

GÖRKEM ALBAN TUNCA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

DİNLENİM DURUMU VE UYARANA BAĞLI
FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE BAĞLAM VE YENİLİĞİ TEMSİL
EDEN NÖRAL AKTİVİTELERİN İNCELENMESİ

GÖRKEM ALBAN TUNCA

DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Görkem Alban Tunca



İTHAF

Çocuklarım, Meltem Ece ve Murat Emre'ye ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Engin bilgisiyle, sonsuz sabrıyla ve ilgisiyle bir tez danışmanının ötesinde olan, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Lisansüstü eğitim hayatımın en başından beri yanımda olan, tökezlediğim anlarda elimden tutup kaldıran sevgili dostum Psikolog Dr. Elif Kurt'a,

Israrlı sorularımı cevaplamaktan yılmayan, bitmek bilmeyen analizlerimizi kolaylaştıran kodların yazarı sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram'a,

Zamanlı zamansız aradığım her seferinde ulaştığım, bilgilerini paylaşmaktan sakınmayan sevgili arkadaşım Psikolog Dr. Çiğdem Ulaşoğlu-Yıldız'a,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Şerif Tunca'ya, hayatımı kolaylaştıran sevgili annelerim Sakine Mert ile Ayşe Top'a ve çocuklarıma gözü gibi bakan sevgili teyzemiz Türkan Şen'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	4
2.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Görüntüleme ve Dinlenim Durumu Ağları.....	4
2.2.1. Görev Pozitif Ağlar ve Görev Negatif Ağlar.....	6
2.2.2. Erken Duyusal ve Motor Ağlar	6
2.2.3. Yüksek Seviyeli Bilişsel Ağlar	7
2.3. Dinlenim Durumu Ağları Arasındaki Etkileşimler	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Katılımcılar.....	13
3.1.1. Araştırmaya Dahil Etme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	13
3.2. Veri Toplama.....	13
3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması.....	14
3.2.2. Davranışsal Verilerin Toplanması için Kullanılan Bilişsel Görevler	14
3.3. Verilerin Analizi.....	19
3.3.1. Davranışsal Verilerin Analizi	19
3.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi	19
3.3.2.1. Ön Analiz.....	19
3.3.2.2. Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri	20

3.3.2.3. Dinlenme Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Yöntemiyle İncelenmesi	21
3.3.2.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri	23
4. BULGULAR	26
4.1. Bağlamsal Yenilik Görevine İlişkin Bulgular	26
4.1.1. Davranışsal Bulgular	26
4.1.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	26
4.1.2.1. Bağlamsal Yeni Uyarılar ile Diğer Uyarıların Karşılaştırılması Sonucu Elde Edilen Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	27
4.1.2.2. Bağlamlar Arası Karşılaştırmalar Sonucu Elde Edilen Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	30
4.1.3. İntrensek Bağlantısallık Bulguları	32
4.1.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonsiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları	40
4.2. Sürüklenme Görevine İlişkin Bulgular	43
4.2.1. Davranışsal Bulgular	43
4.2.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	43
4.2.3. İntrensek Bağlantısallık Bulguları	45
4.2.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları	48
4.3. Uyanıklık Seviyesi Görevine İlişkin Bulgular	51
4.3.1. Davranışsal Bulgular	51
4.3.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	51
4.3.3. İntrensek Bağlantısallık Bulguları	52
4.3.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları	54
5. TARTIŞMA	56
5.1. Bağlamsal Yeniliğin Temsilinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevleri	57
5.1.1. Zor Bağlam ve Kolay Bağlamın Karşılaştırılması	58
5.1.2. Bağlamsal Yeni Uyarılara ve Diğer Uyarılara Yanıtların Karşılaştırılması	60
5.1.3. Zor Bağlam ve Kolay Bağlamda Sunulan Bağlamsal Yeni Uyarılara Yanıtların Karşılaştırılması	62
5.1.4. Bağlamsal Yeniliğin Tespitinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevlerine Genel Bakış	63
5.2. Uyarıların Zamansal Öngörülebilirliği Çerçevesinde Dinlenme Durumu Ağları	65

5.2.1. Uyanıkların Zamansal Öngörülebilirliğinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevlerine Genel Bakış.....	65
5.3. Uyanıklık Seviyesi Değişiminde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevi	72
5.4. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları	75
KAYNAKLAR.....	77
ETİK KURUL KARARI.....	91
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	94
ÖZGEÇMİŞ.....	95



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Bağlamsal yenilik görevine ait davranışsal bulgular	26
Tablo 4-2: Yeni uyarın sırasında standart uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren kümelere ait sonuçlar	28
Tablo 4-3: Yeni uyarın sırasında hedef uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren kümelere ait özellikler	29
Tablo 4-4: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar	30
Tablo 4-5: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda yeni uyarınlara ilişkin aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar.....	32
Tablo 4-6: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren birincil ve ikincil VN'ye ilişkin sonuçlar.....	34
Tablo 4-7: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren anterior ve posterior DMN'ye ilişkin sonuçlar	35
Tablo 4-8: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren sağ ECN'ye ilişkin sonuçlar.....	37
Tablo 4-9: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DAN'a ilişkin sonuçlar	38
Tablo 4-10: Bağlamsal yenilik görevinde yeni uyarın sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	40
Tablo 4-11: Sürüklenme görevine ait davranışsal bulgular.....	43
Tablo 4-12: Sürüklenme görevinde düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar	44
Tablo 4-13: Sürüklenme görevinde, düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda standart uyarınlara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgelere ait sonuçlar	45
Tablo 4-14: Rastsal koşul, düzenli koşul ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren ikincil VN ve Prekuneus Ağına ilişkin sonuçlar	46
Tablo 4-15: Uyanıklık seviyesi görevine ait davranışsal bulgular	51
Tablo 4-16: Azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla aktivasyon artışı gösteren bölgelere ait sonuçlar.....	52

Tablo 4-17: Uyanıklık seviyesi görevinde artmış ve azalmış uyanıklık seviyesine ilişkin uyarın öncesi ve sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	54
---	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Dinlenim durumu ağları.....	6
Şekil 3-1: Bağlamsal yenilik görevinde kullanılan uyaranlar	16
Şekil 3-2: Bağlamsal yenilik görevi- Deney Akışı.....	17
Şekil 3-3: Sürüklenme Görevi- Deney Akışı	18
Şekil 3-4: Uyanıklık Seyivesi Görevi-Deney Akışı	19
Şekil 3-5: ROI temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılan ROI'ler	24
Şekil 4-1: Yeni uyaran sırasında standart uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren bölgeler	27
Şekil 4-2: Yeni uyaran sırasında hedef uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren bölgeler	29
Şekil 4-3: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	30
Şekil 4-4: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda yeni uyaranlara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	32
Şekil 4-5: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren birincil ve ikincil VN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri.....	33
Şekil 4-6: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren anterior ve posterior DMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri	35
Şekil 4-7: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren sağ ECN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi.....	36
Şekil 4-8: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DAN'a ilişkin spasyal harita ve zaman serisi	38
Şekil 4-9: Bağlamsal yenilik görevinde yeni uyaran sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar.....	39
Şekil 4-10: Bağlamsal yenilik görevi zor bağlam koşulunda, kolay bağlam koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	41
Şekil 4-11: Fiksasyon, kolay bağlam ve zor bağlam koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	41

Şekil 4-12: Bağlamsal yenilik görevi zor bağlam koşulunda, kolay bağlam koşuluna kıyasla yeni uyarılara ilişkin fonksiyonel bağlantısallık değişimi.....	42
Şekil 4-13: Fiksasyon, kolay bağlam ve zor bağlam koşullarında yeni uyarılara ilişkin ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	42
Şekil 4-14: Sürüklenme görevinde düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda aktivasyon artışı gösteren bölgeler	44
Şekil 4-15: Sürüklenme görevinde, düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda standart uyarılara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgeler	45
Şekil 4-16: Düzenli Koşul, Rastsal Koşul ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren ikincil VN ve Prekuneus ağına ilişkin spasyal haritalar ve zaman serileri	46
Şekil 4-17: Sürüklenme görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar.....	48
Şekil 4-18: Sürüklenme görevinin düzenli koşulunda rastsal koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi.....	49
Şekil 4-19: Fiksasyon koşulu, düzenli koşul ve rastsal koşulda ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	49
Şekil 4-20: Sürüklenme görevi düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla hedef uyarılara ilişkin fonksiyonel bağlantısallık değişimi.....	50
Şekil 4-21: Fiksasyon, düzenli ve rastsal koşulda hedef uyarılara ilişkin ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri.....	50
Şekil 4-22: Azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla aktivasyon artışı gösteren bölgeler	52
Şekil 4-23: Uyanıklık seviyesi görevinde artmış ve azalmış uyanıklık seviyesine ilişkin uyaran öncesi ve sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar ...	53
Şekil 4-24: Uyanıklık seviyesi görevi artmış uyanıklık seviyesinde, azalmış uyanıklık seviyesine kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	55
Şekil 4-25: Fiksasyon, artmış uyanıklık ve azalmış uyanıklık seviyesi koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	55
Şekil 5-1: Bağlamsal yeni uyarının diğer uyarılardan ayrımında sağ MFG ile ikincil VN yapıları arasındaki ilişki.....	61
Şekil 5-2: Bağlamsal yeniliğin tespitinde rol oynayan dinlenim durum ağları	64

Şekil 5-3: DDA'larda uyarının zamansal öngörülebilirliğine cevaben ortaya çıkan değişimler	71
Şekil 5-4: Artmış uyanıklık seviyesinin modülasyonunda DDA'lar.....	74



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC:	Anteriyor Singulat Korteks
aIC:	anteriyor İnsular Korteks
AN:	İşitsel Ağ (Auditory Network)
BOLD:	Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent)
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
dACC:	dorsal Anteriyor Singulat Korteks
DAN:	Dorsal Dikkat Ağı (Dorsal Attention Network)
DDA:	Dinlenim Durumu Ağı (Resting State Network)
DMN:	Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)
ECN:	Yürütücü Kontrol Ağı (Executive Control Network)
FEF:	Frontal Göz Alanı
FDR:	False Discovery Rate
FWE:	Family-Wise Error
fMRG:	fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV:	Görüş Alanı (Field of View)
FWHM:	Yarı-doruk Genişliği (Full Width at Half Maximum)
GE-EPI:	Gradyan-eko Eko-planar Görüntüleme (Gradient-echo Echo-planar Imaging)
GIFT:	Group ICA Of fMRI Toolbox
GLM:	Genel Doğrusal Model (General Linear Model)
GNA:	Görev Negatif Ağ
GPA:	Görev Pozitif Ağlar
HCP:	İnsan Konnektom Projesi (Human Connectome Project)
HRF:	Hemodinamik Tepki Fonksiyonu (Hemodynamic Response Function)
ICA:	Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis)
IPS:	Intrapariyetal Sulkus
ISI:	Uyaranlar arası Süre (Interstimulus Interval)
LP:	Lateral Pariyetal Korteks

LPFC:	Lateral Prefrontal Korteks
MNI:	Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
MPFC:	Medyal Prefrontal Korteks
MFG:	Orta Frontal Girus
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OFC:	Orbitofrontal Korteks
PCC:	Posteriyor Singulat Korteks
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPC:	Posteriyor Pariyetal Korteks
ROI:	İlgi Bölgesi (Region of Interest)
RPFC:	Rostral Prefrontal Korteks
SMG:	Supramarjinal Girus
SMN:	Duysal-motor Ağ (Sensorimotor Network)
SN:	Dikkat Çekerlik Ağı (Salience Network)
SPM:	İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)
TE:	Eko Zamanı (Time of Echo)
TFE:	Turbo Field Echo
TPJ:	Temporo-pariyetal bağlantı noktası
TR:	Tekrarlama Süresi (Time of Repetition)
VAN:	Ventral Dikkat Ağı
VN:	Görsel ağ (Visual Network)
χ^2 :	Ki-kare değeri (Chi-square)

ÖZET

Alban-Tunca, G. (2019). Dinlenme durumu ve uyarana bağlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağlam ve yeniliği temsil eden nöral aktivitelerin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, dinlenme durumu ağları (DDA) olarak adlandırılan nöral bağlantısallık ağlarının uyaranın algılandığı bağlamın tutulmasını sağlaması ve/veya uyarının algılandığı sıradaki uyanıklık durumunu yansıtır olması varsayımları ele alınmıştır. Bağlamsal çerçeveyi oluşturmak için hedef uyarıların ayırt edilebilirlikleri (kolay-zor) ve zamansal öngörülebilirlikleri (rastsal-düzenli) modüle edilerek DDA'lar incelenmiştir. Ayrıca, uzun bir kayıt boyunca elde edilen davranışsal yanıtlara bağlı olarak belirlenen artmış uyanıklık veya azalmış uyanıklık durumlarında DDA'ların ne şekilde değiştiği incelenmiştir.

Çalışmaya, 17 sağlıklı gönüllü katılmıştır. 3T-MRG cihazıyla fMRG verisi kaydedilmiştir. Fonksiyonel aktivasyon analizleri, bağımsız bileşen analizleri ile elde edilen DDA'ların zaman serilerinin analizleri ve DDA'ları temsil eden ilgi bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantısallık analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular, bağlamın zorlaşmasıyla olağan durum ağının (DMN) intrinsek bağlantısallığını azalttığını ancak dikkat çekerlik ağı (SN) ile arasındaki bağlantısallığı arttırdığını göstermektedir. Bağlamsal yeni uyarının algılanmasında dorsal dikkat ağına ve ventral dikkat ağına ait yapılarda değişen aktivasyon bulguları elde edilmiştir. Bağlamın zamansal öngörülebilirliği içermesi durumunda ise hem SN hem de yönetici işlev ağının (ECN) ikincil görsel ağ (VN) ile bağlantısallığını arttırdığı tespit edilmiştir. Artmış uyanıklık durumunda SN'in ikincil VN ile bağlantısallığını arttırdığı ve ECN'nin duysal-motor ağ ile bağlantısallığının azaldığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, SN bağlamın zorlaşmasıyla birlikte DMN'ye baskılayıcı sinyaller gönderirken, yeni uyarıların ödevden çeldirici etkilerinin bastırılması için DMN ile birlikte hareket etmektedir. Bağlamın zamansal öngörülebilirliği içermesi durumunda ise SN, ECN'nin proaktif bilişsel kontrol işlevine monitorizasyon sağlayarak katılmaktadır. Ayrıca SN erken duysal ağlarla arasındaki bağlantısallığı artırarak artmış uyanıklık seviyesinin modülasyonuna katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağlamsal Yenilik, Uyanıklık Seviyesi, Dinlenme Durumu Ağları, Fonksiyonel Bağlantısallık, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

Alban-Tunca, G. (2018). Investigation of neural activity representing context and novelty with resting state and event-related functional magnetic resonance imaging. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. Istanbul

In this study, it is assumed that resting state networks (RSNs) provide the retention of the context in which the stimuli is presented and/or reflect the state of vigilance. In order to construct the contextual framework, the RSNs has examined by modulating the discernibility (easy-difficult) and temporal predictability (random-regular) of target stimuli. Furthermore, it has been investigated how RSNs change in increased and decreased vigilance state.

17 healthy volunteers participated in the study. The fMRI data was recorded with 3T-MRI scanner. Functional activation analyzes, analysis of time series of RSNs obtained by independent component analysis and functional connectivity analysis between regions of interest representing RSNs were performed.

The findings show that default mode network (DMN) reduces its activation when context is difficult, but increases its connectivity with salience network (SN). It has been found that both the SN and the executive control network (ECN) increase the connectivity with the secondary visual network (VN) when the context includes temporal predictability. In the case of increased vigilance, it was determined that SN increased its connectivity with secondary VN and ECN decreased its connectivity with sensory-motor network.

As a result, when the difficult context, the SN sends the suppressor signals to the DMN and SN acts together with the DMN to suppress the distracting effects of the novel stimuli. When the context involves temporal predictability, the SN participates in the monitoring of the proactive cognitive control function of the ECN. Furthermore, SN contributes to the modulation of the increased level of vigilance.

Keywords: Contextual Novelty, Vigilance, Resting State Networks, Functional Connectivity, Functional Magnetic Resonance Imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Algı dış dünyadan gelen uyarıların nöral dokuda oluşturduğu pasif yanıtlara dayalı tek yönlü bir süreç (aşağıdan-yukarı işleme) olmaktan ziyade beynin daha önceki deneyimlerine bağlı olarak oluşturduğu temsiller çerçevesinde, olası durumlarla karşılaşma beklentisine bağlı yürüyen aktif (yukarıdan-aşağı işleme) ve iki yönlü bir süreçtir (Smith ve Kosslyn 2007). Dış dünyadan gelen uyarı paternleri beyinde bir bağlamın oluşumuna yol açarken, her yeni gelen uyarının algılanma şeklini de bu bağlam ve uyarının bağlama uygunluğu belirlemektedir (Gazzeley ve Nobre 2012). Bağlamlar uyarının ait olduğu kategorilere, görevin zorluk düzeyine, görevin mekansal ya da zamansal özelliklerine bağlı olarak oluşturulabilir.

İçinde bulunulan çevredeki, beklenmedik ve yeni uyarıların hızlı tespiti öğrenme ve adaptif davranış için evrimsel bir önem taşımaktadır. Yenilik birden fazla tanıma sahip bir kavramdır. Bir uyarının gözlemci tarafından daha önce hiç algılanmamış olması “uyarı yeniliği” olarak kabul edilirken, uyarının bağlamı oluşturan standart uyarılardan büyük ölçüde sapması “bağlamsal yenilik” olarak adlandırılır (Schomaker ve ark. 2015). Yeni ve beklenmedik uyarılara verilen tepkide yapılan bir dizi kompleks düzenleme yeniden yönelim tepkisi (ing; reorienting response) olarak adlandırılır (Corbetta 2008). Yeni duysal uyarıların beklentiye uygunluğuna bağlı olarak dorsal frontopariyetal (yukarıdan-aşağı sistem) ağ aktive olurken, uyarının beklenmedik ve dikkat çekici olmasına bağlı olarak ise ventral frontopariyetal ağ (aşağıdan-yukarı sistem) aktive olmaktadır (Chun 2011). Yenilik algılama medial temporal lob, görsel, pariyetal ve prefrontal korteks ile dopamininerjik orta beyin bölgelerince koordine edilen ağ tarafından desteklenmektedir (Hughes 2007; Kiehl ve ark. 2001; Ranganath and Rainer, 2003; Squire ve ark. 2004).

Görsel dünyayla ilgili yukarıdan-aşağı süreçlerle oluşan beklentiler, muğlak verilerden akla uygun yorumları hızlıca çıkarmamızı sağlayarak algılamayı kolaylaştırabilir (Bar 2004). Bununla birlikte, bu kolaylaşmanın nöral mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir. Geçtiğimiz on yılda kabul gören yaklaşım, yüksek seviyeli kortikal bölgelerin daha düşük seviyeli bölgelere rehberlik ettiği ve böylece duysal işlemeyi kolaylaştırarak öngörüü sağladığı yönündedir (Summerfield ve Koechlin 2008; Yuille ve Kersten 2006; Fristo 2005; Lee ve Mumford 2003;). Bu

çerçevede, yüksek seviyeli bölgelerin, mevcut beklentilerle uyumlu olan erken duysal bölgelerdeki tahmin edilebilir ve dolayısıyla gereksiz nöral tepkileri bastırabileceği ileri sürülmüştür (Murray ve ark. 2002). Alternatif bir bakış açısına göre ise yüksek seviyeli bölgeler erken kortikal bölgelerdeki “keskin” duysal temsilleri bastırmak yerine mevcut bilgilerle tutarsız düşük seviyeli nöral yanıtların bastırılmasıyla öngörü gerçekleşmektedir (Lee ve Mumford 2003). Bu baskılamanın ya direk inhibitör geribildirim yoluyla ya da beklenen özellikleri temsil eden nöronlara eksitatör geribildirimler yollamak şeklinde olabileceği iddia edilmektedir (Spratling 2008). Bu konuda yapılan araştırmalar yukarıdan-aşağı süreçlerin erken duysal bölgelerdeki nöral aktiviteyi azaltarak öngörüde bulunmaya katkı sağladığını göstermekle birlikte hangi açıklamanın geçerli olduğu konusu hala muğlaklığını korumaktadır (Kok ve ark. 2011; Meyer ve Olson,2011; Todorovic ve ark. 2011; Alink ve ark. 2010; Summerfield ve ark. 2008;).

Çevresel uyanımların farkedilmesi ve yönetici işlevlerin yerine getirilmesi için belirli bir uyanıklık seviyesinde (ing: vigilance) olunması gerekmektedir. Vijilans olarak da adlandırılan uyanıklık seviyesi hem istemli hem de refleks aktiviteler için gereken, sinir sisteminin yapısı ve durumuna bağlı yüksek fizyolojik verimlilik durumunu ifade eder (Head 1923). Nöropsikolojik açıdan ise vijilans bilinçten ve davranışsal bir tepkiden bağımsız olarak uyku-uyanıklık ekseninde, uyanıklık düzeyine işaret etmektedir (Oken ve ark. 2006). Dikkat süreçlerinden farklı olarak, uyanıklık seviyesi bilinç durumuna bağlı değildir ve uyanımlar arasındaki farkları ayırt edebilme ve bu uyanımlara yanıt vermek için gerekli olan “hazır bulunma” durumudur (Mackworth 1948). Uyanıklık seviyesindeki azalma tespit edilmesi gereken uyanımların algılanmasındaki gecikmeye bağlı olarak; doğru reaksiyonların verilme oranlarında azalma, doğru reaksiyon verildiği durumlarda reaksiyon süresinde uzama ve farklı uyanımların ayırt edilmesi gereken durumlarda hata oranında artma ile tespit edilebilir (Mathis ve Hess 2009).

Son birkaç yıl içinde geliştirilen yeni görüntüleme teknikleri ve analiz yöntemleri beyin fonksiyonel bağlantısallık paternlerinin incelenmesini sağlamıştır. Bir deneysel görevin ya da davranışsal yanıtın olmadığı dinlenme durumu boyunca, anatomik olarak birbirinden ayrı bölgelerin kan oksijen seviyesine bağımlı (BOLD) sinyallerinin korelasyonlarını inceleyen fMRG çalışmaları beynin farklı bölgeleri

arasında fonksiyonel bir iletişim olduğunu düşündürmektedir (van den Heuvel ve Pol. 2010). Dinlenme durumunda farklı beyin bölgeleri arasındaki senkron aktiviteyi yansıtan dinlenme durumu ağları (DDA), bir görev sırasında aktivitesi azalan “görev-negatif ağlar” (DMN) ve bir görev sırasında aktivitesini arttıran “görev-pozitif ağlar” olarak birbiriyle karşıt çalışan iki sistem olarak karakterize edilir (Lee ve ark. 2013). Duysal-motor ağ, görsel ağ, işitsel ağ, dil ağı, dorsal ve ventral dikkat ağı, dikkat çekerlik ağı ve yürütücü kontrol ağı gibi pek çok görev-pozitif ağ tanımlanmıştır (Raichle 2010).

Erken duysal ve motor ağların farklı patolojik koşullardaki değişimleri araştırılmakla birlikte (Sheline ve ark. 2013) işlevsel anlamlarına ilişkin görüşlerimiz çoğunlukla dolaylı bilgilere dayanmaktadır. DDA'nın fizyolojik süreçlerin bir sonucu (solunum ve kardiyak osilasyonlar gibi) olarak ortaya çıktığını iddia eden çalışmalar (Wise ve ark. 2004) bulunmakla birlikte, kortikal ve sub-kortikal kökenli BOLD değişimlerinin farklı beyin bölgeleri arasında süregiden fonksiyonel iletişim seviyesini yansıttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Buckner ve Vincent 2007; Greicius ve ark. 2003; Gusnard ve ark. 2001). DDA'nın işlevlerini açıklamak üzere yapılan bir çalışma dinlenme durumu ağlarının öğrenme ve konsolidasyon ile ilişkisine dikkat çekerken (Stevens 2006), başka bir çalışmada ise DDA ile çalışma belleği kapasitesi arasında bir ilişki olduğu (van Dam ve ark. 2015) öne sürülmektedir. Herhangi bir deneysel görevin ya da davranışın olmadığı dinlenme durumunda farklı beyin bölgeleri arasındaki senkron aktiviteyi yansıtan dinlenme durumu ağlarının (DDA) işlevlerine ilişkin çok sayıda farklı açıklama ileri sürülmekle birlikte DDA işlevlerinin neler olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Oysa yukarıda belirtilen algısal süreçler çerçevesinde, dinlenme durumunda birbiriyle yoğun iletişim içinde olan nöral grupların olası işlevlerinin; bağlamı oluşturan temsilleri aktif olarak tutarak bağlamsal yeni uyarıların işlenmesi, uyarıların zamanlarının öngörülebilirliğine bağlı olarak gerekli modülasyonların yapılması ve uyanıklık seviyesinin belirlenmesine katkı sağlaması olabileceği düşünülmektedir. Bu çerçevede fenomen olarak güçlü bir şekilde ortaya konmuş olan DDA'ların fMRG yöntemiyle gerçekleştirilecek fonksiyonel bağlantısallık ölçümleri ile değerlendirilmesi ve DDA'ların az bilinen işlevlerinin açıklanan algısal süreçler açısından incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 1895'te Conrad Rogengen tarafından X-ışınlarının piyasaya sürülmesinden bu yana en önemli görüntüleme araçlarından biri olmuştur. MRG 1980'lerde kliniğe girişinden bu yana tanılama için kullanılmış ve yakın zamanda temel beyin araştırmalarında önemli bir rol üstlenmiştir (Logothetis 2008).

Beynin fonksiyonel aktivasyonu, doku perfüzyonunun doğrudan ölçümleri, kan hacmi değişiklikleri veya oksijen konsantrasyonundaki değişiklikler yoluyla MRG ile saptanabilir. Kan-oksijen seviyesine bağımlı (ing: Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) değişim MRG'nin temel dayanağıdır. Nöral dokudaki aktivite artışı ile birlikte oksijen tüketiminde ve lokal serebral kan akımında artış gözlenmektedir. Lokalize oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranındaki değişime bağlı olarak ortaya çıkan manyetik değişimler, fonksiyonel MRG'de (fMRG) BOLD sinyalinin temelini oluşturmaktadır (Logothetis ve ark. 2001; Buxton ve ark. 2004; Ritter ve Villringer 2006). Buradan anlaşılacağı üzere bir fMRG çalışmasının nihai başarısı fMRG sinyali ve altta yatan nöral aktivite arasındaki ilişkiye bağlıdır. fMRG çalışmalarında sonucu belirleyen kritik faktörler, sinyal özgüllüğü ile mekânsal ve zamansal çözünürlüktür. Üretilen haritaların gerçek nöral değişiklikleri yansıtması sinyalin özgüllüğünü, aktive olan nöral yapıların tespiti mekânsal çözünürlüğü, çeşitli nöral yapılarda ortaya çıkan olayların zaman serilerinin ayırt edilmesi ise zamansal çözünürlüğü ifade eder.

İnvazif olmaması, ulaşılabilirliğindeki artış, diğer pek çok yönteme kıyasla yüksek mekânsal-zamansal çözünürlüğü ve belirli bir görev sırasında tüm beyin alanlarını ve ağları gösterme kapasitesi fMRG'yi diğer görüntüleme yöntemlerinden avantajlı bir konuma getirmektedir. Fakat tüm hemodinamik tabanlı yöntemlerde olduğu gibi fMRG'de de ölçülen sinyallerin zamansal ve mekânsal özgüllüğü fiziksel ve biyolojik kısıtlamalara sahiptir (Logothetis 2008).

2.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Görüntüleme ve Dinlenme Durumu Ağları

Beynin temel işleyişi hakkında sahip olduğumuz bilgilerin çoğu görev temelli ya da uyaran temelli paradigmlar kullanılan fMRI çalışmalarının bulgularına dayanmaktadır. Oysa beyindeki nöronların herhangi bir görev yapılmadığı durumlarda

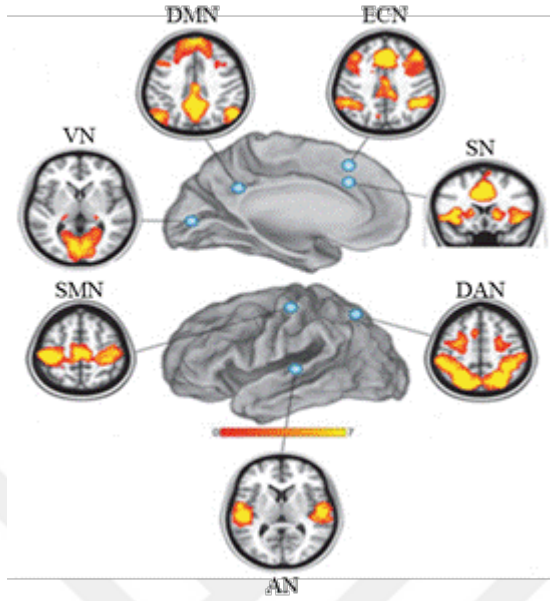
da çoğu zaman aktif oldukları bilinmektedir (Regan 1989). Bir görevin ya da uyarının olmadığı durumlar “dinlenme durumu” (ing: resting state) olarak adlandırılmakta ve bu dönemlerde de farklı beyin bölgeleri arasında senkronize aktivasyon artışı ya da azalışı gözlenmektedir (Raichle ve ark. 2001; Lee ve ark. 2013).

Dikkat gerektiren görev koşulları ile içsel düşünce süreçleriyle ilişkili (kendilik) olmayan görev koşullarında bazı kortikal alanların tutarlı bir şekilde aktivitesini azalttığını tespit eden ve bu kortikal yapıların bir ağ oluşturduğunu vurgulayan ilk çalışma, pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarının bulgularını içeren bir meta analiz çalışmasıdır (Shulman ve ark. 1997). Dinlenme durumunda da devam eden bir fonksiyonel organizasyonun varlığına işaret eden bu bulgu, dinlenme durumu çalışmalarının önem kazanmasını sağlamıştır (Binder ve ark. 1999; Mazoyer ve ark. 2001).

Biswal ve arkadaşları (1995, 1997), aktif olarak motor bir faaliyet yapılması gereken görev koşullarında bilateral birincil motor korteks yapıları arasında gözlemlenen yüksek korelasyonun, dinlenme durumunda da devam ettiğini bulmuşlardır. Böylece daha önceleri bir gürültü olarak tanımlanan bu aktivitenin aslında bu korteks yapıları arasında süregiden bir fonksiyonel bağlantısallık olduğu anlaşılmıştır. Sonrasında yapılan pek çok çalışmada bulgular yinelenmiş ek olarak süregiden fonksiyonel bağlantısallığın sadece motor korteks yapılarını kapsamadığı, şu anda görsel ağ, işitsel ağ ve yüksek seviyeli bilişsel ağlar olarak tanımlanan pek çok farklı beyin bölgesi arasında bu bağlantısallığın var olduğu bulunmuştur (Fox ve Raichle 2007; Damoiseaux ve ark. 2006; van den Heuvel ve ark. 2008).

Farklı analiz ve kayıt parametreleri kullanılmasına karşın yapılan farklı dinlenme durumu fMRG çalışmaları sonucunda pek çok ağ tanımlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda yaygın olarak kabul gören DDA'lar; olağan durum ağı (DMN), dikkat çekerlik ağı (SN), dorsal dikkat ağı (DAN), yürütücü kontrol ağı (ECN), görsel ağ (visual network, VN), işitsel ağ (auditory network, AN) ve duysal-motor ağıdır (sensorimotor network, SMN) (Biswal ve ark. 1995; Beckmann ve ark. 2005; Salvador ve ark. 2005; De Luca ve ark. 2006, Damoiseaux ve ark. 2006; van den Heuvel ve ark. 2008). Yaygın olarak kabul edilen DDA'lar anestezi altında (Greicius ve ark. 2008), uykunun erken dönemlerinde (Larson-Prior ve ark. 2009) ve farklı bilişsel görevler

sırasında da varlıklarını sürdürmektedir. Literatürde yaygın olarak kabul gören DDA'lar Şekil 2-1'de gösterilmektedir.



Şekil 2-1: Dinlenme durumu ağları

DMN: olağan durum ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, DAN: dorsal dikkat ağı, AN: işitsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, VN: görsel ağ (Raichle 2011'den alınmıştır).

Dinlenme durumunda birbirlerine paralel olarak çalışan bu ağlar çok düşük frekans bandında (ing: ultra-low frequency range, $\sim 0,01 - 0,1$ Hz) salınmakta ve salınım frekanslarındaki farklar ile birbirinden ayrılmaktadır. DDA'ları oluşturan anatomik bölgeler incelendiğinde, bu bölgelerdeki düşük frekanslı hemodinamik salınımların bir görev sırasındakine benzer şekilde korelasyon gösterdiği anlaşılmaktadır.

2.2.1. Görev Pozitif Ağlar ve Görev Negatif Ağlar

Şuanda en temel DDA'lardan biri olarak kabul edilen DMN, Raichle ve arkadaşları (2001) tarafından PET verilerinin analizi sonucu tanımlanmıştır. Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerden gözleri kapalı şekilde kaydedilen dinlenme durumu verilerinin analizi sonucunda beynin bazı bölgelerinin bilişsel bir görev yerine getirdiği durumda dinlenme durumuna kıyasla aktivitesini azalttığı görülmüştür. Sonrasında Greicius ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan fMRG çalışması ile DMN tanımlanmış ve çeşitli analiz yöntemleri kullanılarak pek çok çalışmacı sonuçlar

doğrulanmıştır (Beckmann ve ark. 2005; Damoiseaux ve ark. 2006; van den Heuvel ve ark. 2008; Yeo ve ark. 2011).

Dinlenme durumu ve görev koşullarının kıyaslandığı çalışmalar sonucunda görev sırasında aktivitesini azaltan ya da arttıran ağlar olduğu gözlenmiş ve bu bulgular beyinde birbiriyle karşıt çalışan iki büyük sistem olduğu görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur (Fox ve ark. 2005). Görev sırasında aktivitesini azaltan; posteriyor singulat korteks, prekuneus, medyal frontal ve inferiyor pariyetal alanların fonksiyonel bağlantısallığını temsil eden DMN Görev-Negatif (GNA) olarak sınıflandırılan tek ağıdır (Shulman ve ark. 1997; Raichle ve ark. 2001; Raichle ve Snyder 2007). Buna karşılık bir görev sırasında aktivitesi arttıran diğer ağlar (SMN, VN, SN, DAN, ECN) Görev-Pozitif Ağlar (GPA) ağlar olarak sınıflandırılmaktadır (Lee ve ark. 2013). Temel olarak dinlenme durumunda süregiden aktivitesini devam ettirmeleri açısından bu ağlar birbirinden farklı değildir ancak görevlere karşı gösterdikleri modülasyon örüntüleri bu ağların görev pozitif ya da görev negatif şeklinde ayrışmalarını sağlamaktadır.

Öte yandan son zamanlarda yapılan çalışmalar karşıt çalışan iki büyük sistem varsayımına karşı çıkmakta ve GNA'nın başlı başına görev negatif olmadıklarını, görevin doğasına bağlı olarak hedef yönelimli (ing: goal-directed) biliş boyunca angaje olduklarını, ayrıca ağ bileşenlerinin de görevin gerekliliklerine bağlı olarak birbirleriyle etkileşime girdiğini göstermektedir (Spreng 2012; Utevsky ve ark. 2014). Sonuç olarak GNA ve GPA ayrımının geçerliliği üzerinde hala bir uzlaşma bulunmamaktadır. Ayrıca DDA'ların bir görev karşısında gösterdikleri modülasyonların neye göre şekillendiği de tam olarak bilinmemektedir.

2.2.2. Erken Duysal ve Motor Ağlar

Görsel Ağ: Görsel ağ, medyal görsel korteks alanlarını içeren birincil görsel ağ ve lateral görsel korteks alanları içeren ikincil görsel ağ olmak üzere kendi içerisinde iki farklı ağ olarak ayrışmaktadır. Birincil görsel ağ; bilateral kalkarin sulkusta yer alan birincil görsel alanları, lingual girus gibi medyal ekstrasatriat bölgeleri ve talamusun lateral genikulat çekirdeğini kapsar. İkincil görsel ağ ise lateral görsel korteks alanlarını ve oksipitotemporal bağlantı noktasına doğru lateral olarak yayılan oksipital kutbu içermektedir. Görsel ağları oluşturan bu yapılar görsel dikkat ve görsel-mekansal dikkat görevlerinde aktivasyon artışı göstermektedir (Beckmann ve ark. 2005).

İşitsel Ağ: İşitsel ağ, heschl girusu, planum polare ve temporale, lateral superiyor temporal girus ve posteriyor insular korteks alanlarını kapsayan primer ve sekonder işitsel kortekslerden oluşur (Beckmann ve ark. 2005).

Duysal-motor Ağ: Duysal-motor ağ, presantral ve postsantral girusta yer alan somatomotor bölgeleri kapsar. Bu ağın aktivasyon örüntüsü, iki taraflı motor görevler sırasında görülen aktivasyona benzemektedir (Beckmann ve ark. 2005).

Erken duysal ve motor ağların çeşitli hasta gruplarında gösterdikleri değişimleri inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte (Sheline ve Raichle 2013) bir görev olmaksızın da bağlantısallıklarını sürdüren bu ağların fonksiyonel anlamlarına ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerektiği görülmektedir.

2.2.3. Yüksek Seviyeli Bilişsel Ağlar

Yüksek seviyeli bilişsel ağlar genel olarak; olağan durum ağı (DMN), dikkat çekerlik ağı (SN), dorsal dikkat ağı (DAN), ventral dikkat ağı (VAN) ve yürütücü kontrol ağı (ECN) olmak üzere 5 temel başlık altında ele alınabilir.

Olağan Durum Ağı: DMN, medyal prefrontal korteks, posteriyor singulat korteks, angular girus, anterior temporal korteks ve hipokampus yapılarını kapsar.

En başından beri DMN, insanı insan yapan yüksek-seviyeli, karmaşık bilişsel süreçlerle ilişkili bir ağ olarak değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar DMN'yi öz-referanslı (ing: self-referential) zihinsel aktivite ile ilişkilendirmiş ve DMN'nin kendilikle bütünleşik olan işlevleri başlattığını iddia etmişlerdir (Gusnard ve ark. 2001). Devam eden çalışmalar DMN'nin öz-referanslı işlevinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır (Buckner ve Carroll 2007; Salomon ve ark. 2014). DMN'nin içsel odaklanmış dikkat süreçleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (Buckner ve ark. 2008; Andrews-Hanna ve ark. 2010) bulunmakla birlikte, dışsal çevrenin monitorizasyonu (Hahn ve ark. 2007; Gilbert ve ark. 2007) ve düşük bellek yükü içeren görevlerde sürdürülen dikkat süreçleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Esterman ve ark. 2013).

Son zamanlarda alanda elde edilen yeni bilgilerle DMN'nin potansiyel olarak hayatta kalma ile ilgili dikkat çeken bilgilerin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (Buckner 2008). DMN'nin başkalarının arzularını, inançlarını ve niyetlerini göz önünde bulundurmak ve hem geçmişi hatırlamak hem de

gelecek için plan yapmak gibi işlevlerinin olduğu ve varsayılan bu fonksiyonların temelinde de öz-referanslı zihinsel aktivitenin var olduğu düşünülmektedir (Sheline, 2008). Ek olarak DMN'nin görevin gerekliliklerine uygun olarak bilişsel kaynakların yeniden yönlendirilmesini sağlama (Sambataro ve ark. 2010) ve kişisel anıların hatırlanmasına yönelik içsel süreçlerin yönetilmesini sağladığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Raichle 2015). Sonuç olarak DMN'nin işlevlerine ilişkin pek çok açıklama bulunmakla birlikte henüz üzerinde uzlaşılan kesin bir işlevi bulunmamaktadır ve konu hakkında tartışmalar sürmektedir (Northoff ve ark. 2010; Qin ve Northoff 2011).

Yürütücü Kontrol Ağı: ECN, lateral prefrontal korteks (LPFC) ve posterior pariyetal korteksten (PPC) oluşan bir ağıdır. ECN, görevin gerekliliklerine bağlı olarak OFC, aIC ve dACC ile birlikte dikkat, çalışma belleği, inhibisyon, planlama gibi pek çok yürütücü işlevi içeren, çoklu bilişsel süreçleri kontrol ve koordine etmektedir (Niendam ve ark. 2012). Dış dünyada ortaya çıkan değişimlere bağlı olarak, dikkati ilgili uyarana yönlendirmek ve duysal-motor temsilleri ilgili yanıt verile kadar saklamak da ECN'ye atfedilen işlemler arasındadır (Menon ve ark. 2001; Kerns ve ark. 2004).

Dikkat Çekerlik Ağı: SN'i oluşturan temel beyin bölgeleri; orbitofrontal korteks (OFC), anterior insular korteks (aIC) ve dorsal anterior singulat kortektir (dACC). SN'i oluşturan yapılar bilişsel görevlere ek olarak ağrı, belirsizlik ve homeostazla ilişkili tehlike durumlarında da aktivasyon artışı göstermektedir (Peyron ve ark. 2000; Grinband ve ark. 2006).

Çevresel uyaranlara uygun davranışsal yanıtlar vermek hem dışsal uyaranların hem de otonomik içsel süreçlerin entegrasyonunu gerektirdiğinden, SN'i oluşturan yapıların bilişsel, homeostatik ve afektif bağlam içinde sempatik aktiviteyi düzenlemeyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Critchley ve ark. 2004). Ek olarak SN'in, dışsal uyaranlara yöneltilmiş dikkat süreçlerini içeren ağlar ile içsel zihinsel süreçlerde yer alan ağlar ve ağ yapıları arasındaki geçişte önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Sridharan ve ark. 2008).

Dorsal ve Ventral Dikkat Ağı: DAN, bilateral olarak intraparietal sulkus ve frontal göz alanlarını kapsamaktadır. Dikkatin bir olaya odaklanması sırasında gerekli olan yukarıdan-aşağı dikkat süreçleri ile ilişkilidir (Corbetta ve Shulman 2002). DAN, mevcut hedeflere ve olası beklenmedik durumlara ilişkin önceden var olan bilgilere

uygun endojen sinyallerin üretilmesini ve korunmasını sağlayarak, duysal kortekste uygun uyaran özelliklerinin ve konumlarının işlenmesi yönünde yukarıdan-aşağı sinyaller gönderir (Corbetta ve ark. 2008).

Ventral Dikkat Ağı (VAN), sağ baskın temporo-pariyetal bağlantı noktasını (TPJ) ve sağ baskın ventral frontal korteksi kapsamaktadır. Ventral dikkat sistemi, davranışla ilişkili seyrek veya beklenmedik uyarılarda ya da olaylarda aktive olmaktadır (Corbetta ve ark.2008). Bu nedenle, bu ağın uyaran yönelimli dikkatin kontrolünden sorumlu olduğu ve yukarıdan-aşağıya dikkat süreçlerince yürütülmesi gereken işlemler sırasında baskılandığı ileri sürülmektedir (Shulman ve ark. 2003). İnsan nörogörüntüleme çalışmaları, TPJ aktivasyonunun dikkat, sosyal biliş ("zihin teorisi") ve epizodik hafıza gibi farklı bilişsel süreçlerde gözlenebildiğini göstermiştir (Vossel ve ark. 2014).

2.3. Dinlenme Durumu Ağları Arasındaki Etkileşimler

Dinlenme durumunda farklı bölgeler arasında ortaya çıkan bağlantısallık sadece ağları oluşturan yapılar arasında değil, farklı ağlar arasında da gözlenmektedir. DDA'lar arasındaki bu etkileşim bağlantısallığın artışı yönünde olabileceği gibi bağlantısallığın azalması şeklinde de olabilir (Fox ve ark. 2005; 2009). Genel olarak, yukarıda tanımlandığı üzere, GPA ve GNA olarak adlandırılan ağlar arasındaki bağlantısallığın negatif yönde korelasyon gösterdiği kabul edilmektedir (Greicius ve ark. 2003; Fox ve ark. 2005; Fransson 2005). Başka bir deyişle, bilişsel görevler sırasında aktivite artışı gösteren ECN, SN, DAN ve VAN'ın, dikkat gerektiren bilişsel görevler sırasında aktivitesini azaltan DMN yapıları ile negatif yönde korelasyon gösterdiği düşünülmektedir (Shulman ve ark. 1997; Seeley ve ark. 2007). Buna ek olarak DDA'lar arasındaki bağlantısallığın hiyerarşik özellikte olduğu ve hiyerarşik yapının en üstünde DMN'nin olduğunu ileri süren görüşler de bulunmaktadır (Raichle 2010).

Her ne kadar DMN yapıları ile GPA'lar arasındaki bağlantısallığın anti-korelasyon yönünde olduğu görüşü yaygın olarak kabul görse de yakın zamanda yapılan çalışmalar mind-wandering de dahil olmak üzere bazı görev koşullarında GPA'lardan biri olan ECN ile DMN arasında pozitif yönde bağlantısallık olduğunu ortaya koymaktadır (Christoff 2012; Christoff ve ark. 2009; Fox ve ark. 2015). Otobiyografik planlama, spontan düşünme, yaratıcılık, bellekten geri çağırma, çalışma belleği, sosyal çalışma belleği ve semantik karar verme görevlerinde DMN ve ECN yapıları arasında

pozitif bağlantısallık olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (Gerlach ve ark. 2014; Spreng ve ark. 2010; Ellamil ve ark. 2016; Krieger-Redwood ve ark. 2016). Ek olarak ECN ile DMN arasındaki bu ortak dinamiklerin iyi performansla ilişkili olduğu da iddia edilmektedir (Fornito ve ark. 2012).

DMN ve DAN arasındaki bağlantısallık paternlerinin incelendiği bir çalışmada ise DAN'ı oluşturan yapılar ile DMN'yi oluşturan yapılar arasındaki anti-korelasyonun bilişsel duruma bağlı olarak görev süresi boyunca değişim gösteren bir fenomen olduğu ileri sürülmektedir (Dixon 2017). Ayrıca bu çalışmada, dinlenim durumunda DAN yapılarından biri olan anterior orta temporal alanın DMN'nin hiçbir yapısıyla anti-korelasyon göstermediği, aksine pek çok DMN yapısı ile arasında pozitif bağlantısallık olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer GPN olan SN ile DMN arasında da pozitif bağlantısallık olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (Uddin ve ark. 2009). Sonuçlar SN'in bir parçası olan insula ile DMN'nin bir parçası olan posteriyor singulat korteks (PPC) arasındaki bağlantısallığın pozitif yönde olduğunu göstermiştir. Buradan hareketle PCC'nin SN aktivitesini düzenleyen potansiyel bir mekanizma olabileceği önerilmiştir (Uddin ve ark. 2009; Seeley ve ark. 2007). Fakat farklı duysal modalitelerden gelen bilgi odaklı hedefe yönelik kolay görevlerde, sağ aIC'nin, karar vermenin zorlaştığı görevlerde ise hem aIC'nin hem de dACC'nin DMN ve ECN'nin aktivasyon seviyelerinde değişikliklere neden olan kontrol sinyallerini ürettiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Sridharan ve ark. 2008; Chand ve Dhamala, 2015).

Dikkatin yukarıdan-aşağıya modülasyonunu sağlayan DAN ile beklenmedik ya da düşük frekanslı bir uyarıyı tespit etmeyi sağlayan VAN arasındaki etkileşimleri inceleyen Corbetta ve Shulman (2002), VAN'ın süregiden DAN devresini keserek/kırarak etki gösterdiğini iddia etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar TPJ'nin ya da sağ posteriyor orta frontal girusun, dorsal dikkat sistemi ile ventral dikkat sisteminin bağlanmasını sağlayan bölgeler olduklarını ileri sürmüşlerdir (Corbetta ve ark. 2008). Ancak bir transkranyal manyetik görüntüleme çalışmasından elde edilen bulgular DAN ve VAN'ın spesifik dikkat süreçlerinin gerektiği görevlerde birlikte çalıştıklarını ortaya koymuş ve yukarıdan-aşağı ya da aşağıdan-yukarı dikkat süreçlerinin tek bir ağa atfedilemeyeceğini göstermiştir (Chica ve ark. 2011). Sonuç olarak her iki ağın mevcut bilişsel taleplere bağlı olarak dinamik ve esnek bir şekilde eşleştiği düşünülmektedir (Shulman ve ark. 2003; 2007).

Sonuç olarak yüksek seviyeli bilişsel ağlar arasındaki etkileşimleri inceleyen pek çok çalışma bulunmakta ve her yeni çalışma ile bu konudaki anlayışımız değişmektedir. Ancak erken duysal ve motor ağlar ile yüksek seviyeli bilişsel ağlar arasındaki etkileşimi inceleyen çalışma sayısının çok az olduğu görülmektedir. Bu bağlamda hem erken duysal-motor ağların hem de yüksek seviyeli bilişsel ağların farklı bilişsel görev koşullarında kapsamlı bir şekilde incelenmesinin DDA'lar arasındaki bağlantısallık değişimlerinin fonksiyonel anlamının ortaya koyulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Literatürde fMRG çalışmalarında, popülasyonun incelenen etki açısından tipik olarak tanımlanabilen oranının 15 katılımcı ile 0,8, 20 katılımcı ile ise 0,85 olduğu gösterilmiştir (Friston ark. 1999). Bu makalede, fMRG analizleri için referans sayılan SPM yazılımını geliştiren ekip, beyin dokusunda gerçekleştirilen voksel tabanlı istatistiklerde Rastsal Alan Kuramı (Random Field Theory) çerçevesinde uygulanan istatistiksel düzeltmeleri hesaba katarak 16 katılımcı ile istatistiksel açıdan yeterli gücün elde edilmesi gerektiğini göstermiştir. MRG cihazının işletim maliyetleri de göz önüne alınarak literatürde çok sayıda çalışma,incelenen grup başına 10-20 arasında katılımcıyla gerçekleştirilmiş ve anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Bu çerçevede, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun 10'u kadın olmak üzere toplam 20 kişi araştırmaya gönüllü olmuştur. Katılımcılardan biri kayıt sırasında yaşadığı kaygı nedeniyle çalışma tamamlanamadan MR'dan çıkarılmıştır. Veri ön işleme aşamasında katılımcılardan birinin hareket artefaktının istatistiksel olarak kabul edilebilir sınırların dışında olduğu anlaşılmış, bir diğer katılımcının ise çalışmada kullanılan bilişsel görevlere karşı verdiği davranışsal yanıtların ortalamasının çok altında olduğu tespit edilmiş ve bu katılımcıların datası ileri analizler için kullanılmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada yaş ortalaması 27,18 ($\pm 4,48$), toplam eğitim yılı ortalaması 18,18 ($\pm 2,13$) olan 10'u kadın toplam 17 sağlıklı gönüllüden kaydedilen veriler kullanılmıştır.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Etme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Katılımcıların araştırmaya dahil edilmesi için belirlenen kriterler aşağıdaki gibidir;

- 20-40 yaş aralığında olmak,
- En az lise mezunu olmak,
- Normal veya düzeltilmiş görüğe sahip olmak,
- Vücudunda MRG kaydı için risk teşkil edecek metal ve MRG cihazı ile uyumlu olmayan herhangi bir madde bulunmaması (implantlar ve diş teli gibi)
- Kafa bölgesinde dövme/kalıcı makyaj olmaması,

- Kapalı alan korkusu olmaması,
- Solak olmaması,
- Duysal sistemlerinde düzeltilemeyen herhangi bir patolojisi olmaması,
- Herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığının olmaması,
- Uzun süreli bilinç kaybının olduğu kafa travması geçirmiş olmaması,
- Nöropsikiyatrik bir ilaç kullanmaması,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması,
- Gönüllü olur formunu imzalaması.

Yukarıdaki kriterlerinden herhangi birini karşılayamayan katılımcılar araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Veri Toplama

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu 22/ 04/2016 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

Çalışma öncesinde gönüllülerden içinde çalışma hakkında bilgiler olan ve çalışmaya gönüllü katıldıklarını beyan ettikleri, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalamaları istenmiştir. Ardından katılımcılar, demografik bilgilerini ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini sorgulayan katılımcı takip formu ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için uygun olup olmadıklarının detaylı bir şekilde incelendiği MR kayıt formunu doldurmuşlardır. Veri toplama süreci İ. Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarında her biri yaklaşık yarım saat süren iki oturumda tamamlanmıştır.

3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması

MR kayıtları Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Birimi'nde kurulu 3 Tesla MRG cihazı (Achieva, Phillips Healthcare, Best, Hollanda) ile 32 kanallı kafa bobini kullanılarak kaydedilmiştir. Çalışmada kullanılan fMRI kayıtları Temmuz 2017 ile Ocak 2019 tarihleri arasında alınmıştır.

Hareketi en aza indirmek amacıyla kafaları destekleyici süngerlerle sabitlenen katılımcılar, MR cihazına supin pozisyonda yerleştirilmiştir. Çalışma kapsamında

öncelikle anatomik MRG verisi, ardından dinlenme durumu fMRG verisi kaydedilmiştir. Dinlenme durumu fMRG verisi katılımcılara herhangi bir görev verilmeksizin, gözler açık durumda alınmıştır. Katılımcılardan, dinlenme durumu kayıtları sırasında hareketsiz kalmaya devam etmeleri, uyumamaları ve spesifik bir şey düşünmemeye çalışmaları istenmiştir. Görev temelli fMRG verilerinin kaydı sırasında ise katılımcılar, her bir görev için kendilerine verilen yönergeler doğrultusunda görevleri yerine getirmişlerdir. Görevler katılımcılara, kafa bobininin üzerine yerleştirilmiş bir ayna ile yansıtılmıştır. MRG kaydı öncesinde her bir görev katılımcılara detaylı olarak anlatılmış, tüm görevlerin kısa versiyonları kullanılarak katılımcıların pratik yapmaları ve görevi öğrenmeleri sağlanmıştır. Kullanılan kayıt parametleri aşağıdaki gibidir:

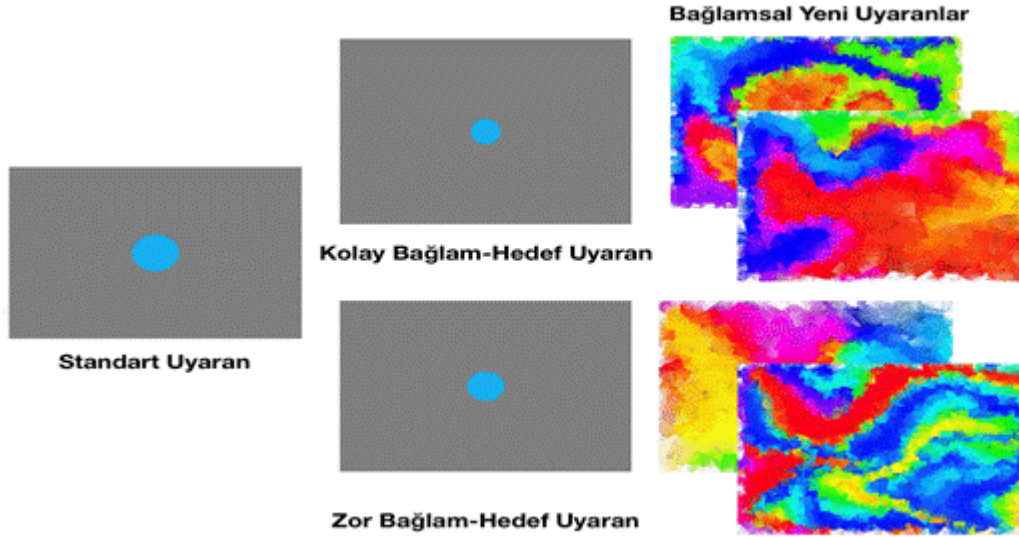
Anatomik MRG verisi kayıt parametreleri; yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile kaydedilmiştir. Görüş alanı (field of view, FOV) 250 x 250 mm, voksel boyutu 1 mm³ izotropik, aksiyel kesit sayısı 180, yatırma açısı (flip angle) 8° ve toplam kayıt süresi 355 sn'dir.

Fonksiyonel MRG verisi kayıt parametreleri; T2* ağırlıklı gradyan-eko eko-planar görüntüleme (gradient-echo echo-planar imaging, GE-EPI) sekansı ile kaydedilmiştir. Yineleme zamanı (time of repetition, TR) 2 sn, eko zamanı (time of echo, TE) 30 ms, yatırma açısı 77°'dir. FOV 224 x 240 mm, voksel boyutu 2 x 2 x 4 mm ve aksiyel kesit sayısı 36'dır. Manyetik stabilizasyonun sağlanması amacıyla her bir fonksiyonel veri kaydı öncesinde, kaydedilmeyen 10 adet dinamik çekim (dummy) yapılmıştır. fMRG kayıtlarının dinamik çekim adetleri görevlere göre değişmektedir. Dinlenme durumu kaydı için 21, bağlamsal yenilik görevi için 287, sürüklenme görevi için 365 ve uyanıklık seviyesi görevi için 450 dinamik çekim yapılmıştır.

3.2.2. Davranışsal Verilerin Toplanması için Kullanılan Bilişsel Görevler

Bu çalışmada Bağlamsal Yenilik Görevi (ing; Contextual Novelty Paradigm), Sürüklenme Görevi (ing; Entrainment Task) ve Uyanıklık Seviyesi Görevi (ing; Vigilance Task) olmak üzere 3 farklı bilişsel görev kullanılmıştır. Kullanılacak görevler E-Prime (Psychology Software Tools) yazılımı kullanılarak hazırlanmıştır. Uyarılar, kafa bobininin üzerine yerleştirilmiş bir ayna ile sunulmuştur. Katılımcılar ayna üzerindeki görüntüye odaklanarak, Lumina (Cedrus Corporation) buton sistemi aracılığıyla yanıt vermiştir.

Bağlamsal Yenilik Görevi; Farklı bağlamlar içinde sunulan yeni uyarılara DDA'ların nasıl yanıt verdiğini araştırmak üzere kolay ve zor bağlamlardan oluşan bağlamsal yenilik görevi kullanılmıştır. Bağlamsal yenilik görevi bağlamı oluşturan standart uyarı, katılımcıdan tespit etmesi istenen hedef uyarı ve bağlamdan



olabildiğince sapan, yanıt verilmeyen yeni uyarı olmak üzere 3 tip uyarıdan oluşmaktadır (Şekil 3-1).

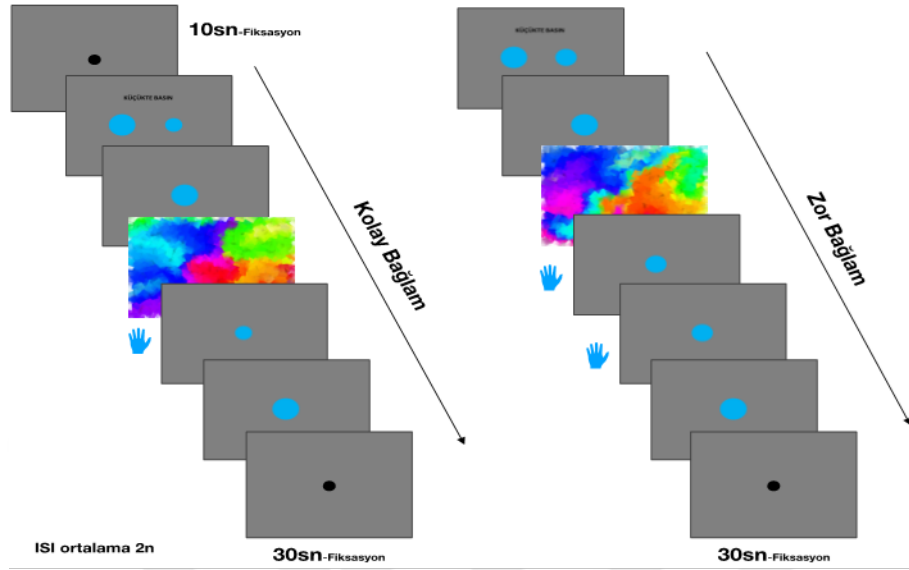
Şekil 3-1: Bağlamsal yenilik görevinde kullanılan uyarılar

Bağlamsal yenilik görevinde sunulan standart, hedef ve bağlamsal yeni uyarı örnekleri.

Bu çalışmada, standart uyarılar hem kolay hem de zor bağlam koşulunda 4 x 4'lük bir daire olarak belirlenmiştir. Yine her iki koşulda da yeni uyarılar belirgin bir patern oluşturmayan, 561x420'lik bir dikdörtgen zemin üzerinde, aynı renk skalasından üretilmiş, birbirinden farklı 30 renklendirilmiş kare olarak seçilmiştir. Hedef uyarı zor bağlam koşulunda, standart uyarıya oldukça yakın büyüklükte bir daire (3,2 x 3,2) iken kolay bağlam koşulunda standart uyarıdan kolayca ayırt edilebilecek büyüklükte (2,56 x 2,56) bir dairedir.

Her bir koşul (zor bağlam ve kolay bağlam) için 1'er dakikalık 3 görev bloğu kullanılmıştır. Deney 10 sn'lik dinlenme bloğu ile başlamış ardından her görev bloğu başında hedef uyarı ve standart uyarının yan yana sunulduğu yönerge ekranı (2sn) sunulmuş ve ardından görev bloğu gelmiştir. Görev bloğu sonrası 30'snlik fiksasyon bloğu ile koşula ait blok tamamlanmıştır (Şekil 3-2). Bir blokta; 6'sı hedef, 6'sı yeni,

18'i standart olmak üzere toplam 30 uyarın ekranda 200 ms kalacak şekilde ortalama 2 saniyede bir (1 sn, 2 sn, 3 sn, 4 sn) sunulmuştur.



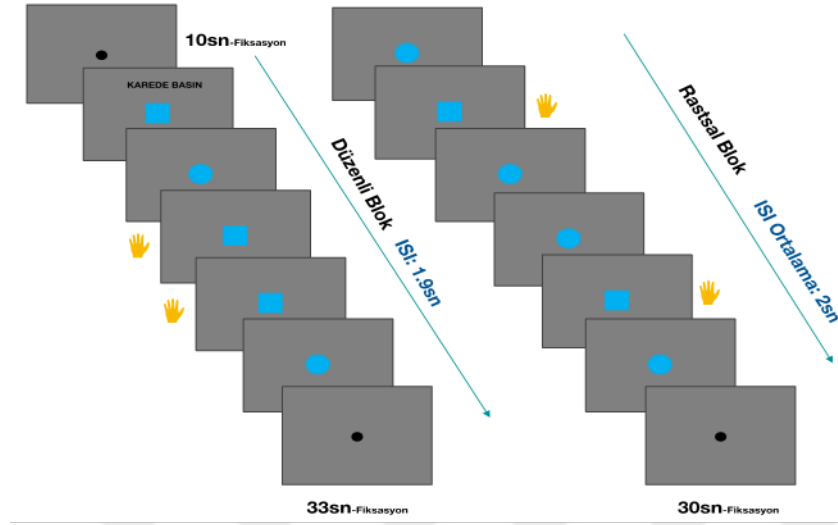
Şekil 3-2: Bağlamsal yenilik görevi- Deney Akışı

Bağlamsal yenilik görevi kolay ve zor bağlam koşullarının deney akışı. Zor bağlamda sunulan hedef uyarın 3,2 x 3,2'lik bir daire iken kolay bağlamda sunulan hedef uyarın 2,56 x 2,56'lık bir dairedir. Her iki koşulda da uyarınlar arası süre (ISI) ortalama 2 sn, uyarınların ekranda kalış süresi 200 ms, blok uzunluğu 1dk, zor ve kolay koşulların her biri için 3 blok olmak üzere, toplam 6 blok sunulmuştur. Blok başında 10 sn sonrası 30 sn fiksasyon bloğu.

Sürüklenme Görevi; Uyarınların ritmik ya da aritmik sunulması bilgi işleme süreçlerini farklı şekillerde modüle etmektedir. Hedef uyarınların ritmik olarak sunulduğu koşulda kişiler uyarınları işlemek için gerekli olan aşağıdan-yukarı dikkat süreçlerini daha etkin bir şekilde kullanırken, aritmik koşulda hedef uyarınların ne zaman geleceğinin belirsizliği katılımcıların görev boyunca yukarıdan-aşağı dikkat süreçlerini kullanmasını gerektirmektedir. Bu görev ile dinlenim durumu ağlarının, katılımcının yukarıdan-aşağı ya da aşağıdan-yukarı süreçleri daha baskın kullandığı bu iki farklı koşuldaki nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Dış dünyadan gelen ritmik ve aritmik modülasyondan dikkatin nasıl etkilendiği ve DDA'ların bu doğrultuda verdikleri yanıtlar incelenmiştir.

Sürüklenme görevi uyarınların ritmik olarak sunulduğu düzenli blok ve uyarınların aritmik olarak sunulduğu rastsal blok olmak üzere 2 bloktan ve hedef uyarın ile standart uyarın olmak üzere iki uyarından oluşmaktadır. Hedef uyarın 4 x 4'lük bir kare iken

standart uyarın 4 x 4'lük bir dairedir (Şekil 3-3). Katılımcılardan hedef uyarın ekrana geldiğinde olabildiğince hızlı bir şekilde yanıt vermeleri istenmiştir.



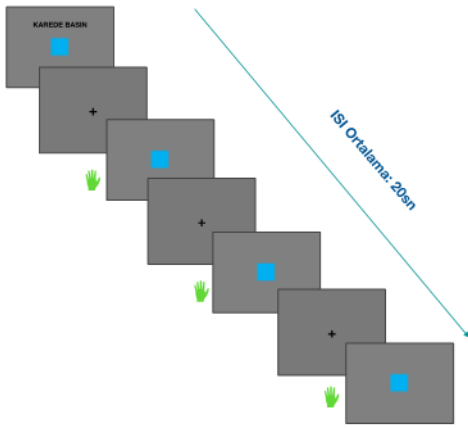
Şekil 3-3: Sürüklenme Görevi- Deney Akışı

Sürüklenme görevi düzenli ve rastsal blok deney akışı. Hedef 4 x 4'lük kare. Düzenli koşulda uyarınlar arası süre (ISI) ortalama 1,9 sn, rastsal koşulda ortalama 2 sn, uyarınların ekranda kalış süreleri 100 sn, blok uzunluğu 1 dk, düzenli ve rastsal koşulların her biri için 4 blok olmak üzere toplamda 8 blok sunulmuştur. Blok başında 10 sn, sonrası düzenli koşulda 33 sn fiksasyon, rastsal koşulda 20 sn fiksasyon bloğu.

Düzenli koşul için 57 saniyelik 4 deney bloğu, rastsal koşul için ise 60 saniyelik 4 deney bloğu kullanılmıştır. Deney 10 sn fiksasyon ile başlamaktadır ve düzenli koşulu 33 sn'lik, rastsal koşulu ise 30 sn'lik fiksasyon blokları takip etmektedir. Her blokta 24 standart, 6 hedef uyarın olmak üzere toplam 30 uyarın ekranda 100 ms kalacak şekilde düzenli koşul için ortalama 1,9 sn random koşul için ortalama 2 saniyede bir sunulmuştur.

Uyanıklık Seviyesi Görevi;

Bu görevde dinlenim durumu ağlarının mevcut halinin, uzun aralıklarla, aritmik ve nadir olarak gelen uyarınlara verilen yanıtı nasıl regüle ettiği incelenmiştir. Oluşturulan bu görevde katılımcılar, 15 dakika boyunca ortalama 20 sn'de (10-12-...-28-30 sn) bir gelen 45 hedef uyarına (4 x 4'lük kare) butona basarak yanıt vermişlerdir (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: Uyanıklık Seviyesi Görevi-Deney Akışı

Uyanıklık seviyesi görevi deney akışı. Tek bir uyarının hedef uyarın olduğu, tek bloktan oluşmaktadır. Uyarıların ekranda kalış süresi 200 ms. Blok uzunluğu 15 dk.

3.3. Verilerin Analizi

3.3.1. Davranışsal Verilerin Analizi

Çalışmada kullanılan bilişsel görevlerden elde edilen davranışsal veriler parametrik olmayan istatistiksel testler kullanılarak, SPSS 21.0 ile değerlendirilmiştir. Bağlamsal Yenilik ve Sürüklenme Görevinin analizinde her bir katılımcının, doğru yanıt miktarı, kaçırılan hedef miktarı ve yanlış alarm miktarının oransal değerleri ve doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanları Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon signed-rank test) ile karşılaştırılmıştır. Uyanıklık Seviyesi Görevinde tek bir uyarın kullanıldığından doğru yanıt miktarları ve reaksiyon zamanları incelenmiştir.

3.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

3.3.2.1. Ön Analiz

Bu çalışmada fMRG verilerinin ileri düzey analizlerde kullanılabilir hale getirilmesi amacıyla MATLAB (The Mathworks INC., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan İstatistiksel Parametrik Haritalama yazılımının (Statistical Parametric Mapping, SPM 8) sürümü kullanılarak ön işleme analizleri yapılmıştır. Ön işleme analizleri her bir katılımcı için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Öncelikle Dicom formatında kaydedilen MRG verileri “NIFTI” formatına dönüştürülmüş ve sırasıyla; yeniden hizalama (ing; realignment), işlevsel-yapısal bağdaştırma (ing; coregistration),

segmentasyon (ing; segmentation), normalizasyon (ing; normalization) ve yumuŝatma (ing; smoothing) aŝamaları takip edilerek ön işleme analizi tamamlanmıştır.

Yeniden hizalama işlemi hareketten kaynaklı artefaktları düzelterek kayıt sırasında oluşan olası hareketleri minimize etmek için kullanılmaktadır. Bu iŝlem sonrası ortaya çıkan translasyon ve rotasyon grafikleri incelenerek ± 3 mm'den fazla translasyon/rotasyon hareketi tespit edilen veriler araŝtırmada kullanılmamıştır.

İşlevsel-yapısal bağdaştırma işlemi katılımcının anatomik imgeleri ile fonksiyonel imgelerini birbiriyle baędaŝtırılmak için kullanılmaktadır. Bu iŝlem sayesinde anatomik uzaya haritalanan fonksiyonel bilgiler diğer bir ön işleme aŝaması olan normalizasyon aşamasında kullanılabilir hale getirilmiŝ olur.

Bölütleme iŝleminde anatomik imge; ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olmak üzere segmentlere ayrılır ve elde edilen transformasyon matrisi ile anatomik imge standart uzaya taŝınır.

Mekansal normalizasyon işlemi beynin hacimsel ve yapısal farklılıklarının normalize edilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada katılımcılardan elde edilen anatomik veriler Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün (Montreal Neurological Institute, MNI) oluşturduğu ICBM152 ŝablonuna göre yeniden örneklendirilmiŝtir.

Yumuŝatma işlemi, yeniden hizalama iŝleminde düzeltilmiş olmasına karşın arda kalan hareket kaynaklı artefaktları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu çalışmada yumuŝatma Gauss-tipi çekirdek ile gerçekleştirilmiştir.

3.3.2.2. Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri

fMRG verilerinden görevle ilişki aktivasyonların gösterilmesi amacıyla SPM8 yazılımı kullanılarak genel doğrusal model (General Linear Model, GLM) analizi yapılmıştır.

Birinci seviye analizler ön iŝlemesi tamamlanan fMRG verileri kullanarak, katılımcıların görevlere ilişkin fMRG verileri için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. GLM'deki tasarım matrisi, deney tasarımını ve deneysel deęiŝkenleri tanımlayarak BOLD sinyalinin nasıl bir değişim göstereceğinin tahmini için bir model oluŝturulmasını sağlar. GLM'de bulunan tasarım matrisi içerisinde, görevlerin farklı koŝullarına ait olayların (ing; event) ve blokların baŝlangıç zamanları ile blokların süreleri tanımlanmıştır. Ön işleme sürecinin yeniden hizalama aşamasında elde edilen

hareket parametreleri, ilgilenilmeyen değişken olarak tasarım matrisine eklenmiştir. Deneysel değişkenler tasarım matrisine eklenirken, kanonik hemodinamik tepki fonksiyonu (Hemodynamic Response Function, HRF) ile konvolüsyonu yapılmış, böylelikle oluşturulacak modelin, hemodinamik tepkiyi daha iyi temsil etmesi sağlanmıştır. GLM analizi, tasarım matrisindeki farklı deneysel koşullara karşılık gelen beta katsayılarının kestirilmesinde kullanılır. Eğer belirli bir beyin bölgesindeki aktivite belirli bir deneysel koşulla ilişkili ise o deneysel koşula ait beta katsayısının değeri yüksek, rezidüel hata (epsilon) değeri düşük olacaktır. Beta değerleri ve rezidüel hata değerleri kullanılarak, deney koşuluyla ilişkili aktivitenin belirginliğini ifade eden T -kontrast değerleri hesaplanmıştır. Uzun ve tek bir bloktan oluşan uyanıklık seviyesi görevi için yüksek geçiren filtre 100 sn olarak belirlenirken, bağlamsal yenilik görevi ve sürüklenme görevi için filtre 256 sn olarak belirlenmiştir.

Birinci seviye analizlerin ardından ikinci seviye analizlerde, her bir görevin farklı koşulları grup seviyesinde karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, birinci seviye analizlerde elde edilmiş T -kontrast değerleri kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan deneysel görevlerin hepsi iki koşul içerdiğinden eşleştirilmiş örneklemeler t -testi ile koşullar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Küme oluşturma eşiği $p < 0,005$ ve küme seviyesinde $p < 0,05$ FWE düzeltilmiş (ing; family-wise error) sonuçlar rapor edilmiştir.

3.3.2.3. Dinlenme Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Yöntemiyle İncelenmesi

MATLAB ortamında çalışan GIFT (Group ICA Of fMRI Toolbox v4.0a) yazılımı kullanılarak DDA'ların bağımsız bileşen analizi (independent component analysis, ICA) yapılmıştır (Calhoun 2001; Calhoun ve ark. 2008). ICA yönteminde, BOLD sinyalinin birden çok bağımsız bileşenin bir karışımı olduğu varsayılır ve bu çok değişkenli sinyalin birbirinden istatistiksel olarak bağımsız spasyal bileşenlere ayrıştırılması sağlanır. ICA sonucu ortaya çıkan her bir bileşen spasyal bir harita ve zaman serisi ile tanımlanır. Spasyal harita, bileşenin beyinde hangi bölgeleri kapsadığını, zaman serisi ise, bileşene ait BOLD sinyalinin zaman içindeki değişimini yansıtır. GIFT yazılımı, ICA'nın tek seferde tüm grup verilerine uygulanmasına olanak sağlar. Bu çalışmada, 3 ayrı görev ilişkili veriye ayrı ayrı ICA uygulanmış ve her bir görev için otuzar bağımsız bileşene ayrılmıştır. Her bir görev için tercih edilen bileşen sayısı, GIFT içindeki kestirim algoritmaları kullanılarak belirlenmiştir. Ortalama grup

bileşenlerinden, her bir katılımcıya ait bileşenlerin kestirimi için spasyal-temporal regresyon metodu kullanılmıştır. Her bir görev için ortalama spasyal haritalar manuel olarak incelenerek, DDA'ları ve artefaktları temsil eden bileşenler literatür doğrultusunda belirlenmiştir.

ICA sonucunda elde edilen her bir DDA'ya ait zaman serileri kullanılarak görev ve fiksasyon blokları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu doğrultuda, görev ve fiksasyon bloklarına karşılık gelen zaman serisi değerlerinin ortalaması hesaplanmıştır. Ortalama değerler hesaplanırken, görev bloklarının başındaki 5 TR ve fiksasyon bloklarının başındaki 7 TR'a karşılık gelen değerler ile tüm blokların sonundaki 1 TR'a karşılık gelen değerler hesaplamaya dahil edilmemiştir. Ortalama değerler arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak incelenmiştir. Görev blokları ve fiksasyon blokları arasındaki ikili karşılaştırmalar t-test analizi ile incelenmiştir. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri her bir DDA için " $p = 0,05 /$ ikili karşılaştırma sayısı" olarak belirlenmiştir.

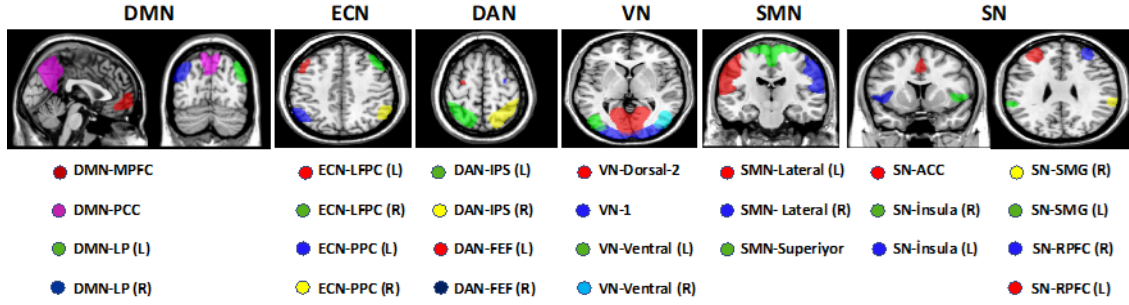
Kullanılan bilişsel göreve ait reaksiyon zamanı ile bağımsız bileşenlerin zaman serileri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Bağımsız bileşenlerin hedef uyarılara ait zaman serileri çıkarılırken, uyarın geliş anı referans alınarak belirlenen zaman pencereleri kullanılmıştır. Sürüklenme görevinde hedefin geldiği an ve öncesindeki 5 zaman noktasına, bağlamsal yenilik görevinde yeni uyarının geldiği an öncesindeki 5 ve sonrasındaki 5 zaman noktasına, uyanıklık seviyesi görevinde ise hedef uyarının geldiği anın öncesinde 5, sonrasında 10 zaman noktasına (TR'a) karşılık gelen değerleri kapsayan zaman pencereleri her bir katılımcı için oluşturulmuştur. Sürüklenme ve bağlamsal yenilik görevlerinde uyarınlar için oluşturulan zaman pencerelerinden, verilen yönergeler hariç görev bloklarının başındaki 5 TR, sonundaki 1 TR'lık kısım ile çakışanlar analizlere dahil edilmemiştir. Zaman serileri için temel seviyeler belirlenmiş ve tüm değerlerden çıkarılarak temel seviye düzeltme işlemi uygulanmıştır. Bağlamsal yenilik görevinde ağı yeni uyarana yanıtı araştırma hedefi olarak seçildiği için uyarın ve öncesi dönemin ortalama değeri temel seviye olarak seçilmiştir. Sürüklenme ve uyanıklık seviyesi görevlerinde uyarın anındaki değer temel seviye olarak alınmıştır. Reaksiyon süreleri ile bileşen zaman serileri arasındaki ilişki araştırılırken reaksiyon süresine göre bileşen zaman serileri gruplandırılarak farkları

araştırılmıştır. Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanları her bir katılımcı için kendi ortanca değerinden ikiye ayrılmış ve ortanca değer altında olanlar hızlı, ortanca değer üstünde olan yanıtlar ise yavaş olarak tanımlanmıştır. Her katılımcının sürüklenme ve uyanıklık seviyesi görevinin her bir koşulu için, hedef uyaranlara ilişkin hesaplanmış bileşen zaman pencereleri, hızlı ve yavaş yanıtlara karşılık gelenler olmak üzere ikiye ayrılmış ve ortalamaları alınmıştır. Ardından zaman penceresi, hedef uyarının geldiği ana daha yakın ve daha uzak olan zaman pencerelerine ayrılmıştır. Bunun için, uyarının geldiği an 0 noktası kabul edilerek -3, -4 ve -5 anlarına karşılık gelen değerler için “uyaran öncesi erken dönem”; -1, -2 ve -3 anlarına karşılık gelen değerler için “uyaran öncesi geç dönem”; 1, 2, 3 anlarına denk gelen değerler için “uyaran sonrası erken dönem”; 3, 4, 5 anlarına denk gelen değerler için de “uyaran sonrası geç dönem” tanımlaması yapılmış ve her bir döneme ait zaman penceresi için ortalama değerler alınmıştır. Ardından, her bir DDA için görev koşullarındaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin dönemlere ait zaman pencerelerinin ortalama değerleri bağlamsal yenilik ve uyanıklık seviyesi görevi için eşleştirilmiş örneklem t-test ile karşılaştırılmıştır. Sürüklenme görevinde ise koşul (düzenli ve rastsal) faktörü ve reaksiyon zamanı (hızlı ve yavaş) faktörü olmak üzere 2 x 2 Tekrarlı Ölçümler ANOVA yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiştir.

3.3.2.4. İlgili Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

MATLAB ortamında çalışan CONN (ing; functional connectivity toolbox v17, Whitfield-Gabrieli ve Nieto-Castanon 2012) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizde, insan konnektom projesi (human connectome project, HCP) verileri (N=497) kullanılarak bağımsız bileşen analizi ile elde edilmiş ve CONN yazılımında mevcut toplam 26 adet ROI kullanılmıştır. Olağan durum ağı (DMN) için medyal prefrontal korteks (MPFC), posteriyor singulat korteks (PCC), ve bilateral lateral pariyetal korteks (LP); dikkat çekerlik ağı (SN) için anterior singulat korteks (ACC), bilateral anterior insula, bilateral rostral prefrontal korteks (RPFC), bilateral supramarjinal girus (SMG); dorsal dikkat ağı (DAN) için bilateral intraparietal sulkus (IPS), bilateral frontal görme alanı (FEF); yürütücü kontrol ağı (ECN) için bilateral lateral prefrontal korteks (LPFC), bilateral posteriyor pariyetal korteks (PPC); görsel ağ (VN) için primer, Ventral,

bilateral dorsal VN; duysal-motor ağ (SMN) için superiyor ve bilateral lateral SMN ROI'leri seçilmiştir. Tüm ROI'ler Şekil 3-5'te gösterilmiştir.



Şekil 3-5: ROI temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılan ROI'ler

Olağan durum ağı (DMN): medyal prefrontal korteks (MPFC), posteriyor singulat korteks (PCC), bilateral lateral pariyetal korteks (LP); Dikkat çekerlik ağı (SN): anterior singulat korteks (ACC), bilateral anterior insula (aI), bilateral rostral prefrontal korteks (RPFC), bilateral supramarjinal girus (SMG); Dorsal dikkat ağı (DAN): için bilateral intrapariyetal sulkus (IPS), bilateral frontal görme alanı (FEF); yürütücü kontrol ağı (ECN) için bilateral lateral prefrontal korteks (LPFC), bilateral posteriyor pariyetal korteks (PPC); Görsel ağ (VN); primer-1, ventral, bilateral Dorsal-2; Duysal-motor ağ (SMN); superiyor ve bilateral lateral

Analizin ilk aşamasında, fonksiyonel verideki istenmeyen gürültüyü gidermek amacıyla 0,01-0,1 Hz aralığında bant geçiren filtre uygulanmış, ayrıca ak madde, beyin-omurilik sıvısı (BOS), hareket parametreleri ve görev koşullarının ana etkisinden kaynaklı karıştırıcı değişkenlerin etkisi veriden çıkarılmıştır. Ardından birinci seviye analizde, her bir katılımcının her bir görev koşulu için ROI'lere ait ortalama zaman serileri kullanılarak ROI'ler arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplanan korelasyon katsayıları (r değerleri) Fisher transformasyonu kullanılarak Z değerine çevrilmiştir. İkinci seviye analizde, Z değerleri koşullar arasında eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılmış ve iki yönlü FDR (ing; false discovery rate) düzeltilmiş $p < 0,05$ seviyesindeki anlamlılıklar rapor edilmiştir.

ROI'ler arası fonksiyonel bağlantısallık analizlerine ek olarak, dinlenim durumu ve farklı görev koşullarında DDA'ların gösterdikleri vokselle temelli fonksiyonel bağlantısallık haritaları hesaplanmıştır. Bunun için, birinci seviye analizde her bir ROI'nin tüm beyin vokselleri ile arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmış ve Z değerine çevrilmiştir. Ardından ikinci seviye analizde, her bir DDA'yı temsil eden

ROI'ler bir arada ele alınarak dinlenme durumu ve farklı görev koşullarında, tek örneklem t-testi ile altı DDA'nın voksel temelli fonksiyonel bağlantısallıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, küme oluşturma eşiği $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bu analiz, DDA'ların farklı koşullarda gösterdikleri bağlantısallık örüntülerini görselleştirmek için yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Bağlamsal Yenilik Görevine İlişkin Bulgular

4.1.1. Davranışsal Bulgular

Bağlamsal yenilik görevinin zor bağlam ve kolay bağlam koşullarında, hedef uyarana verilen davranışsal yanıtların karşılaştırılması amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Yapılan inceleme sonucunda; zor bağlamda verilen doğru yanıt oranının kolay bağlamda verilen doğru yanıt oranına kıyasla anlamlı derecede azaldığı, buna karşılık yanlış pozitif oranının ise arttığı tespit edilmiştir ($p < 0,005$). Ayrıca doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanlarının zor bağlamda, kolay bağlama göre anlamlı derecede uzadığı tespit edilmiştir ($p = 0,001$). Kaçırılan hedef oranları açısından zor bağlam ve kolay bağlam arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (Tablo 4-1)

Tablo 4-1: Bağlamsal yenilik görevine ait davranışsal bulgular

Ölçüm	Kolay Bağlam Koşulu (N=17)		Zor Bağlam Koşulu (N=17)		Z	p*
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
Doğru yanıt (yüzde)	100	94,44/100	94,44	86,11/97,22	-2,488	0,013
Kaçırılan hedef (yüzde)	0	0/8,33	5,55	2,77/13,88	-1,743	0,081
Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanları	451,277	390,27/579,3 2	488,66	406,194/627, 69	-3,385	0,001
Yanlış alarm (yüzde)	5,55	0/22,22	11,11	0/61,11	-2,381	0,017

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir.

*: İlişkili ölçümler için Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

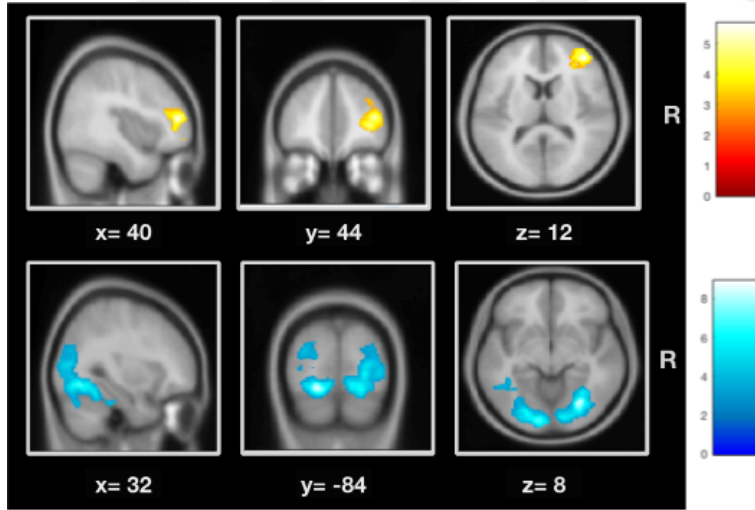
4.1.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

İleri düzey analizler öncesinde görevlerle ilişkili aktivasyon alanlarının tespit edilmesi amacıyla fonksiyonel aktivasyon analizleri yapılmıştır. Bağlamsal yenilik görevinde blok analize ek olarak olaya ilişkin aktivasyon analizleri de yapılmıştır. Her bir göreve ilişkin koşullar arası farklar eşleştirilmiş örneklem t-testi ile incelenmiştir. Her bir göreve ilişkin, küme oluşturma eşiği $p < 0,005$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bulguları rapor edilmiştir.

4.1.2.1. Bağlamsal Yeni Uyarılar ile Diğer Uyarıların Karşılaştırılması Sonucu Elde Edilen Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

Bağlamsal yenilik görevinde hedef uyarın, standart uyarın ve yeni uyarın olmak üzere 3 tür uyarın kullanılmıştır. Bağlamsal yeni uyarınların diğer uyarınlarla karşılaştırılması sonrası ortaya çıkan aktivasyon değişiklikleri incelenmiştir. Bu amaçla yeni uyarının standart uyarınlarla ve hedef uyarınlarla karşılaştırıldığı analizler yapılmıştır.

Bağlamsal fark olmaksızın yeni uyarın ile standart uyarının karşılaştırılması sonucunda, yeni uyarın sırasında standart uyarına kıyasla sağ orta frontal girusu ve kısmen sağ superiyor frontal girusu iğer bir kümede (küme voksel sayısı; 853) anlamlı aktivasyon artışı; sağ baskın bilateral orta oksipital girus, fusiform girus, lingual girus, kalkarin sulkus, inferiyor oksipital girus, kısmen superiyor oksipital girus ve serebellum alanlarını iğer bir kümede (voksel sayısı; 6119) istatistiksel olarak anlamlı aktivasyon azalışı tespit edilmiştir. Yeni uyarının standart uyarın ile karşılaştırılması sonucu elde edilen aktivasyon bulguları şekil 4-1'de, aktivasyon artışı ve azalışı gözlenen bölgelere ait detaylı bilgi ise Tablo 4-2'de görölmektedir.



şekil 4-1: Yeni uyarın sırasında standart uyarına kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren bölgeler

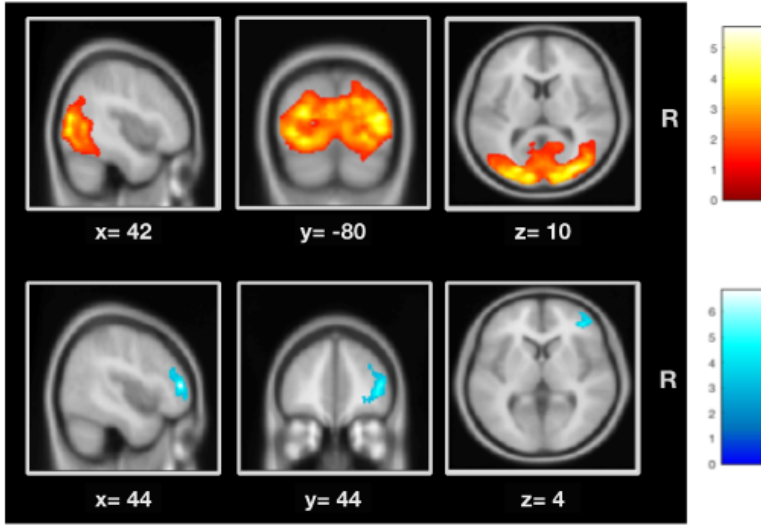
Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Üstte aktivasyon artışı gösteren bölgeler gösterilmektedir. Alttta ise aktivasyon azalması gösteren bölgeler gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek, mavi renk en düşük T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-2: Yeni uyarın sırasında standart uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren kümelere ait sonuçlar

	Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
Yeni Uyarın > Standart Uyarın	R orta frontal girus ve kısmen superiyör frontal girus	853	40 46 12	5,77	<0,005
Yeni Uyarın < Standart Uyarın	R baskın bilateral; orta oksipital girus, fusiform girus, lingual girus, kalkarin sulkus, inferiyör oksipital girus, kısmen superiyör oksipital girus ve anteriyör serebellum	6119	27 -70 -8	8,90	<0,005

R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

Bağlamsal fark olmaksızın yeni uyarının hedef uyarınla karşılaştırılması sonucunda, yeni uyarın sırasında hedef uyarına kıyasla bilateral orta oksipital girus, kalkarin sulkus, lingual girus, fusiform girus, kuneus, orta temporal girus, superiyör oksipital girus, inferiyör oksipital girus, inferiyör temporal girus, prekuneus ve serebellum alanlarını içeren bir kümede (küme voksel sayısı; 18998) anlamlı aktivasyon artışı; sağ orta frontal girusu içeren bir kümede (küme voksel sayısı; 493) anlamlı aktivasyon azalışı tespit edilmiştir. Yeni uyarın ile hedef uyarının karşılaştırılması sonucu elde edilen aktivasyon bölgeleri Şekil 4-2'de, aktivasyon artışı ve azalışı gözlenen bölgelere ait detaylı bilgi ise Tablo 4-3'de görülmektedir.



Şekil 4-2: Yeni uyaran sırasında hedef uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren bölgeler

Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Üstte aktivasyon artışı gösteren bölgeler gösterilmektedir. Altta ise aktivasyon azalması gösteren bölgeler gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek, mavi renk en düşük T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

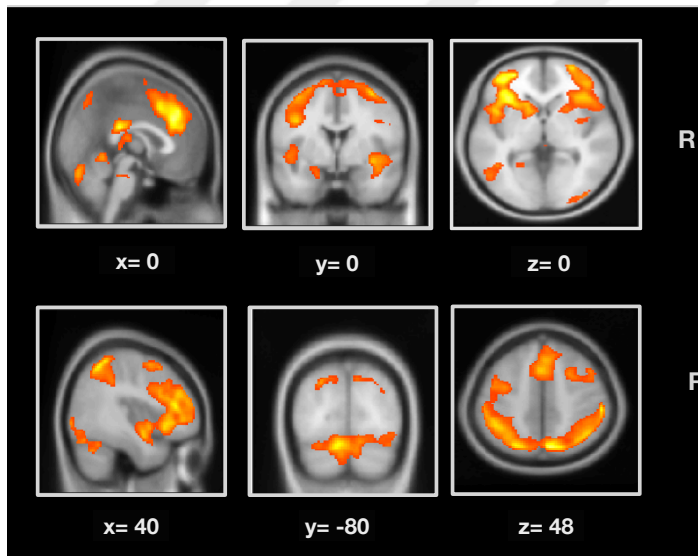
Tablo 4-3: Yeni uyarın sırasında hedef uyarana kıyasla aktivasyon artışı ve azalışı gösteren kümelerle ilgili özellikler

	Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
Yeni Uyarın > Hedef Uyarın	Bilateral; orta oksipital girus, kalkarin sulkus, lingual girus, fusiform girus, kuneus, orta temporal girus, superiyor oksipital girus, inferiyor oksipital girus, inferiyor temporal girus, prekuneus ve serebellum alanları	18998	30 -66 -10	12,40	<0,005
Yeni Uyarın < Hedef Uyarın	R orta frontal girus	493	44 48 10	6,85	<0,005

R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

4.1.2.2. Bağlamlar Arası Karşılaştırmalar Sonucu Elde Edilen Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

Bağlamsal yenilik görevi kolay bağlam ve zor bağlam olmak üzere iki koşuldan oluşmaktadır. Koşullar arası anlamlı fark gösteren aktivasyon alanları incelendiğinde zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla; bilateral orta frontal girus, inferiyor frontal girus-pars triangularis, inferiyor frontal girus-pars operkularis, inferiyor frontal girus-pars orbitalis, medial superiyor frontal girus, superiyor frontal girus, inferiyor pariyetal girus, superiyor pariyetal girus, supramarjinal girus, anguler girus, presantral girus, postsantral girus, suplemer motor alan, insula, prekuneus, anterior singulat girus, orta singulat girus, superiyor temporal pole, bilateral superiyor oksipital girus, putamen, kaudat, sol orta oksipital girus, sağ kuneus, sol rolandik operkulum; bilateral inferiyor temporal girus, inferiyor oksipital girus, fusiform girus, lingual girus ve serebellum yapıları, vermis 4-5-6, sağ orta oksipital girus, sol orta temporal girus ve sol baskın bilateral talamusu içeren 3 ayrı kümede (küme voksel sayıları; 4175, 27232, 1485) istatistiksel olarak anlamlı aktivasyon artışı tespit edilmiştir (Şekil 4-3). Aktivasyon artışı gözlenen alanlara ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-4'de görülmektedir.



Şekil 4-3: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda aktivasyon artışı gösteren bölgeler

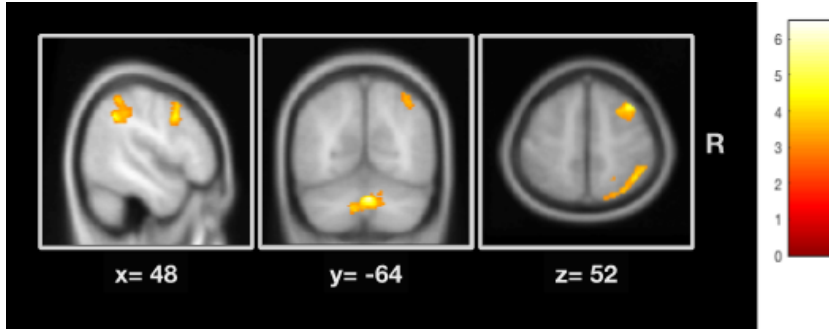
Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-4: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar

Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
Bilateral; orta frontal girus, inferiyor frontal girus-triangularis, inferiyor frontal girus-operkularis, inferiyor frontal girus-orbitalis, medial superiyor frontal girus, superiyor frontal girus, inferiyor pariyetal girus, superiyor pariyetal girus, supramarjinal girus, anguler girus, presantral girus, postsantral girus, suplementer motor alan, insula, prekuneus, anteriör singulat girus, orta singulat girus, superiyor temporal pole, bilateral superiyor oksipital girus, putamen, kaudat, L orta oksipital girus, R kuneus, L rolandik operkulum	27232	12 -70 54	9,21	<0,005
Bilateral; inferiyor temporal girus, inferiyor oksipital girus, fusiform girus, lingual girus ve serebellum yapıları, vermis 4-5-6, R orta oksipital girus, L orta temporal girus	4175	-10 -80 -22	6,47	<0,005
L baskın bilateral Talamus	1485	2 -32 24		<0,005

L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş *p* değerleri.

Yeni uyaranların bağlamlar arası karşılaştırılması sonucunda zor bağlamda kolay bağlama kıyasla; sağ inferiyor pariyetal lobül, sağ superiyor pariyetal lobül, sağ supramarjinal girus, sağ anguler girus, bilateral serebellar hemisfer-8. lobül, posteriyor vermis, sağ orta frontal girus, sağ presantral girus, sağ inferiyor frontal- pars orbitalis bölgelerini içeren 3 adet , kümede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış aktivasyon tespit edilmiştir (Şekil 4-4). Aktivasyon artışı gözlenen alanlara ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-5’de sunulmuştur.



Şekil 4-4: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda yeni uyarılara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-5: Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşuluna kıyasla zor bağlam koşulunda yeni uyarılara ilişkin aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar

Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
R inferiyor pariyetal lobül, superiyor pariyetal lobül, supramarjinal girus, anguler girus	885	46 -52 40	6,21	<0,005
Bilateral serebellar hemisfer- 8. lobül, posteriyor vermis	619	6 -68 -34	6,5	<0,005
R orta frontal girus, presantral girus, inferiyor frontal- pars orbitalis	526	38 18 54	4,94	<0,005

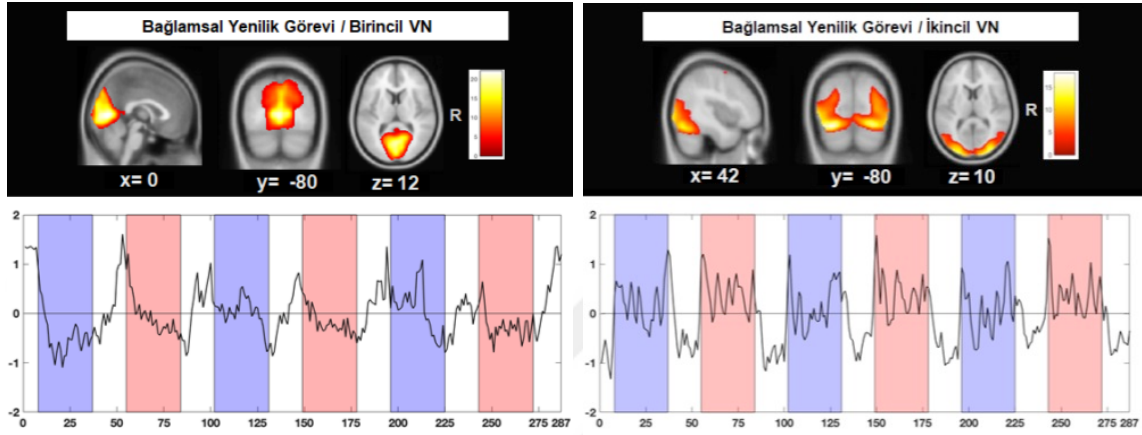
L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

4.1.3. İntrensek Bağlantısallık Bulguları

Bağlamsal yenilik görevine ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. DMN için üç, ECN ve VN için ikişer, SMN için üç, SN, DAN ve prekuneus ağı için birer bileşen olmak üzere toplam 13 bağımsız bileşen, koşullar arası karşılaştırmalara dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri, karşılaştırma yapılan DDA sayısına göre çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ [0,05 / 13] olan sonuçlar bildirilmiştir.

Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşulu ve zor bağlam koşulunun fiksasyon koşuluyla karşılaştırılması sonucu, birincil ve ikincil VN'de istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Hem kolay koşulda hem de zor

koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla birincil VN'nin BOLD sinyal gücünde azalma, başka bir ifade ile intrensek bağlantısallığında azalma (sırasıyla; $p = 0,000$ ve $p = 0,001$), ikincil VN'nin intrensek bağlantısallığında ise artma (sırasıyla; $p = 0,001$ ve $p = 0,001$) gözlenmiştir. VN'ye ait spasyal haritalar ve zaman serileri Şekil 4-5'da gösterilmiştir, istatistiksel analiz sonuçları ise Tablo 4-6'de sunulmuştur.



Şekil 4-5: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren birincil ve ikincil VN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri

Şekilde, birincil ve ikincil VN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serisi, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, mavi ile renklendirilmiş kısımlar kolay bağlam, pembe ile renklendirilmiş kısımlar zor bağlam, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir.

R: sağ, VN: görsel ağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-6: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren birincil ve ikincil VN'ye ilişkin sonuçlar

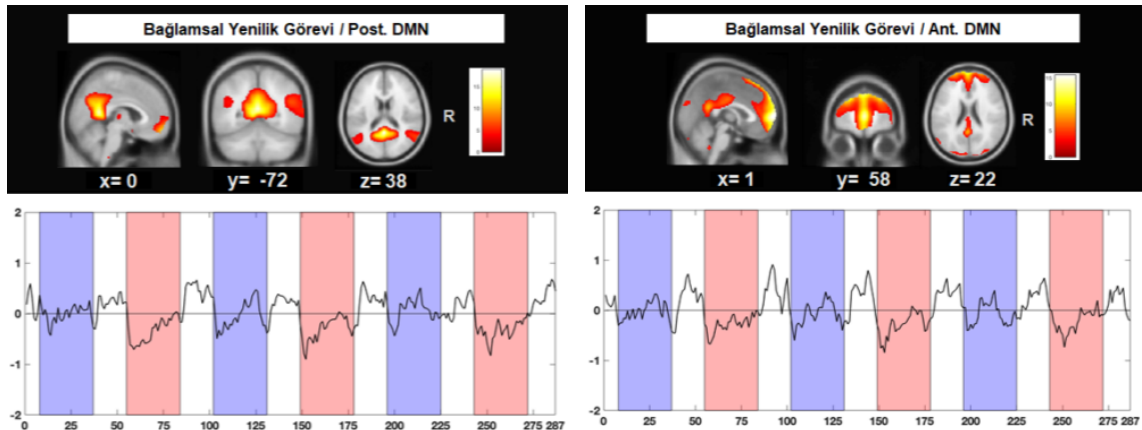
DDA	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
Birincil VN	Kolay Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	-0,682	0,613	-4,591	16	0,000
	Zor Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	-0,845	0,876	-3,977	16	0,001
İkincil VN	Fiksasyon Koşulu < Kolay Koşul Koşulu	17	0,749	0,793	3,891	16	0,001
	Fiksasyon Koşulu < Zor Bağlam Koşulu	17	0,999	0,956	4,312	16	0,001

İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; VN: görsel ağ.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşulu ve zor bağlam koşulunun fiksasyon koşuluyla karşılaştırılması sonucu, anterior ve posterior DMN'de istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Hem kolay koşulda hem de zor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla her iki DMN'nin de BOLD sinyal gücünde azalma ve ek olarak zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla posterior DMN'nin BOLD sinyal gücünde azalma tespit edilmiştir. Her iki DMN'ye ait spasyal haritalar ve zaman serileri Şekil 4-6'da ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4-7'de sunulmuştur.



Şekil 4-6: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren anterior ve posterior DMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri

Şekilde, anterior ve posterior DMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serisi, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, mavi ile renklendirilmiş kısımlar kolay bağlam, pembe ile renklendirilmiş kısımlar zor bağlam, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir.

R: sağ, DMN; olağan durum ağı, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.



Tablo 4-7: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren anterior ve posterior DMN'ye ilişkin sonuçlar

DDA	Koşul	N	Ortalama	SS	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i> *
Anterior DMN	Kolay Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	-0,402	0,418	-3,999	16	0,001
	Zor Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	-0,623	0,671	-3,826	16	0,001
	Kolay Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	0,332	0,342	4,005	16	0,001

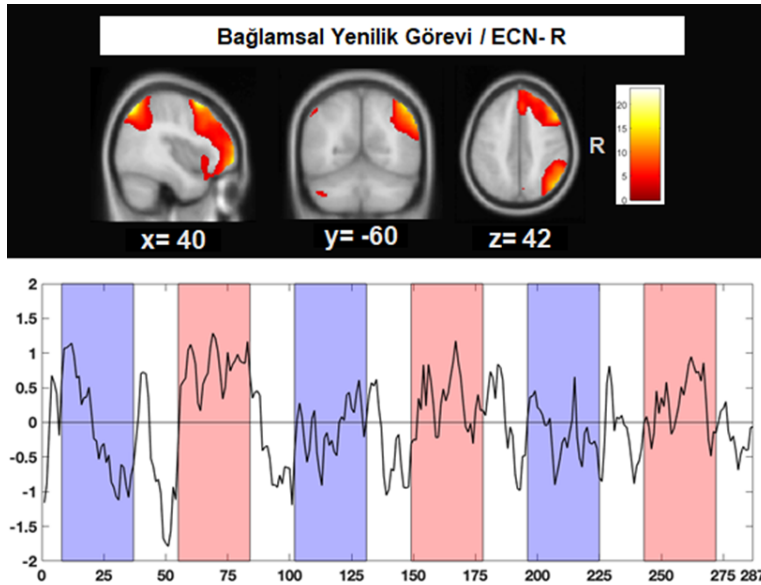
Posteriyor DMN	Zor Bağlam Koşulu < Fiksasyon Koşulu	17	-0,296	0,278	-4,389	16	0,000
	Zor Bağlam Koşulu < Kolay Bağlam Koşulu	17	-0,629	0,555	-4,669	16	0,000

İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; DMN: Olağan Durum Ağı.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşulu ve zor bağlam koşulunun fiksasyon koşuluyla karşılaştırılması sonucu, sağ ECN’de istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Zor bağlam koşulunda hem kolay bağlam koşuluna hem de fiksasyon koşuluna kıyasla sağ ECN’nin BOLD sinyal gücünde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir ($p = 0,001$). Kolay bağlam koşulu ile fiksasyon koşulunun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p = 0,132$). Sağ ECN’ye ait spasyal haritalar ve zaman serileri Şekil 4-7’de istatistiksel analiz sonuçları ise Tablo 4-8’de sunulmuştur.



Şekil 4-7: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren sağ ECN’ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi

Şekilde, sağ ECN’ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serisi, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin

% değişimi görölmektedir. Grafikte, mavi ile renklendirilmiş kısımlar kolay bağlam, pembe ile renklendirilmiş kısımlar zor bağlam, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir.

R: sağ, ECN; yönetici kontrol ağı, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı

Tablo 4-8: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren sağ ECN'ye ilişkin sonuçlar

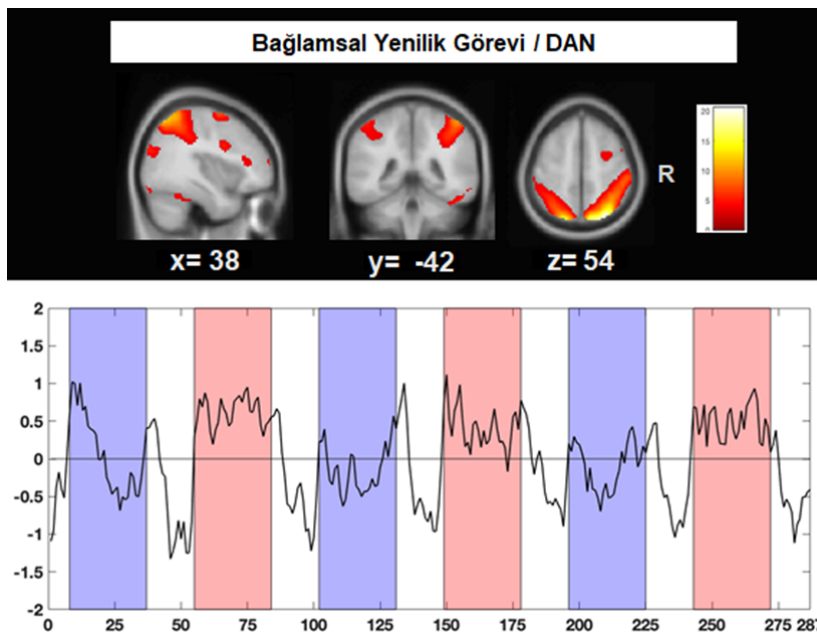
DDA	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
Sağ ECN	Kolay Bağlam Koşulu < Zor Bağlam Koşulu	17	-0,714	0,686	-4,292	16	0,001
	Fiksasyon Koşulu < Zor Bağlam Koşulu	17	1,100	1,135	3,997	16	0,001

İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; ECN: Yönetici kontrol ağı.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

Bağlamsal yenilik görevinde kolay bağlam koşulu ve zor bağlam koşulunun fiksasyon koşuluyla karşılaştırılması sonucu, DAN'da istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Hem kolay koşulda hem de zor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla DAN'ın BOLD sinyal gücünde artmaya ek olarak zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla da BOLD sinyal gücünde artma tespit edilmiştir. (her karşılaştırma koşulu için, $p = 0,000$). DAN'a ait spasyal haritalar ve zaman serileri Şekil 4-8'de istatistiksel analiz sonuçları ise Tablo 4-9'da sunulmuştur.



Şekil 4-8: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DAN'a ilişkin spasyal harita ve zaman serisi

Şekilde, DAN'a ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serisi, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, mavi ile renklendirilmiş kısımlar kolay bağlam, pembe ile renklendirilmiş kısımlar zor bağlam, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir.

R: sağ, DAN; Dorsal dikkat ağı, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-9: Kolay bağlam, zor bağlam ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DAN'a ilişkin sonuçlar

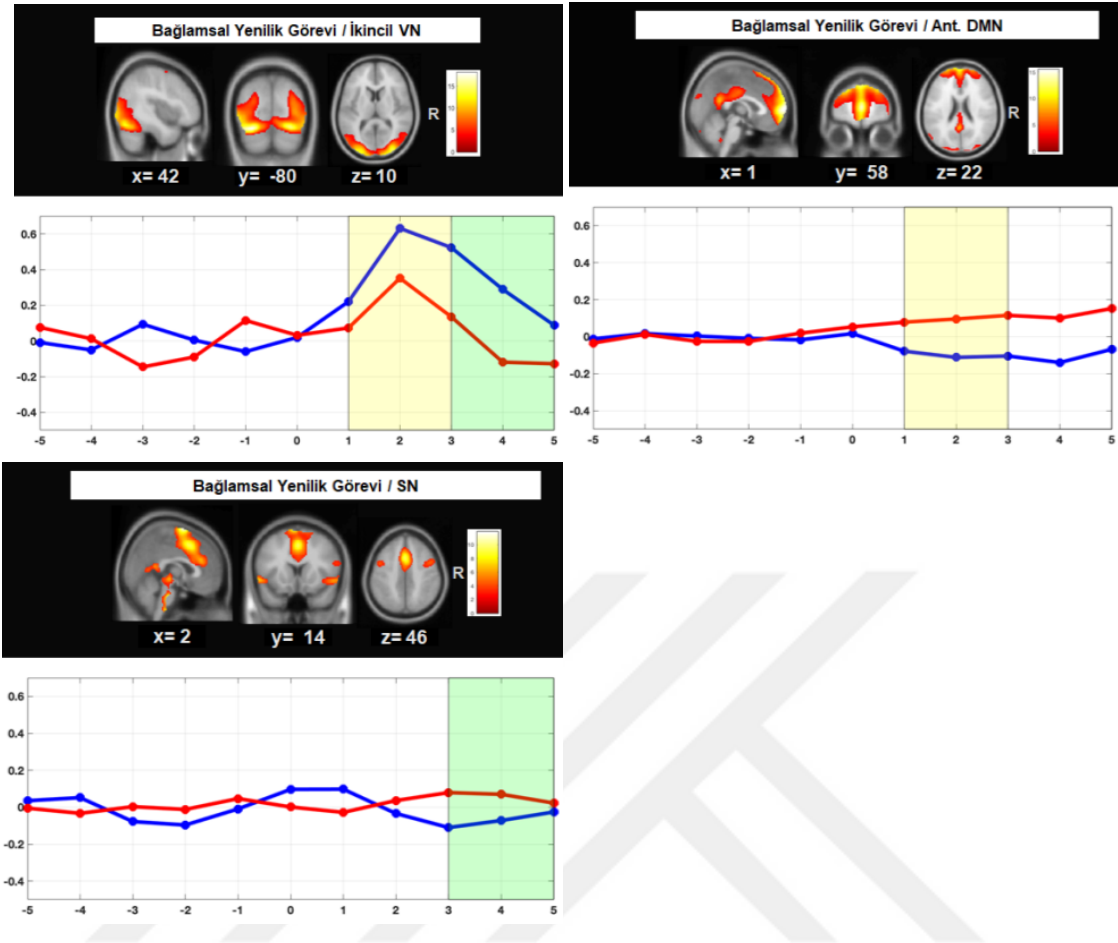
DDA	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
DAN	Kolay Bağlam Koşulu < Zor Bağlam Koşulu	17	-0,648	0,547	-4,889	16	0,000
	Fiksasyon Koşulu < Zor Bağlam Koşulu	17	1,217	1,005	4,993	16	0,000
	Fiksasyon Koşulu < Kolay Bağlam Koşulu	17	0,568	0,535	4,993	16	0,000

İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; DAN: Dorsal dikkat ağı.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri

Bağlamsal yenilik görevinde, yeni uyaran sonrası bağımsız bileşenlere ait zaman serilerinin bağlamsal farklılığa bağlı olarak gösterdiği değişim de incelenmiştir. Yapılan t- test analizleri sonucunda ikincil VN, anterior DMN ve SN'de uyaran sonrası erken ve geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,025$). Kolay bağlam koşulunda zor bağlam koşuluna kıyasla hem yeni uyaran sonrası erken dönemde hem de geç dönemde ikincil VN'nin intrensek bağlantısallığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. SN'nin intrensek bağlantısallığı incelendiğinde ise zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla yeni uyaran sonrası geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir. Son olarak anterior DMN'nin zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla yeni uyaran öncesi erken dönemde intrensek bağlantısallığını arttırdığı gözlenmiştir. Anlamlı bulgulara ilişkin istatistik sonuçları Tablo 4-10'de verilmiştir. Şekil 4-9'de ise, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve hedef uyaran öncesini kapsayan zaman pencereleri gösterilmiştir.



Şekil 4-9: Bağlamsal yenilik görevinde yeni uyarın sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar

Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, hedef uyarın öncesindeki ve sonrasında sinyalin değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman görülmektedir. Sıfır noktası hedef uyarının geldiği anı temsil eder. Dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, sarı ile renklendirilmiş kısımlar uyarın sonrası erken dönem, yeşil kısımlar uyarın sonrası geç dönem penceresine karşılık gelmektedir. Kırmızı eğri zor bağlam, mavi eğri kolay bağlamdaki değişimi göstermektedir.

R: sağ, VN: Görsel ağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-10: Bağlamsal yenilik görevinde yeni uyaran sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

DDA /Zaman Penceresi	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
İkincil VN Erken Dönem	Kolay Bağlam Koşulu	17	0,283	0,287	4,02	16	0,001
	> Zor Bağlam Koşulu						
İkincil VN Geç Dönem	Kolay Bağlam Koşulu	17	0,349	0,302	4,759	16	0,000
	> Zor Bağlam Koşulu						
Anteriyor DMN Erken Dönem	Zor Bağlam Koşulu	17	-0,158	0,232	-2,810	16	0,013
	> Kolay Bağlam Koşulu						
SN Geç Dönem	Zor Bağlam Koşulu	17	-0,222	0,357	-2,563	16	0,021
	> Kolay Bağlam Koşulu						

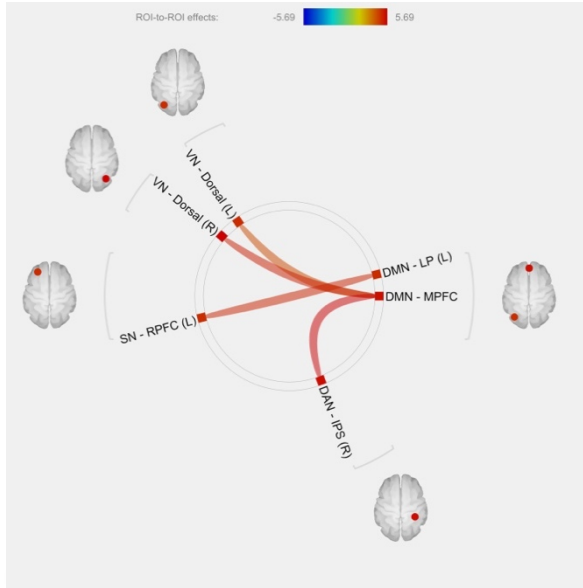
İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,025$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; VN: Görsel ağ, DMN: Olağan durum ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.1.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

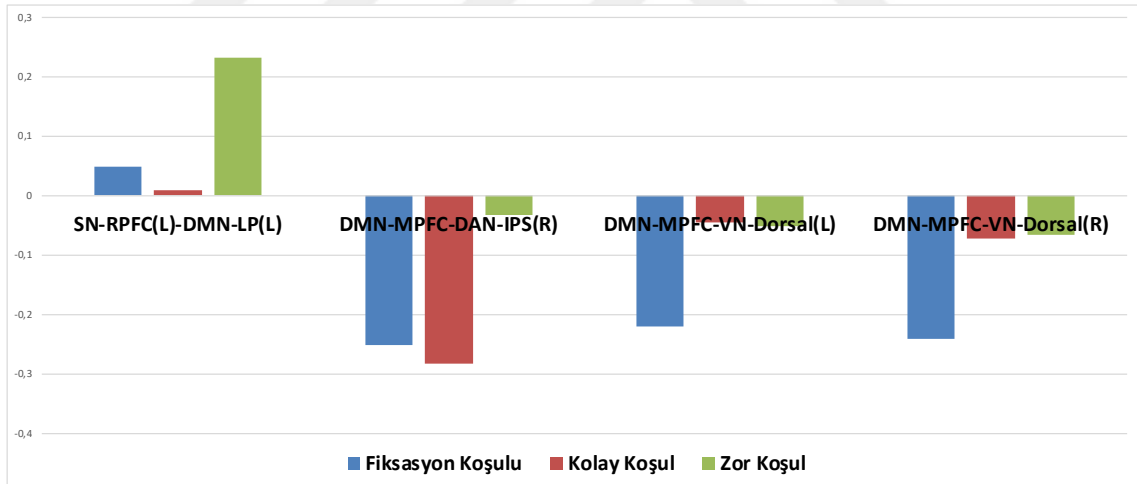
DDA'ların ROI temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle analizi, toplam 26 adet ROI kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bağlamsal yenilik görevinde zor bağlam koşulunda, kolay bağlam koşuluna kıyasla sol SN-RPFC ile sol DMN-LP arasındaki bağlantısallıkta artış gözlenmiştir ($T(16) = 5,07, p = 0,0029$). Ayrıca DMN-MPFC ile bilateral VN-Dorsal ve sağ DAN-IPS arasındaki negatif bağlantısallığın ortadan kalktığı tespit edilmiştir ($T(16) = 5,69, p = 0,0008$). Zor bağlamın kolay bağlam koşuluna kıyasla gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık değişimleri Şekil 4-10'da gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4-11'da zor bağlam, kolay bağlam ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri grafikleri sunulmaktadır.



Şekil 4-10: Bağlamsal yenilik görevi zor bağlam koşulunda, kolay bağlam koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, MPFC: medyal prefrontal korteks, LP: lateral pariyetal korteks, RPFC: rostral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

*: Aralarındaki negatif bağlantısallık ortadan kalkmıştır.

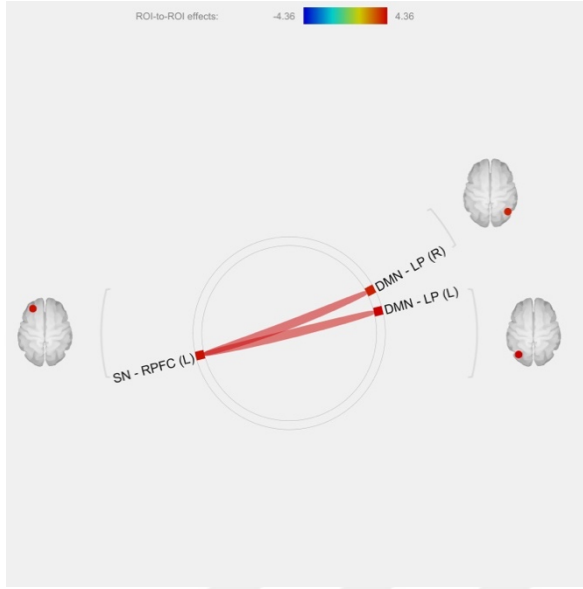


Şekil 4-11: Fiksasyon, kolay bağlam ve zor bağlam koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, MPFC: medyal prefrontal korteks, LP: lateral pariyetal korteks, RPFC: rostral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

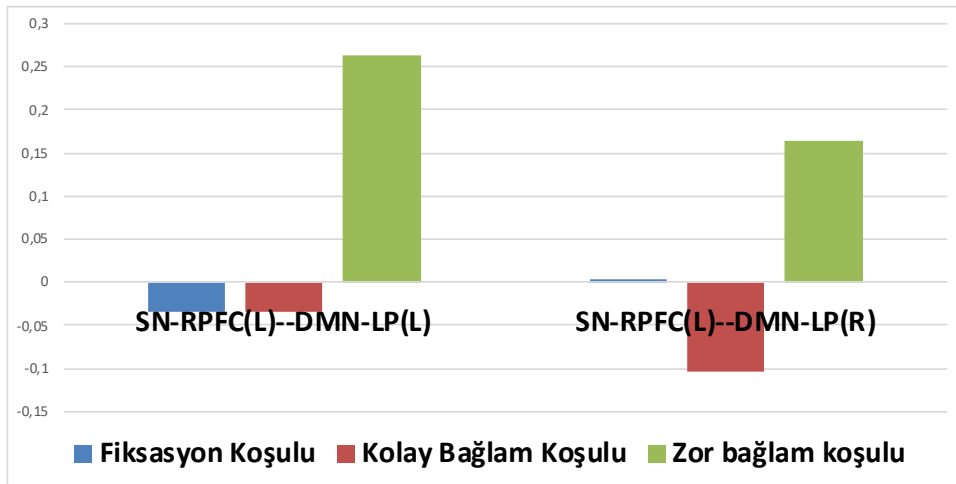
Yeni uyarıların ortaya çıkardığı fonksiyonel bağlantısallık paterni incelendiğinde zor bağlam koşulunda kolay bağlama kıyasla sol SN-RPFC ile bilateral DMN-LP arasındaki bağlantısallıkta artış gözlenmiştir (sağ DMN-LP: $T(16) = 4,36$, $p = 0,0071$; sol DMN-LP: $T(16) = 4,29$, $p = 0,0071$). Yeni uyarının zor bağlam

koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık değişimleri Şekil 4-12’de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4-13’de zor bağlam, kolay bağlam ve fiksasyon koşullarında ROI’ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri grafikleri sunulmaktadır.



Şekil 4-12: Bağlamsal yenilik görevi zor bağlam koşulunda, kolay bağlam koşuluna kıyasla yeni uyarılara ilişkin fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Renk çubuğu T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekicilik ağı, LP: lateral pariyetal korteks, RPFC: rostral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.



Şekil 4-13: Fiksasyon, kolay bağlam ve zor bağlam koşullarında yeni uyarılara ilişkin ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekicilik ağı, LP: lateral pariyetal korteks, RPFC: rostral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

4.2. Sürüklenme Görevine İlişkin Bulgular

4.2.1. Davranışsal Bulgular

Sürüklenme görevinin düzenli ve rastsal blok koşullarında, hedef uyarana verilen davranışsal yanıtların karşılaştırılması amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanlarının rastsal blokta, düzenli bloğa göre anlamlı derecede uzadığı tespit edilmiştir ($p = 0,005$). Kaçırılan hedef oranları, doğru yanıt oranları ve yanlış alarm oranları açısından düzenli blok ile rastsal blok arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: Sürüklenme görevine ait davranışsal bulgular

Ölçüm	Düzenli Blok (N=17)		Rastsal Blok (N=17)		Z	p*
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
Doğru yanıt (yüzde)	100	79,16/100	100	87,5/100	-0,368	0,713
Kaçırılan hedef (yüzde)	0	0/20,83	0	0/12,5	-0,368	0,713
Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanı	385,83	312,70/579,19	424,91	355,41/586,95	-2,959	0,003
Yanlış alarm (yüzde)	0	0/12,5	0	0/8,33	-0,960	0,337

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir.

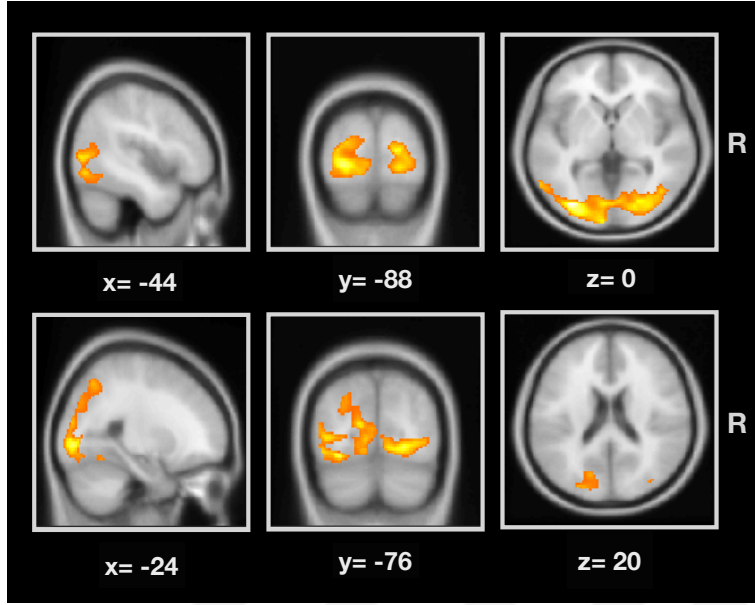
*: İlişkili ölçümler için Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.2.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

İleri düzey analizler öncesinde görevlerle ilişkili aktivasyon alanlarının tespit edilmesi amacıyla fonksiyonel aktivasyon analizleri yapılmıştır. Sürüklenme görevinde blok analize ek olarak olaya ilişkin aktivasyon analizleri de yapılmıştır. Her bir göreve ilişkin koşullar arası farklar eşleştirilmiş örneklem t-testi ile incelenmiştir. Her bir göreve ilişkin, küme oluşturma eşiği $p < 0,005$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bulguları rapor edilmiştir.

Sürüklenme görevi uyaralarının ritmik geldiği düzenli koşul ve uyaraların aritmik geldiği rastgele koşul olmak üzere iki koşuldandır. Koşullar arası anlamlı fark gösteren aktivasyon alanları incelendiğinde rastsal blokta düzenli bloğa kıyasla; bilateral orta oksipital girus, bilateral inferiyor oksipital girus, bilateral lingual girus, bilateral kalkarin sulkus, bilateral fusiform girus, bilateral superiyor oksipital

girus, sağ orta temporal girus, sol superiyor pariyetal lobül , sol kuneus, sol inferiyor temporal girus bölgelerini içeren bir kümede (voksel sayısı: 5594) aktivasyon artışı tespit edilmiştir (Şekil 4-14). Aktivasyon artışı gözlenen alanlara ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-12’de sunulmaktadır.



Şekil 4-14: Sürüklenme görevinde düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

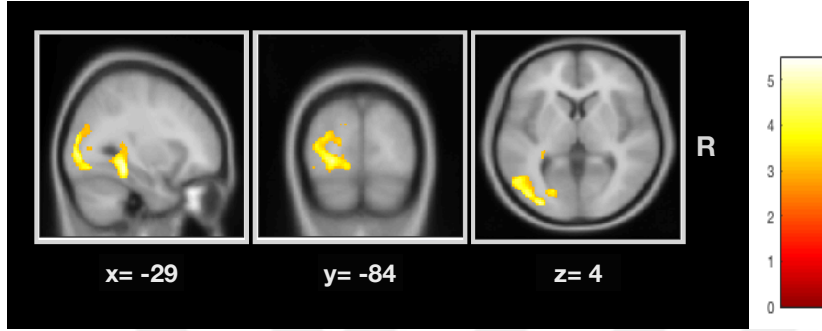
Tablo 4-12: Sürüklenme görevinde düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda aktivasyon artışı gösteren kümelere ait sonuçlar

Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
Bilateral orta oksipital girus, bilateral inferiyor oksipital girus, bilateral lingual girus, bilateral kalkarin sulkus, bilateral fusiform girus, bilateral superiyor oksipital girus, R orta temporal girus, L superiyor pariyetal lobül, L kuneus, L inferiyor temporal girus	5594	-32 -82 0	7,42	<0,005

L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

Sürüklenme görevinde standart uyarın ve hedef uyarın olmak üzere 2 farklı tür uyarın sunulmuştur. Olaya ilişkin aktivasyon analizleri sonucunda hedef uyarının

ortaya çıkardığı aktivasyonun koşullar arası anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Standart uyarıların rastsal koşulda düzenli koşula göre, sol orta oksipital girus, sol inferiyor oksipital girus, sol superiyor oksipital girus, sol superiyor pariyetal girus, sol lingual girus, sol fusiform girus ve sol parahipokampal girus bölgelerini içeren bir kümede aktivasyon artışı tespit edilmiştir (Şekil 4-15). Aktivasyon artışı gözlenen alanlara ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-13’de sunulmaktadır.



Şekil 4-15: Sürüklenme görevinde, düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda standart uyarılara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-13: Sürüklenme görevinde, düzenli koşula kıyasla rastsal koşulda standart uyarılara ilişkin aktivasyon artışı gösteren bölgelere ait sonuçlar

Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
L orta oksipital girus, L inferiyor oksipital girus, L superiyor oksipital girus, L superiyor pariyetal girus, L lingual girus, L fusiform girus ve L parahipokampal girus	1740	-34 -74 -10	5,48	<0,005

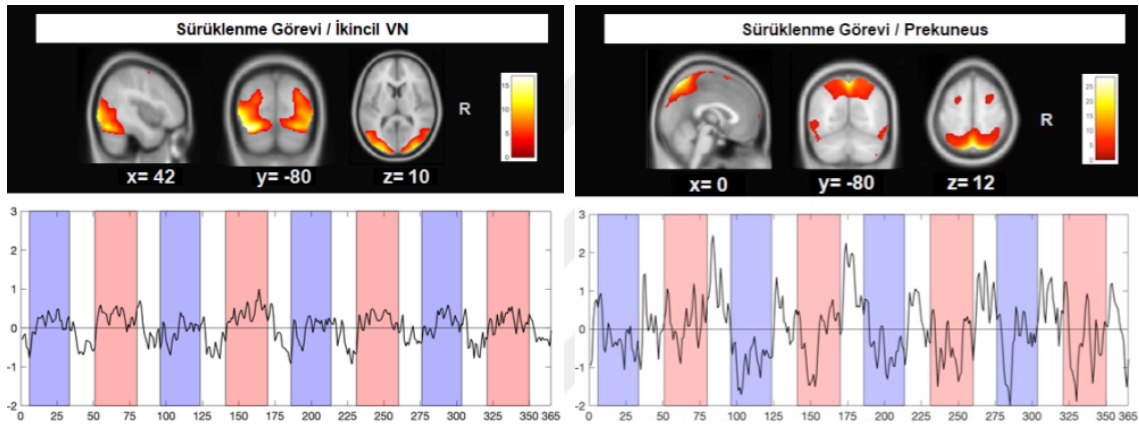
L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

4.2.3. İntrensek Bağlılık Bulguları

Sürüklenme görevine ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. ECN ve SMN için üçer, VN ve DMN için ikişer ve SN ve Prekuneus Ağı için bir bileşen olmak üzere toplam 12 bağımsız bileşen, koşullar arası karşılaştırmalara dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri, karşılaştırma yapılan DDA sayısına göre çoklu

karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,004$ [0,05 / 12] olan sonuçlar bildirilmiştir.

Sürüklenme görevinin düzenli ve rastsal koşulunun fiksasyon koşuluyla karşılaştırılması sonucu, ikincil VN’de ve Prekuneus’ta istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Rastsal koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla ikincil VN’nin intrinsek bağlantısallığında artış gözlenmiştir ($p = 0,002$). Ayrıca, düzenli koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla Prekuneus’un intrinsek bağlantısallığında azalma tespit edilmiştir ($p = 0,002$). Prekuneus ve VN’ye ait spasyal haritalar ve zaman serileri Şekil 4-16’da gösterilmiştir, istatistiksel analiz sonuçları ise Tablo 4-14’de sunulmuştur.



Şekil 4-16: Düzenli Koşul, Rastsal Koşul ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren ikincil VN ve Prekuneus ağına ilişkin spasyal haritalar ve zaman serileri

Şekilde, ikincil VN ve prekuneus ağına ilişkin spasyal haritalar ve zaman serileri yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serisi, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, mavi ile renklendirilmiş kısımlar düzenli koşul, pembe ile renklendirilmiş kısımlar rastsal koşul, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir. VN: görsel ağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-14: Rastsal koşul, düzenli koşul ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren ikincil VN ve Prekuneus Ağına ilişkin sonuçlar

DDA	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
İkincil VN	Rastsal Koşul > Fiksasyon Koşulu	17	0,730	0,828	3,637	16	0,002
	Fiksasyon Koşulu > Düzenli Koşul	17	-0,907	1,033	-3,618	16	0,002

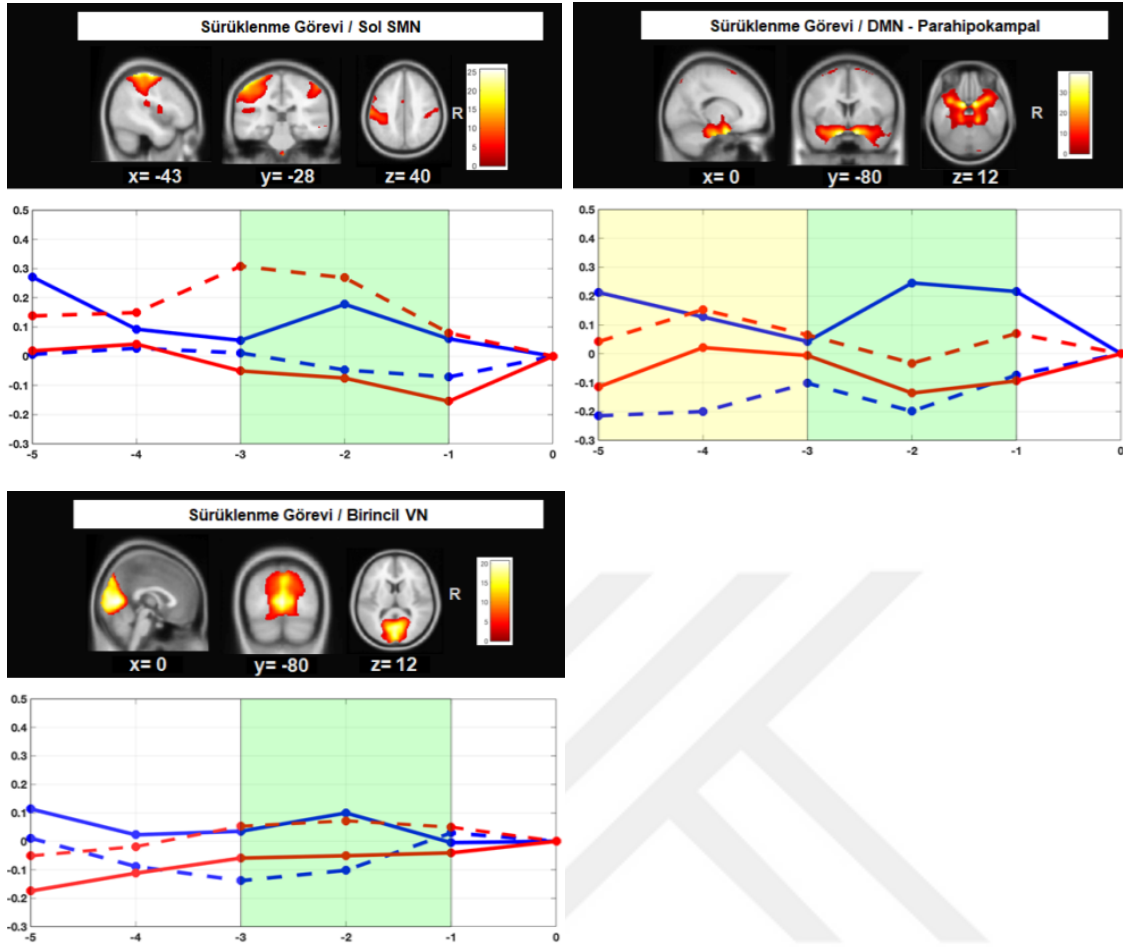
İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,004$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; VN: Görsel ağ.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

Sürüklenme görevinde, reaksiyon zamanı ile bağımsız bileşenlere ait zaman serileri arasındaki ilişkiler de değerlendirilmiştir. Bu amaçla, hedef anı öncesindeki sinyal değişiminin, uyaranların sunulduğu koşul (rastsal vs. düzenli) ile reaksiyon zamanları (hızlı vs. yavaş) arasındaki ilişki 2 x 2 Tekrarlı Ölçümler ANOVA ile incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda ikincil VN, sol SMN ve DMN-Parahipokampal'de uyaran sonrası erken ve geç dönemde koşul ve reaksiyon zamanı ana etkisi anlamlılık düzeyine ulaşamazken koşul ve reaksiyon zamanı etkileşiminde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,05$).

Uyaran öncesi geç dönemde birincil VN'nin ve sol SMN'nin intrinsek bağlantısının artması düzenli koşulda reaksiyon zamanlarını kısaltırken, rastsal koşulda reaksiyon zamanlarını uzatmaktadır (birincil VN: $F(1,16) = 5,37, p = 0,034$); sol SMN: $F(1,16) = 5,05, p = 0,039$). DMN-Parahipokampal'in intrinsek bağlantısalılığını arttırması ise hem uyaran öncesi erken dönem hem de geç dönemde düzenli koşulda reaksiyon zamanlarını kısaltırken, rastsal koşulda reaksiyon zamanlarını uzatmaktadır (uyaran öncesi erken dönem: $F(1,16) = 6,23, p = 0,024$); uyaran öncesi geç dönem: $F(1,16) = 7,28, p = 0,016$). Şekil 4-17'de anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve hedef uyaran öncesini kapsayan zaman pencereleri gösterilmiştir.



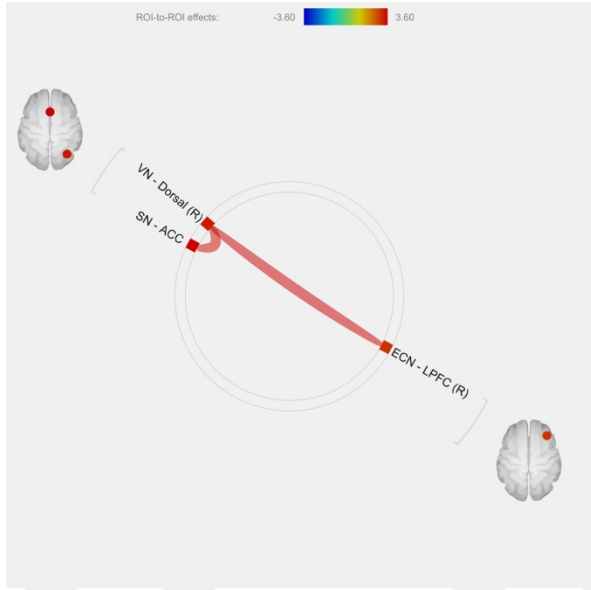
Şekil 4-17: Sürüklenme görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar

Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, hedef uyaran öncesindeki ve sonrasındaki sinyalin değişimini göstermektedir. Yatay ekseninde TR türünden zaman görülmektedir. Sıfır noktası hedef uyarının geldiği anı temsil eder. Dikey ekseninde zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, sarı ile renklendirilmiş kısımlar uyaran öncesi erken dönem, yeşil kısımlar uyaran öncesi geç dönem penceresine karşılık gelmektedir. Kırmızı eğri rastsal koşulu, mavi eğri düzenli koşulu, düz eğriler hızlı yanıtları, kesikli eğriler ise yavaş yanıtlardaki değişimi göstermektedir.

VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, DMN: olağan durum ağı, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

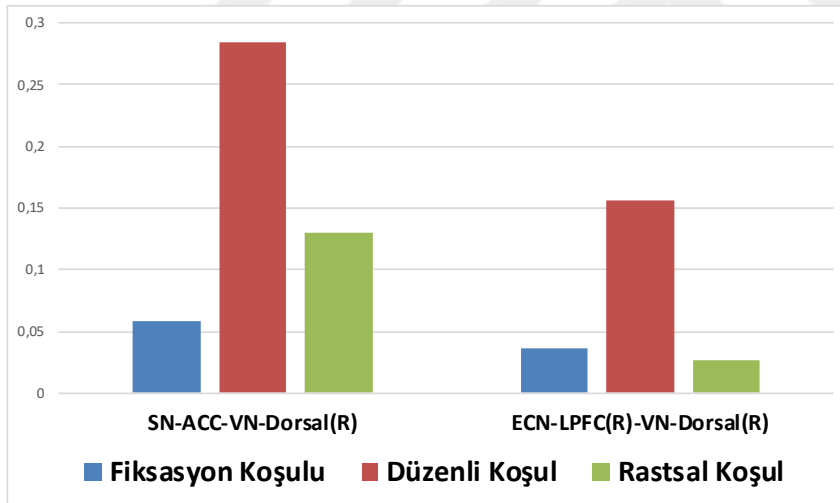
4.2.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

DDA'ların ilgi bölgesi temelli (ROI) fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle analizi, toplam 26 adet ROI kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürüklenme görevinde düzenli koşulda, rastsal koşula kıyasla sağ ECN-LPFC ile sağ VN-Dorsal arasındaki ve sağ VN-Dorsal ile SN-ACC arasındaki bağlantısallık artmaktadır (sırasıyla: $T(16) = 3,41$, $p = 0,044$; $T(16) = 3,60$, $p = 0,044$). Düzenli koşulun rastsal koşula kıyasla gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık değişimleri Şekil 4- 18'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4-19'de düzenli koşul, rastsal koşul ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri grafikleri sunulmaktadır.



Şekil 4-18: Sürüklenme görevinin düzenli koşulunda rastsal koşula kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. ECN: yönetici kontrol ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

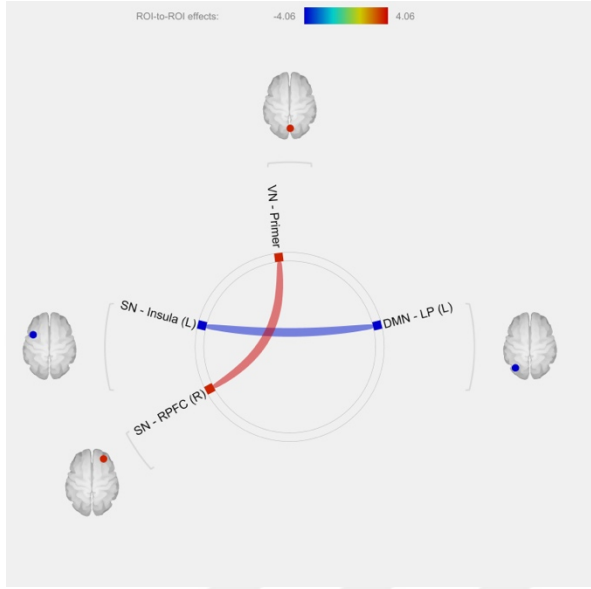


Şekil 4-19: Fiksasyon koşulu, düzenli koşul ve rastsal koşulda ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. ECN: yönetici-kontrol ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

Hedef uyarıların ortaya çıkardığı fonksiyonel bağlantısallık paterni incelendiğinde ise düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla sağ SN-RPFC ile birincil VN arasındaki bağlantısallığın arttığı, sol SN-İnsula ile sol DMN-LP arasındaki negatif bağlantısallığın ise ortadan kalktığı tespit edilmiştir (sırasıyla: $T(16) = 4,06$, $p = 0,022$; $T(16) = -3,74$, $p = 0,044$). Hedef uyarının düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla

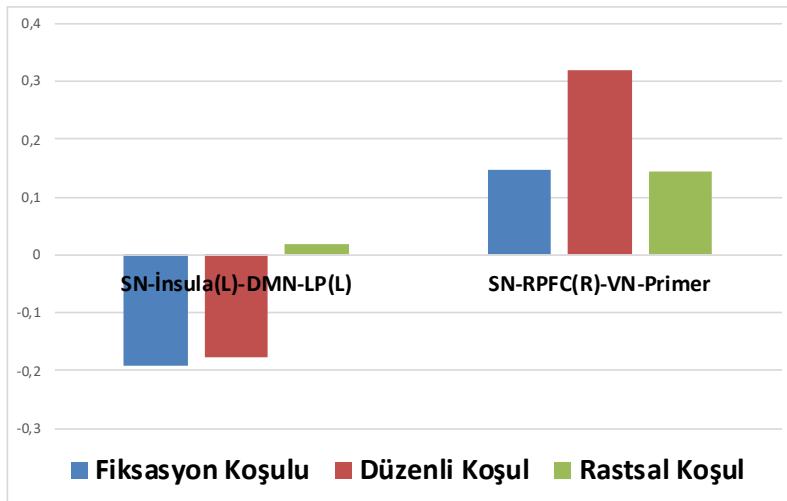
gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık değişimleri şekil 4-20’de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4-21’de düzenli koşul, rastsal koşul ve fiksasyon koşullarında hedef uyarılara ilişkin ROI’ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri grafikleri sunulmaktadır.



Şekil 4-20: Sürüklenme görevi düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla hedef uyarılara ilişkin fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Renk bari T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, RPFC: rostral prefrontal korteks, LP: lateral pariyetal korteks, L: sol, R: sağ.

*Pozitif bağlantısallığın ortadan kalkması



Şekil 4-21: Fiksasyon, düzenli ve rastsal koşulda hedef uyarılara ilişkin ROI’ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

ROI’ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, RPFC: rostral prefrontal korteks, LP: Lateral pariyetal korteks, L: sol, R: sağ.

4.3. Uyanıklık Seviyesi Görevine İlişkin Bulgular

4.3.1. Davranışsal Bulgular

Uyanıklık seviyesi görevi tek bir uyarının hedef uyarı olduğu, tek bir bloktan oluşmaktadır. Doğru yanıtlara ait hızlı ve yavaş reaksiyon zamanları ayırımının yapılması için öncelikle her bir katılımcının ortanca reaksiyon zamanı değeri tespit edilmiştir. Ardından ortanca değer altında kalan reaksiyon zamanları artmış uyanıklık, ortanca değer üstünde kalan reaksiyon zamanları ise azalmış uyanıklık olarak gruplanmıştır. Doğru yanıt yüzdeleri ve kaçırılan hedef yüzdeleri ile doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanı bilgileri tablo 4-15’de görülmektedir.

Tablo 4-15: Uyanıklık seviyesi görevine ait davranışsal bulgular

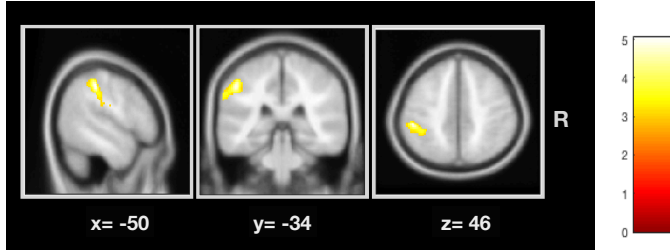
Uyanıklık Seviyesi Görevi (N=17)						
Ölçüm	Medyan	Aralık	Z	p		
Doğru yanıt (yüzde)	100	66,66/100	-	-		
Kaçırılan hedef (yüzde)	0	0/33,33	-	-		
Azalmış Uyanıklık Seviyesi Reaksiyon Zamanı (N=17)			Artmış Uyanıklık Seviyesi Reaksiyon Zamanı (N=17)			
Ölçüm	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Z	p*
Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanı	464,91	370,47/616,45	345,04	271,63/497,38	-3,621	0,000

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir.
*: İlişkili ölçümler için Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.3.2. Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

İleri düzey analizler öncesinde görevlerle ilişkili aktivasyon alanlarının tespit edilmesi amacıyla fonksiyonel aktivasyon analizleri yapılmıştır. Kaçırılan hedef sayısının toplam hedef sayısının %20’sinden fazla olduğu katılımcıların verisi analize dahil edilmemiştir. Toplam 15 katılımcının fMRI verisi analize dahil edilmiş olup koşullar arası farklar eşleştirilmiş örneklem t-testi ile incelenmiştir. Her bir göreve ilişkin, küme oluşturma eşiği $p < 0,005$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bulguları rapor edilmiştir.

Azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla; sol inferiyor pariyetal girus, sol supramarjinal girus ve sol postsantral girusu içeren bir kümede (voksel sayısı: 907) aktivasyon artışı görülmüştür (Şekil 4-22). Aktivasyon artışı gözlenen alanlara ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-16’de sunulmaktadır.



Şekil 4-22: Azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. R: sağ, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-16: Azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla aktivasyon artışı gösteren bölgelere ait sonuçlar

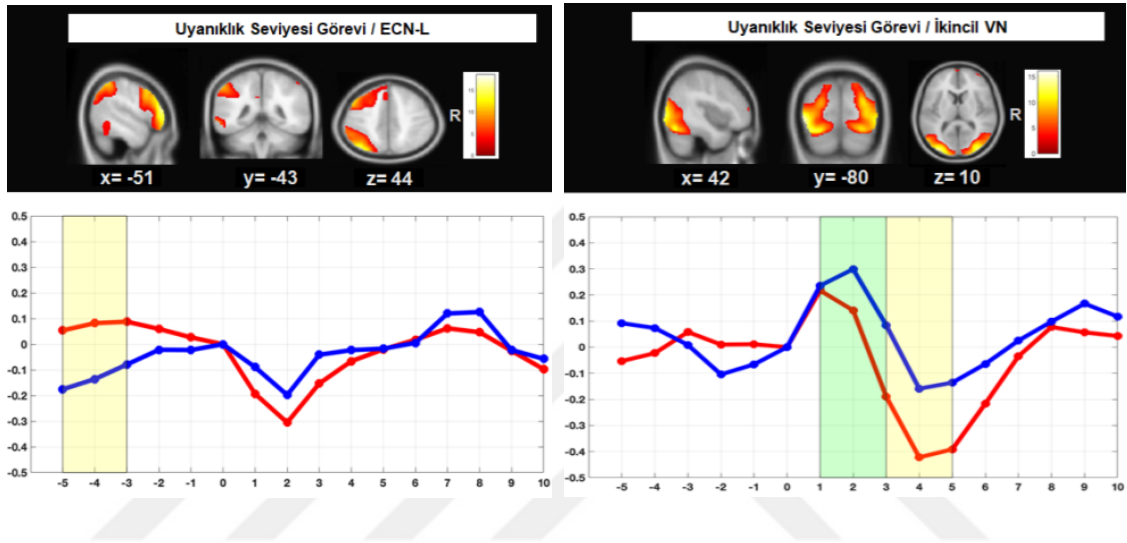
Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
L inferiyor pariyetal girus, L supramarjinal girus, L postsantral girus	907	-50 -34 46	5,05	< 0,005

L: sol. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

4.3.3. İntrensek Bağlantısallık Bulguları

Uyanıklık seviyesi görevine ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. SMN ve DMN için üç, ECN, SN ve VN için ikişer, Serebellum ve Prekuneus Ağı için bir bileşen olmak üzere toplam 14 bağımsız bileşene ait zaman serilerinin uyanıklık seviyesindeki farklılığa bağlı olarak gösterdiği değişimler incelenmiştir. Yapılan t- test analizleri sonucunda ikincil VN’de uyaran sonrası erken ve geç dönemde, sol ECN’de ise uyaran öncesi erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,025$).

Uyaran sonrası erken ve geç dönemde azalmış uyanıklık durumunda ikincil VN'nin intrinsek bağlantısallığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Ayrıca uyaran öncesi erken dönemde sol ECN'nin intrinsek bağlantısallığındaki artışın artmış uyanıklık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Anlamlı bulgulara ilişkin istatistik sonuçları Tablo 4-17'da verilmiştir. Şekil 4-23'de ise, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve hedef uyaran öncesini kapsayan zaman pencereleri gösterilmiştir.



Şekil 4-23: Uyanıklık seviyesi görevinde artmış ve azalmış uyanıklık seviyesine ilişkin uyaran öncesi ve sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar

Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyel kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, hedef uyaran öncesindeki ve sonrasında sinyal değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman görülmektedir. Sıfır noktası hedef uyarının geldiği anı temsil eder. Dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, sarı ile renklendirilmiş kısımlar uyaran sonrası ve uyaran öncesi erken dönem, yeşil kısımlar uyaran sonrası ve uyaran öncesi geç dönem penceresine karşılık gelmektedir. Kırmızı eğri artmış uyanıklık seviyesini, mavi eğri azalmış uyanıklık seviyesi değişimini göstermektedir.

VN: görsel ağ, ECN: yönetici-kontrol ağı, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyel kesit koordinatı.

Tablo 4-17: Uyanıklık seviyesi görevinde artmış ve azalmış uyanıklık seviyesine ilişkin uyaran öncesi ve sonrası zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

DDA /Zaman Penceresi	Koşul	N	Ortalama	SS	t	df	p*
İkincil VN Uyaran Sonrası Erken Dönem	Azalmış Uyanıklık Seviyesi > Artmış Uyanıklık Seviyesi	17	-0,149	0,201	-3,068	16	0,007
İkincil VN Uyaran Sonrası Geç Dönem	Azalmış Uyanıklık Seviyesi > Artmış Uyanıklık Seviyesi	17	-0,264	0,333	-3,264	16	0,005
Sol ECN Uyaran Öncesi Erken Dönem	Artmış Uyanıklık Seviyesi > Azalmış Uyanıklık Seviyesi	17	0,204	0,304	2,773	16	0,014

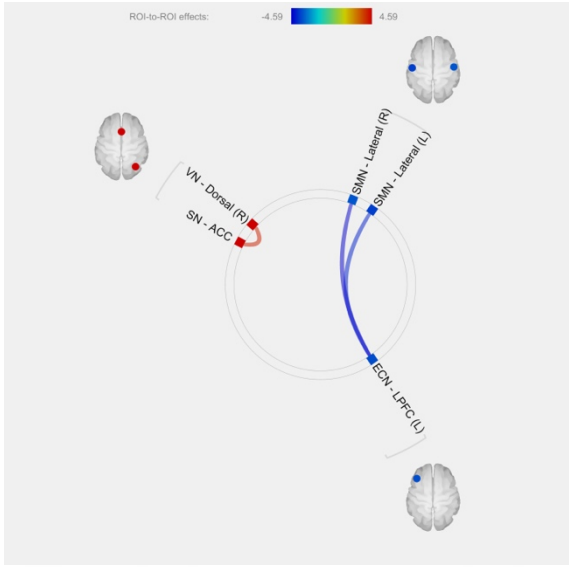
İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,025$ olarak belirlenmiştir.

N: Katılımcı sayısı; SS: Standart sapma; VN: Görsel ağ, ECN: Yönetici kontrol ağı.

*: Eşleştirilmiş örneklem t- testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

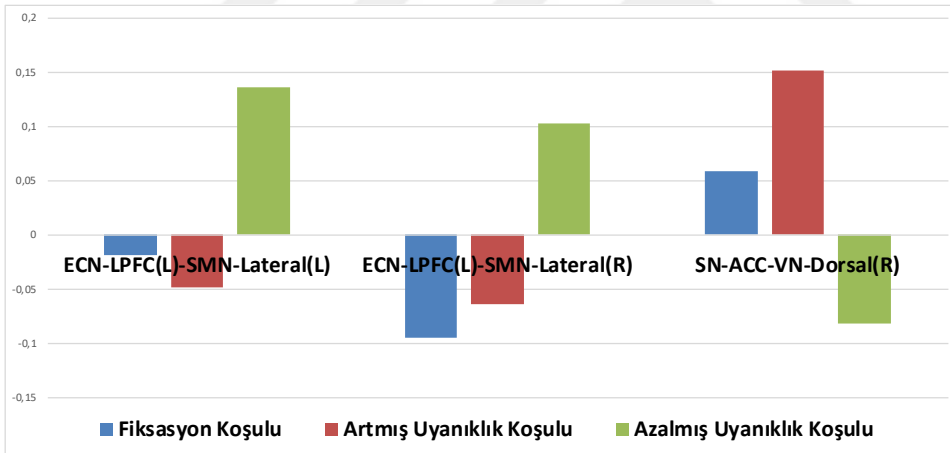
4.3.4. İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

DDA'ların ROI temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle analizi, toplam 26 adet ROI kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uyanıklık seviyesi görevinde artmış uyanıklık durumunda azalmış uyanıklık durumuna kıyasla SN-ACC ile sağ VN-Dorsal arasındaki bağlantısallık artarken ($T(16) = 4,09, p = 0,02$), sol ECN-LPFC ile bilateral SMN-Lateral arasındaki bağlantısallığın azaldığı görülmektedir (sağ SMN-Lateral $T(16) = -4,59, p = 0,007$; sol SMN-Lateral $T(16) = -4,12, p = 0,010$). Artmış uyanıklık seviyesinin azalmış uyanıklık seviyesine kıyasla gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık değişimleri Şekil 4-24'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4-25'de düzenli koşul, rastsal koşul ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri grafikleri sunulmaktadır.



Şekil 4-24: Uyanıklık seviyesi görevi artmış uyanıklık seviyesinde, azalmış uyanıklık seviyesine kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Renk bari T değerlerini temsil etmektedir. ECN: Yönetici kontrol ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, ACC: anterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.



Şekil 4-25: Fiksasyon, artmış uyanıklık ve azalmış uyanıklık seviyesi koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. ECN: yönetici-kontrol ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, ACC: anterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks. L: sol, R: sağ.

5. TARTIŞMA

Beyin sürekli olarak aktiftir ve bu nöral aktivitelerin pek çoğu dışsal olaylar ya da uyaranlarla doğrudan ilişkili değildir. Beyinde süregiden bu nöral aktivitenin fMRG'deki yansıması olan DDA'lar birbirinden farklı yapıları içerir. DDA'ları oluşturan yapılar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık örüntüleri, mekansal ve zamansal organizasyona sahiptir. Bu ağları oluşturan yapılar, görevin gerekliliklerine cevap olarak birlikte hareket ettikleri gibi herhangi bir dışsal olayın gerçekleşmediği durumlarda da korele ve spontan aktivite dalgalanmaları gösterirler (Sadaghiani ve ark. 2013). DDA'ları oluşturan yapılar arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın gücü ve mekansal dağılımı zaman boyunca değişim göstermektedir (Hutchison ve ark. 2013). DDA'larının farklı bilinç seviyelerinde ve farklı bilişsel durumlarda varlığını sürdürdüğü bilinmektedir (Stevens ve ark. 2010).

Bireyler arası karşılaştırmalarla DDA'ların yaş, deneyim, performansla ilişkili testlerden elde edilen puanlar ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır (Lewis ve ark. 2009; Seeley ve ark. 2009; Zhang ve Raichle 2010; Laird ve ark. 2011; Alavash ve ark. 2015). Çoğunlukla dinlenim durumu ölçümlerinden elde edilen bulgulara dayanarak DDA'ların çeşitli hastalıkların biyo-işaretleyicisi olarak kullanılabileceği yönünde de görüşler bildirilmiştir. Ancak, DDA'ların hem duysal-motor süreçler hem de yüksek seviyeli bilişsel süreçler üzerindeki etkilerinin, birey içinde farklı bilişsel koşullar arasında gösterdikleri farklara dayanarak incelenmesine yönelik araştırmalar az sayıdadır. Bu az sayıdaki çalışmada belirli bir veya birkaç ödev ele alınmakta, DDA'ların bu spesifik görevler çerçevesinde gösterdikleri değişimler incelenerek kısıtlı çıkarımlarla yetinilmektedir.

Bu tezde ise, DDA'ların özellikle algı süreçlerindeki muhtemel işlevlerine yönelik bir grup temel varsayım oluşturularak, bu varsayımları test etmek için en uygun deney desenleri ve görevler belirlenmiş, aynı katılımcı grubu üzerinde uygulanan geniş bir görev kümesi ile elde edilen veriler karşılaştırılarak varsayımlar test edilmiştir. Çalışmada temel alınan varsayımlar, beynin süregiden aktivitesinde yer alan DDA'ların algı süreçlerindeki olası iki önemli işlevinin,

1. uyarının algılandığı bağlamı ve/veya

2. beynin uyarının algılandığı sıradaki uyanıklık durumunu yansıtır olmasındır.

Bunlardan ilkinde, bağlamsal çerçeveyi oluşturmak için hedef uyarıların ayırt edilebilirlikleri veya zamansal öngörülebilirlikleri modüle edilmiştir. Bu amaçla, ilk olarak ardışık uyarılar arasında hedef uyarıların diğerlerinden daha kolay veya zor ayırt edilebildiği iki deneysel koşul ve oluşturulan bu kolay veya zor görev bağlamından sapan “yeni” uyarılarla ilintili DDA değişimleri incelenmiştir. İkinci olarak, DDA’lar ardışık uyarıların arasında geçen sürenin sabit veya değişken olduğu deney koşullarında karşılaştırılmıştır.

İkinci varsayımı test etmek içinse uzun bir kayıt boyunca hedef uyarıların uzun aralarla verildiği bir deney deseni incelenerek, beynin uyanıklık durumunun değişimlerinin davranışsal karşılığının hedef uyarılara karşı elde edilen reaksiyon zamanlarının kısalması veya uzamasına karşılık geldiği temel alınarak, DDA’ların hızlı veya yavaş reaksiyonlar sırasında ne şekilde değiştiği ele alınmıştır.

DDA’ların işlevleri bu varsayımlar çerçevesinde ele alınırken, farklı deney koşulları arasında, (i) DDA’lara karşılık gelen anatomik bölgelerdeki aktivasyon farkları, (ii) DDA’ların intrinsek bağlantısallık değişimleri ve (iii) DDA’lar arasındaki bağlantısallık değişimleri değerlendirilmiştir.

5.1. Bağlamsal Yeniliğin Temsilinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevleri

Yeni bir uyarının tespiti, uygun yeniden yönelim tepkisinin oluşturulması için evrimsel açıdan oldukça önemlidir. Bir uyarının yeni olup olmaması, uyarının sunulduğu bağlamdan ne kadar saptığına bağlı olarak değerlendirilir. Beynin süregiden aktivitesinin bağlamın bir temsilini tutup tutmadığını araştırmak amacıyla bu çalışma kapsamında zor ve kolay hedef saptama görevi olmak üzere iki farklı bağlam oluşturulmuştur. Bu iki farklı bağlam içinde standart uyarı, hedef uyarı ve bağlamsal yeni uyarı olmak üzere 3 tür uyarı kullanılmıştır. Bulguların tartışılması aşamasında öncelikle zor bağlam ve kolay bağlam koşullarının blok olarak karşılaştırılması sonucunda elde edilen fonksiyonel aktivasyon bulguları, intrinsek fonksiyonel bağlantısallık bulguları ve ağlar-arası fonksiyonel bağlantısallık bulguları tartışılacaktır. Ardından bağlamın zorluk derecesinden bağımsız olarak bağlamsal yeni uyarıların diğer uyarılardan farklı olarak ortaya çıkardıkları aktivasyonlar tartışılacaktır. Son

olarak ödevin zorluk derecesinin oluşturduğu bağlamsal farkın, yeni uyaranlara karşı ortaya çıkan fonksiyonel aktivasyon bulguları, intrinsek dinamik bağlantısallık bulguları ve ağlar arası fonksiyonel bağlantısallık bulguları üzerindeki etkileri değerlendirilecektir.

5.1.1. Zor Bağlam ve Kolay Bağlamın Karşılaştırılması

Zor bağlamda kolay bağlama kıyasla büyük ölçüde SN, VAN, DAN, ikincil VN ve SMN ağlarıyla uyumlu alanlarda aktivasyon artışı gözlenmektedir. Bağlamın zorlaşmasına bağlı olarak bu ağlara ait yapıların görece aktivasyon artışı göstermesi görevin gereklilikleriyle uyumludur. Görev zorlaştıkça hedef uyarının standart uyarılardan ayrılması görsel açıdan zorlaşmaktadır ve bu durum ünimodal görsel asosiyasyon alanlarının görece daha fazla aktive olmasını açıklamaktadır. SMN’de görülen aktivasyon artışı ise hedef uyarıların görece zor ayırt edildiği durumda motor yanıt kararının verilmesi için de daha fazla kaynak gereksinimini yansıtıyor olabilir. Bunlara ek olarak, görevin zorlaşmasıyla birlikte artan bilişsel talebe uygun olarak dikkatle ilintili yüksek-seviyeli bilişsel ağlar olan SN, VAN ve DAN’a ilişkin yapıların da aktivitesi artmıştır.

Dinlenim durumu ağlarının kendi içlerindeki fonksiyonel bağlantısallıklar ele alındığında ise zor bağlamda kolay bağlama kıyasla birincil VN’nin intrinsek bağlantısallığında azalma, ikincil VN’nin bağlantısallığında ise artış tespit edilmiştir. Gordon ve arkadaşları (2012) n-geri bellek görevini kullanarak yaptıkları çalışmada birincil VN’nin görev esnasında deaktive olduğunu, ikincil VN’nin ise bilişsel yükün artmasına bağlı olarak aktive olduğunu bulmuşlardır. Literatürdeki bu bulgu ile birlikte VN’yi değerlendirdiğimizde, bulgularımız zor bir bağlamda sunulan görsel uyarıların işlenmesinde birincil VN’nin baskılanmasıyla hem ikincil VN’yi oluşturan yapıların aktivasyonlarını hem de ikincil VN’nin içsel bağlantısallığını arttırdığını, başka bir deyişle görsel alanlar arasında kaynak paylaşımı yapıldığını düşündürmektedir.

DMN ağının içsel bağlantısallığı değerlendirildiğinde hem anterior hem de posterior DMN’nin zor bağlamda kolay bağlama kıyasla bağlantısallığını azalttığı tespit edilmiştir. Görev-negatif ağ olarak değerlendirilen DMN’nin görevin zorluğuna bağlı olarak görece içsel bağlantısallığını azaltması literatürle uyumludur (McKiernan ve ark. 2006).

İntrensek fonksiyonel bağlantısallık değişimlerini ECN ve DAN açısından incelediğimizde, her iki ağın da görevin zorluğuna bağlı olarak içsel bağlantısallıklarını arttırdıkları görülmektedir. Literatürdeki bilgilerle bir arada değerlendirildiğinde DAN'ın bağlamsal yenilik görevi boyunca intrinsek bağlantısallığını arttırmasının yukarıdan-aşağı dikkat süreçlerinin güçlenmesine karşılık geldiği söylenebilir (Corbetta ve Shulman 2002; Critchley ve ark. 2004). Zor bağlamda ECN'nin intrinsek bağlantısallığının görece artması, görevin zorluğuna bağlı olarak daha yüksek seviyeli bir bilişsel kontrol ağının katılımına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

SN hedeflerin zor ayrımsandığı koşulda aktivitesini arttırırken, içsel bağlantısallığını ise değiştirmemektedir. Buna karşın, DMN'nin ise ödev zorluğuna bağlı olarak aktivasyon düzeyinde anlamlı fark oluşmazken, intrinsek bağlantısallığı azalmaktadır. Öte yandan, ağlar arası fonksiyonel bağlantısallığı incelediğimizde, bağlamın zorlaşmasına bağlı olarak SN-DMN fonksiyonel bağlantısallığının arttığı ve kolay bağlamda antikorelasyon şeklinde olan DMN-DAN ve DMN-ikincil VN bağlantısallıklarının bağlamın zorlaşmasıyla ortadan kalktığı görülmektedir. SN ve DMN arasındaki ilişkinin incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır. SN'nin görevin kolay ya da zorluğundan bağımsız olarak duysal-güdümlü bilgiyi içeren hedef yönelimli görevlerde, ilgili davranışın ortaya konulması için kontrol sinyalini başlatıcı bir işlevi olduğu tespit edilmekle birlikte, SN'nin farklı bölgelerinin bu işlevi yerine getirmek için DMN ve ECN ile farklı seviyelerde bağlantısallık gösterdiği tespit edilmiştir (Chand ve ark. 2016; Egner ve ark. 2009; Ridderinkhof ve ark. 2004). SN'nin DMN ve ECN arasında anahtar (ing:switching) rol oynadığını ileri süren çalışmalar da (Menon, 2015; Sridharan ve ark. 2008) göz önüne alındığında, zor ödev koşulunda ortaya çıkan SN-DMN bağlantısallığındaki artış, SN'nin yeni uyarıların çeldirici etkisine karşı görevin gerekliliklerinin yerine getirilmesine katkısını yansıtıyor olmalıdır. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde SN'nin DMN ile bağlantısallığını arttırarak DMN'nin intrinsek bağlantısallılığını azaltan baskılayıcı sinyaller gönderdiği iddia edilebilir. DMN-DAN ve DMN-ikincil VN arasındaki antikorelasyonun ortadan kalkması ise artan görev zorluğuna bağlı olarak DMN'nin bu görev pozitif ağlar üzerindeki baskısının ortadan kalmasını yansıttığı düşünülmüştür.

Özetle, uyarının algılandığı bağlamın zorluğu daha fazla bilişsel kaynak kullanımını gerektirdiğinden, yüksek-seviyeli bilişsel ağlar hem intrinsek hem de

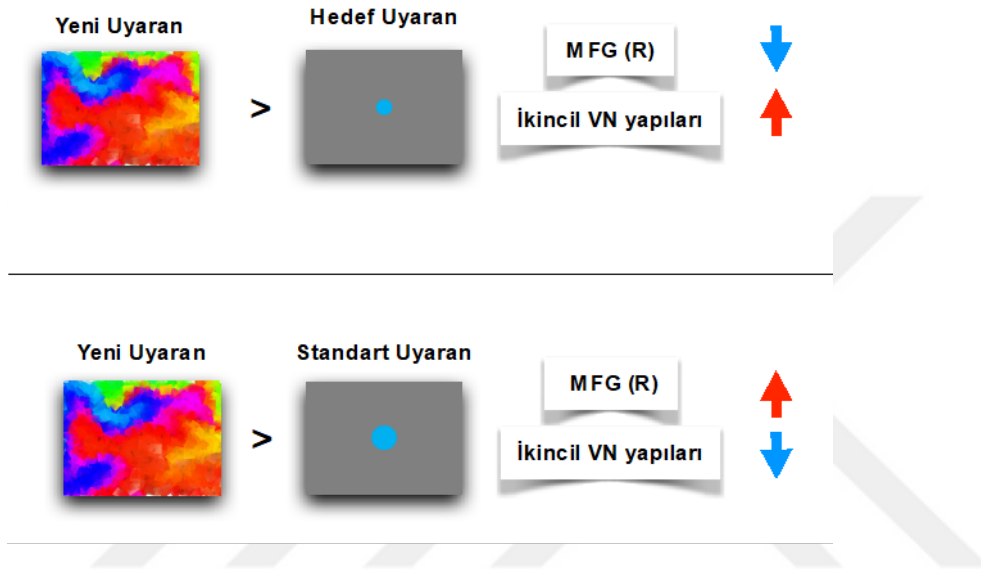
fonksiyonel bağlantısallıklarını değişimleyerek sürece katılmaktadır. Bağlamın zorluğuna cevaben görev-pozitif ağlar intrensek bağlantısallığını arttırarak, DMN ise azaltarak zor bağlamda sunulan uyarının algılanmasını sağlamaktadır. Uyarının sunulduğu modeliteye uygun olarak erken duysal-motor ağlardan VN ise kendi içinde kaynak paylaşımını ikincil VN tarafına kullanarak sunulan görsel uyarının algılanmasına hizmet etmektedir. İntrensek bağlantısallık açısından baktığımızda ise bağlamın zorlaşmasıyla birlikte SN, DMN ile bağlantısallığını arttırarak DMN'yi baskılamakta ve bu sayede zor bağlamda uyarınların algılanmasına katkı sağlamaktadır.

5.1.2. Bağlamsal Yeni Uyarılara ve Diğer Uyarılara Yanıtların Karşılaştırılması

Bağlamsal yenilik görevinde standart uyarın (%60), hedef uyarın (%20) ve yeni uyarın (%20) olmak üzere 3 tip uyarın kullanılmıştır. Bağlamsal fark gözetmeksizin yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; yeni uyarın standart uyarına kıyasla sağ orta frontal girusda (MFG) aktivasyon artışına neden olurken, sağ baskın ikincil VN yapılarında ve anteriyor serebellumda aktivasyon azalmasına neden olmaktadır. Hedef uyarınla kıyasladığında ise bağlamsal yeni uyarınların ikincil VN alanlarında aktivasyon artışına neden olurken, sağ MFG'da aktivasyon azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir.

Hem yeni uyarının standart uyarından ayrılmasında, hem de hedef uyarının yeni uyarından ayrılmasında aktivasyon artışı gösteren sağ MFG, nadiren veya beklenmedik şekilde ortaya çıkan uyarınların işlenmesi sırasında aktive olan VAN yapılarından biridir (Chica ve ark. 2013). Sağ MFG'nin yeni ve beklenmedik bir uyarın geldiğinde DAN'ın dikkat üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyonunu keserek dikkatin ilgili uyarına çevrilmesi için aşağıdan-yukarı dikkat süreçlerini yöneten VAN'ın aktivitesini arttıran bir devre-kesici olarak işlev gördüğü iddia edilmektedir (Corbetta ve ark. 2008; Fox ve ark. 2006). Japee ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışma bulguları ise sağ MFG'nin DAN'ın dikkat üzerindeki modülasyonunu kesmekten ziyade DAN ve VAN arasında bir giriş kapısı olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır. Bu bulgular ışığında, sağ MFG'deki aktivasyon değişiminin DAN ve VAN arasındaki geçişi modüle ederek bağlamsal yeni uyarınlara karşı dikkatin yeniden yönlendirilmesine katkı sağladığı söylenebilir.

Sağ MFG'nin yukarıda açıklanan muhtemel işlevleriyle birlikte ikincil VN alanlarının aktivasyon değişimleri değerlendirildiğinde, yeni uyarının hedef uyarandan ayrılmasında (yeni uyarın > hedef uyarın) sağ MFG aktivasyonu azalmakta ve ikincil VN yapılarının aktivasyonu artmaktadır. Buna karşın yeni uyarının standart uyarandan ayrılmasında (yeni uyarın > standart uyarın) sağ MFG aktivasyonu artmasına karşın ikincil VN aktivasyonunu azalmaktadır (Şekil 5-1).



Şekil 5-1: Bağlamsal yeni uyarının diğer uyarılardan ayrımında sağ MFG ile ikincil VN yapıları arasındaki ilişki

Bağlamsal fark olmaksızın yeni uyarının diğer uyarılarda karşılaştırılması sonucu elde edilen aktivasyon bulguları. MFG: Orta frontal giris, R: sağ.

DAN'ın olaylara ilişkin önceden varolan bilgilere uygun endojen sinyallerin üretilmesini ve korunmasını sağlayarak duysal kortekste uygun uyarın özelliklerinin işlenmesini sağlayan sinyaller gönderdiği ileri sürülmektedir (Corbetta ve ark. 2008). Dikkatin birincil ve ikincil görsel alanlar üzerindeki modülasyonunu inceleyen yakın zamanlı bir çalışmada, yukarıdan-aşağıya (endojen) dikkat süreçlerinin görsel alanların hiyerarşik konumu ölçüsünde artan bir modülasyon gösterdiği, aşağıdan-yukarı dikkat süreçlerinin (ekzojen) ise görsel alanlar üzerinde sabit bir modülasyonu olduğu bildirilmiştir (Dugue ve ark. 2018).

Yeni uyarılara karşı standart uyarınların işlenmesi sırasındakine kıyasla artan sağ MFG aktivasyonu, ödev bağlamı içinde beklenmedik şekilde ortaya çıkan yeni uyarınla VAN'ın daha etkin olarak devreye girmesi ve bunun sonucunda DAN'ın

dikkat üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyonunun azalması şeklinde yorumlanabilir. Aynı koşulda ortaya çıkan ikincil VN yapılarındaki aktivasyon azalması da DAN'ın görme alanları üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyon etkinliğindeki azalmayla ilişkilendirilebilir. Buna karşın hedef uyaranların işlenmesi sırasında yeni uyaranların işlendiği duruma göre sağ MFG'de gözlenen aktivasyon artışı ise, hedef uyaranla birlikte ödev odaklanmış olan DAN'ın etkinliğinin görece artması ile açıklanabilir. Bu kıyaslamada ikincil VN yapılarındaki aktivasyon artışı da DAN'ın görsel alanlar üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyon etkisinin artmasına bağlanabilir.

5.1.3. Zor Bağlam ve Kolay Bağlamda Sunulan Bağlamsal Yeni Uyaranlara Yanıtların Karşılaştırılması

Bağlamsal yeni uyaranların bağlamlar arası farklılığa bağlı olarak gösterdiği aktivasyon değişimleri de incelenmiştir. Yeni uyaranların zor bağlam koşulunda kolay bağlam koşuluna kıyasla sağ inferiyor pariyetal lobül, superiyor pariyetal lobül, supramarjinal girus, angular girus orta frontal girus gibi literatürde VAN yapıları olarak bilinen yapılar ile presantral girus ve bilateral anterior serebellumda aktivasyon artışına neden olduğu görülmüştür. VAN'ın farklı yapılarının dikkatin aşağıdan-yukarı modülasyonunda farklı işlevleri olduğu düşünülmektedir. Sağ MFG'nin yukarıda tartışılmış olan işlevi çerçevesinde, ödev zorluğunun arttığı durumda etkinliğini arttıran DAN ile yeni uyaranların algılanması sırasında aktive olacak olan VAN arasındaki rekabetin artması ve bunun sonucunda VAN'ın aktivasyonu için daha güçlü bir tetiğe ihtiyaç duyulması ile uyumludur.

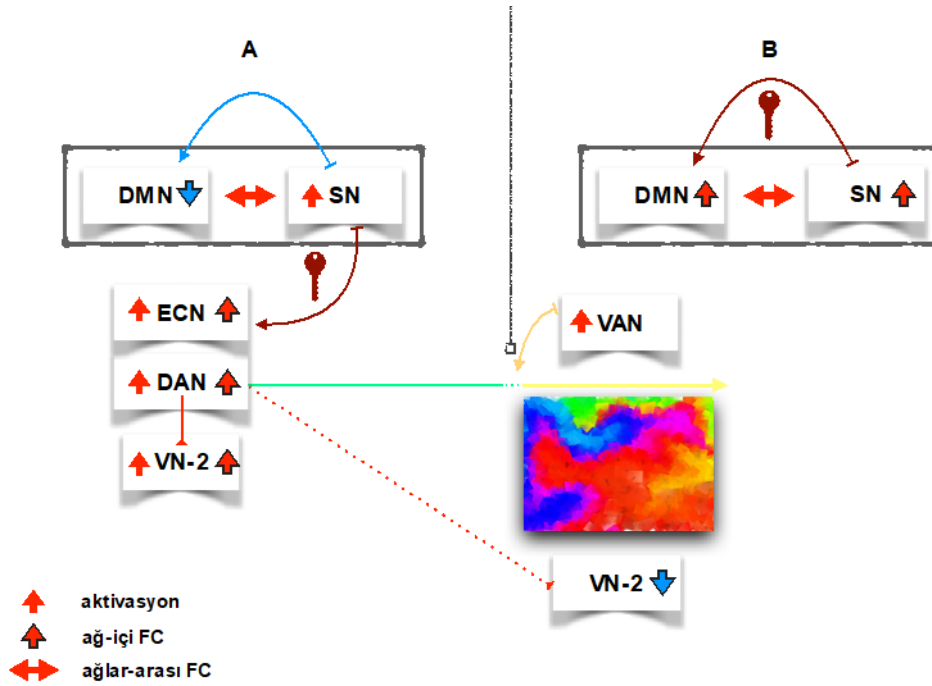
DDA'ların intrinsek bağlantısallıklarında yeni uyarana karşı ortaya çıkan dinamik değişimler incelendiğinde yeni uyaran sonrası ikincil VN, SN ve anterior DMN'nin yanıtlarında bağlamlar arası farklılık olduğu tespit edilmiştir. İkincil VN genel olarak zor bağlamda daha yüksek bir intrinsek bağlantısallık göstermesine karşın, yeni uyaran sonrası dönemde uyaran öncesi dönemdekine göre gösterdiği görece dinamik bağlantısallık değişimi incelendiğinde, kolay bağlamda zor bağlama kıyasla daha yüksek bir artış gösterdiği saptanmıştır. Başlangıçta ikincil görme alanının bağlamlar arası intrinsek bağlantısallık örüntüsüne aykırı gibi görünen bu bulgu aslında, ikincil görme alanının DAN etkinliğindeki modülasyonunu anlamak açısından önemli bir veri oluşturmaktadır. Hedef uyaranların zorlukla ayırt edilebildiği koşulda DAN'ın yukarıdan-aşağıya güçlü düzenleyici etkisinin ikincil görme alanında intrinsek

bağlantısallığı arttırmasıyla hedef uyaran dışındaki uyaranların temsilini sınırlandırdığı, buna karşın basit ödev koşulunda ise görece azalmış intrensek bağlantısallığı sonucunda diğer uyaranlara, ve özellikle yeni uyarana karşı daha kolay yanıt verebildiği varsayımı bu bulguyu açıklamakta ve DAN-VN etkileşiminin mekanizmasına ışık tutmaktadır.

Zor ödev bağlamında kolay bağlama kıyasla yeni uyaran sonrasında anterior DMN ve SN'nin intrensek bağlantısallıklarının uyaran öncesi döneme göre daha güçlü bir artış gösterdiği de tespit edilmiştir. DMN'nin zor ödev koşulunda daha önce tartışıldığı gibi daha düşük bir intrensek bağlantısallığa sahip olduğunu, SN'nin intrensek bağlantısallığının ise iki koşula arasında belirgin farklılık göstermediğini de göz önüne alırsak, zor ödev koşulunda yeni uyaran sonrasında anterior DMN ve SN'de ortaya çıkan güçlü yanıtlar, yeni uyaranların ödevden çeldirici etkilerinin bastırılması çerçevesinde işlev görüyor olabilir. Buna ek olarak yeni uyarının zor bağlamda kolay bağlama kıyasla, SN ile DMN arasındaki bağlantısallığı da arttırdığı görülmektedir. Bu da SN'in yeni uyaranlar karşısında DMN ile ECN arasındaki anahtar rolünü DMN tarafına çevirerek yeni uyaranların gözardı edilmesine destek olması çerçevesinde bir önceki yorumu desteklemektedir.

5.1.4. Bağlamsal Yeniliğin Tespitinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevlerine Genel Bakış

Yukarıda ayrı başlıklar altında tartışılan tüm bulgular, DDA'lar çerçevesinde bir arada değerlendirildiğinde DAN, VAN, ECN, SN, VN ve DMN'nin bağlamsal yeniliğin tespitine farklı seviyelerde katkı sağladıkları görülmektedir (Şekil 5-2).



Şekil 5-2: Bağlamsal yeniliğin tespitinde rol oynayan dinlenme durum ağları

A: Zor bağlamda kolay bağlama kıyasla ortaya çıkan yanıtları göstermektedir. B: Zor bağlamda yeni uyarana karşı ortaya çıkan yanıtları göstermektedir. DMN: Olağan durum ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı, VAN: Ventral dikkat ağı, DAN: Dorsal dikkat ağı, VN: Görsel ağ, FC: Fonksiyonel Bağlantısallık (Functional Connectivity, FC). Yukarı yönlü kırmızı ok artışı, aşağı yönlü mavi ok ise azalışı ifade eder. Siyah çizgiyle sınırlanmış oklar intrinsek fonksiyonel bağlantısallığı ifade eder. Kırmızı iki yönlü ok artmış bağlantısallığı ifade eder.

Bir bilişsel görevin gerekliliklerinin yerine getirilmesi ve dikkatin ödeve odaklanılmasını sağlayan DAN'ın bağlamsal yenilik görevi boyunca hem fonksiyonel aktivasyonunu hem de intrinsek fonksiyonel bağlantısallığını sürdürmekte bağlamın zorlaşmasıyla da hem aktivasyonunu hem de intrinsek fonksiyonel bağlantısallığını arttırmaktadır. Bağlamın zorlaşmasına DAN'ın gösterdiği bu yanıt, ikincil VN'nin yanıt paterniyle örtüşmektedir ve bu patern yukarıdan-aşağıya dikkat süreçlerinin görsel alanlar üzerindeki modülasyonunu yansıtmaktadır. Zor bağlam koşulunda beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan yeni uyarılara yanıt olarak VAN, aktivasyon artışıyla devreye girmekte ve DAN'ın süregiden aktivitesini kesintiye uğratmaktadır. Bunun sonucu olarak DAN'ın ikincil VN üzerindeki modülatör etkisi ortadan kalmaktadır.

Hedef yönelimli davranış için gerekli kaynakların erişimini arttıran, bağlam spesifik ve rekabetçi yüksek seviyeli bir ağ olan SN, bağlamın zorlaşmasına aktivasyonu ve DMN ile arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı arttırarak yanıt vermektedir. SN ve DMN arasındaki ilişkinin incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar genel olarak SN'nin DMN aktivitesini baskılayarak

bilişsel kontrol sistemlerini devreye sokmak için ECN'ye kontrol sinyalleri yolladığını göstermektedir (Sridharan ve ark. 2008). SN'nin DMN üzerindeki eksitatör sinyallerinin azalması sonucu DMN-ECN bağlantısallığının arttığı (Gratton ve ark. 2013), bu bağlantısallık artışının görev performansını bozduğu ve DMN-ECN arasındaki artmış bağlantısallığın SN'in DMN'yi yeterince baskılayamaması ile ilgili olduğu iddia edilmiştir (Hampson ve ark. 2010). Literatürdeki bu açıklamalar çerçevesinde bağlamın zorlaşmasına cevaben SN-DMN bağlantısallığındaki artış DMN'nin baskılanıp, ECN'nin devreye girmesiyle ilişkili görünmektedir. Bağlamın zorlaşmasıyla ECN ile SN arasındaki bağlantısallıkta artış olmasa bile ECN'nin intrinsek bağlantısallığındaki artış bu önermemizi desteklemektedir.

Ek olarak, görevin zorlaşmasına yanıt olarak artan SN-DMN bağlantısallığının, yeni uyarana yanıt olarak daha da güçlendiği görülmektedir. Ancak bu kez yeni uyarana cevaben DMN'nin intrinsek bağlantısallığı artmaktadır. SN'nin yukarıda açıklanan işlevleri ve bağlamsal yenilik görevinin gereklilikleri bir arada düşünüldüğünde, yeni uyaraların dikkat çekici özelliklerinin, SN'nin hedef yönelimli davranışlar üzerindeki modülasyonunu bozucu etkisi olduğu ve bu bozucu etkinin azaltılması için SN'nin DMN ile birlikte hareket ederek yeni uyaranın çeldirici özelliklerinin görmezden gelinmesine katkı sağladığı görülmektedir.

Özetle, zor bağlam görevi boyunca dikkatin ödeve odaklanılmasını sağlayan DAN aktivitesi, bağlamdan sapan yeni uyaralarla aktive olan VAN tarafından kesilmektedir. Kesintiye uğarayan DAN, ikincil VN üzerindeki modülatör gücünü yitirmekte ve böylece ikincil VN'nin zor bağlam boyunca sürdürdüğü aktivasyon da görece azalmaktadır. SN bağlamın zorlaşmasına cevaben DMN ile bağlantısallığını artırarak, DMN'ye baskılayıcı sinyaller göndermekte, buna paralel olarak ECN aktivitesi artmaktadır. Ancak çeldirici özelliği olan yeni uyarın görevin gerekliliklerinin yerine getirilmesini sekteye uğaratacağından SN DMN'ye uyarıcı sinyaller göndererek uyanların çeldirici özelliklerinin performans üzerindeki bozucu etkisini baskılanmaktadır.

5.2. Uyarınların Zamansal Öngörülebilirliği Çerçevesinde Dinlenme Durumu Ağları

Bir görev boyunca uyanların sabit bir aralıkta sunulması, zamansal düzenliliklerin öğrenilmesi aracılığıyla, zamansal öngörünün teşvikine ve yanıtların

hızlanmasına olanak sağlamaktadır (Niemi, 1981). Sabit aralıklarla, yani ritmik bir şekilde gelen uyarılar ile nöral uyarılabilirliğin periyodik olarak hizalanması “osilatör sürüklenme” olarak değerlendirilmekte ve sürüklenmenin duysal işlemeyi kolaylaştırarak yanıt sürelerini azalttığı düşünülmektedir (Schroeder ve Lakatos, 2009). Davranışsal bulgularımız uyarıların sabit aralıklarla sunulduğu düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla reaksiyon zamanlarının anlamlı derecede kısaldığını göstererek bu bulguları desteklemektedir (Cravo ve ark. 2013).

Görev doğrudan hedefin zamansal tahminini içermediğinde, algısal uyarın girdileri bir sonraki uyarının ne zaman ortaya çıkacağına dair beklenti oluşturmak için kullanılır ve bu işlev örtük zamanlama (ing: implicit timing) olarak adlandırılır (Coull ve Nobre, 2008). Beklenen uyarıların işlenmesinin arttırılması ve istenilen çıktılarının başarılı bir şekilde ortaya konmasının içsel modellerin güncellenmesi ile mümkün olacağı ve uyarıların beklentiye uymaması durumunda, yeni algısal bilgiler dahilinde içsel modelin güncellenmesi gerektiği ileri sürülmektedir (Verschure ve ark. 2014). Zaman algısının premotor korteks, dorsolateral ve ventrolateral prefrontal korteksler, SMA, superiyor pariyetal lobul ve putamenden oluşan kortikal bölgeleri içeren bir ağ tarafından sağlandığı düşünülmektedir (Courville ve ark. 2006; O’reilly ve ark. 2013; Carvalho ve ark. 2016).

Bizim çalışmamızda, DDA’ların uyarıların ortaya çıkış anlarının öngörülebilir ya da öngörülemez olduğu durumlarda gösterdikleri değişimlerin incelenmesi amacıyla düzenli ve rastsal koşul olmak üzere iki koşul oluşturulmuştur. Rastsal koşulda düzenli koşula kıyasla ikincil VN yapıları ile sol kuneus, sol inferiyor ve superiyor temporal girus (ITG, STG) ve sol superiyor pariyetal girus (SPG) alanlarında aktivasyon artışı gözlenmiştir. Zamansal beklentinin oluşmasında temporal ve prefrontal alanların, özellikle STG ve orta temporal girus (MTG) yapılarının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Coull ve ark. 2000). Superiyor temporal alanların işitsel uyarıların zamansal aralıklarını kodladığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte (Guttman ve ark. 2005; Nobre ve O’Reilly, 2004), uyarıların görsel modalitede sunulması durumunda da superiyor temporal alanların aktive olduğu gösterilmiştir (Trivino ve ark. 2016). Temporal alanların uyarının sunulduğu modaliteden bağımsız olarak aktivasyonunu arttırması, bu alanların uyarıların zamansal aralıklarını kodlarken işitsel kodlar kullanıyor olabileceği ya da kodlamada sub-vokal bir strateji

kullanıldığı şeklinde yorumlanmıştır (Trivino ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda STG, ITG ve zaman algısında rol oynayan SPG aktivitesi görsel uyaranların rastgele aralıklarla geldiği koşulda artmaktadır. İddia edildiği gibi temporal alanlar uyaranlar arasındaki süreyi kodluyorsa, STG ve ITG'deki aktivasyon artışı rastsal koşulda uyaranların öngörülebilmesinin daha fazla çaba gerektirmesi ile ilgili olabilir. Aynı şekilde uyaranların zamanlamasının öngörülemediği durumda SPG aktivitesini arttırarak sürece katkı sağlıyor olabilir.

VN için, fonksiyonel aktivasyon bulguları ve intrinsek bağlantısallık bulguları bir arada değerlendirildiğinde; uyaranların ortaya çıkış zamanlarının öngörülemez olduğu rastsal koşulda ikincil VN'nin hem aktivasyonunu hem de intrinsek bağlantısallığını arttırdığı görülmektedir. Ek olarak yapılan intrinsek dinamik bağlantısallık incelemeleri hedef uyaran öncesi geç dönemde birincil VN'nin intrinsek bağlantısallığının artmasının, düzenli koşulda reaksiyon zamanlarını kısalttığını ortaya koymaktadır. Erken görme korteksinin uyaran özelliklerinin yanı sıra diğer beyin yapılarından bağımsız olarak zamanlama bilgisini işleyebildiği (Zhou ve ark. 2014) ve ritmik görsel uyaranların tahmin edilmesine katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Comstock ve Balasubramaniam, 2017). Bu bağlamda, birincil VN'nin uyaran öncesi intrinsek bağlantısallığını arttırmasına bağlı olarak düzenli koşulda reaksiyon zamanlarının kısalması yönündeki etki, erken görme korteksinin görsel uyaranların zamansal tahminine yaptığı katkıyı yansıtıyor olabilir. Uyaranların öngörülebilirliğinin algısal açıdan kolaylaştırıcı olduğu düşünüldüğünde, ikincil VN'nin rastsal koşulda hem aktivasyonunu hem de intrinsek bağlantısallığını arttırması, uyaran zamanlamasının bilinmediği durumda, uyaran zamanının tespiti için daha fazla bilişsel kaynak kullanılmasıyla ilişkilendirilebilir.

Hem görsel hem de işitsel modalitede sunulan uyaranların zamansal olarak işlenmesinin motor sisteme dayalı olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (Hove ve ark. 2013; Araneda ve ark, 2017). Bu motor sistem suplemer motor alan, premotor korteks, ACC, bazal ganglion ve serebellumdan oluşmaktadır (Reep ve Su., 2013). Bizim bulgularımız sol SMN'nin uyaran öncesi intrinsek bağlantısallığının artmasının, düzenli koşulda reaksiyon zamanlarını kısalttığını göstermektedir. Literatürdeki bilgiler ışığında, sol SMN'nin uyaranların öngörülebilir olduğu koşulda, uyaran öncesi dönemde intrinsek dinamik bağlantısallığını arttırarak, yanıtın

zamanlanmasını sağladığı ve böylece yanıtların hızlanmasına katkı sağladığı düşünülmüştür. Sonuç olarak, bizim çalışmamızdaki VN ve SMN bulguları bir arada değerlendirildiğinde, erken duysal ve motor ağların, görsel olarak sunulan uyaranların ortaya çıkış zamanlarının öngörülebilir olduğu durumda, intrinsek bağlantısallıklarını arttırarak hem uyaranların hem de uyarana verilecek yanıtın zamanlanmasının sağlanmasına katkı sağlayarak performansı iyileştirdiği söylenebilir.

DMN-Parahipokampalin uyaran öncesi erken ve geç dönemde intrinsek bağlantısallığını arttırması düzenli koşulda reaksiyon zamanlarını kısaltmaktadır. İlk bakışta, DMN'nin intrinsek bağlantısallık artışı düzenli koşulun görece kolay olmasıyla ilişkilendirilebilir görünmektedir. Ancak düzenli koşulda DMN'nin intrinsek bağlantısallık artışının reaksiyon zamanlarını kısaltan etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Yakın zamanlı bir çalışmada uyaranın hareketlerinin öngörülebilirliğine bağlı olarak DMN yapılarının -parahipokampal alanları da kapsayacak şekilde- aktivasyonunun arttığı bildirilmiş ve bu bulgu DMN'nin beklentinin içsel modelinin oluşturulmasına sağladığı katkı şeklinde yorumlanmıştır (Carvalho ve ark. 2016). Bu açıdan değerlendirildiğinde, düzenli koşulda uyaran öncesi dönemde DMN'nin intrinsek bağlantısallığındaki artış, DMN'nin beklentinin içsel modelinin oluşturulmasına yaptığı katkıyı ve bu katkının performansı üzerindeki iyileştirici etkisini yansıtırabilir.

Fonksiyonel bağlantısallık açısından incelendiğinde ise sürüklenme görevinin düzenli koşulunda, rastsal koşula kıyasla sağ ECN-LPFC ile sağ ikincil VN arasındaki ve sağ ikincil VN ile SN-ACC arasındaki bağlantısallığın arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgularda ilk göze çarpan DDA'ların sağ hemisfer baskın yapıları arasındaki bağlantısallık artışıdır. Zaman algısı üzerine yapılan çalışmalarda zamansal hesaplama görevlerinde sağ hemisferde artan elektriksel aktivite bulguları raporlanmıştır, ek olarak lezyon çalışmaları da sağ fronto-pariyetal kortikal hasarların zaman algısında bozulmaya neden olduğunu göstermiştir (Harrington ve ark. 1998). Bu açıdan DDA'lar arasındaki sağ baskın bağlantısallık paterni, görevin örtük olarak uyaranların zamansal özelliklerini içermesiyle ilgili olduğu söylenebilir.

ECN'nin bir yapısı olan LPFC'de bulunan nöronların çoğu multimodal uyaranlara yanıt vermektedir ve yüksek seviyeli duysal ve motor kortekslerle direkt, limbik yapılarla ise dolaylı olarak bağlantılıdır (Rao ve ark. 1997). Bu özelliği itibarıyla

LPFC'nin duysal ipuçları, ödüller ve istemli hareketler arasındaki ilişkiye bağlı olan öğrenme süreçlerinde kritik öneme sahip olduğu iddia edilmektedir. Bilişsel kontrolün, görevle ilişkili bilgilerin içsel hedeflere uygun şekilde aktif ve sürekli tutularak ilgili yanıtın verilmesini sağlayan "proaktif bilişsel kontrol" ve enterferansın ortaya çıktığı anda tespiti ve çözümünü sağlayan "reaktif bilişsel kontrol"den oluştuğu iddia edilmektedir (Braver ve ark. 2012). Sağ LPFC'nin her iki bilişsel kontrolle ilişkili olduğu söylenmekle birlikte (Braver ve ark. 2009), yakın zamanlı bir çalışma sağ LPFC'nin proaktif bilişsel kontrolle ilgili olduğunu raporlamıştır (Gomez-Ariza ve ark. 2017). Prefrontal korteksin uyarılar arasındaki süre bilgisinin dinamik olarak güncellenmesine ve standart uyarı aralıklarının çevrimiçi temsilinin tutulmasına (Mangels ve ark.1997) ve diğer kortikal yapılarla arasındaki ilişkiye bağlı olarak lokal zamansal entegrasyon işlevinin yerine getirilmesine (Fuster, 2001) katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ek olarak LPFC'nin zaman tahmini (ing: time estimation) üzerinde bilişsel kontrol sağlama işlevi olduğu ileri sürülmektedir (Lewis ve Miall, 2003; 2006).

Yukarıda açıklanan tüm bulgular ışığında uyarıların ortaya çıkış zamanlarının öngörülebilir olduğu düzenli koşulda, sağ ECN-LPFC ile sağ ikincil VN arasındaki artmış bağlantısallığın görevin gerekliliklerine bağlı olarak ilgili yanıtın verilmesi için duysal bilginin tutulmasını sağlayan proaktif bilişsel kontrolün zamanın tahmini üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyonu yansıttığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda uyarıların öngörülebilir zamanlarda ortaya çıktığı koşulda SN-ACC'nin sağ ikincil VN ile bağlantısallığını arttırdığı görülmektedir. SN yapılarından biri olan dACC; çatışma monitorizasyonu (ing: conflict monitoring, Botvinick ve ark. 2001), hata monitorizasyonu (ing: error monitoring, Holroyd ve ark. 2004) ve tahmini (Jessup ve ark. 2010), eylem çıktılarının öğrenilmesi (Walton ve ark. 2004) gibi pek çok bilişsel işlevle ilişkilidir. Ayrıca, uyarıların uzun ve kısa zamansal aralıklarla sunulduğu bir çalışmada ACC ve sağ inferiyor frontal girus aktivitesinin zaman aralıklarının tahmin edilmesinde rol oynadığı, ACC'nin zamansal aralığın süresine karar verilme aşamasına kadar aktif olduğu, sağ inferiyor frontal girus aktivitesinin ise zamansal bilginin geçici olarak saklanması rol oynadığı ileri sürülmüştür (Pouthas ve ark. 2005). ACC'nin çatışma monitorizasyonuna ek olarak yukarıdan-aşağıya beklentilerin güçlü şekilde ihlal edilmesi durumunda belirsizliğin

tahminiyle ilişkili olduğu ve özellikle uyarıların düzenliliğinin öğrenilmesi sonrasında aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir (Carvalho ve ark. 2016). Tüm bu bulgular ışığında, uyarıların düzenli geldiği koşulda SN-ACC'nin ikincil VN ile bağlantısallığını arttırarak görsel olarak sunulan uyarıların arasındaki sürenin tahmin edilmesine, düzenliliğin öğrenilmesine katkı sağladığı düşünülmüştür.

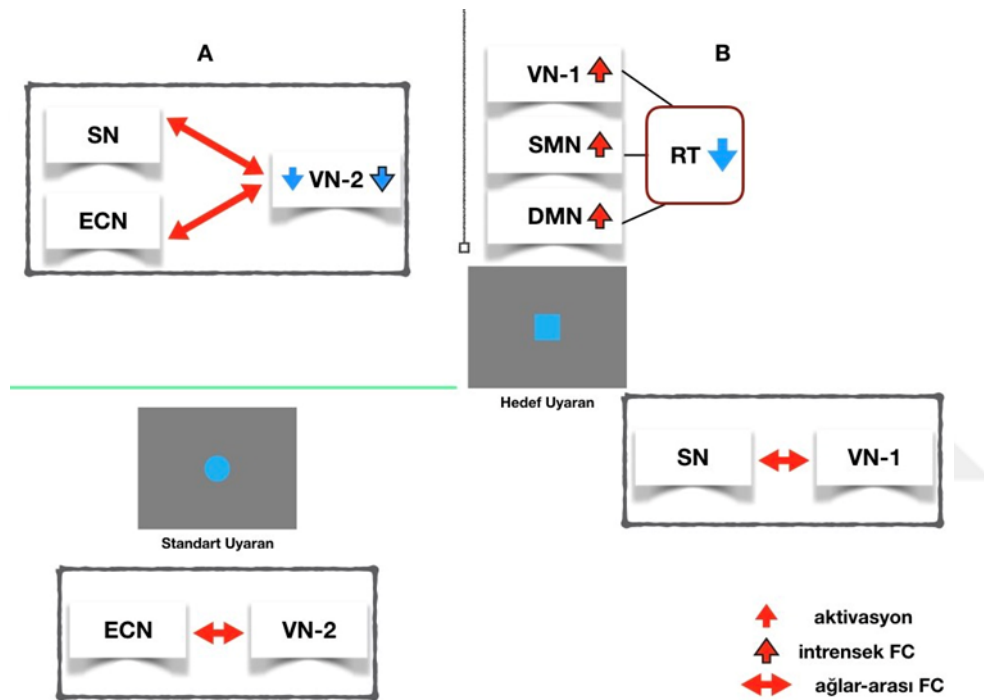
SN'e atfedilen işlevlerden biri olan monitorizasyon, bilgi işleme süreçleri ile yürütücü kontrolün değerlendirilmesi ve bilgi işlemenin yeterince ilerlememesi durumunda kontrol mekanizmalarını uyarı, bilişsel bir mekanizmayı ifade etmektedir (van Venn ve Carter, 2002). Bir monitorizasyon mekanizması olmaksızın, kontrol mekanizmasının işlevsel olmayacağı, çünkü kontrol süreçlerinin kendini kontrol edemeyeceği ileri sürülmektedir. Bizim çalışmamızda herhangi bir bilişsel çatışmanın olmadığı, uyarıların düzenli aralıklarla geldiği durumda SN-ACC'nin ikincil VN ile bağlantısallığı artmasına ek olarak ECN-LPFC ile ikincil VN arasındaki bağlantısallık da artmıştır. Bu iki bulgu bir arada değerlendirildiğinde, ECN'nin proaktif bilişsel kontrol aracılığıyla uyarıların zamansal tahminini yukarıdan-aşağı modüle ederken, paralel olarak, SN'in monitorizasyon işlevi bağlamında uyarının zamansal özelliklerini işlediği düşünülmüştür.

Sürüklenme görevinde standart uyarılar (%80) ve hedef uyarılar (%20) olmak üzere iki tür uyarı kullanılmıştır. Olaya ilişkin aktivasyon analizleri sonucunda standart uyarıların rastsal koşulda düzenli koşula göre, sol ikincil VN yapıları ile sol superiyor pariyetal girus ve sol parahipokampal girusta aktivasyon artışına sebep olduğu görülmektedir. Hedef uyarının ortaya çıkardığı aktivasyonun ise koşullar arası anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Standart uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan aktivasyon bulguları düzenli ve rastsal koşulların karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular tutarlıdır ve bu sonuç koşullar arası farkın standart uyarılardan kaynaklandığını göstermektedir. Çünkü hedef uyarıların ortaya çıkış zamanları bir öngörü içermemektedir. Fonksiyonel bağlantısallık açısından ise standart uyarıların düzenli koşulda, SN ile ikincil VN arasındaki bağlantısallığın arttığı görülmektedir. Bu bulgu da uyarıların düzenli geldiği koşulda ortaya çıkan bağlantısallık bulgusu ile tutarlıdır. Hedef uyarıların ortaya çıkardığı fonksiyonel bağlantısallık paterni incelendiğinde ise düzenli koşulda rastsal koşula kıyasla sağ SN-RPFC ile birincil VN arasındaki bağlantısallığın arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgu uyarıların öngörülebilir

zaman aralıkları sonrasında ortaya çıktığı bir koşulda yanıt verilecek uyarının tespitinde SN'in erken duysal korteklers ile bağlantı kurarak uyarıların hızlı tespitine katkı sağladığını göstermektedir.

5.2.1. Uyarıların Zamansal Öngörülebilirliğinde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevlerine Genel Bakış

Yukarıda ayrı başlıklar altında tartışılan tüm bulgular, DDA'lar çerçevesinde bir arada değerlendirildiğinde ECN, SN, VN, SMN ve DMN'nin uyarıların zamansal öngörülebilirliğine farklı seviyelerde katkı sağladıkları görülmektedir (Şekil 5-3).



Şekil 5-3: DDA'larda uyarının zamansal öngörülebilirliğine cevaben ortaya çıkan değişimler

A-üst: Uyarıların düzenli aralıklarla sunulduğu koşul boyunca ortaya çıkan değişimleri, A-alt: Standart uyarıların işlenmesi sırasında ortaya çıkan değişimleri göstermektedir. B-üst: Düzenli koşulda hedef uyarıya verilen yanıtların hızlanmasını sağlayan değişimleri. B-alt: Düzenli koşul boyunca hedef uyarıya karşı ortaya çıkan yanıtları göstermektedir. DMN: Olağan durum ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı, VN: Görsel ağı, SMN: Duysal-motor ağı. FC: Fonksiyonel Bağlantısallık (Functional Connectivity, FC). Yukarı yönlü kırmızı ok artışı, aşağı yönlü mavi ok ise azalışı ifade eder. Siyah çizgiyle sınırlanmış oklar intrinsek fonksiyonel bağlantısallığı ifade eder. Kırmızı iki yönlü ok artmış bağlantısallığı ifade eder.

Bulgularımızı VN açısından ele aldığımızda, birincil VN'nin intrinsek bağlantısallığındaki artışın uyarının ortaya çıkış zamanları öngörülebilir olduğunda reaksiyon zamanlarını kısalttığı, ikincil VN'nin ise görece olarak intrinsek bağlantısallığını azalttığını göstermektedir. Bu patern daha önce vurgulandığı üzere

VN'nin kendi içinde kaynak paylaşımı yaptığını göstermektedir. Uyarıların öngörülebilirliğinin algı süreçlerindeki kolaylaştırıcı etkisi ikincil VN'nin görece olarak baskılanmasını ve kaynakların birincil VN'ye aktarılmasını sağlamaktadır. Birincil VN'nin hedef uyarı ortaya çıktığı anda SN ile bağlantısallığını artırması dikkat çekicidir. Uyarılar arasındaki sürenin düzenliliğinin SN -özellikle dACC tarafından öğrenildiği düşünüldüğünde, SN görevle ilgili yanıtın ortaya konmasında algısal süreçler açısından oldukça erken bir dönemde devreye girmekte ve bunun sonucunda performans iyileşmektedir. Diğer yandan uyarıların öngörülebilir olduğu koşul boyunca ECN'nin SN'e paralel olarak ikincil VN ile bağlantısallığını arttırdığı görülmektedir. Bu paralellik, ECN'nin uyarılar arasındaki süre bilgisini dinamik olarak tutmak için uyarıların sunulduğu modaliteye özgü ağ olan VN ile bağlantısallığını artırarak bilişsel kontrol işlevini sürdürdüğü, SN'nin ise bu bilişsel kontrole monitarizasyon yaptığını göstermektedir.

5.3. Uyanıklık Seviyesi Değişiminde Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevi

Çevresel uyarıların farkedilmesi ve uygun yanıtların ortaya çıkması için gerekli olan yönetici işlevlerin yerine getirilmesi ancak belirli bir uyanıklık (vijilans) seviyesinde mümkündür. Bu bağlamda dikkat süreçlerinden farklı olarak uyanıklık seviyesi bir hazır bulunma hali olarak değerlendirilebilir. Bu hazır bulunma hali yüksek seviyeli dikkat süreçlerinin (seçici dikkat, bölünmüş dikkat vb.) ve genel bilişsel kapasitesinin etkinliğinde belirleyici bir rol oynar (Sarter ve ark. 2001). Bu bağlamda uyanıklık seviyesine aracılık eden beyin ağlarının belirlenmesi sadece bu kritik işlevin altında yatan nöral mekanizmaları anlamak için değil, aynı zamanda temel dikkat fonksiyonlarındaki bozulmalarla karakterize edilen nöropsikiyatrik bozuklukların anlaşılması için de önemlidir.

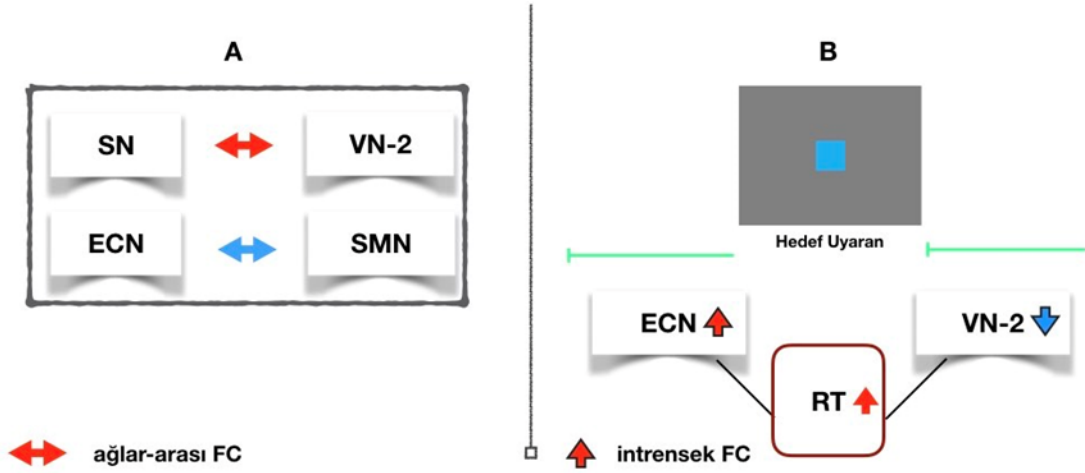
Uyanıklık seviyesinin zaman içindeki değişimlerinin performans üzerinde bozucu etkisi olduğu ve performans düşüşünün uyanıklık seviyesinin azalmasını yansıttığı kabul edilmektedir (Sarter ve ark. 2001). Bu çalışmada DDA'ların uyanıklık seviyesinin değişimindeki rolünü incelemek için tasarlanan uyanıklık seviyesi görevinde, öncelikle hedef uyarılara verilen yanıtlara ait reaksiyon zamanları her bir katılımcı için kendi ortanca değerinden bölünmüş ve ortanca değer altında olanlar hızlı, ortanca değer üstünde olan yanıtlar ise yavaş olarak tanımlanmıştır. Yanıtların hızlı ya da yavaş olması uyanıklık seviyesinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve

hızlı yanıtlar artmış uyanıklık seviyesi, yavaş yanıtlar ise azalmış uyanıklık seviyesi olarak kabul edilmiştir.

Uyanıklık seviyesindeki azalmayı performanstaki azalmaya paralel olarak değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sağ inferior pariyetal korteks, sağ dorsolateral prefrontal korteks, talamus ve posteriyor cingulate korteks de dahil olmak üzere birçok beyin bölgesindeki nöral aktivitede azalma olduğu bildirmiştir (Coull ve ark. 1998 , Lim ve ark. 2010, Paus ve ark. 1997). Yakın zamanlı bir çalışmada da sağ inferiyor pariyetal girus ve sağ postsantral girus aktivasyonunun yavaş yanıtlarla, başka bir deyişle azalmış uyanıklık seviyesiyle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Bogler ve ark. 2017). Breckel ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada zamanın görev üzerindeki etkisine cevaben inferior frontal, posterior parietal, superior ve orta temporal korteksler ve anterior insular dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde bilateral aktivasyon azalması olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise azalmış uyanıklık durumunda artmış uyanıklık durumuna kıyasla sol inferiyor pariyetal girus, sol supramarjinal girus ve sol postsantral girusda aktivasyon artışı gözlenmiştir. Nöral aktivitedeki bu değişikliklerin, uyarılmadaki azalmayı ve kontrollü süreçlerden otomatik işleme süreçlerine geçişi yansıttığı varsayılmakla birlikte (Coull ve ark. 1998, Paus ve ark. 1997) bu aktivite azalmasının işlevsel anlamı hala tartışma konusudur.

Artmış uyanıklık seviyesinde, ikincil VN'nin intrensek bağlantısallığının uyarı sonrası dönemde azaldığı ancak SN-ACC ile arasındaki bağlantısallığın arttığı görülmektedir (Şekil 5-4). SN, temel olarak aIC ve dACC'nin intrensek olarak bağlantılı olduğu geniş ölçekli bir ağ olarak tanımlanır. aIC ve dACC yapılarının farklı fonksiyonlara hizmet ettiği düşünülmektedir. aIC işitsel ve görsel duysal modaliteler başta olmak üzere pek çok duysal sistemden girdi alırken, dACC ve ilişkili olduğu dorsomedial – prefrontal korteks, hareket üzerinde doğrudan kontrol sağlayan omurilik ve subkortikal okülomotor alanlarla doğrudan bağlantılıdır ve bu bağlantı sayesinde güçlü motor çıktılar üretmektedir (Menon 2015; Fries 1984). Ayrıca dACC yanıt seçimi ve bilişsel kontrol ile ilişkilendirilmektedir (Botvinick ve ark. 2004). Bulgularımız, SN-ACC'nin yanıt seçimindeki kritik rolü ve hareket üzerinde doğrudan kontrol sağladığı yönündeki bilgiler ile birlikte değerlendirildiğinde SN-ACC'nin uzun aralıklarla sunulan görsel bir uyarının hızlı tespiti için gerekli olan uyanıklık seviyesini, ilgili duysal modaliteden aldığı girdilerle modüle ettiği düşünülmüştür. Bu

değerlendirme, dACC'nin duysal sistemlerle doğrudan bağlantısının olmadığı bilgisiyle çelişiyor gibi görünse de anatomik bağlantısallık ile fonksiyonel bağlantısallığın aynı şey olmadığı düşünülmektedir. Anatomik bağlantısallık olmaksızın fonksiyonel bağlantısallık gösteren başkaca yapılar da rapor edilmiştir (Gilbert ve ark. 2010).



Şekil 5-4: Artmış uyanıklık seviyesinin modülasyonunda DDA'lar

A: Artmış uyanıklık durumunda DDA'lar arası bağlantısallık değişimleri gösterilmektedir. B: Hedef uyararı öncesi ve sonrası artmış hızlı yanıtlarla ilişkili DDA'lar göstermektedir. ECN: Yönetici kontrol ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı, VN: Görsel ağ, SMN: Duysal-motor ağ. FC: Fonksiyonel Bağlantısallık (Functional Connectivity, FC). Siyah çizgiyle sınırlanmış oklar intrinsek fonksiyonel bağlantısallığı ifade eder. Kırmızı iki yönlü ok artmış bağlantısallığı, mavi iki yönlü ok ise azalmış bağlantısallığı ifade eder.

ECN'nin uyararı öncesi dönemde intrinsek bağlantısallığını arttırması uyanıklık seviyesinin artışı ile ilişkilidir. Ancak ECN ile SMN arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın artması uyanıklık seviyesinin azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak yüksek seviyeli bir uyanıklık durumunda, yanıt verilecek uyararı öncesinde, ECN'nin intrinsek bağlantısallığının artması, görev boyunca da SMN ile bağlantısallığının azalması gerektiği tespit edilmiştir. ECN ve SMN arasındaki bağlantısallık azalışı ECN'nin SMN üzerindeki yukarıdan-aşağı modülasyonun azalması olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak yüksek seviyeli bir uyanıklık durumu için, yanıt verilmesi gereken uyararının ortaya çıkışından önce ECN'nin intrinsek bağlantısallığının yükselmesi ancak görev boyunca SMN üzerindeki yukarıdan-aşağı denetimini azaltması gerektiği görülmektedir. Buradan hareketle uyanıklık seviyesinin, ECN'nin yukarıdan-aşağı modülasyonundan ziyade SN ve uyararı modalitesiyle ilişkili duysal ağ arasındaki bağlantısallık artışının modülasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

5.4. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular genel olarak değerlendirildiğinde DDA'ların temel algısal süreçlere hem aktivasyonlarını hem intrinsek bağlantısallıklarını hem de fonksiyonel bağlantısallıklarını çeşitli seviyelerde değişimleyerek katıldığı görülmektedir. En önemli çıkarımımız DDA'lara ait yapılarıdaki artmış aktivasyonun intrinsek bağlantısallık artışı ile ilgili olmadığına ortaya konmuş olmasıdır. Bir diğer önemli çıkarımımız ise DDA'lar arası artan fonksiyonel bağlantısallığın bazı durumlarda ağırlık intrinsek bağlantısallık artışına bazı durumlarda ise azalışına neden olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Son olarak, DDA'ların intrinsek dinamik bağlantısallık paternlerinin performansı yordayıcı bir etkisi olduğunun saptanmış olmasının önemli olduğu değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, DDA'ların muhtemel işlevlerinin anlaşılması için farklı analiz yöntemlerinin bir arada kullanılmasının ve elde edilen bulguların bir arada değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Bulguları bu çalışmanın varsayımları özelinde ele aldığımızda özellikle SN'nin temel algısal süreçler üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir. Hem bağlamsal özelliklerin tutulmasına hem de uyanıklık seviyesinin modülasyonuna SN'nin diğer DDA'larla arasındaki fonksiyonel bağlantısallık paternini değişimleyerek katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Şimdiye kadar DDA'ların araştırıldığı çok sayıda dinlenme durumu çalışması SN'nin farklı bilişsel süreçlerde işlev gördüğünü ortaya koymuştur. Öte yandan, varolan çok sayıda dinlenme durumu fMRG çalışması, yaşa bağlı demanstan, Alzheimer hastalığına, gelişimsel dikkat bozukluklarından, depresyon ve anksiyete gibi çok sayıda nöropsikiyatrik bozukluk için SN disfonksiyonun bir biyo-belirteç işlevi görebileceğini iddia etmektedir. Bu açıdan gelecekte çalışmanın nöropsikiyatrik hastalık gruplarına geniştilmesi planlanmaktadır. Bu sayede, DDA'ların hastalıklar bağlamında temel algısal süreçler açısından gösterdiği değişimler incelenerek daha tutarlı ve güvenilir biyo-işaretleyiciler geliştirilebilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Katılımcı sayısının 17 ile sınırlı oluşu, çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bu kısıtlılık yapılan istatistiksel analizlerde güçlü düzeltmeler yapılarak aşılmaya çalışılmıştır. Uzun kayıt süresinin, çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olduğu düşünülebilir. Yorgunluk etkisinin görevler arasında eşit dağıtılması amacıyla

çalışmada kullanılan bilişsel görevler sözde rastlantısal sıra ile sunulmuştur. Bu çalışmada kullanılan bilişsel görevler görsel modalitede sunulduğundan DDA'ların spasyal ve işitsel süreçler açısından değerlendirilememiş olması çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ancak mevcut kayıt süresinin uzunluğu farklı modalitelerde uyarımları içeren farklı bilişsel görevlerin çalışmaya eklenmesine engel olmuştur. Diğer yandan MR ortamındaki çekim gürültüsünün işitsel bir görevden elde edilecek verilerin güvenilirliğini azaltacağı düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

Alavash, M., Doeblner, P., Holling, H., Thiel, C.M. ve Gießing, C. (2015). Is functional integration of resting state brain networks an unspecific biomarker for working memory performance? *NeuroImage*, **108**, 182-193.

Alink, A., Schwiedrzik, C.M., Kohler, A., Singer, W. ve Muckli, L. (2010). Stimulus predictability reduces responses in primary visual cortex. *J. Neurosci.*, **30**, 2960–2966.

Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, **56**, 924-935.

Araneda, R., Renier, L., Ebner-Karestinos, D., Dricot, L. ve De Volder, A. G. (2017). Hearing, feeling or seeing a beat recruits a supramodal network in the auditory dorsal stream. *Eur. J. Neurosci.* **45**, 1439–1450.

Bar, M. (2009). The proactive brain: memory for predictions. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **364**, 1235–1243.

Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 617–629.

Beckmann, C.F., De Luca, M., Devlin, J.T. ve Smith, S.M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **360** (1457), 1001-1013.

Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M. ve Cox, R.W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state: A functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.*, **11**, 80-93.

Biswal, B.B., Van Kylen, J. ve Hyde, J.S. (1997). Simultaneous assessment of flow ve BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.*, **10** (4-5), 165-170.

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M. ve Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.*, **34**, 537-541.

Bogler, C., Vowinkel, A., Zhutovsky, P., Haynes, J.D. (2017). Default network activity is associated with better performance in a vigilance task. *Front. Hum. Neurosci.*, **11**:623.

Botvinick, M.M., Cohen, J.D., Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends. Cogn. Sci.*, **8**, 539–546.

Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., Cohen, J.D. (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev.*, **108**, 624-652.

Braver, T.S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends Cogn. Sci.*, **16**, 106–113.

Braver, T.S., Paxton, J.L., Locke, H.S. ve Barch, D.M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **106**, 7351–7356.

Breckel, T. P., Giessing, C., ve Thiel, C. M. (2011). Impact of brain networks involved in vigilance on processing irrelevant visual motion. *NeuroImage*, **55(4)**, 1754-1762.

Buckner, R.L. ve Vincent, J.L. (2007). Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*, **37** (4), 1091-1096.

Buckner, R.L., Carroll, D.C. (2007): Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci.*, **11**, 49–57.

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R. ve Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1124**, 1–38.

Calhoun, V.D. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, **14** (3), 140-151.

Calhoun, V.D., Kiehl, K.A. ve Pearlson, G.D. (2008). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Human Brain Mapping*, **29**, 828-838.

Carvalho, F.M., Chaim, K.T., Sanchez, T.A. ve de Araujo, D.B. (2016). Time prediction network and default mode network are associated with temporal prediction in a periodic motion task. *Front. Hum. Neurosci.*, **10**, 268.

Chand, G.B. ve Dhamala, M. (2015). Interactions among the brain default-mode, salience, and central-executive networks during perceptual decision-making of moving dots. *Brain Connect.* <http://dx.doi.org/10.1089/brain.2015.0379>.

Chand, G.B. ve Dhamala, M. (2016). The salience network dynamics in perceptual decision-making. *NeuroImage*. **134**, 85–93.

Chica, A.B., Bartolomeo, P., Lupiaanez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behavioural Brain Research*. **237**, 107–123.

Chica, A.B., Bartolomeo, P., Valero-Cabre, A. (2011). Dorsal and ventral parietal contributions to spatial orienting in the human brain. *J. Neurosci.*, **31** (22), 8143–9.

Christoff, K., Gordon, A.M., Smallwood, J., Smith, R., Schooler, J.W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106** (21), 8719–8724.

Christoff, K., (2012). Undirected thought: neural determinants and correlates. *Brain Res.*, **1428**, 51–59.

Chun, M.M., Golomb, J.D., Turk-Browne, N.B. (2011). A Taxonomy of External and Internal Attention. *Annu. Rev. Psychol.*, **62**, 73-101.

Comstock, D., ve Balasubramaniam, R. (2017). “Beta-band response synchronizes and predicts rhythmic flashing visual stimuli,” in Poster presented at the 47th Annual Society for Neuroscience Meeting (Washington, DC).

Coull, J.T. ve Nobre, A.C. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **18**, 137–144.

Coull, J.T., Frith, C.D., Büchel, C. ve Nobre, A.C. (2000). Orienting attention in time: behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts. *Neuropsychologia*, **38**, 808–819.

Courville, A.C., Daw, N.D. ve Touretzky, D.S. (2006). Bayesian theories of

conditioning in a changing world. *Trends Cogn. Sci.*, **10**, 294–300.

Corbetta, M., Kincade, M.J., Lewis, C., Snyder, A.Z., Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat. Neurosci.*, **8**, 1603–1610.

Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. **58** (3), 306–24.

Corbetta, M. ve Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3** (3), 201-215.

Cravo, A.M., Rohenkohl, G., Wyart, V., Nobre, A.C. (2013) Temporal expectation enhances contrast sensitivity by phase entrainment of low-frequency oscillations in visual cortex. *J. Neurosci.*, **33**, 4002– 4010.

Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A. ve Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.*, **7**, 189-195.

Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** (37), 13848-13853.

Davachi, L. ve DuBrow, S. (2015). How the hippocampus preserves order: the role of prediction and context. *Trends. Cogn. Sci.*, **19** (2), 92-99.

De Luca, M., Smith, S. M., De Stefano, N., Federico, A. ve Matthews, P. M. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp. Brain Res.*, **167**, 587–594 (2005).

Degue, L., Merriam, E.P., Heeger, D.J., Carrasco, M. (2018). Endogenous and exogenous attention distinctly modulate fMRI activity in visual cortex. *bioRxiv* preprint first posted online doi: <http://dx.doi.org/10.1101/414508>

Dixon, M.L., Andrews-Hanna, J.R., Spreng, R.N., Irving, Z.C., Mills, C., Girn, M., Christoff, K. (2017). Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states. *NeuroImage*, **147**, 632–649.

Egner, T. (2009). Prefrontal cortex and cognitive control: motivating functional hierarchies. *Nat. Neurosci.*, **12**, 821–822.

Ellamil, M., Fox, K.C., Dixon, M.L., Pritchard, S., Todd, R.M., Thompson, E., ve ark. (2016). Dynamics of neural recruitment surrounding the spontaneous arising of thoughts in experienced mindfulness practitioners. *Neuroimage.*, **136**, 186-196.

Esterman, M., Noonan, S.K., Rosenberg, M. ve DeGutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb. Cx.*, **23**, 2712–2723.

Fornito, A., Harrison, B.J., Zalesky, A., ve Simons, J.S. (2012). Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **109**, 12788–12793.

Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L. ve Raichle, M.E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **103**, 10046–10051.

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C. ve Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci*, **102**, 9673-9678.

Fox, M.D. ve Raichle M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, 700-711.

Fox, K., Spreng, R.N., Ellamil, M., Andrews-Hanna, J.R., Christoff, K. (2015). The wandering brain: meta-analysis of functional neuroimaging studies of mind-wandering and related spontaneous thought processes. *Neuroimage*, **111**, 611-621.

Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, **26**, 15-29.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Buchel, C., Worsley, K.J. (1999). Multi-subject FMRI studies and conjunction analyses. *NeuroImage*, **10**, 385–396.

Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond .Ser. B. Biol. Sci*, **360**, 815-836.

Gazzaley, A. ve Nobre, A.C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends Cogn. Sci.*, **16** (2): 129-135.

Gerlach, K.D., Spreng, R.N., Madore, K.P., Schacter, D.L. (2014). Future planning: default network activity couples with frontoparietal control network and reward-processing regions during process and outcome simulations. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.*, **9**, 1942-1951.

Gilbert, S.J., Gonen-Yaacovi, G., Benoit, R.G., Volle, E., ve Burgess, P.W. (2010). Distinct functional connectivity associated with lateral versus medial rostral prefrontal cortex: a meta-analysis. *Neuroimage*, **53**, 1359–1367.

Gilbert, S.J., Dumontheil, I., Simons, J.S., Frith, C.D., Burgess, P.W. (2007). Comment on "Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought". *Science*, **317**, 43

Gomez-Ariza, C.J., Martín, M.C. ve Morales, J. (2017). Tempering proactive cognitive control by transcranial direct current stimulation of the right (but not the left) lateral prefrontal cortex. *Front. Neurosci*, **11**, 1–12.

Gordon, E.M., Stollstorff, M. ve Vaidya, C.J. (2012). Using spatial multiple regression to identify intrinsic connectivity networks involved in working memory performance. *Human Brain Mapping*, **33**, 1536-1552.

Gratton, C., Lee, T.G., Nomura, E.M., D'Esposito, M. (2013). The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.*, **7**, 124.

Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L. ve Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100** (1), 253-258.

Greicius, M. (2008). Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, **21** (4), 424-430.

Grinband, J., Hirsch, J. ve Ferrera, V.P. (2006). A neural representation of categorization uncertainty in the human brain. *Neuron*, **49**, 757-763.

Gusnard, D.A. ve Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2** (10), 685-694.

Guttman, S.E., Gilroy, L.A., Blake, R., 2005. Hearing what the eyes see: auditory encoding of visual temporal sequences. *Psychol. Sci.*, **16** (3), 228–235.

Hahn, B., Ross, T.J., Stein, E.A. (2007). Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability. *Cereb Cortex*, **17**: 1664–1671.

Hampson, M., Driesen, N., Roth, J.K., Gore, J.C., Constable, R.T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magn. Reson. Imaging*, **28**, 1051–1057.

Harrington, D.L., Haaland, K.Y., Hermanowicz, N. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, **12**, 3–12.

Head, H. (1923). The conception of nervous and mental energy (II) “Vigilance”; A physiological state of the nervous system. *Br. J. Psychol.*, **14** (2), 126-147.

Holroyd, C.B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Nystrom, L., Mars, R.B., Coles, M.G. ve Cohen, J.D. (2004). Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat. Neurosci.*, **7**, 497–498.

Hove, M.J., Fairhurst, M.T., Kotz, S.A., ve Keller, P.E. (2013). Synchronizing with auditory and visual rhythms: an fMRI assessment of modality differences and modality appropriateness. *Neuroimage*, **67**, 313–321.

Hughes, R.N. (2007). Neotic preferences in laboratory rodents: Issues, assessment and substrates. *Neurosci Biobehav Rev.*, **31**, 441-464.

Hutchison, R.M., Womelsdorf, T., Allen, E.A., Bandettini, P.A., Calhoun, V.D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J.H., Glover, G.H., Gonzalez-Castillo, J., ve ark. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*, **80**, 360–378.

Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M.D., Mukai, I., Ungerleider, L.G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: A case study. *Front. Syst. Neurosci.*, **9**, 23.

Jessup, R.K., Busemeyer, J.R., ve Brown, J.W. (2010). Error effects in anterior cingulate cortex reverse when error likelihood is high. *J. Neurosci.*, **30**, 3467–3472.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., Cho, R.Y., Stenger, V.A. ve Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, **303**, 1023-1026.

Kiehl, K.A., Laurens K.R., Duty T.L., Forster B.B., Liddle P.F. (2001). An event-related fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *J. Psychophysiol.*, **15**, 221-240.

Kok, P., Rahnev, D., Jehee, J.F.M., Lau, H.C., ve de Lange, F.P. (2011). Attention reverses the effect of prediction silencing sensory signals. *Cereb. Cortex*, **22**, 2197–206.

Krieger-Redwood, K., Jefferies, E., Karapanagiotidis, T., Seymour, R., Nunes, A., Ang, J.W., Majernikova, V., Mollo, G., Smallwood, J. (2016). Down but not out in posterior cingulate cortex: deactivation yet functional coupling with prefrontal cortex during demanding semantic cognition. *Neuroimage*, **141**, 366–377.

Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J.A., Ray, K.L., McKay, D.R. Glahn, D.C., Beckmann, C.F., Smith, S.M., Fox, P.T. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 4022-4037.

Larson-Prior, L.J., Zempel, J.M., Nolan, T.S., Prior, F.W., Snyder, A.Z. ve Raichle, M.E., (2009). Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **106** (11), 4489-4494.

Lee, T.S. ve Mumford, D. (2003). Hierarchical Bayesian inference in the visual cortex. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.*, **20**, 1434–1448.

Lee, M.H., Smyser, C.D. ve Shimony, J.S. (2013). Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR, Am. J. Neuroradiol.*, **34** (10), 1866-1872.

Lewis, C.M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G.L. ve Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **106**, 17558-17563.

Lim, J., Wu, W. C., Wang, J., Detre, J. A., Dinges, D. F., ve Rao, H. (2010). Imaging brain fatigue from sustained mental workload: an ASL perfusion study of the time-on-task effect. *NeuroImage*, **49(4)**, 3426-3435.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. ve Oeltermann, A. (2001).

Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, **412**, 150-157.

Logothetis, N.K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, **453**, 869–878.

Mackworth, N.H. (1948). The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quart J. Exp. Psychol.*, **1**, 6-21.

Mathis, J., Hess, C.W. (2009). Sleepiness and vigilance tests. *Swiss Med. Wkly.*, **139**, 213-219.

Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O. ve Houde, O. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, **54**, 287-298.

Menon V. (2015). *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, vol. 2, pp. 597-611.

Menon, V., Adleman, N.E., White, C.D., Glover, G.H. ve Reiss, A.L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, **12**, 131-143.

Meyer, T. ve Olson, C.R. (2011). Statistical learning of visual transitions in monkey inferotemporal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **108**, 19401–19406.

McKiernan, K.A., D'Angelo, B.R., Kaufman, J.N., Binder, J.R. (2006). Interrupting the “stream of consciousness”: an fMRI investigation. *NeuroImage*, **29**, 1185–1191.

Miller, E.K. ve Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 167–202.

Murray, S.O., Kersten, D., Olshausen, B.A., Schrater, P. ve Woods, D.L. (2002). Shape perception reduces activity in human primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99**, 15164–15169.

Niemi, P., Näätänen, R. (1981). Foreperiod and simple reaction time. *Psychol. Bull.*, **89**, 133–162.

Niendam, T.A., Laird, A.R., Ray, K.L., Dean, Y.M., Glahn, D.C., Carter, C.S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn. Affect Behav. Neurosci.*, **12**, 241–268.

Nobre, A.C., O'Reilly, J. (2004). Time is of the essence. *Trends Cogn. Sci.*, **8** (9), 387–389.

Oken, B.S., Salinsky, M.C., Elsas, S.M. (2006). Vigilance, alertness or sustained attention: Physiological basis and measurement. *Clin. Neurophysiol.*, **17** (9):1885- 1901.

O'Reilly, J.X., Schüffelgen, U., Cuell, S.F., Behrens, T.E., Mars, R.B., ve Rushworth, M.F. (2013). Dissociable effects of surprise and model update in parietal and anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **110**, 3660–3669.

Paus, T., Zatorre, R. J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gotman, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *J. Cog. NeuroSci*, **9**(3), 392-408.

Peyron, R., Laurent, B. ve Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000), *Neurophysiol Clin.*, **30**, 263-288.

Pouthas, V., George, N., Poline, J.B., Pfeuty, M., Vandemoorteele, P.F., Hugueville, L., Ferrande, A.M., Lehericy, S., LeBihan, D., Renault, B. (2005). Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp.*, **25**, 433–441.

Qin, P., Northoff, G. (2011): How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, **57**, 1221–1233

Raichle, M.E. (2011). The restless brain. *Brain Connect.*, **1**, 3-12.

Raichle, M.E. (2010). Two views of brain function. *Trends Cogn. Sci.*, **14**, 180-190.

Raichle, M.E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **370**, 20140172.

Ranganath, C., Rainer G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neuroscience.*, **4**, 193-202.

Rao, S.C., Rainer, G. ve Miller, E.K. (1997): Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, **276**, 821–824

Repp, B.H. ve Su, Y.H. (2013). Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006–2012). *Psychon. Bull. Rev.*, **20**, 403–452.

Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A., Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, **306**, 443–447.

Sadaghiani, S., Kleinschmidt, A. (2013) Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior. *NeuroImage*, **80**, 379–386.

Salomon, R., Levy, D.R., Malach, R. (2014). Deconstructing the default: Cortical subdivision of the default mode/intrinsic system during self-related processing. *Hum Brain Mapp.*, **35**, 1491–1502.

Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M.R., Pickard, J.D., Menon, D. ve Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex*, **15** (9): 1332-1342.

Sambataro, F., Murty, V.P., Callicott, J.H., Tan, H.Y., Das, S., Weinberger, D.R., ve ark. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol. Aging*, **31**, 839–852.

Sarter, M., Givens, B. ve Bruno, J.P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res. Rev.*, **35**, 146–160.

Schroeder, C.E., Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci.*, **32**, 9–18.

Schomaker, J., Meeter B. (2015). Short-and long-lasting consequences of novelty, deviance and surprise on brain and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **55**, 268-279.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A..F, Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D. (2007): Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, **27**, 2349–2356.

Sheline, Y.I., Barch, D.M., Price, J.L., Rundle, M.M., Vaishnavi, S.N., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Wang, S., Coalson, R.S. ve Raichle ,M.E. (2008). The default mode network and self-referential processes in depression. *PNAS* , **106** (6): 1942-1947.

Sheline, Y.I. ve Raichle, M.E. (2013). Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.*, **74**, 340-347.

Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E. ve ark. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.*, **9**, 648-663.

Shulman, G.L., Astafiev, S.V., McAvoy, M.P., D'Avossa, G, Corbetta, M. (2007). Right TPJ deactivation during visual search: functional significance and support for a filter hypothesis. *Cereb. Cortex*, **17** (11): 2625–33.

Shulman, G.L., McAvoy, M.P., Cowan, M.C, Astafiev, S.V., Tansy, A.P., D'Avossa, G. (2003): Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *J Neurophysiol.*, **90** (5): 3384–97.

Smith, E.E. ve Kosslyn, S.M. (2007). Cognitive Science Mind and Brain. *New Jersey: Pearson.*

Spratling, M.W. (2008). Predictive coding as a model of biased competition in visual attention. *Vision Res.*, **48**, 1391–1408.

Spreng, R.N., Stevens, W.D., Chamberlain, J.P., Gilmore, A.W., Schacter, D.L., 2010. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, **53** (1), 303–317.

Sridharan, D., Levitin, D. J. ve Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl Acad. Sci.*, **105**, 12569–12574.

Stevens, W.D., Buckner, R.L. ve Schacter, D.L. (2010). Correlated low-frequency BOLD fluctuations in the resting human brain are modulated by recent experience in category-preferential visual regions. *Cereb. Cortex*, **20**, 1997-2006.

Summerfield, C. ve Koechlin, E. (2008). A neural representation of prior information during perceptual inference. *Neuron*, **59**, 336–347.

Squire, L.R., Stark, C. E. L., Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 279-306.

Trivino, M., Correa, A., Lupianez, J., Funes, M. J., Catena, A., He, X., Humphreys, G.W. (2016). Brain networks of temporal preparation: A multiple regression analysis of neuropsychological data. *NeuroImage*, **142**, 489e497.

Uddin, L.Q., Menon, V. (2009). The anterior insula in autism: under-connected and under-examined. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **33**, 1198–1203.

Utevsky, A.V., Smith, D.V. ve Huettel, A.S. (2014). Precuneus Is a functional core of the default-mode network. *J. Neurosci.*, **34** (3), 932-940.

van Dam, W.O, Decker, S.L., Durbin, J.S., Vendemia, J.M.C., Desai, R.H. (2015). Resting state signatures of domain and demand-specific working memory performance. *NeuroImage*, **118**, 174–82.

van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C. ve Hulshoff Pol, H.E. (2008). Normalized group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE*, **3** (4), e2001.

van den Heuvel, M.P. ve Pol H.E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **20**, 519-534.

van Veen, V., Holroyd, C. B., Cohen, J. D., Stenger V.A ve Carter, C. S. (2004). Errors without conflict: Implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn.*, **56**, 267–276.

Verschure, P.F.M.J., Pennartz, C.M.A., ve Pezzulo, G. (2014). The why, what, where, when and how of goal-directed choice: neuronal and computational principles. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **369**, 20130483.

Vossel, S., Geng, J.J. ve Fink, G.R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, **20** (2), 150-159.

Walton, M.E., Devlin, J.T. ve Rushworth, M.F.S. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.*, **7**, 1259–1266.

Wise, R.J.S., Ide, K., Poulin, M.J. ve Tracey, I. (2004). Resting state fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *NeuroImage*, **21**, 1652–1664.

Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.*, **106**, 1125–1165.

Yuille, A. ve Kersten, D. (2006). Vision as Bayesian inference: analysis by synthesis? *Trends Cogn. Sci.*, **10**, 301–308.

Zhang, D. ve Raichle, M.E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nat. Rev. Neurol.*, **6** (1), 15-28.

Zhou, B., Yang, S., Mao, L., ve Han, S. (2014). Visual feature processing in the early visual cortex affects duration perception. *J. Exp. Psychol. Gen.*, **143**, 1893.



ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 575

Tarih : 27.04.2016

Konu : Prof. Dr. Tamer DEMİRALP

Sayın Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Fizyoloji Anabilim Dalı

İlgi :Fizyoloji Anabilim Dalının 14/04/2016 gün ve 137907 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Görkem ALBAN TOP' un yürüteceği 2016/531 dosya numaralı "Dinlenme durumu ve uyarana bağlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağlam ve yeniliği temsil eden nöral aktivitelerin incelenmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 22/04/2016 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Dinlenim durumu ve uyarana bağlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağlam ve yeniliği temsil eden nöral aktivitelerin incelenmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tamer DEMİRALP			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz :				
	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Dinlenim durumu ve uyarana bağlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağlam ve yeniliği temsil eden nöral aktiviterin incelenmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14/04/2016	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08	Tarih: 22/04/2016		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'in sorumluluğunda ve Görkem ALBAN TOP'un yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI	19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza		
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	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"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	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"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	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"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	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. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	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"/>	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığının iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Dinlenme durumu ve uyarana bağı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağlam ve yeniliği temsil eden nöral aktivitelerin incelenmesi

ORJİNALLIK RAPORU

% 1	% 1	% 0	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	eprints.gla.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
3	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Pamukkale Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.psy.vanderbilt.edu İnternet Kaynağı	<% 1
7	Woolgar, A.. "Multi-voxel coding of stimuli, rules, and responses in human frontoparietal cortex", Neuroimage, 20110515 Yayın	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Görkem	Soyadı	Alban Tunca
Doğ.Yeri	Iğdır	Doğ.Tar.	01.11.1983
Uyruğu	T.C	TC Kim No	19709858164
Email	gorkemalban@gmail.com	Tel	0546 803 04 25

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi, DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Yüksek Lisans Programı	2012
Lisans	Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü	2007
Lise	Bakırköy Anadolu Lisesi	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Klinik Psikolog	Özel Muayenehane	2017-2018
2.	Klinik Psikolog	Çorlu Devlet Hastanesi	2009-2016
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	76.250	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
fMRG analiz programları	iyi
SPSS	iyi
E-Prime	orta
MATLAB	orta