile CLA'nın tamamen geliştiği ve capsula externa ile putamen'den

ayrıldığı gözlenmiştir (38). Ayrıca insan embriyosu üzerinde yapılan çalışmalarda CLA'nın insular cortex'ten önce oluşup, farklılaştığı sonuçları bulunmuştur (39).

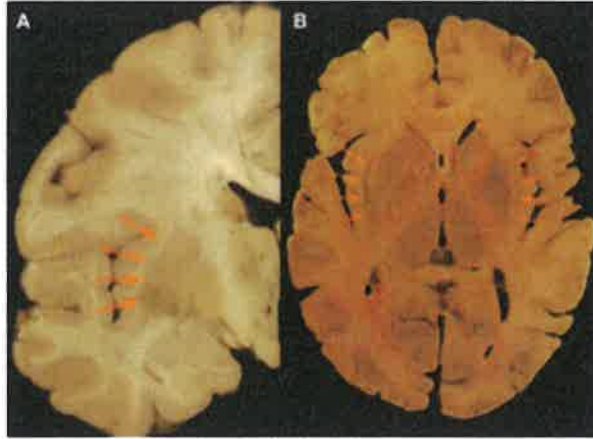
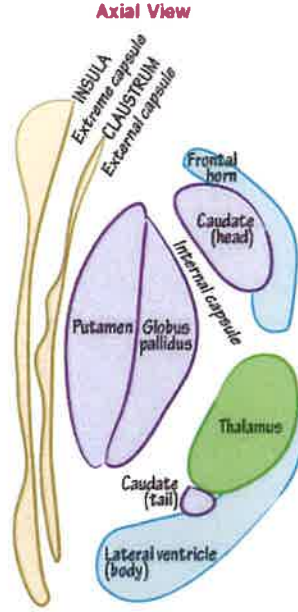
Subpallial grup fikrine göre ise, CLA'nın ganglionic eminence veya basal nucleus'lar ile birlikte ventriküler matriksin ventrolateral göçü ile olan paleostriatumdan gelişmektedir (28). Bu fikir CLA'nın cortex'in plexiform tabakasında sonlanan ve dış katmanlarda dikey olarak yerleşen fusiform hücrelere sahip olmaması gözlemlerine dayandırılmıştır (40). Buna karşılık, yapılan başka çalışmalarda CLA'nın fusiform hücrelere sahip olduğu belirtilmiştir (31,41) Üçüncü grup olarak sınıflandırılan hibrid grup teorisine göre CLA'nın kökeni ne cortical ne de subcortical'dir. Bununla birlikte bu teori pallial ve subpallial teroilerini birlikte içermektedir. Claustrum'un pallial matrix ve strial matrix'den (ganglionic eminence) oluştuğu söylenmektedir (28).

Sonuç olarak bu üç teoriye göre CLA, ya putamen'den ya da insular cortex'ten ya da her ikisinden de köken almaktadır (42).

4.1.2 Claustrum'un anatomisi

Clastrum insular cortex ile basal nucleus'lardan biri olan putamen arasında yer alır (27). Insular cortex'e yakın başlayan CLA'nın apeksi supero-lateral'e uzanmış olup, putamen'in ventral ve lateral kenarlarını takip ederek ilerler. Claustrum'un inferior kısmı orbital gyrus'a doğru uzanır fakat bu iki bölge birbirleriyle iç içe değildir (27). Claustrum insulanın üst kenarından putamen'nin alt sınırına (infero-lateral) doğru uzanır (27). Claustrum'un alt sınırı insular cortex ve putamen'in alt sınırıyla hemen hemen aynı seviyededir, superior sınırı insular cortex ve putamen'in üst sınırından daha derin bir seviyededir (43). Claustrum insular cortex'ten capsula extrema yapısıyla, putamenden ise capsula externa yapısıyla ayrılır (2,3,44). Claustrum'un medial kenarı düzdür fakat lateral kenarı düzensiz bir yapıdadır. Claustrum'un lateral kenarı, insular cortex'in şekline uyum sağlayabilmek amacıyla düzensiz bir şekle sahiptir. Bu sebeple CLA'nın medial-lateral kalınlığı lateralinde uzanan yapıya göre değişiklik gösterir (27). Claustrum'un insular cortex ve putamen ile arasında yaklaşık 1'er mm mesafe bulunmaktadır. Claustrum insular cortex'in

CLA'ya bakan kenarının konkav formuna ve putamen'in konveks formuna uygun şekil alır (43).



Şekil 4.1.2.1 Claustrum'un lokasyonu ve komşulukları (45)

Claustrum'un makroskopik ve topolojik özelliklerini anlayabilmek amacıyla insan ve hayvan deneklerde post mortem dönemde beynin aksial, koronal ve sagittal kesitleri alınarak inceleme yapılmıştır (11).

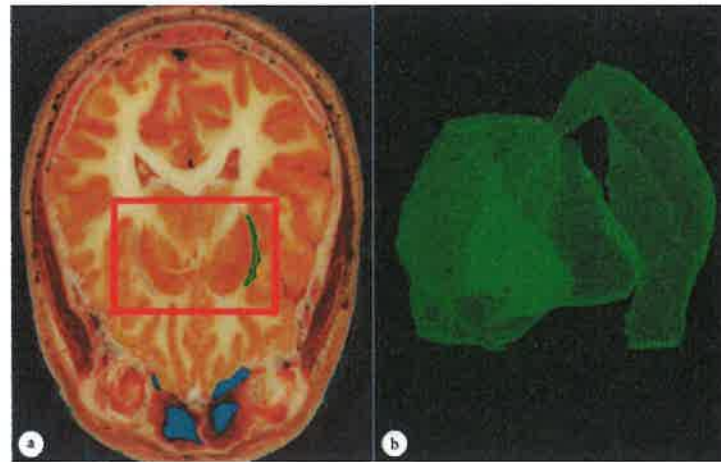
Kadavra üzerinde insan CLA'sının en uzun yerdeki superior-inferior uzunluğu: 22 mm, anterior-posterior uzunluğu: 38 mm bulunmuştur (43).

Kadavrada insan CLA'sının hacminin hesaplandığı çalışmalarda; Morys ve ark. CLA'nın total volümünü $1048 \pm 13.5 \text{ mm}^3$ olarak hesaplamış ve bunun total beyin

hemisferlerinin volümünün %0.2'sini oluşturduğunu belirtmişlerdir (12). Kowianski ve ark. CLA'nın hacminin total cerebral cortex hacminin %0.24'ü kadar olduğunu ve total CLA hacmini $580 \pm 58 \text{ mm}^3$ (46) olduğunu ifade etmişlerdir. Kapakin, sağ CLA'nın volümünü: 828.83 mm^3 ve sol CLA'nın hacmini: 705.81 mm^3 olarak hesaplamıştır (43). Milardi ve ark. MR traktografi ile yaptıkları çalışmada on sağlıklı (5E- 5K) bireyde yirmi CLA için ortalama volümü 808.8 mm^3 olarak bulmuşlardır. Erkek bireylerde sağ ve sol CLA'nın volümü ortalama 828.8 mm^3 , kadınlarınkı ise 788.8 mm^3 olarak hesaplamışlar ve cinsiyetler arası CLA volümleri arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (2). Torgerson ve ark. sağ CLA'nın volümünü: 694.94 mm^3 ve sol CLA'nın volümünü: 614.41 mm^3 olarak belirtmişlerdir (10).

Tablo 4.1.2.1. Clastrum'un hacimsel ölçümleri ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları

	Sağ Clastrum	Sol Clastrum	Dorsal Clastrum	Ventral Clastrum	Total Clastrum
Morys ve ark. (1996)					$1048 \pm 13.5 \text{ mm}^3$
Kowianski ve ark. (1999)			$416 \pm 69 \text{ mm}^3$	$164 \pm 25 \text{ mm}^3$	$580 \pm 58 \text{ mm}^3$
Kapakin (2011)	828.83 mm^3	705.81 mm^3			808.8 mm^3
Milardi ve ark. (2015)	813.6 mm^3	804.0 mm^3			
Torgerson ve ark. (2015)	694.94 mm^3	614.41 mm^3			654.67 mm^3



Şekil 4.1.2.2. Üç boyutlu insan claustrum'u (43). a) Visible Human Data'dan elde edilen CLA'nın fotoğraf kesiti. b) claustrum ve çevresindeki yapıların 3 boyutlu olarak yeniden modellenmesi.

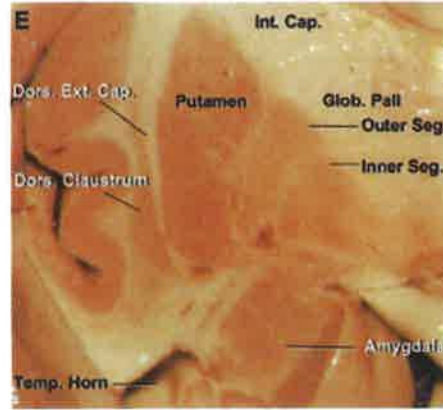
4.1.3. Claustrum'un bölümleri

Morys ve ark.'nın CLA'nın topografik özelliklerini incelemek amacıyla insan beyinde boyama tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada CLA dorsal, orbital, temporal ve paraamygdalar olarak dört bölüme ayrılmıştır (12).

Bu temeldeki çalışmalarda genellikle kullanılan yöntem traktografili difüzyon tensor görüntüleme ile beyaz fiber diseksiyonu uygulamasıdır. Çalışmalar sonucu CLA makroskobik olarak iki kısma bölünmüştür. Claustrum'un dorsal kompakt bir bölüm ve dağınık gri cevherden oluşan parçalı bir ventral bölüm olarak kısımları tanımlanmıştır (27). Dorsal CLA kompakt (27,47) veya insular CLA olarak adlandırılırken, ventral CLA parçalı prepiriform, endopiriform, amygdalar veya temporal CLA olarak adlandırılmıştır (48–50).

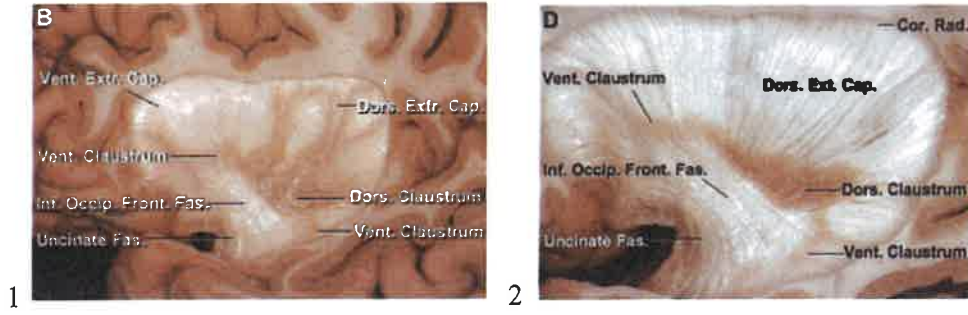
4.1.3.1. Dorsal ve ventral claustrum

Dorsal CLA, capsula externa ile ayrıldığı putamen ve capsula extrema ile ayrıldığı insular cortex arasına yer alan üçgen bir görüntüye sahip gri cevher tabakası olup, CLA'nın posterior-superior kısmıdır. (11).



Şekil 4.1.3.1.1. Dorsal claustrum- kadavra çalışması (11)

Ventral CLA uncinata ve inferior occipitofrontal fasciculus tarafından parçalı hale getirilen dağınık veya ada benzeri gri cevher kütlelerin grubu olup, CLA'nın anterior-inferior kısmıdır. (11).



Şekil 4.1.3.1.2. Ventral claustrum- kadavra çalışması 1) insular cortex çıkarılmış. 2) insular cortex ve capsula extrema'nın dorsal kısmı çıkarılmış (11).

4.1.4. Claustrum'un hücre tipi

İnsan CLA'sı yaklaşık olarak 11 milyon nöron içermektedir (12). Hücrelerin şekil ve boyutlarına göre beş nöron tipi tanımlanmıştır (12). Daha genel ve nöron şekline ek olarak işlevsel olarak incelediğinde CLA iki temel hücre tipine sahiptir. Bunlardan birincisi daha yaygın olarak bulunan büyük, spiny stellate tipi ve fusiform tipi hücrelerdir. Uzun ve büyük aksona sahip olan spiny hücreler CLA'dan lateral ve medial yöne ayrılmaktadır. Bu hücreler cerebral cortex'ten projeksiyon alır ve bu bölgelere projeksiyon yollar. Bu hücreler pyramidal, fusiform ve spherical olarak farklı şekillere sahiptir. Claustrum'un temel hücre tiplerinden ikincisi; küçük ve aksonları CLA'yı terk etmeyen GABAergic nöronlardır. Bu hücreler farklı nöropeptitlerin veya kalsiyum bağlayıcı proteinlerin bulunmasına göre alt gruplara ayrılır (41).

Claustrum'da adreseptör ve opioid, dopamin, serotonin, oksitosin, asetilkolin ve endokannabinoid için reseptörler bulunmaktadır. G protein gamma 2 subunit (Gng2), bir claustral marker olarak tanımlanmıştır (1).

4.1.5. Claustrum'un anatomik ve fonksiyonel bağlantıları

Yıllardır hayvan ve insan CLA'ları üzerinde çeşitli yöntemlerle birçok çalışma yürütülmüştür. Hayvan deneyleri için denek olarak tercih edilen maymun, fare, sıçan ve kedi hayvan türleri üzerinde enjekte edilmiş izleyicilerle ve nörofizyolojik kayıt alma ile yapılan histolojik çalışmalar ve ölçüm çalışmaları mevcuttur (4-7,17,23,51).

Hayvan çalışmaları CLA'nın bağlantı ve işlevini anlamak için bir temel oluşturmuştur. İnsan çalışmaları olarak ise kadavralar üzerinde yapılan histolojik çalışmalar ve canlı deneklerde görüntüleme metotları ile yürütülmüş bağlantısallık ve ölçüm çalışmaları mevcuttur. Görüntüleme metotlarından biri olan manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) bir çeşidi olan fonksiyonel MRG (fMRI) (9,52,53) ve diffüzyon MRG'da (dMRG) (10) olan gelişmeler CLA'nın anatomik ve fonksiyonel bağlantıları konusuna yeni bakış açıları kazandırmıştır. Birçok bilimsel çalışmanın konusu olmuş olan CLA'nın anatomik bağlantıları (2,10,11) ve hücresel yapısı (32,54,55) hakkında pek çok bilgi edinilmesine rağmen, çalışmalar fonksiyonel bağlantıları ve işlevi konusunda bilinmeyen noktaların bulunduğunu belirtmişlerdir.

Clastrum ve claustrum'un herhangi bir kısmı geçici veya kalıcı olarak insan beyninden çıkarılsa ne olur? Maalesef bu önemli sorunun cevabı hala tam olarak bilinmiyor (3). Claustrum'un ince ve kıvrımlı olan bir şekle sahip olması ve konumu sebebi ile üzerinde klasik lezyon oluşturma metodolojilerinin uygulanmasının zor olması ve yalnızca CLA lezyonu olan vakalara neredeyse hiç rastlanmaması, fonksiyonu hakkında geniş, detaylı ve kesin sonuçlara varmayı engellemektedir. CLA'nın birçok kortikal ve subkortikal alanla resiprokal olarak afferent ve efferent bağlantıları bulunmaktadır (13). Claustrum'un subkortikal lokasyonuna ve basal nucleus'lara özellikle de basal nucleus'lardan biri olan putamen'e yakın komşuluğu olmasına rağmen onun afferent ve efferent bağlantıları esas olarak cortex'ledir (56). Yapılan çalışmalarla CLA'nın hemen hemen bütün kortikal alanlarla (özellikle prefrontal, cingulate, auditory, visual ve somatosensoriyel cortex) motor, somatosensorial, görme, işitme ve limbik işlevlerde resiprokal olarak geniş bir bağlantı ağının olduğu, ayrıca subkortikal yapılarla da iletişim halinde olduğu keşfedilmiştir (1,48). Subkortikal yapılardan thalamus (57), hypothalamus (58), striatum (59), hippocampus (60) ve amygdala'nın (59) CLA ile bağlantıları bulunmaktadır. Yapılan teorik ve deneysel çalışmalar CLA'nın dikkat ve bilinç üzerinde (3,5,61-63), hafıza üzerinde yeni bağlamların kurulmasında (64), sensorimotor entegrasyonun sağlanmasında, motor aktivite (65,66) ve stres (67) üzerinde önemli bir role sahip olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, kognitif, duyuşal ve emosyonel bilgilerin entegrasyonunu sağlayarak bilinç ve sosyal davranışlar gibi kompleks fonksiyonlar üzerinde katkısı bulunduğu düşünülmektedir (68).

Sonuç olarak, birçok cortical ve subcortical alanla bağlantısallığının bulunması sebebiyle CLA'nın birçok aktivitede görev alması muhtemeldir.

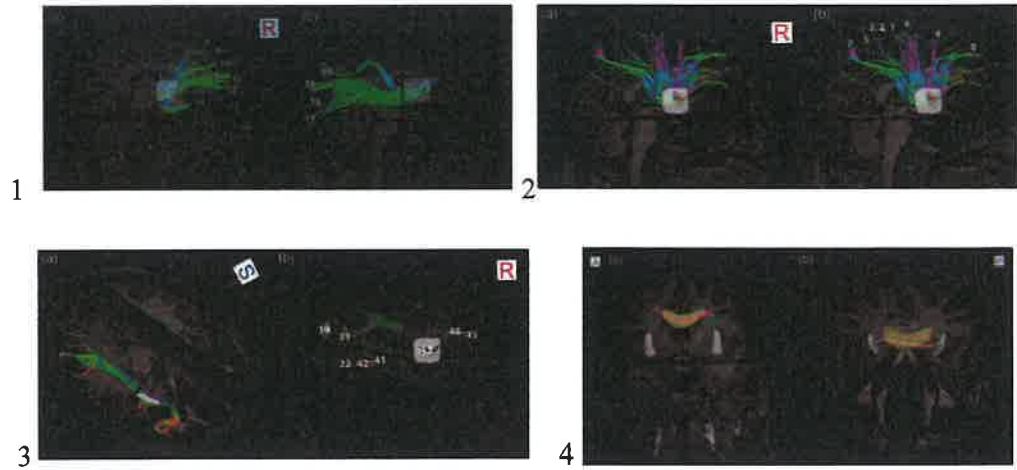
Clastrum'un belirtilen geniş bağlantısallığı içerisinde fonksiyonu hakkında Crick ve Koch'un CLA'nın bilinç üzerinde anahtar bir role sahip olduğu teorisi önemli bir yere sahiptir (3). Crick ve Koch cerebrumu bir orkestra olarak tanımlayarak; CLA'nın bilinç için gerekli olan entegrasyonu sağlayarak bu cerebral orkestranın şefi olarak görev yaptığını öne sürmüşlerdir. Şefsiz bir orkestranın çalmaya devam edebileceği fakat uyum ve organizasyonun bozulacağı benzetmesi ile CLA'nın işlevi hakkındaki hipotezlerini belirtmişlerdir (3). Temel fonksiyonları arasında kompleks kognitif işlemlerin yürütülmesi olan prefrontal cortex ile CLA'nın ilişkisi ratlarda hücresel düzeyde incelendiğinde CLA'nın prefrontal cortex üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Prefrontal cortex üzerinde basolateral amygdala ve medial dorsal thalamus'un da inhibitör bir etkiye sahip olmasına rağmen, claustrum-cortikal projeksiyonun uyarım gücü, zamanı, etkilediği hücre tipi ile diğer yollardan farklı olduğu ve cortical aktivitenin bastırılması için diğerlerinden daha güçlü etkiye sahip olduğu bulunmuştur (5).

Clastrum'un hücreleri esas olarak cortex'in birçok alanına ipsilateral olarak projeksiyon yaparlar. Bazı claustral nöronların kontralateral olarak cortex'e projeksiyonu vardır. Bununla birlikte cortex'in birçok alanından CLA'ya sinyal iletimi gerçekleşir (3). Clastrum'un bilinç üzerindeki rolünü desteklemek için insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılmış bazı görüntüleme ve nörofizyolojik çalışmalar mevcuttur (15). İnsan ve hayvanlar üzerinde manyetik görüntülemeyle yapılmış çalışmalarla CLA'nın fonksiyonel koordinasyon rolü hipotezlerini destekleyen claustral projeksiyonlar belirlenmiştir. İncelemeler sonucu birçok cerebral cortex bölgesiyle ipsilateral ve kontralateral olarak bağlantılı cortico-claustral yollar ve inter-claustral yollar bulunmuştur.

4.1.5.1. Claustrum'un anatomik ve fonksiyonel bağlantıları üzerine yapılmış çalışmalar

Clastrum'un farklı beyin bölgeleriyle olan anatomik bağlantılarını belirleyebilmek için genelde kullanılan yöntem beyindeki yolların birbirleriyle bağlantılarının gösterildiği MR traktografi görüntüleme metodudur. Bu metot ile yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda CLA'nın sağ ve sol hemisferdeki birçok cortical ve subcortikal yapı ile anatomik bağlantısı bulunmuştur. Claustrum ile prefrontal cortex, anterior entorhinal cortex, primer visual cortex, uncinata, inferior fronto occipital ve inferior longitudinal fasciculi, parietal ve frontal cortical alanlar; primer motor cortex ve primer somatosensoriyel cortex, caudate nucleus, putamen ve globus pallidus alanlarının anatomik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (2,11,42). Ayrıca corpus callosum ve anterior commissure aracılığıyla karşı hemisfere geçen inter-claustral yolak bulunmuştur (2,42).

Kakizawa ve ark. postero-cortikal alanların dorsal CLA'nın posterior kısmına, anteriocortikal alanların ise CLA'nın anterior kısmına projeksiyon yaptığını belirtmişlerdir (11). Arrigo ve ark. sağ CLA'nın kontralateral bağlantılarının sol CLA'ya göre daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (42).



Şekil 4.1.4.1.1. Claustrum'un bağlantılı olduğu alanlar 1) anterior ve posterior 2) superior 3) lateral cortico-claustral yolaklar 4) inter-claustral yolaklar (42)

Sağlıklı yetişkinlerde CLA'nın anatomik bağlantılarının incelendiği bir çalışmada beyin bölgelerinin hacim-bağlantısallık oranları karşılaştırıldığında CLA'nın hacmine göre en yüksek bağlantıya sahip yapı olduğu bulunmuştur. Ayrıca, cerebral cortex bölgelerinin birbirleriyle olan bağlantısallığından, CLA ile olan bağlantılarının sistematik olarak çıkarılması sonucu her iki hemisferde de inferior frontal operculum cortex, precentral gyrus, postcentral gyrus, medial frontal gyrus alanlarının diğer cortical ve subcortical alanlarla olan bağlantısallıklarının arttığı gözlenmiştir. Claustrum bağlantısallığının kaldırılması en çok frontal bölgeleri etkilemiştir. Bulunan bu sonuçlara göre Torgerson ve ark. CLA'nın bilinç farkındalığı üzerinde önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir (10).

Fonksiyonel MRG ile yapılan çalışmalarla CLA'nın fonksiyonel bağlantılarını tespit etmek ve işlevi hakkında yorum yapmak mümkündür. İstirahat durumu fMRG ile sağlıklı genç yetişkin yaş grubunda (yaş: 22-35) CLA'nın fonksiyonel bağlantılarının incelenmesinin sonucunda, sağ ve sol CLA'nın precentral gyrus, postcentral gyrus, insular cortex, temporal cortex, supramarginal gyrus, opercular cortex, frontal cortex, cingulate cortex ve occipital cortex alanlarına projeksiyon yaptığı bulunmuştur. Bu çalışmada CLA'nın cortical yapıların yanısıra caudate nucleus, putamen, thalamus, hippocampus, amygdala gibi subcortical yapılarla ve beyin sapı ile de ilişki halinde olduğu ve sol CLA'nın sağ CLA'dan farklı olarak nucleus accumbens yapısı ile de bağlantısallığa sahip olduğu belirtilmiştir (69).

Aynı şekilde, sağlıklı genç yetişkin yaş grubunda (yaş ortalaması 25 ve 37 olan iki grup) olan bireylerde görevli ve istirahat durumunda çekilen fMRG görüntülerinde CLA'nın fonksiyonel bağlantıları 3 Tesla (3T) ve 7 Tesla'lık (7T) MRG cihazlarında incelenmiştir. Thalamus (özellikle de pulvinar nucleus), visual cortex, nucleus accumbens, parahippocampal gyrus, cingulate cortex, prefrontal cortex, precuneus, angular gyrus, sensorimotor cortex, parahippocampal gyrus, superior and inferior temporal gyri ve intraparietal sulcus alanları ile bilateral olarak fonksiyonel bağlantısallığı bulunmuştur. 3T ve 7T'de oluşan veriler arasında geniş bir benzerlik olmasına rağmen; 7T istirahat durumu fMRG'da, 3T istirahat durumu fMRG'ye göre cingulate cortex, superior frontal gyrus ve angular gyrus alanlarıyla daha geniş bir istirahat durumu fonksiyonel bağlantısallık gözlenmiştir (8).

Zor ve kolay aşamalı uygulanan kognitif görev esnasında çekilen fMRG analiz sonuçlarına göre CLA'nın zorlu bilişsel görevin başlangıcında en üst düzeyde (aktif bilişsel sürece geçiş sürecinde) aktif olduğu ve bilişsel kontrol ve görev değiştirme süreçlerinde CLA'nın önemli bir role sahip olduğu söylenmiştir (8).

Ayrı ayrı ve kombine bir şekilde ses ve görsel uyarılar verilerek çekilen fMRG görüntüleri sonuçlarına göre sağ CLA'nın multisensorial entegrasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (52,53,70).

Cortex ile CLA'nın projeksiyonun afferent ve efferent yollarının ve çalışma mekanizmasının anlaşılabilmesinde hayvanlar üzerinde yapılan optogenetik stimülasyon ve elektronörofizyolojik çalışmaları önemli bir yere sahiptir (5,59).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çok geniş cortico-claustral projeksiyon bulunmuştur (71–75). Claustral-cortical projeksiyon özellikle resiprokal ve bilateral prefrontal cortex ve cingulate cortex'e ve ipsilateral temporal ve retrohippocampal alanlara doğru olduğu bulunarak araştırmacılar tarafından CLA'nın çeşitli kognitif fonksiyonlarda önemli bir role sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (59).

Clastrum'un sahip olduğu claustral-cortical ve thalamo-claustral bağlantılar sayesinde uyanıklık durumunu destekleyici role sahip olduğu ve anestezi kaynaklı bilinç kaybı esnasında fonksiyonel bağlantıların azaldığı sonucuna varılmıştır (23).

Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada CLA için kabuk-çekirdek modellemesi yapılmıştır ve parvalbuminden zengin iç yapısının cortex'le ve glutamat içeren dış yapısının subcortical alanlarla bağlantısı olduğu belirtilmiştir (76,77).

Clastrum'un motor, somatosensorial, visual, auditory ve olfactory cortex alanları ile olan bağlantılarıyla CLA'nın motor ve duyuşsal fonksiyonları açıklanmaya çalışılmaktadır. Hayvan deneylerinde CLA'nın görsel ve işitsel uyarımlar esnasında cevap oluşturduğu ve auditory cortical alanlar (78–80) ve visual cortex (81) ile fonksiyonel bağlantısının olduğu gösterilmiştir. (82). Ventral CLA'nın görsel uyarıma cevap verdiği fakat sese cevap oluşturmadığı bununla birlikte CLA'nın anteroposterior ve dorsoventral mesafelerine göre merkez kabul edilen alanın görsel uyarıma cevap oluşturmayıp sese cevap verdiği gözlenmiştir (83).

4.1.5.2. Claustrum'un lezyonu veya stimüle edilmesi ile ilgili çalışmalar

Clastrum'un fizyolojik rolünü ve fonksiyonunu daha iyi anlayabilmek için insanda ve hayvanda CLA'nın lezyon deneylerine, hücresel kayıtlar içeren veya stimüle edici çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

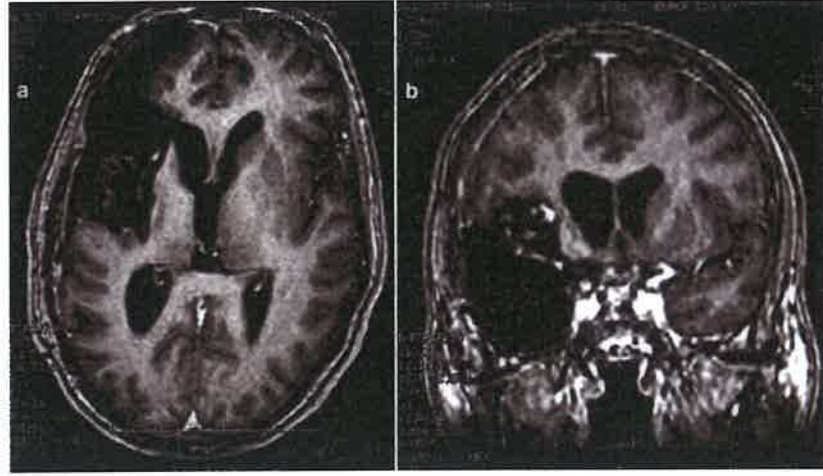
Koubeissi ve ark. bilincin altında yatan nöronal mekanizmayı anlayabilmek için yaptıkları çalışmada elli dört yaşındaki kadın epilepsi hastasının sol CLA ile anterior-dorsal insula arasına derin elektrot yerleşimi ile uyguladıkları elektrik stimülasyonu ile bilincin etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar, elektrotun uyarımının iradesel davranışın tamamen bozulması, tepkisizlik, amnezi ile sonuçlandığını belirtmişlerdir. Sol CLA ve anterior insula'nın bilinç için önemli bir rol oynadıkları sonucuna varmışlardır (15).

Bickel ve ark. beş epilepsi hastasında CLA bölgesine derin elektrot yerleşimi ile yapılan bilateral elektrik stimülasyonu sonucu, kontralateral ekstremitede akut olarak tonus kaybı, kontralateral kolda uyusukluk ve sıcaklık hissi ve sağ bacağın kaldırılması dürtüsünü içeren sensorial-motor etkilenme olduğunu gözlemlemişlerdir (65).

Chau ve ark. CLA hasarının bilinç kaybı üzerine etkilerini incelemek amacıyla travmatik beyin hasarı olan kişilerin BT görüntülerinde lezyona CLA hasarı dahil olan ve olmayanlar arasında bilinç kaybının süresi ve sıklığını karşılaştırmışlardır. CLA hasarının kısmen bilinç kaybının süresi ile ilişkili olduğunu fakat bilinç kaybının sıklığı ile ilişkisinin bulunmadığı sonucuna varmışlar ve CLA hasarının bilinç kaybının süresini uzattığını belirtmişlerdir (62).

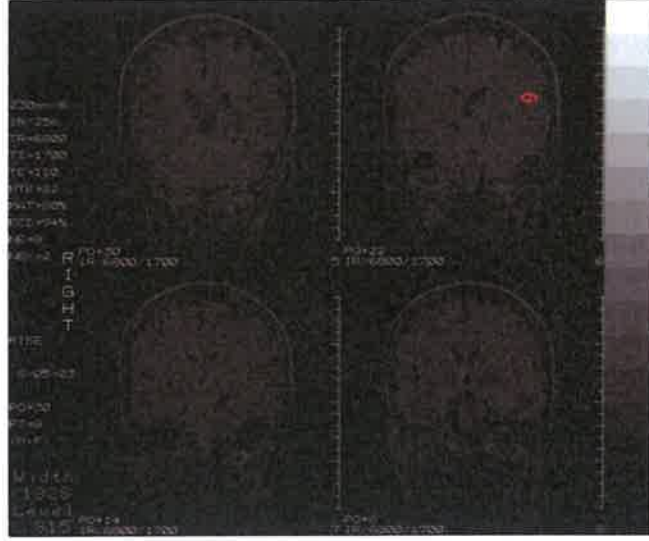
Morys ve ark. yaptıkları çalışmada unilateral beyin lezyonu bulunan hasta bireyler ve sağlıklı bireylerde median sinir uyarımı gerçekleştirmişlerdir. Uyarımı takiben CLA lezyonu bulunan hasta bireylerde lezyonun kontralateral ve stimüle edilen sinirin ipsilateral tarafında somatosensoriyel uyarılmış potansiyel gözlememişlerdir. Araştırmacılar, diğer beyin yapılarının hasarını içeren hastalarda ise bu durumu gözlemlememeleri üzerine CLA'nın kontralateral somatosensorial cortex'i etkilediği ve reseptörlerden somatosensoriyel cortex'e duyuşal bilginin iletiminde görev alabileceği teorisini öne sürmüşlerdir (84).

Duffau ve ark. yaptıkları vaka çalışmasında, CLA'yı içeren cerebral glioması bulunan hasta opere edilerek, CLA etrafındaki yapılarla beraber çıkartılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre sağ veya sol hemisfer fark etmeksizin, tek taraftaki CLA'nın çıkarılması (insular cortex'in bir kısmı ile beraber) kalıcı sensorimotor veya kognitif bir bozukluğa sebep olmadığını ve CLA'nın gerçek fonksiyonu ne olursa olsun, tek taraflı lezyonunun telafi edilebileceği belirtilmiştir (85).



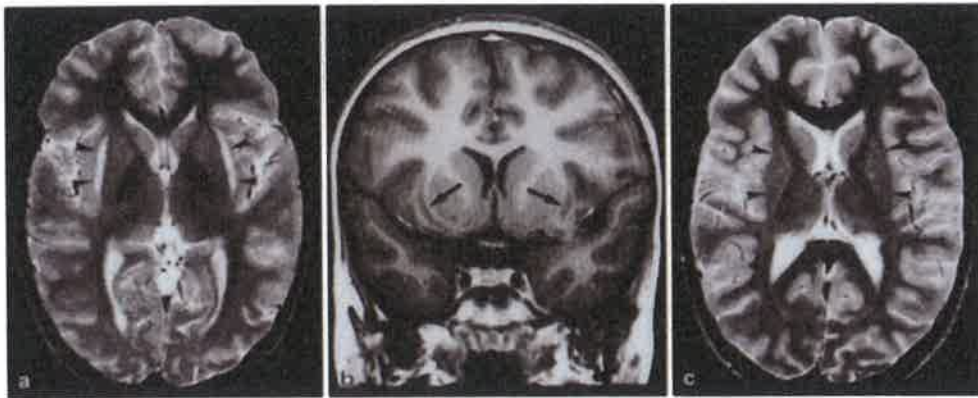
Şekil 4.1.4.2.1. Sağ paralimbic düşük dereceli glioma vakasında sağ CLA'nın tamamı, insula ve lentiform nucleus'un lateral kısmının çıkarıldıktan sonraki görüntüleri (85).

Yürürken baş dönmesi hissi, dalgalılık hissi, duymada azalma ve epigastrik bölgede mide bulantısı ve kusma olmaksızın var olan rahatsız edici hisler şikâyeti bulunan elli beş yaşında, bilinen kronik bir hastalık hikayesi olmayan kadın hastanın nörolojik muayenesinde horizontal ve sağa doğru rotasyonlu nistagmus ve statik ataksi için Romberg testi pozitif bulunmuştur. Sarhoşvari yürüyüş gözlenmiş ve mental muayenesinde bir anomali gözlenmemiştir. Tanı için çekilen BT'de yalnızca sol CLA'da sınırlı olarak oluşmuş iskemi gözlenmiştir (14).



Şekil 4.1.4.2.2. Sol claustrum'da sınırlı olarak oluşmuş iskemisi olan hastanın BT görüntüleri (14)

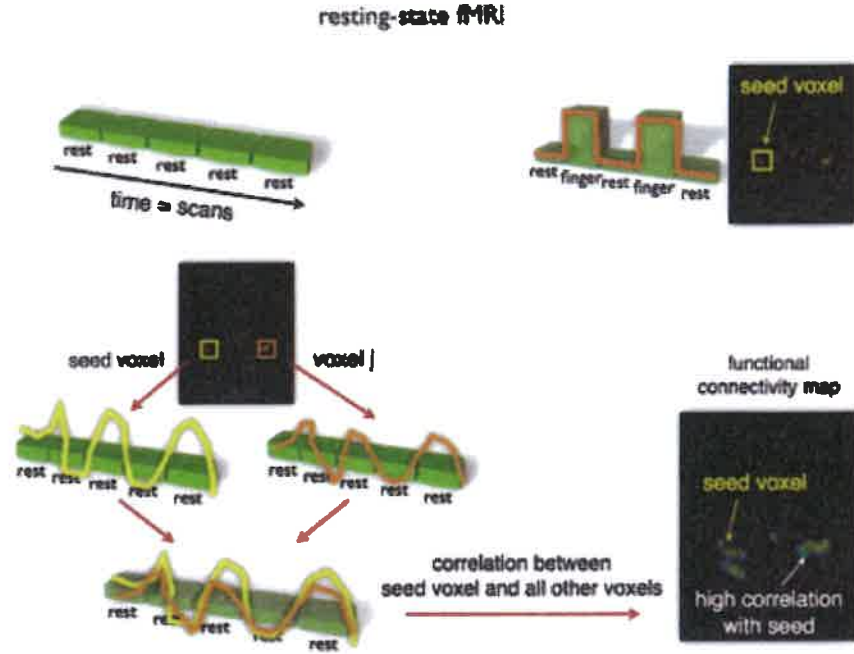
Clastrum ve capsula externa'nın lezyonlarının eşlik ettiği şiddetli ensefalopatisi bulunan on iki yaşındaki kız çocuğunda baş ağrısı, baş dönmesi, kısmi ve miyoklonik nöbetler, halsizlik, el yazısında kötüleşme, ajitasyon, psikotik davranış ile ciddi bilişsel bozukluk ve geçici görme, duyma ve konuşma kaybı şikayetleri ortaya çıkmıştır. Uygulanan tedavi yönteminden sonra klinik ve radyolojik gelişimlerin ilişkisine bakılarak semptomlara capsula externa ve capsula extrema'da oluşan lezyon yerine CLA'da oluşan fonksiyonel bozulmanın sebep olabileceği belirtilmiştir (86).



Şekil 4.1.4.2.3. Clastrum ve capsula externa lezyonu bulunan hastanın cerebral MRI görüntüsü- bilateral claustrum ve capsula externa lezyonu oklar ile gösterilmiştir (86).

5. MATERYAL VE METOT

İnsanda CLA hakkında yapılan çalışmalarda genellikle radyolojik görüntüleme teknikleri tercih edilmektedir. Beyin yapılarının anatomik veya fonksiyonel bağlantısallığını incelemek amacıyla özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılır. İstirahat durumunda veya görevli olarak çekilen fonksiyonel MRG (fMRG) fonksiyonel bağlantısallık hakkında yorum yapabilmek için ideal bir yöntemdir. Fonksiyonel MRG görüntüleme metodu kandaki oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin manyetik özelliklerindeki farklılığa dayalı olarak kan-oksijen seviyesine göre sinyal oluşturur ve bu şekilde cerebral cortex'in fonksiyonel organizasyonu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Nöronlar enerji ihtiyaçlarını kandan oksijen ve glikoz alarak sağlarlar ve aktif olduklarında artan enerji ihtiyaçları sebebi ile beynin o bölgesine giden kan akımında da artış gözlenir. Fonksiyonel MRG kandaki oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin manyetik özelliklerindeki farklılığa dayalı olarak kan oksijen seviyesinde oluşan bu değişimi sinyal olarak kullanır. Gözler açık veya kapalı, kişiden hiçbir şey düşünmemesi istenerek çekilen istirahat durumu fMRG'da, nöronal aktiviteden kaynaklı kan oksijen seviyesindeki zamansal benzerliği kullanarak beynin farklı bölgeleri arasındaki fonksiyonel ilişki incelenir. Çekilen görüntülerin analizi için birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerle, belirli bir beyin bölgesinin fonksiyonuna veya farklı beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel ilişkiye odaklanılarak analiz işlemi uygulanır. İstirahat durumu fMRG sağlıklı bireylerde, nörolojik veya psikolojik hastalıkları bulunan kişilerde araştırma veya klinik yönlendirme amacıyla kullanılmaktadır (87,88).



Şekil 5.1. İstirahat durumu fMRG’da beyin bölgelerinin spontane aktivasyonları arasındaki korelasyon (87)

5.1. Etik Kurul

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 356 karar numaralı 03/05/2019 tarihli onayı ile İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

5.2. Çalışma Katılımcıları

Çalışmamızda Medipol Mega Hastanesinde 24.04.2016-02.01.2019 tarihleri arasında ‘‘Mikrobiyata-Parkinson’’ araştırmasında Parkinsonlu hastalar için kontrol grubu oluşturmak amacıyla gözler açık dinlenme pozisyonunda istirahat durumu fMRG ile beyin görüntülemeleri yapılmış olan 24 sağlıklı bireyin (15 Kadın- 9 Erkek) görüntüleri bu çalışmada retrospektif olarak kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre MRI çekilme esnasında hareket ettiği gözlenen bir kişi çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 23 bireyin yaş ortalaması $59 \pm 7,83$ ’dir.

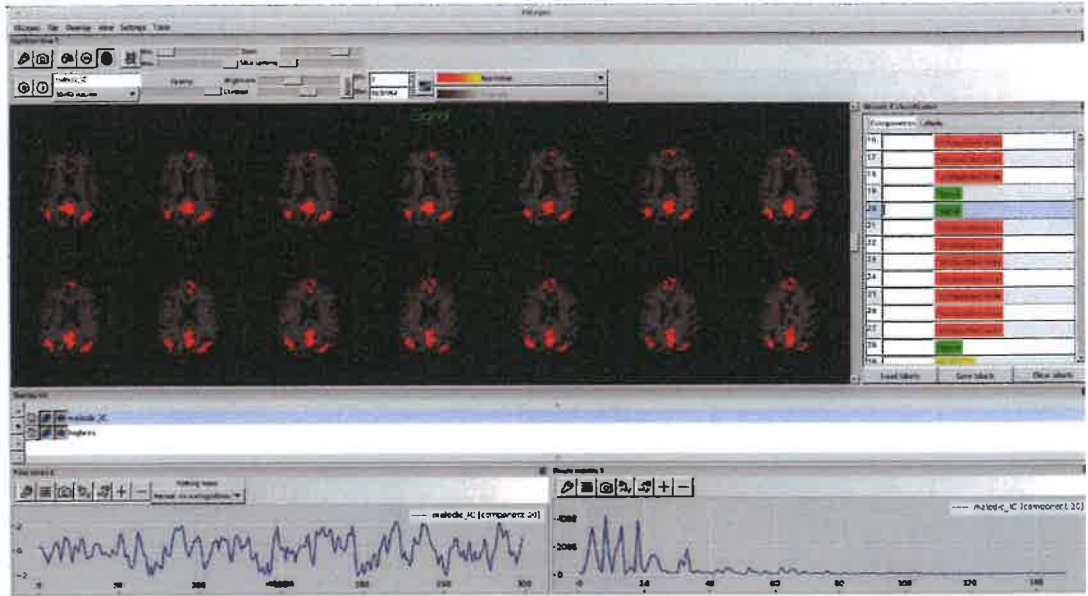
5.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Çalışmamızda retrospektif olarak beyin görüntüleri kullanılan kişilerin fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi “Mikrobiyata-Parkinson” çalışmasını yürüten araştırmacılar tarafından, Philips Achieva 3 Tesla MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) ile yapılmıştır. Hasta MR içerisinde pozisyonlanmış ve çekim sırasında kişilerden gözlerinin açık olması ve hareketsiz durmaları istenmiştir. Sonrasında fonksiyonel görüntüleme için istirahat durumu aktivitesi kaydedilmiştir. 12 dakika süren çekim sırasında 300 hacim görüntülenmiş (TR 2230 ms, TE 30 ms, FA 77°) ve fonksiyonel görüntüleme sonrasında fieldmap ve T1 ağırlıklı anatomik görüntüler alınmıştır. İstirahat durumu fMRG parametreleri single-shot echo planar görüntüleme sekansı ile EPI faktör (51), (TR/TE: 2230/30 ms), FOV 240 x 240 x 140 mm (RLxAPxFH), voksel boyutu 3 x 3 x 4 mm, flip angle 77° ve kesit sayısı 35 olarak belirlenmiştir. Sagittal 190 kesitin alındığı anatomik T1 görüntüsü için çekim parametreleri; (TR/TE: 8.1/3.7), FOV 256 x 256 x 190 mm (FHxAPxRL) voksel boyutu 1 x 1 x1 mm olarak belirlenmiştir. Transvers alınan fieldmap protokolü parametreleri TR 20 ms, TE1/TE2 sırasıyla 2.3/4.6 ms olarak belirlenmiş olup, diğer parametreler fonksiyonel görüntüleme ile aynı olacak şekilde belirlenmiştir. Faz ve genlik değerleri cihaz üzerinde hesaplanarak tek bir görüntü halinde aktarılmıştır. Fonksiyonel ve anatomik MR çekimleri ve MRS protokolünün MR cihazı içerisinde tamamlanması 50 dakika sürmüştür (89).

5.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

Veriler FMRIB Software Library (FSL) programında analiz edildi. fMRG analizinin öncesinde ham verilerin ön işleme süreci gerçekleştirildi. Ön işleme sürecinde öncelikle veriler işlenecek duruma getirildi. DICOM tek kesit görüntüleri olarak MR cihazından alınan ham veriler sonraki aşamalar için NIFTI dosya formatına çevrildi. İşlem sonunda sonuç dosyasında oluşan klasörlerdeki veriler fmap1, fmap2, resting, T1w ve T2w olarak adlandırıldı. Sonra kişilerin MR görüntüleri ile standart beyin atlası üst üste konuldu ve tüm cortex'in alınabilmesi için iki görüntü eşleştirildi. Tüm cortex'in alınmaması veya beyin dışı alanların da boyanması durumunda, MR görüntüleri ile atlas görüntüsünün tam örtüşmesini sağlamak amacıyla BET (Brain extraction tool) işlemi uygulandı. Katılımcıların çekim esnasında hareket etmesi,

beyinlerinde herhangi bir yapısal lezyona sahip olmaları ve cihazdan kaynaklanan sinyal bozulmalarının sebep olacağı artefaktlar gözle kontrol edildi ve ön işleme sürecine geçildi. Sinyal kaybı olan bölgeleri işaretlemek için fieldmap verilerinden düzeltme dosyaları oluşturuldu. Bu aşamadaki tüm işlemler tüm kişilerin fmap1 ve fmap2 verileri için yapıldı. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinden elde edilen verilerdeki vücut/baş hareketi, solunum ve kardiyovasküler kaynaklı beyin dokusu yer değiştirmeleri ve cihaza bağlı yavaş sinyal dalgalanmalarının temizlenmesi amacıyla bütün katılımcılar için topluca FSL FEAT (fMRI expert analysis tool) gerçekleştirildi. Ön işleme sürecindeki FSL FEAT araçındaki değerler verilerin istatistik bakımından normal dağılımının sağlanabilmesine göre ayarlandı. FSL Melodic bağımsız bileşen analizi (ICA- independent component analysis) gerçekleştirildi. ICA bileşenlerinin beyinde mekansal dağılımları, zaman ve frekans içerikleri FSL fsleyes'da görüntülendi ve gözle değerlendirildi. Frekans içeriği 0.1 Hz'nin üzerinde olan, zaman içeriği keskin ve hızlı değişimlere sahip olan ve sinyal gürültüsü olarak bilinen dağılıma sahip olan sinyaller artefact (unclassified) olarak işaretlendi. Hareket olduğunu ifade eden cortex'i çevreleyen, beyaz cevhere veya ventriküllerde görülen sinyaller artefact olarak kabul edildi. Bu artefakt bileşenleri fonksiyonel verilerden temizlendi.



Resim 5.4.1. Bir katılımcının istirahat durumu beyin aktivitesinin ICA bileşeninin mekansal dağılımı (sol üst), zaman serisi (sol alt), frekans içeriği (sağ alt) gösterim

Clastrum bölgesi için MNI atlasında yer alan koordinatlar seçilerek sağ ve sol hemisferdeki CLA'ya maske yerleştirildi ve bölgeler birleştirildi (Resim 5.2.). Tohum tabanlı (seed based) analiz yapıldı. Maske içerisindeki vokseller ile bütün beyin korelasyonunu hesaplamak için FSL dual_regression aracı ile regresyon uygulandı. Oluşan sonuç verileri FSL fsleyes aracıyla görselleştirildi. Anlamlılık derecesi 0.05 ve üzeri olarak ayarlandıktan sonra ortaya çıkan bağlantısallık alanları kabul edildi. Sonuç olarak, CLA'nın hangi bölgelerle fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği belirlendi.



Resim 5.4.2. FSL programında MNI atlası ile sağ ve sol claustrum bölgesine konulan maske

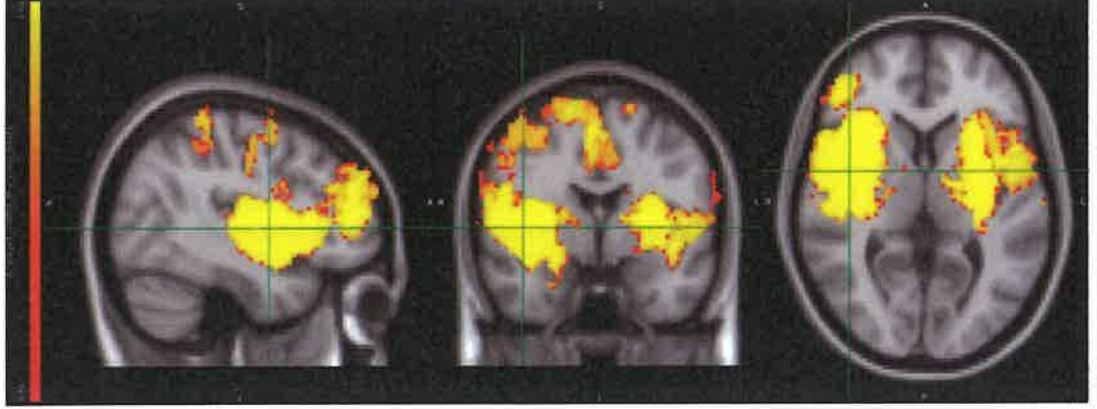
6. BULGULAR

Yaşlı bireylerde yapılan istirahat durumu fMRG analiz sonuçlarına göre sağ CLA'nın ve sol CLA'nın fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu alanlar analiz edildi. Sonuçlar analiz edilirken çalışma grubundaki cinsiyet farklılığı ve dominant el kullanımı göz ardı edildi. CLA'nın beyinde birçok cortical ve subcortical alanla fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği bulundu. Sağ ve sol CLA'nın bağlantısallık gösterdiği alanlar arasında benzerlikler görüldüğü gibi farklılıklar da mevcuttur. Sağ CLA'nın ipsilateral ve kontralateral bağlantısallığı bulundu. Sağ CLA'nın sağ hemisferdeki putamen, frontal pole, frontal orbital cortex, inferior frontal gyrus (pars triangularis ve pars orbitalis), superior frontal gyrus, planum temporale, superior temporal gyrus (anterior ve posterior division), Heschl's gyrus, angular gyrus, amygdala, pallidum alanları ile ipsilateral olarak bağlantısallığı bulundu (resim 6.1.-6.2.-6.3. ve tablo 6.1.). Ayrıca sağ ve sol hemisferdeki insular cortex, frontal operculum cortex, central opercular gyrus, cingulate gyrus (anterior division), paracingulate gyrus, supplementary motor alan, precentral gyrus, planum polare, temporal pole, supramarginal gyrus (anterior ve posterior division) alanlarının da sağ CLA ile bağlantısallığı gözlemlendi (resim 6.1.-6.2.-6.3. ve tablo 6.1.). Fakat sağ CLA'nın sol hemisferdeki postcentral gyrus ve parietal operculum cortex alanları ile sadece kontralateral olarak bağlantısallığı bulundu (resim 6.1.-6.2.-6.3. ve tablo 6.1.). Ayrıca az miktarda olsa sağ CLA'nın sol CLA ile iletişim kurduğu görüldü (resim 6.4.).

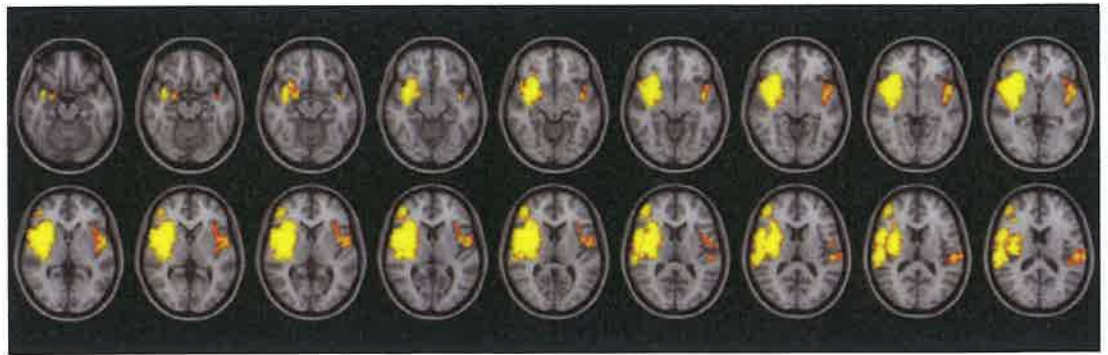
Sol CLA'nın gösterdiği geniş bağlantısallık alanları sağ CLA'nınkilere göre farklılık gösterdi. Sol CLA sol hemisferdeki insular cortex, putamen, thalamus, frontal orbital cortex, frontal operculum cortex, pallidum, inferior frontal gyrus (pars opercularis), cingulate gyrus (anterior division), central opercular gyrus, Heschl's gyrus, planum polare alanları ile bağlantısallık gösterdi (resim 6.5.-6.6. ve tablo 6.2.). Sol hemisferdeki insular cortex, cingulate gyrus, central opercular gyrus ve frontal operculum cortex ise hem sağ CLA'nın hem de sol CLA'nın bağlantısallık gösterdiği alanlardır (resim 6.7.- 6.8.). Sağ ve sol CLA arasında gözardı edilemeyecek derecede bağlantısallık farkı ortaya çıktı. Elde edilen sonuçlara göre sağ CLA'dan farklı olarak sol CLA'nın yalnızca ipsilateral olarak sol hemisferdeki bazı cerebral cortex alanlarıyla bağlantısı bulundu. Sağ CLA'nın bağlantılı olduğu beyin bölgeleri, sayı ve

çeşitlilik açısından sol CLA'nın bağlantısı olan alanlardan daha fazladır. Sağ CLA'nın bağlantısının bulunduğu birçok alanda sol CLA'nın iletişim kurmadığı gözlemlendi. Sağ CLA, sol CLA'dan farklı olarak precentral gyrus, postcentral gyrus, supplementary motor alan, paracingulate gyrus, inferior frontal gyrus- pars triangularis, superior temporal gyrus- planum temporale, temporal pole, angular gyrus, supramarginal gyrus ve amygdala alanları ile de projeksiyon yaptığı bulundu. Sol CLA'nın thalamus ile ipsilateral olarak bağlantısı gözlenmişken, sağ CLA için böyle bir bağlantısallık anlamlı olarak gözlenmedi.

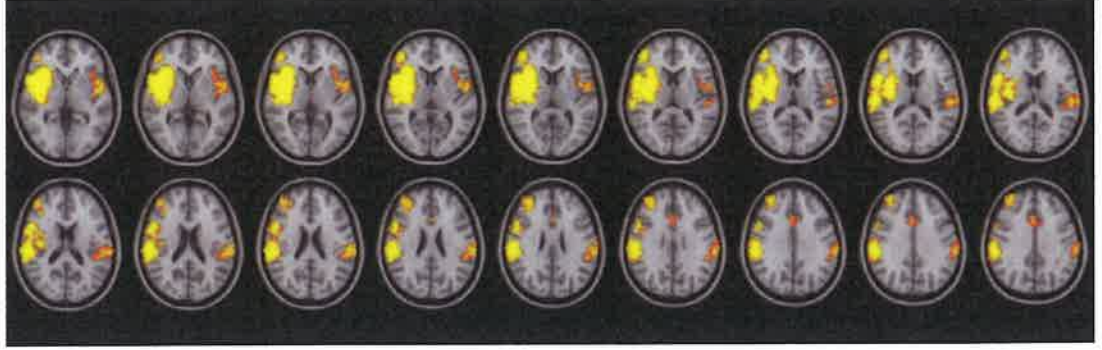
İnter-claustral bağlantısallık incelendiğinde geniş bir seviyede iki CLA'nın birbirleriyle fonksiyonel olarak bağlantılı oldukları gözlenmedi. Sonuçlara göre, sağ CLA'nın aktif olduğu anda sol CLA'dan da sinyal elde edilmesine rağmen, sol CLA'nın aktif olduğu durumda eş zamanlı olarak sağ CLA'da sinyal artışı elde edilmedi. Bu sebeple sağ CLA'nın sol CLA ile fonksiyonel olarak bağlantısı varken, sol CLA'nın sağ CLA ile bu şekilde bir bağlantısının olduğu bulunmadı.



Resim 6.1. Sağ claustrum fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar- Sagittal- coronal- transvers kesit (sarı ile gösterilen alanlar sağ CLA'nın fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgelerini ifade eder.)



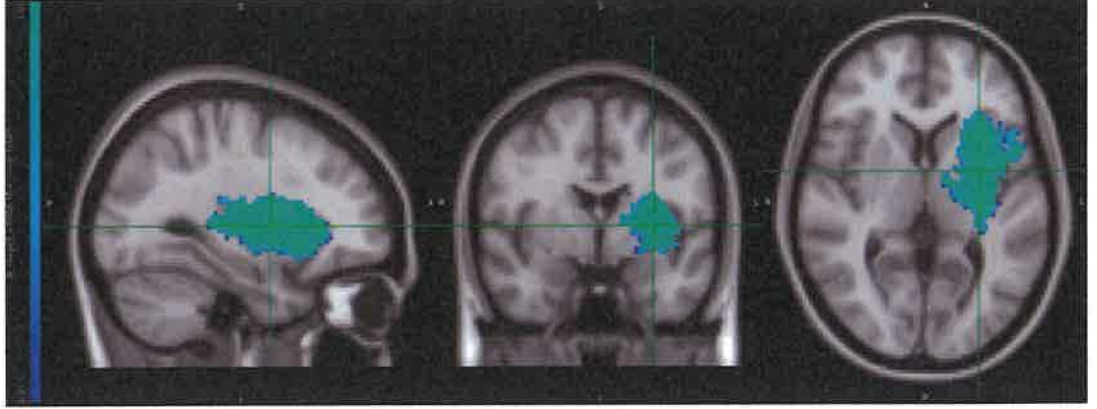
Resim 6.2. Sağ claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar



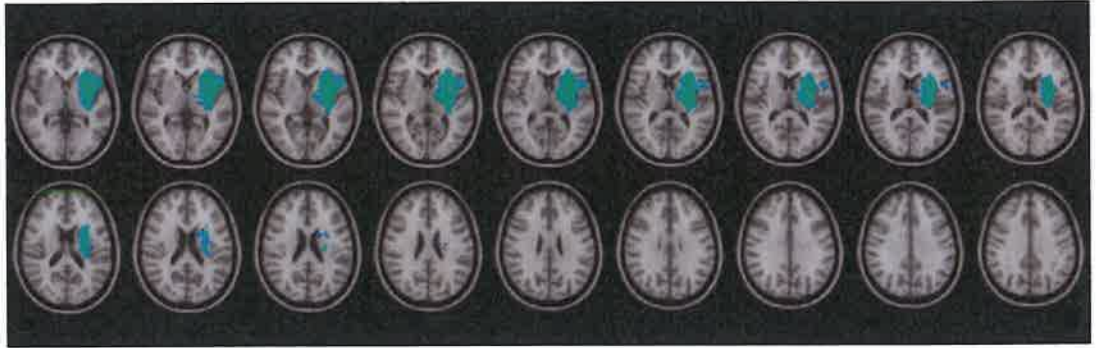
Resim 6.3. Sağ claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar



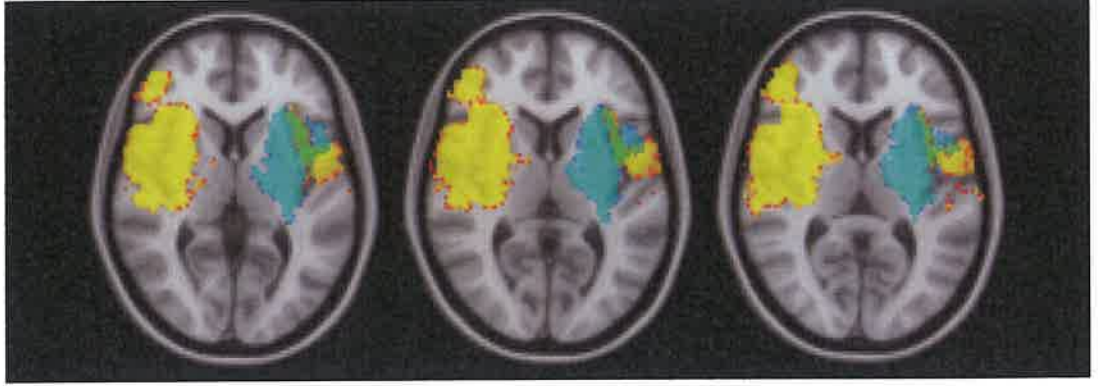
Resim 6.4. Sağ claustrum'un sol claustrum ile gösterdiği bağlantısallık (sarı: sağ claustrumun bağlantısallık gösterdiği alanlar, mavi: sol claustrum)



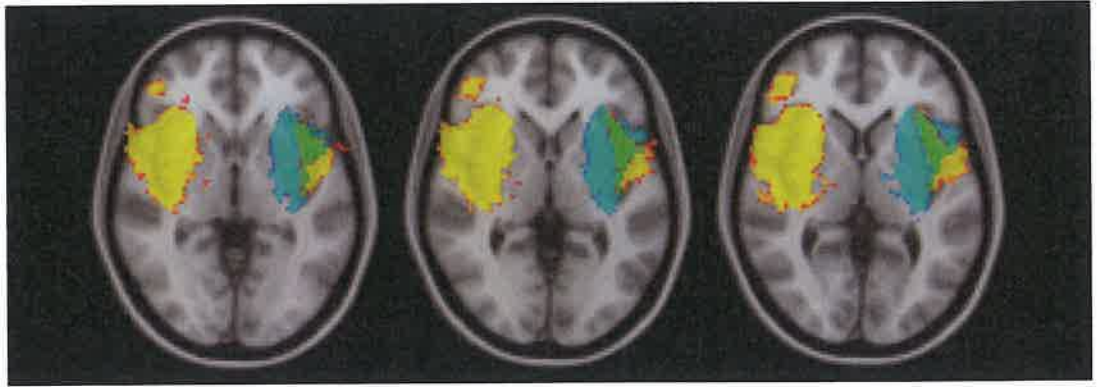
Resim 6.5. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar- Sagittal- coronal- transvers kesit (mavi ile gösterilen alanlar sol CLA'nın fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgelerini ifade eder.)



Resim 6.6. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği alanlar



Resim 6.7. Sağ claustrum ile sol claustrum'un ortak bağlantısallık gösterdiği alanlar I. Sarı ile gösterilen alanlar sağ CLA'nın, mavi ile gösterilen alanlar ise sol CLA'nın fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgelerini ifade eder. Her iki sonuç da üst üste çakıştırılarak sağ ve sol CLA'nın sol hemisferdeki ortak olarak fonksiyonel bağlantısallığının bulunduğu alanlar gösterilmiştir.



Resim 6.8. Sağ claustrum ile sol claustrum'un ortak bağlantısallık gösterdiği alanlar II

Tablo 6.1. Sağ claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgeleri

SAĞ CLAUSTRUMUN FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK GÖSTERDİĞİ BEYİN BÖLGELERİ		
YALNIZCA SAĞ HEMİSFERDEKİ BÖLGELER	YALNIZCA SOL HEMİSFERDEKİ BÖLGELER	HER İKİ HEMİSFERDEKİ ALANLAR
Putamen	Postcentral Gyrus	Insular Cortex
Frontal Pole	Parietal Operculum Cortex	Frontal Operculum Cortex
Frontal Orbital Cortex	Clastrum	Central Opercular Gyrus
Inferior Frontal Gyrus – Pars Triangularis		Cingulate Gyrus – Anterior Division
Inferior Frontal Gyrus – Pars Opercularis		Paracingulate Gyrus
Superior Frontal Gyrus		Supplementary Motor Alan
Planum Temporale		Precentral Gyrus
Superior Temporal Gyrus- Anterior Division		Planum Polare
Superior Temporal Gyrus- Posterior Division		Temporal Pole
Heschl's Gyrus		Supramarginal Gyrus- Anterior Division
Angular Gyrus		Supramarginal Gyrus- Posterior Division
Amygdala		
Globus Pallidus		

Tablo 6.2. Sol claustrum'un fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği beyin bölgeleri

SOL CLAUSTRUM'UN FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK GÖSTERDİĞİ BEYİN BÖLGELERİ
YALNIZCA SOL HEMİSFERDEKİ BÖLGELER
Insular Cortex
Putamen
Thalamus*
Frontal Orbital Cortex
Frontal Operculum Cortex
Globus Pallidus
Inferior Frontal Gyrus – Pars Opercularis
Cingulate Gyrus – Anterior Division
Central Opercular Gyrus
Heschl's Gyrus
Planum Polare

*: Thalamus'un yalnızca sol CLA ile fonksiyonel bağlantısı olduğu bulunmuştur.

7. TARTIŞMA

Beyindeki bölgeler arasında geniş bir bağlantı ağı vardır. Small world network analizine göre herhangi iki bölgenin etkileşimde olması için komşu olmasına gerek yoktur ve birbirine komşu olmayan nöronlara diğer komşulukları aracılığıyla ulaşılabilir. Bu bakış açısı araştırmacıları beyin bölgelerinin birbirleriyle olan bağlantılarını birçok yönde incelemeye yöneltmiştir. Beynin bağlantıları anatomik (yapısal) ve fonksiyonel olarak analiz edilebilir. Beynin anatomik (yapısal) ve fonksiyonel bağlantısallığı nöronal ağlarının birbirleriyle olan etkileşimini tanımlamak için kullanılır. Anatomik (yapısal) bağlantısallık nöronlar arasındaki bağlantısallıktan bölgesel bağlantısallığa kadar geniş bir ağı kapsar. Anatomik bağlantısallığın ilgilendiği alan iki kortikal veya subkortikal yapı arasındaki aksonal (beyaz cevher) bağlantıdır. Yapılan hücresel, histolojik ve görüntüleme çalışmalarıyla beyin bölgeleri arasındaki yollar tanımlanabilir. İnsan beyinde yapılan anatomik bağlantı çalışmalarında diffüzyon tensor görüntüleme ve traktografili manyetik rezonans görüntüleme metotları kullanılır (90,91).

Fonksiyonel bağlantısallık beyindeki bölgeler arasındaki bağlantıların asıl yapısını anlamamızı sağlar. Fonksiyonel bağlantısallık bir beyin bölgesinin aktif olma durumunda eş zamanlı olarak aktif olan veya inhibe olan bölgelerin analizini yapar. Eş zamanlı olarak nöronların sinyal değişimi veya hemoglobinin düzeyindeki değişimi incelenerek bir bölgenin fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu alanlar bulunup, fonksiyonu hakkında yorum yapılabilir. Bu bağlantısallık türünü incelemek için fonksiyonel MRG, elektroencefalografi (EEG), magnetoencefalografi ve mikroeletrot dizileri kullanılır (90,92).

Sonuç olarak fonksiyonel bağlantısallık beyinin aktivitesini ifade ederken, anatomik bağlantısallık beyindeki kablo (yolak) ağını temsil eder. Birbirlerinden farklı olan bu terimler aynı bölge için farklı bağlantı sonuçları ortaya çıkarır. Önemli nokta şudur ki, yapılan çalışmalar, anatomik bağlantıların, fonksiyonel bağlantıların yüksek derecede tahmini olduğunu ve sonuçların benzerlik gösterip birbirlerini destekleyici yönde olduklarını belirtmektedir (93).

Clastrum'un fonksiyonu hakkında yorum yaparken fonksiyonel ve anatomik bağlantılarını da incelemek gerekir Birçok cortical ve subcortical alanla geniş bir bağlantısallığa sahip olan CLA'nın anatomik ve fonksiyonel bağlantılarını keşfetmek üzere çeşitli hayvan türleri ve insan üzerinde yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

Günümüzde CLA'nın cortical alanlarla resiprokal olarak iletişim halinde olduğu ve ipsilateral bağlantılarının karşı hemisferdeki cortical alanlarla yaptığı bağlantılara göre daha güçlü olduğu savunulmaktadır (71,94). Clastrum'un cortex'in limbik, motor, somatosensorial alanları ve subcortical alanlar ile bağlantılarının olduğu bulunmuştur. Özellikle bilinç düzeyindeki fonksiyonel işlemlerde adından söz ettiren CLA'nın sahip olduğu geniş clastro-cortical bağlantılar sayesinde birçok beyin fonksiyonunda görev aldığı düşünülmektedir (3,5,65).

Clastrum, insan beyinde bölgesel hacmine göre en yüksek bağlantısallığa sahip alandır (10). Clastrum'un anatomik olarak projeksiyon yaptığı cortical ve subcortical alanlar arasında: motor cortex (Brodmann 8,6,4), somatosensorial cortex (Brodmann 3,1,2), prefrontal cortex (Brodmann 11,12,10,9), precentral gyrus, postcentral gyrus, temporal cortex, anterior entorhinal cortex, primer visual cortex (Brodmann 18, 19), uncinata, inferior fronto occipital ve inferior longitudinal fasciculi, ve Brodmann 5, 7 nolu cortical alanlar, amygdala, caudate nucleus, putamen ve globus pallidus yer almaktadır (2,10,11,42).

Clastrum'un fonksiyonel bağlantılarını belirlemek için yapılmış fMRG çalışmalarında, CLA'nın precentral gyrus, postcentral gyrus, insular cortex, supramarginal gyrus, opercular gyrus, dorsolateral, medial, ventral lateral prefrontal cortex (PFC), visual cortex (occipital cortex), cingulate cortex, superior and inferior temporal gyrus, parahippocampal gyrus, precuneus, angular gyrus, sensorimotor cortex, intraparietal sulcus, auditory ve visual cortex alanları ile bilateral olarak fonksiyonel bağlantılara sahip olduğu bulunmuştur (8,52,53,69). Clastrum cortical yapıların yanısıra thalamus, (özellikle de pulvinar nucleus), nucleus accumbens, caudate nucleus, nucleus accumbens, putamen, hippocampus, amygdala gibi subcortical yapılarla ve beyin sapı ile de projeksiyon yapmaktadır (8,69). Bununla birlikte corpus callosum ve anterior commissure aracılığıyla karşı hemisfere geçen

inter-claustral yolak bulunmaktadır ve her iki hemisferdeki CLA'nın birbirleriyle fonksiyonel bağlantısallığı vardır. (2,42).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve CLA'nın bağlantılı olduğu alanlar hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir. Hayvan deneylerinde ise CLA'nın primer ve sekonder motor alan (23,71), temporal cortex, medial prefrontal cortex, cingulate cortex (6) , mediodorsal (MD) thalamus, kontralateral CLA (23), primer somatosensory, prelimbic, infralimbic, medial, ventrolateral ve lateral orbital, ventral retrosplenial, dorsal ve posterior agranular insular, visceral, temporal association, dorsal ve ventral auditory, ectorhinal, perirhinal, lateral ve medial entorhinal, subicular alan (6,59), primary auditory alan (78), visual cortex (81), olfactory cortex (77), hippocampus (73), amygdala (74) ve nucleus caudate (75) alanları ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir.

Cortical ve subcortical yapılarla geniş bir bağlantısallığa sahip olan CLA'nın fonksiyonel bağlantılarını belirleyebilmek insan üzerinde yapılan bazı çalışmalarda istirahat durumu ve görevli fMRG yöntemi kullanılmıştır (8,52,69). Literatürde CLA'nın birçok cortical ve subcortical alanlarla ilişkili olduğu kanıtlanmış ve sonuçlarla ilişkili olarak CLA'nın fonksiyonu hakkında birçok hipotez oluşturulmuştur. İstirahat durumu fMRG yöntemi ile yapılmış olan çalışmalarda yaş artışı veya başka herhangi bir sebepten dolayı beyin hasarı olmayan genç yetişkin yaş grupları tercih edilmiştir (8,69).

Yaşlı bireylerde cortex'te gri cevher ve beyaz cevher hacminde azalma ve ventriküler yapının hacminde artış olmaktadır (95,96). Volüm olarak değerlendirildiğinde yaş artışından en fazla etkilenen beyin bölgeleri prefrontal cortex ve striatum iken volüm azalmasının en az olduğu beyin bölgesi occipital cortex olarak belirtilmiştir (97). Yaş artışıyla ilişkili olarak oluşan morfolojik değişimlere ek olarak beyin bağlantısallığında da değişimler gözlenmektedir (98–100). İstirahat durumunda beyin bağlantılarının incelendiği çalışmada, yaşlanma ile ağ içi bağlantısallıkta zayıflama olduğu ve çeşitli kaynaklardan gelip entegre edilen bilgilerin beyinde lokalize olarak özel hesaplamalar yapan farklı modüllere ayrılmasında azalma olduğu belirtilmiştir (98). Kognitif fonksiyonlarda etkili olan beyin ağları arasındaki bağlantılarda yaşla beraber değişim olduğu gözlenmiştir (98,100,101). Çeşitli nörodejeneratif veya komorbid hastalıklar haricinde, yaşla

ilişkili olarak patolojik sebeplere bağlı olmayan hafıza ve diğer kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenmektedir (18,19). Sinyal iletiminde veya nöromodulator regülasyonunun etkilenmesinin buna sebep olabileceği düşünülmektedir (102). Özellikle frontal cortex ile striatum arasındaki dopamin ve serotonin hormon seviyelerindeki azalma ile beraber dopaminergic yolağın etkilenmesi ve bunun sonucu olarak reseptör bağlanması azalması kognitif ve motor fonksiyonlarda oluşan azalmanın sebeplerinden biridir (97). Bilinç ve duyuların entegrasyonu gibi birçok fonksiyonda katkısı olduğu savunulan CLA'nın lezyonlarında kognitif problemler söz konusudur. Ayrıca Parkinson (16) gibi nörodejeneratif hastalıklarda, Alzheimer (17,103) gibi kognitif hastalıklarda ve özellikle demansın eşlik ettiği durumlarda (104) CLA'da hasar oluşumunun gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan yola çıkarak, çalışmamızda CLA'nın fonksiyonel bağlantılarını incelemek için yaşlı bireylerden oluşan bir grup tercih ettik. Yaşla beraber oluşan cortical etkilenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda değişim olması ve çeşitli nörolojik problemlerden dolayı kognitif fonksiyonların etkilendiği durumlarda CLA'da da morfolojik veya bağlantısallık açısından değişim gözlemlenmesi çalışmamızda yaşlı bireyleri tercih etmemizin sebeplerindendir. Literatürdeki bilgilerle karşılaştırma yaparak yaşa bağlı bir şekilde oluşan bu cortical ve kognitif değişimlerle beraber CLA'nın fonksiyonel bağlantılarının nasıl olduğu ve yaşın bu bağlantısallık üzerinde etkisi olup olmadığını inceledik.

Çalışmamızda sağ ve sol CLA'nın bağlantılarını her iki hemisfere göre ayrı ayrı inceledik. Her iki CLA'nın da kontralateral bağlantılarının bulunduğu ve özellikle sağ CLA'nın kontralateral bağlantılarının sol CLA'ya göre fazla olduğu (42) belirtilmesine karşılık yaşlı bireylerde yaptığımız fMRG çalışmasında yalnızca sağ CLA'nın bilateral bağlantılarının olduğu ve sol CLA'nın bağlantılarının yalnızca sol hemisferdeki cortical alanlarla olduğunu gözlemledik.

Sağ ve sol her iki CLA'nın da iletişim halinde olduğu alanlardan insular cortex, putamen, frontal orbital cortex, frontal operculum cortex, inferior frontal gyrus (pars opercularis), pallidum, cingulate cortex (anterior division), Heschl's gyrus (transvers temporal gyrus), planum polare (superior temporal gyrus) yapılan diğer fMRG sonuçları ile uyum sağlamaktadır (8,69). Önceki çalışmalarda CLA'nın projeksiyon yaptığı alanlar sağ ve sol hemisferlere göre ayrılmamıştır. Bağlantıları hemisferlere

göre sınıflandırmamız sonucunda sol CLA'nın sol hemisferdeki yukarıda belirtilen alanlarla ipsilateral olarak bağlantı yaptığını, sağ CLA'nın ise bu alanlardan putamen, inferior frontal gyrus, pallidum, Heschl's gyrus (transvers temporal gyrus) alanları ile ipsilateral olarak, insular cortex ve planum polare (superior temporal gyrus) cortical alanları ile bilateral olarak projeksiyon yaptığını bulduk.

Milardi ve ark. traktografi ile yaptıkları çalışmada, CLA ile globus pallidus arasındaki anatomik bağlantının varlığından söz etmesine rağmen fonksiyonel bağlantılarının incelendiği çalışmalarda ikisi arasında bir ilişkiden söz edilmemiştir (2). Çalışmamızda sağ ve sol CLA'nın ipsilateral olarak basal nucleus yapılarından biri olan globus pallidus ile fonksiyonel olarak bağlantısını gözlemledik.

Rodríguez-Vidal ve ark. ve Krimmel ve ark. genç yetişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmalarda her iki CLA'nın da thalamusla bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (8,69). Biz yalnızca sol CLA'nın ipsilateral olarak thalamusla iletişim halinde olduğunu bulduk. Aynı çalışmada bulunan sol CLA'nın precentral gyrus, postcentral gyrus, supramarginal gyrus, caudate nucleus, hippocampus, amygdala, nucleus accumbens ve beyin sapıyla (69) olan fonksiyonel bağlantılarını, yaşlı bireyler üzerinde yaptığımız bu çalışmada biz gözlemedik.

Sağ CLA'nın sol CLA'ya göre daha geniş bir bağlantısalığa sahip olduğunu gördük. Çalışmamıza göre genel olarak ikisinin de frontal ve temporal cortex ile bağlantısı bulunmaktadır. Sağ CLA'nın soldan farklı olarak precentral gyrus, postcentral gyrus, supplementary motor alan, superior frontal gyrus, inferior frontal gyrus- pars triangularis, superior temporal gyrus- planum temporale, temporal pole, paracingulate gyrus, supramarginal gyrus, angular gyrus, amygdala, parietal operculum cortex ile bağlantısı bulunmaktadır. Bulunan bu alanlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Rodríguez-Vidal ve ark.'nın çalışmasında bulunan sağ CLA'nın occipital cortex ile olan bağlantısı bizim çalışmamızda gözlenmemiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda bulduğumuz supplementary motor alan ve angular gyrus ile sağ CLA bağlantısından Rodríguez-Vidal ve ark.'nın çalışmasında söz edilmemiştir (69).

İnsan ve hayvan üzerinde yapılmış birçok çalışmada inter-claustral anatomik bağlantılar bulunmuştur. Krimmel ve ark. her iki CLA'nın birbirleriyle güçlü bir şekilde iletişim halinde olduğunu söylerken, biz yalnızca sağ CLA'nın sol CLA ile

olan düşük düzeyli bağlantısını gözlemledik. İstirahat durumu fMRG ile beynin farklı bölgelerindeki kan-oksijen seviyelerinden elde edilen sinyaller arasındaki zamansal benzerliği kullanarak CLA'nın fonksiyonel bağlantısalıklarını incelediğimiz bu çalışmada, sağ CLA'nın aktif olduğu anda sol CLA'dan da sinyal elde edilmesine rağmen, sol CLA'nın aktif olduğu durumda eş zamanlı olarak sağ CLA'da sinyal artışı elde edilmemiştir. Bu sebeple yalnızca sağ CLA'nın sol CLA ile fonksiyonel olarak bağlantısı olduğunu söylememiz mümkündür.

Clastrum'un fonksiyonunu belirleyebilmek amacıyla, bağlantısallık gösterdiği cortical ve subcortical alanlar incelenerek aralarındaki ilişki yorumlanmıştır. Crick ve Koch'un 2005 yılında yaptıkları çalışmada bilinç üzerinde önemli bir role sahip olduğunu söylemesi üzerine daha çok ilgi çeken CLA, cortex ile geniş bir bağlantı ağına sahiptir (3). Bu sebeple CLA'nın birçok cortical aktivitede role sahip olması kaçınılmazdır. Özellikle prefrontal cortex bağlantılarının bulunması, CLA'nın bilinç, hafıza, dikkat ve kognitif işlemlerde rolü olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle CLA'nın prefrontal cortex üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu ve bu sayede kişinin bilişsel işlevlerini etkilediği bulunmuştur ve CLA bilinç için bir kapama tuşu olarak tanımlanmıştır (5). Biz de CLA ile özellikle prefrontal cortex'in inferior frontal gyrus kısmı ile (pars orbitalis, pars opercularis ve pars triangularis) bağlantı kurduğunu gözlemledik. Inferior frontal gyrus dil ve konuşma işlevlerinde görev alan Broca alanını içermesinin yanı sıra bilinç düzeyinde de önemli bir role sahiptir. Inferior frontal gyrus hayatımızın her anında amaca yönelik davranışlar esnasında cortex üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Hedefe yönelik işlemlerde, uygun olmayan davranışın engellenmesi ve diğer mental veya çevresel uyarıların görmezden gelinerek dikkat ve konsantrasyonun sağlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda daha çok sağ inferior frontal gyrus için bu inhibitör etki mekanizmasından söz edilmiştir (105,106). Bizim sonuçlarımıza göre de sağ CLA'nın sağ inferior frontal gyrus ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Clastrum'un bilinç ve dikkat üzerindeki rolünde, prefrontal cortex'te yer alan inferior frontal gyrus alanı ile olan ilişkisinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Daha önceki çalışmalarını destekleyici şekilde CLA ile insular cortex'in fonksiyonel olarak bağlantılı olduğunu bulduk. Birçok kognitif ve duygusal fonksiyonda, bilinç üzerinde, görsel ve işitsel duyuların entegrasyonunda önemli bir role sahip olan insular

cortex'in (107,108) CLA ile olan ilişkisi, CLA'nın fonksiyonları üzerine olan hipotezleri desteklemektedir.

Limbik sistemin kısımlarından olarak kabul edilen cingulate gyrus ve amygdala ile CLA arasında bağlantılar gözlemledik. Sağ CLA'nın sağ hemisferdeki amygdala ve her iki hemisferdeki anterior cingulate gyrus alanları ile ve sol CLA'nın sadece sol hemisferdeki anterior cingulate gyrus alanı ile fonksiyonel bağlantısallığı olduğunu bulduk. Krimmel ve ark. yetişkin yaş grubunda CLA'nın cingulate cortex'in tüm alanları ile bağlantısı olduğunu bulmuşken, biz yaşlı bireylerden oluşan grubumuzda yalnızca cingulate cortex'in ön kısmı ile bağlantı bulduk. Amygdala duygusal hafıza, hafızanın düzenlenmesi, motivasyon ve ödül içerikli görevlerde fonksiyonel işleve sahiptir. Anterior cingulate cortex (ACC) dikkat, motivasyon ve duygusal cevapların düzenlenmesi gibi yüksek seviyeli kognitif fonksiyonlarda görev alır. ACC yanlış veya uygunsuz davranışlara karşı hassastır ve hatalı davranışların istenen hedeflere uygun olmasını sağlamaktadır. Özellikle çelişkili durumları içeren görevlerde hata yapıldığı anda cortical seviyede açığa çıkan potansiyel enerjinin oluşumundan sorumludur. Hatanın görüntülenmesi ve telafi edilmesinde görev alır (109,110). Ayrıca ACC'deki nöronal aktivitenin bilinç bozukluğu olan hastalarda bilinçsizliğin derecesini etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (111). Çalışmamızın sonuçlarına göre her iki hemisferdeki CLA'nın ACC ile olan bağlantısı, CLA'nın dikkat, bilinç ve kognitif işlemler üzerinde etkili olduğunu gösterir yöndedir.

Yaşlı bireyler üzerinde yaptığımız bu çalışmayı istirahat durumu fMRG yöntemi kullanarak genç yetişkin bireyler üzerinde yapılmış çalışmalar ile karşılaştırdık. Genç bireylerin CLA'sının fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu parahippocampal gyrus, precuneus, hippocampus, caudate nucleus, nucleus accumbens alanları (8,69), yaşlı bireyler üzerinde yaptığımız bu çalışmada gözlemlemedik. Parahippocampal gyrus uzaysal hafıza ve görülen yer veya manzaranın hatırlanması üzerinde etkilidir (112). Precuneus ise episodik hafıza üzerinde etkilidir. Kişinin kendi geçmiş anılarını hatırlamasından ve dinlenme durumu esnasındaki bilinçlilik durumundan sorumludur (113). Bellek ve öğrenme üzerinde önemli bir etkiye sahip olan hippocampus ise, kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya çevrilmesini sağlar (114). Caudate nucleus'un fonksiyonları arasında ise gelecek eylemler için geçmiş deneyimleri kullanmak yer almaktadır. Öğrenme ve bellek üzerinde etkili olan caudate nucleus ayrıca mutluluk

ve motivasyon durumlarında da yer almaktadır (115,116). Nucleus accumbens ise limbik sistemin ödüllendirme merkezi olarak bilinir ve motivasyon üzerinde etkilidir (117). Yaşlı bireylerin CLA'sında gözlemlenemeyen bu alanların fonksiyonları incelendiğinde genel olarak bu bölgelerin hafıza, bellek ve motivasyon üzerinde etkilidir. Yaş ile beraber bu fonksiyonların etkinliğinin azalmasının, yaşlı bireylerin CLA'sının bu alanlar ile bağlantısını bulmamamız üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda daha önceki çalışmaları destekler şekilde sensorimotor cortex (precentral ve postcentral gyrus) alanları ile bağlantılar bulduk. Temporal cortex'teki işitme uyarısının algılanması ve işlenmesi fonksiyonlarını gerçekleştiren alanlar ile bağlantılar bulduk. Bununla birlikte beynin assosiasyon bölgelerinden olan parietal cortex'teki konuşma fonksiyonlarında (dilini algılanması ve işlenmesi) (118), bazı sensorimotor (119) ve duygusal aktivitelerde (120) görev alan supramarginal gyrus ve komplike dil fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlayan, hafıza ve kognitif süreçlerde de rolü olan angular gyrus (121) alanları ile bağlantısını bulduk. Kısacası CLA'nın işitme ve konuşma fonksiyonları esnasında ve sensorimotor aktivitelerde görev alabileceği yorumunu yapmak mümkündür. Bulduğumuz bu bağlantısallık literatür ile uyumaktadır (8,53,69). Yapılan birçok çalışmada CLA'nın görsel uyarılar esnasında da aktif olduğu ve görsel uyarıların algılanıp işlendiği occipital cortex ile de bağlantısı bulunduğu belirtilmesine rağmen (52,69,81) biz çalışmamızda CLA ile occipital cortex arasında bağlantı gözlemedik.

Hafkemeijer ve ark.'nın hafıza ile ilgili şikayetleri bulunan yaşlı bireylerde istirahat durumu fMRI ile yaptıkları çalışmada, hippocampus, thalamus, posterior cingulate cortex (PCC), cuneus, precuneus ve medial visual ağ alanlarında fonksiyonel bağlantısallığın arttığı belirtilmiştir (99). Çalışmamızda, yaşlılıkta bağlantısallığı artan bu alanlar ile CLA'nın fonksiyonel bağlantılarının olduğunu gözlemedik. Claustrum'un cortical alanlar üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu savunulmaktadır. Torgerson ve ark.'nın cerebral cortex bölgelerinin birbirleriyle olan bağlantısallığından CLA ile olan bağlantılarının sistematik olarak çıkarılması sonucu bazı cortical ve subcortical alanların diğer alanlarla olan bağlantısallıklarının arttığını gözlemlemiştir (10). Yapılan bu hipotezler ışığında, yaşlılıkta hippocampus, thalamus, posterior cingulate cortex (PCC), cuneus, precuneus ve medial visual alanlarının diğer

beyin bölgeleriyle olan bağlantısallıklarının artmasında, CLA ile bağlantısallıklarının bulunmamasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sağ ve sol beyin hemisferleri arasında fonksiyonel olarak farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum hemisferik asimetri veya hemisferik lateralizasyon olarak açıklanabilir. Özellikle dikkat sistemini destekleyen temporo-parietal ve ventro-lateral prefrontal cortex'i içeren cortical ağlar sağ hemisfere doğru lateralize olmaktadır. Mental (kognitif) işlevlerin, uygunsuz davranış cevaplarının veya duygusal etkileşimin yönetiminin durdurulması veya ertelenmesini ifade eden beyin inhibitör kontrol mekanizmasında da sağ hemisfere doğru lateralizasyon olduğu belirtilmiştir. Bu üç inhibisyon etki alanı için kısmen farklı beyin ağlarının görev aldığı bulunmuşken, ortak etki alanı sağ medial frontal gyrus olarak gözlenmiştir (122). Yaşlı bireyler ile genç bireyler arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ise yaş artışı ile ilişkili olarak prefrontal cortex'te lateralizasyonun azaldığı ve prefrontal cortex'in bilateral paterni ile karşılaşıldığı belirtilmiştir. Yaşla alakalı nörokognitif azalmanın kötü yönlerini engellemeye yardımcı olmak ve nöral mekanizmanın iyileşmesinin zorluğunu kompanse edebilmek amacıyla yaşlı bireylerde hemisferik asimetri azalmasının gözleendiği yorumları yapılmıştır. İnhibisyon cevabıyla ilişkili beyin ağlarının sağ hemisfere doğru lateralize olduğu belirtilirken, yaşlı bireylerde inhibisyon cevabı sırasında hem sağ hem de sol prefrontal cortex'in aktive olduğu gözlenmiştir (100,123,124). Lateralizasyon mekanizması sağlıklı yaşlılarda gözlemlenirken, hafıza ile ilgili problem yaşayan yaşlı bireylerde bu mekanizmanın etkin olmadığı söylenmektedir (125). Yaşlı bireyler üzerinde yaptığımız çalışmada sağ CLA'nın sola oranla daha fazla cortical ve subcortical yapıyla bağlantısı olduğunu bulduk. Yukarıdaki bilgilere dayanarak, CLA'nın özellikle algısal ve dikkat süreçleriyle ilişkisi nedeniyle yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre CLA'nın sağ dominant olma olasılığından kaynaklı olarak böyle bir sonuç bulduğumuzu düşünmekteyiz. Bu çalışmaya ek olarak genç bireylerden oluşan bir kontrol grubu oluşturularak, yaşlı bireylerde lateralizasyon mekanizmasının CLA üzerindeki etkileri incelenebilir.

Bunlara ek olarak, delüzyonel bozukluğu olan şizofreni hastalarında yapılan inceleme sonucunda sol CLA ve sağ insula'nın hacminde azalma olduğu (126), yüksek delüzyonun eşlik ettiği Alzheimer hastalarında sol hemisferde inferior ve medial frontal gyrus ve CLA'da hacim azalması olduğu (103) ve işitsel halüsinasyonun eşlik

ettiği, ruhsal denge bozukluğu olan kişilerde ise sol CLA ve sol insula arasındaki fonksiyonel bağlantının azaldığı bulunmuştur (127). Duyuların bağlantısında, dikkat üzerinde ve iç ağlar arasındaki geçişte görev alan CLA'nın bu hastalardan sol tarafta CLA'dan insula'ya bilgi akışını azaltarak durumu kompanse etmeye çalıştığı düşünülmektedir (127). Yukarıda belirtilen çalışmalarda ortak olarak, bilişsel bozukluğu olan hastalarda sol CLA etkilenmesi gözlemlenmiştir. CLA üzerinde yapılmış fMRI çalışmalarında sağ ve sol CLA arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, biz yaşlı bireyler üzerinde sol CLA'nın sağ CLA'ya göre anlamlı derecede daha az bağlantısallığa sahip olduğunu gözlemledik. Yaşlılıkla beraber etkilenen bilişsel fonksiyonlar sebebi ile sol CLA'nın sağa oranla daha az bağlantısının bulunduğunu düşünmekteyiz.

CLA'nın iletişim halinde olduğu alanlara bakılarak ve daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak, CLA'nın kognitif ve bilinç ile ilgili işlemlerde, duyuşsal ve motor fonksiyonlarda, duyuşsal girdilerin entegrasyonunda görev alabileceği yorumunu yapabiliriz. Sürekli değişen bir çevrede beyin, gelen bilgi akışını daha sonraki eyleme etkili bir plan oluşturabilmek amacıyla entegre etmektedir ve modüllere ayırmaktadır (128). Algılanan duyuşlara (bilgilere) tasarı oluşturulması ve gelecek duyuşlar için deneyim elde edilmesi amacıyla kognitif sistemle duyuşsal sistem arasında resiprokal bir yolak vardır. Bilgi hiyerarşik bir sistemle üst düzeylere aktarılır. Burası assosiasyon bölgelerinin en belirginini olan prefrontal cortex'dir. Bilgi resiprokal yolak aracılığıyla, bağlamsal ve deneyimsel rehberlik sayesinde yorumlanır. Eğer bilgi ile oluşan tahmin uyumsuz veya yetersiz ise bilgi için yeni ve uygun bir hipotez üretilmesi için bir "tahmin hata sinyali" üretilir (129). Claustrum'un prefrontal cortex üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olması ve yanlış veya uygunsuz davranışlara karşı hassas olan ve hatalı davranışların istenen hedeflere uygun olmasını sağlamaya çalışan beyin bölgeleri (inferior frontal gyrus-anterior cingulate gyrus) ile bağlantısının bulunması sebepleriyle tahmini hata sinyali oluşmasında assosiasyon bölgeleri üzerinde CLA'nın etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

8. SONUÇ

Çalışmamızda sağ ve sol CLA'nın bağlantılı olduğu alanların hangi hemisferlerde olduğu ile ilgili detaylı bir yorumlama yaptık. Yaşlı bireylerde sol CLA'nın sadece sol hemisferdeki bazı cortical ve subcortical alanlarla bağlantısallığının bulunması, sağ CLA ile sol CLA arasında güçlü bir bağlantı bulunmaması ve her iki CLA arasında bağlantılı oldukları beyin alanlarının sayısı ve çeşitliliği açısından göz ardı edilemeyecek derecede fark bulunması literatürden farklı olarak bulduğumuz noktalaradır.

Sağ CLA'nın bazı cortical ve subcortical alanlarla ipsilateral ve kontralateral bağlantısallığı bulundu. Sağ CLA'nın sağ hemisferdeki putamen, frontal pole, frontal orbital cortex, inferior frontal gyrus (pars triangularis ve pars orbitalis), superior frontal gyrus, planum temporale, superior temporal gyrus (anterior ve posterior division), Heschl's gyrus, angular gyrus, amygdala, pallidum alanları ile ipsilateral olarak bağlantısallığı bulundu. Ayrıca sağ ve sol hemisferdeki insular cortex, frontal operculum cortex, central opercular gyrus, cingulate gyrus (anterior division), paracingulate gyrus, supplementary motor alan, precentral gyrus, planum polare, temporal pole, supramarginal gyrus (anterior ve posterior division) alanlarının da sağ CLA ile bağlantısallığı gözlemlendi. Sağ CLA'nın sol hemisferdeki postcentral gyrus ve parietal operculum cortex ve claustrum alanları ile kontralateral olarak bağlantısallığı bulunmuştur

Sol CLA'nın gösterdiği geniş bağlantısallık alanları sağ CLA'ninkilere göre farklılık gösterdi. Sol CLA sol hemisferdeki insular cortex, putamen, thalamus, frontal orbital cortex, frontal operculum cortex, pallidum, inferior frontal gyrus (pars opercularis), cingulate gyrus (anterior division), central opercular gyrus, Heschl's gyrus, planum polare alanları ile fonksiyonel olarak bağlantılara sahip olduğu bulundu.

Sağ CLA'nın ve sol CLA'nın ortak olarak bağlantısallık gösterdiği alanlar: Sol hemisferdeki insular cortex, cingulate gyrus, central opercular gyrus ve frontal operculum cortex olarak bulundu.

İstirahat durumu fMRG ile yaşlı bireyler üzerinde yaptığımız bu çalışmada sadece CLA'nın fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu beyin bölgelerini tespit ettik. Literatürdeki bilgilerin ışığında, elde ettiğimiz bulgulara göre CLA'nın fonksiyonu hakkında yorum yaptık. Bulduğumuz sonuçlar, CLA'nın kognitif, duyuşsal ve emosyonal bilgilerin entegrasyonunu sağlayarak bilinç ve sosyal davranışlar gibi kompleks fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu destekler yöndedir.

Sonuçlar istatistiksel olarak her ne kadar önemli olsa da sonuçların etkili bir biçimde yorumlanabilmesi için fMRG ile istirahat durumu hariç, görevli olarak da CLA'nın bağlantısallığına bakılması gerekmektedir.

Bulunan bu değişikliklerin yaşlılıkla beraber değişen kognitif sürece etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada bulduğumuz sonuçlar, sağlıklı ve hasta kişilerde bilişsel gerilemenin nöral temellerinin araştırılması üzerine yapılacak araştırmalara katkı sağlayabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Goll Y, Atlan G, Citri A. Attention: The claustrum. *Trends in Neurosciences*. 38(8), 486-495, 2015.
2. Milardi D, Bramanti P, Milazzo C, Finocchio G, Arrigo A, Santoro G, et al. Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by constrained spherical deconvolution tractography. *Cereb Cortex*. 25(2):406–14, 2015.
3. Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 360(1458), 1271-1279, 2005.
4. Krimmel SR, Qadir H, Hesselgrave N, White MG, Reser DH, Mathur BN, et al. Resting State Functional Connectivity of the Rat Claustrum. *Front Neuroanat*. 13,22, 2019.
5. Jackson J, Karnani MM, Zemelman B V., Burdakov D, Lee AK. Inhibitory Control of Prefrontal Cortex by the Claustrum. *Neuron*. 99(5):1029–1039.e4. 2018.
6. Tanné-Gariépy J, Boussaoud D, Rouiller EM. Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 454(2), 140-157, 2002.
7. Hinova-palova D, Iliev A, Landzhov B, Kotov G, Stanchev S, Georgiev GP, et al. Ultrastructure of the dorsal claustrum in cat . I . Types of neurons. *Claustrum*. 4(1), 2019.
8. Krimmel SR, White MG, Panicker MH, Barrett FS, Mathur BN, Seminowicz DA. Resting state functional connectivity and cognitive task-related activation of the human claustrum. *Neuroimage*. 196:59–67, 2019.
9. Krimmel S. The human claustrum is functionally connected to cognitive networks and involved in cognitive control. *BioRxiv*.461319, 2018.

10. Torgerson CM, Irimia A, Goh SYM, Van Horn JD. The DTI connectivity of the human claustrum. *Hum Brain Mapp.* 36(3), 827-838, 2015.
11. Kakizawa Y, Rhoton AL, Álvarez-Linera J, Choi C, Fernández-Miranda JC. The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. *J Neurosurg.* 764–74, 2008.
12. Moryś J, Berdel B, Maciejewska B, Sadowski M, Sidorowicz M, Kowianska J, et al. Division of the human claustrum according to its architectonics and morphometric parameters. *Folia Morphol (Warsz).* 55(2):69–82, 1996.
13. Dillingham CM, Jankowski MM, Chandra R, Frost BE, O'Mara SM. The claustrum: Considerations regarding its anatomy, functions and a programme for research. *Brain Neurosci Adv.* 1:239821281771896, 2017.
14. Maximov GK, Hinova-palova D V, Iliev AA, Georgi N, Kirkov VK, Landzhov B V, et al. Ischemic stroke of the left claustrum in a 55-year- old female : a case report. *Claustrum.* 3(1), 2018.
15. Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy Behav.* 37:32–5, 2014.
16. Sitte HH, Pifl C, Rajput AH, Hörtnagl H, Tong J, Lloyd GK, et al. Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: possible functional implications. *Eur J Neurosci.* 45(1), 192-197, 2017.
17. Morys J, Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Narkiewicz O. Alzheimer's disease severely affects areas of the claustrum connected with the entorhinal cortex. *J Hirnforsch.* 37(2), 173-180, 1996.
18. Fillit HM, Butler RN, O'Connell AW, Albert MS, Birren JE, Cotman CW, et al. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. In: *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier; pp. 681–96, 2002.

19. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 18(12):1121–34, 2003.
20. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy*, 7th Ed (2010). *Neurology Secrets: Sixth Edition*. 2010.
21. Mathur BN. The claustrum in review. *Front Syst Neurosci*. 8,48, 2014.
22. Pathak S, Fernandez-Miranda JC. Structural and Functional Connectivity of the Claustrum in the Human Brain. *The Claustrum: Structural, Functional, and Clinical Neuroscience*. Elsevier Inc. pp. 209-224, 2014.
23. Smith JB, Liang Z, Watson GDR, Alloway KD, Zhang N. Interhemispheric resting-state functional connectivity of the claustrum in the awake and anesthetized states. *Brain Struct Funct*. 222(5), 2041-2058, 2017.
24. Randacio P. On the relations of the nucleus taeniformis with the olfactory nerve. *J Anat Physiol*. 16:151–2, 1882.
25. Meyer A. Karl Friedrich Burdach and his place in the history of neuroanatomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 33(5), 553, 1970.
26. Parent A. The History of the Basal Ganglia: The Contribution of Karl Friedrich Burdach. *Neurosci Med*.3(4), 374-379, 2013.
27. Rae ASL. *The form and structure of the human claustrum*. 1951.
28. Edelstein LR, Denaro FJ. The claustrum: a historical review of its anatomy, physiology, cytochemistry and functional significance. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 50(6), 675-702, 2004.
29. Burdach KF. *Vom Baue und Leben des Gehirns*. Vol. 3. Dyk; 1826.
30. Mathur BN, Caprioli RM, Deutch AY. Proteomic analysis illuminates a novel structural definition of the claustrum and insula. *Cereb Cortex*. 19(10), 2372-2379, 2009.
31. Brand S. A serial section Golgi analysis of the primate claustrum. *Anat Embryol (Berl)*. 162(4), 475-488, 1981.

32. Braak H, Braak E. Neuronal types in the claustrum of man. *Anat Embryol (Berl)*. 163(4), 447-460, 1982.
33. Hur EE, Zaborszky L. Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensory cortices: A combined retrograde tracing in situ hybridization. *J Comp Neurol*. 483(3), 351-373, 2005.
34. Andersen DL. Some striatal connections to the claustrum. *Exp Neurol*. 20(2), 261-267, 1968.
35. Sloniewski P, Usunoff KG, Pilgrim C. Diencephalic and mesencephalic afferents of the rat claustrum. *Anat Embryol (Berl)*. 173(3), 401-411, 1986.
36. Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth; 1909.
37. Kappers CUA, Huber GC, Crosby EC. *The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates, including man*. (2 vols.), 1936.
38. Landau E. The comparative anatomy of the nucleus amygdalae, the claustrum and the insular cortex. *J Anat*. 53(Pt 4):351, 1919.
39. Macchi G. Morphology and structure of human claustrum. *Cervello*. 24:1-26, 1948.
40. Rose M. Die Ontogenie der Inselrinde. *J Psychol Neurol*. 36:182-209, 1928.
41. Kurada L, Bayat A, Joshi S, Koubeissi MZ. The Claustrum in Relation to Seizures and Electrical Stimulation. 13,8, 2019.
42. Arrigo A, Mormina E, Calamuneri A, Gaeta M, Granata F, Marino S, et al. Inter-hemispheric Claustral Connections in Human Brain: A Constrained Spherical Deconvolution-Based Study. *Clin Neuroradiol*. 27(3),275-281, 2017.
43. Kapakin S. The claustrum: Three-dimensional reconstruction, photorealistic imaging, and stereotactic approach. *Folia Morphol (Warsz)*. 70(4), 228-234, 2011.
44. Kaplan A, Alaitin E. *ANATOMÍ*. pp.856, 2016.

45. Torgerson CM, Van Horn JD. A case study in connectomics: the history, mapping, and connectivity of the claustrum. *Front Neuroinform.* 8,83, 2014 .
46. Kowiański P, Dziewiatkowski J, Kowiańska J, Moryś J. Comparative anatomy of the claustrum in selected species: A morphometric analysis. *Brain Behav Evol.* 53(1), 44-54, 1999.
47. Rae ASL. The connections of the claustrum. *Stereotact Funct Neurosurg.* 14(4):211–9, 1954.
48. Morys J, Narkiewicz O, Wisniewski HM. Neuronal loss in the human claustrum following ulegyria. *Brain Res.* 616(1–2):176–80, 1993.
49. Druga R. Cortico-claustral connections. I. Fronto-claustral connections. *Folia Morphol (Warsz).* 14(4):391, 1966.
50. Druga R, Rokyta R, Benes J V. Claustral-neocortical projections in the rhesus monkey (projections to area 6). *J Hirnforsch.* 31(4):487–94, 1990.
51. Cortimiglia R, Crescimanno G, Salerno MT, Amato G. The role of the claustrum in the bilateral control of frontal oculomotor neurons in the cat. *Exp Brain Res.* 84(3), 471-477, 1991.
52. Baugh LA, Lawrence JM, Marotta JJ. Novel claustrum activation observed during a visuomotor adaptation task using a viewing window paradigm. *Behav Brain Res.* 223(2), 395,402, 2011.
53. Naghavi HR, Eriksson J, Larsson A, Nyberg L. The claustrum/insula region integrates conceptually related sounds and pictures. *Neurosci Lett.* 422(1), 77-80, 2007.
54. Rahman FE, Baizer JS. Neurochemically defined cell types in the claustrum of the cat. *Brain Res.* 1159,94-111, 2007.
55. Baizer JS. The Neurochemical Organization of the Claustrum. In: *The Claustrum: Structural, Functional, and Clinical Neuroscience.* pp. 85-118, 2014.

56. Sherk H. The claustrum and the cerebral cortex. In: *Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity*. Springer; pp. 467–99, 1986.
57. Vertes RP, Hoover WB. Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *J Comp Neurol*. 508(2), 212-237, 2008.
58. Vertes RP. PHA-L analysis of projections from the supramammillary nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 326(4), 595-622, 1992.
59. Wang Q, Ng L, Harris JA, Feng D, Li Y, Royall JJ, et al. Organization of the connections between claustrum and cortex in the mouse. *J Comp Neurol*. 525(6), 1317-1346, 2017.
60. Zhang SJ, Ye J, Miao C, Tsao A, Cerniauskas I, Ledergerber D, et al. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science*. 340(6128), 1232627, 2013.
61. Atlan G, Terem A, Peretz-Rivlin N, Schrawat K, Gonzales BJ, Pozner G, et al. The Claustrum Supports Resilience to Distraction. *Curr Biol*. 28(17), 2752-2762, 2018.
62. Chau A, Salazar AM, Krueger F, Cristofori I, Grafman J. The effect of claustrum lesions on human consciousness and recovery of function. *Conscious Cogn*. 36,256-264, 2015.
63. Bayat A, Joshi S, Jahan S, Connell P, Tsuchiya K, Chau D, et al. A pilot study of the role of the claustrum in attention and seizures in rats. *Epilepsy Res*. 140,97-104, 2018.
64. Kitanishi T, Matsuo N. Organization of the Claustrum-to-Entorhinal Cortical Connection in Mice. *J Neurosci*. 37(2), 269-280, 2017.
65. Bickel S, Parvizi J. Electrical stimulation of the human claustrum. *Epilepsy Behav*. 2019.

66. Gabor AJ, Peele TL. Alterations of behavior following stimulation of the claustrum of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 17(5), 513-519, 1964.
67. Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, et al. High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates. *Neuron.* 94(6), 1085-1100, 2017.
68. Smythies JR, Edelstein LR, Ramachandran VS. Hypotheses Relating to the Function of the Claustrum. *Clastrum Struct Funct Clin Neurosci.* 299–352, 2014.
69. Rodríguez-Vidal L, Alcauter S, Barrios FA. The functional connectivity of the human claustrum according to the Human Connectome Project data. *bioRxiv.* 705350, 2019.
70. Vohn R, Fimm B, Weber J, Schnitker R, Thron A, Spijkers W, et al. Management of attentional resources in within-modal and cross-modal divided attention tasks: An fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 28(12): 1267-75, 2007.
71. Smith JB, Alloway KD. Functional Specificity of Claustrum Connections in the Rat: Interhemispheric Communication between Specific Parts of Motor Cortex. *J Neurosci.* 30(50), 16832-16844, 2010.
72. Standring S. *Gray's Anatom. The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. Churchill Livingstone. 2008.
73. Amaral DG, Cowan WM. Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. *J Comp Neurol.* 189(4), 573-591, 1980.
74. Amaral DG, Insausti R. Retrograde transport of D-[3 H]-aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. *Exp brain Res.* 88(2):375–88, 1992.
75. Arikuni T, Kubota K. Claustral and amygdaloid afferents to the head of the caudate nucleus in macaque monkeys. *Neurosci Res.* 2(4), 239-254, 1985.

76. Real MÁ, Dávila JC, Guirado S. Immunohistochemical localization of the vesicular glutamate transporter VGLUT2 in the developing and adult mouse claustrum. *J Chem Neuroanat.* 31(3), 169-177, 2006.
77. Atlan G, Terem A, Peretz-Rivlin N, Groysman M, Citri A. Mapping synaptic cortico-claustral connectivity in the mouse. *J Comp Neurol.* 525(6), 1381-1402, 2017.
78. Clarey JC, Irvine DRF. Auditory response properties of neurons in the claustrum and putamen of the cat. *Exp Brain Res.* 61(2), 432-437, 1986.
79. Zhang X, Hannesson DK, Saucier DM, Wallace AE, Howland J, Corcoran ME. Susceptibility to kindling and neuronal connections of the anterior claustrum. *J Neurosci.* 21(10), 3674-3687, 2001.
80. Beneyto M, Prieto JJ. Connections of the auditory cortex with the claustrum and the endopiriform nucleus in the cat. *Brain Res Bull.* 54(5), 485-498, 2001.
81. LeVay S, Sherk H. The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections. *J Neurosci.* 1(9), 956-980, 1981.
82. Narkiewicz O. Degenerations in the claustrum after regional neocortical ablations in the cat. *J Comp Neurol.* 123(3), 335-355, 1964.
83. Remedios R, Logothetis NK, Kayser C. Unimodal Responses Prevail within the Multisensory Claustrum. *J Neurosci.* 30(39), 12902-12907, 2010.
84. Moryś J, Słoniewski P, Narkiewicz O. Somatosensory evoked potentials following lesions of the claustrum. *Acta Physiol Pol.* 39(5-6):475-83, 1988.
85. Duffau H, Mandonnet E, Gatignol P, Capelle L. Functional compensation of the claustrum: lessons from low-grade glioma surgery. *J Neurooncol.* 81(3), 327-329, 2007.
86. Sperner J, Sander B, Lau S, Krude H, Scheffner D. Severe transitory encephalopathy with reversible lesions of the claustrum. *Pediatr Radiol.* 26(11), 769-771, 1996.

87. Van Den Heuvel MP, Pol HEH. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Psiquiatria Biologica*. 20(8), 519-34, 2011.
88. Lv H, Wang Z, Tong E, Williams LM, Zaharchuk G, Zeineh M, et al. Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology*.39(8), 1390-1399, 2018.
89. Veliöđlu HA. Alzheimer hastalarında lateral parietal korteks tms uyarımının bellek işlevleri ve beyin bağlantısallığı üzerine etkisi. I.M.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Doktora Tezi. 2018.
90. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 10(3), 186, 2009.
91. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: From connections to cognition. *Science*. 342(6158), 1238411, 2013.
92. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*. 26(1), 63-72, 2006.
93. Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*. 102, 142-151, 2014.
94. Li ZK, Takada M, Hattori T. Topographic organization and collateralization of claustricortical projections in the rat. *Brain Res Bull*. 17(4), 529-532, 1986.
95. Tang Y, Whitman GT, Lopez I, Baloh RW. Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people. *J Neuroimaging*. 11(4):393–400, 2001.
96. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *Am J Neuroradiol*. 23(8):1327–33, 2002.

97. Peters R. Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*. 82(964), 84-88, 2006.
98. Varangis E, Habeck CG, Razlighi QR, Stern Y. The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Front Aging Neurosci*. 11, 2019.
99. Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, Van De Wiel L, Middelkoop HAM, Van Buchem MA, et al. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*. 3(4):353–62, 2013.
100. Campbell KL, Grigg O, Saverino C, Churchill N, Grady CL. Age differences in the intrinsic functional connectivity of default network subsystems. *Front Aging Neurosci*. 5,73, 2013.
101. Li C shan R, Ide JS, Zhang S, Hu S, Chao HH, Zaborszky L. Resting state functional connectivity of the basal nucleus of Meynert in humans: In comparison to the ventral striatum and the effects of age. *Neuroimage*. 97:321–32, 2014.
102. Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, Ahsanuddin ON, Hardy JL, Wood RA, et al. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci*. 103(33):12523–8, 2006.
103. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease. *Brain*. 131(9), 2455-2463, 2008.
104. Kalaitzakis ME, Pearce RKB, Gentleman SM. Clinical correlates of pathology in the claustrum in Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett*. 461(1), 12-15, 2009.
105. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 8(4), 170-171, 2004.

106. Cunillera T, Brignani D, Cucurell D, Fuentemilla L, Miniussi C. NeuroImage
The right inferior frontal cortex in response inhibition : A tDCS – ERP co-
registration study. *Neuroimage*. 140:66–75, 2016.
107. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A. The impact of prior risk experiences on
subsequent risky decision-making: the role of the insula. *Neuroimage*.
50(2):709–16, 2010.
108. Bushara KO, Grafman J, Hallett M. Neural correlates of auditory–visual
stimulus onset asynchrony detection. *J Neurosci*. 21(1):300–4, 2001.
109. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior
cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance.
Science 280(5364), 747-749, 1998.
110. Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Mars R, Coles MGH. Anterior cingulate cortex,
selection for action, and error processing. In: *Cognitive Neuroscience of
Attention*. 219-231, 2004.
111. Qin P, Di H, Liu Y, Yu S, Gong Q, Duncan N, et al. Anterior cingulate
activity and the self in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 31(12),
1993-2010.
112. Henderson JM, Larson CL, Zhu DC. Full Scenes produce more activation than
Close-up Scenes and Scene-Diagnostic Objects in parahippocampal and
retrosplenial cortex: An fMRI study. *Brain Cogn*. 66(1):40–9, 2008.
113. Lundstrom BN, Petersson KM, Andersson J, Johansson M, Fransson P, Ingvar
M. Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory:
Activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*. 20(4),
1934-1943, 2003.
114. David A, Pierre L. Hippocampal Neuroanatomy. In: *The Hippocampus Book*.
2009.
115. Postle BR, D’Esposito M. Dissociation of human caudate nucleus activity in
spatial and nonspatial working memory: An event-related fMRI study. *Cogn
Brain Res*. 8(2), 107-115, 1999.

116. Aron A, Fisher H, Mashek DJ, Strong G, Li H, Brown LL. Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. *J Neurophysiol.* 94(1), 327-337, 2005.
117. Costa VD, Lang PJ, Sabatinelli D, Versace F, Bradley MM. Emotional imagery: Assessing pleasure and arousal in the brain's reward circuitry. *Hum Brain Mapp.* 31(9), 1446-1457, 2010.
118. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 17(1), 353-362, 1997.
119. Ben-Shabat E, Matyas TA, Pell GS, Brodtmann A, Carey LM. The right supramarginal gyrus is important for proprioception in healthy and stroke-affected participants: A functional MRI study. *Front Neurol.* 6, 248, 2015.
120. Silani G, Lamm C, Ruff CC, Singer T. Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *J Neurosci.* 33(39), 15466-15476, 2013.
121. Seghier ML. The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist.* 19(1), 43-61, 2013.
122. Bartolomeo P, Seidel Malkinson T. Hemispheric lateralization of attention processes in the human brain. Vol. 29, *Current Opinion in Psychology.* pp. 90–6 2019.
123. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychol Aging.* 17(1):85–100, 2002.
124. Nielson KA, Langenecker SA, Garavan H. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging.* 17(1):56–71, 2002.
125. Rosen A, Hara RO, Rosen AC, Prull CAMW, Hara RO, Race EA, et al. Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory . Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport.* 2425–8, 2002.

126. Cascella NG, Gerner GJ, Fieldstone SC, Sawa A, Schretlen DJ. The insula-claustrum region and delusions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 133(1–3):77–81, 2011.
127. Mallikarjun PK, Lalouis PA, Dunne TF, Heinze K, Reniers RL, Broome MR, et al. Aberrant salience network functional connectivity in auditory verbal hallucinations: A first episode psychosis sample. *Transl Psychiatry.* 8(1), 2018.
128. Lord LD, Stevner AB, Deco G, Kringelbach ML. Understanding principles of integration and segregation using whole-brain computational connectomics: Implications for neuropsychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 375(2096), 20160283, 2017.
129. Mesulam M. Representation, inference, and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. Vol. 64, *Annals of Neurology.* pp. 367–78, 2008.

10.ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girgimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmza

Sayı : 30840001-604.01.01-E 14055
Konu : Etik Kurulu Kararı

06/05/2019

Sayın Sayın KARASU

Üniversitemiz Girgimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "İnsan Claustrumunun Fonksiyonel Bağlantısallığının Yağlı Besiyelerde fMRI ile İncelenmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Haneli ÖZBEK
Girgimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Eki:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5071 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Haneli ÖZBEK tarafından 06/05/2019 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Bilgi için lütfen etik@medipol.edu.tr veya telefonla 0475970 1530 ile iletişime geçiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kuşçuköy Mah. Rıhtımlar Cad. No 19 Kuşçuköy / Beşiktaş
34090 İstanbul

Fax: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin: etik@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ENİVERSİTESİ
GELİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnsan Cinsiyetlerarası Fonksiyonel Bağlıntısının Yağlı Bireylerde (MRC) ile İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI İMZA/HADESÖYAD	Sevilay KARASU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ İZMANLIK ALANI	Öğrenci			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarih	Yerleşim Numarası	Dil	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRME GÖRÜLEBİLİR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Süreçleri	Karar No: 356		Tarih: 03/05/2019		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyasına ile ilgili belgeler araştırmanın gereğiçe, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "aybırlığı" ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI (UNVANI) Prof. Dr. Hacı ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Çevreyi		Araştırma Türü		Nedeni *		İmza
Prof. Dr. Şenil DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hacı ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Elvan KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	G <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Davut TABAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Patlo-anatomi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇÜŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endokrinoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : İspatında Beklenen

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	SEVİLAY	Soyadı	KARASU
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	28.04.1996
Uyruğu	TC	T.C. Kimlik No	26228044480
E-mail	sevi.karasu@gmail.com	Tel	5075802767

Eğitim Düzeyi

	MEZUN OLDUĞU KURUM	MEZUNİYET YILI
Doktora		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2018
Lise	Adile Mermerci Anadolu Lisesi	2014

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Araştırma Görevlisi	İstinye Üniversitesi	2018-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	Yök Dil	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	78,75							

	Sayısal	Eşit ağırlık	Sözel
Ales puanı	88,07		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	İYİ