

ELİF KURT

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**BEYİN DİNLENİM DURUMU AĞLARININ DUYSAL,
MOTOR VE KOĞNİTİF AKTİVASYON KOŞULLARINDA
İNCELENMESİ**

ELİF KURT

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

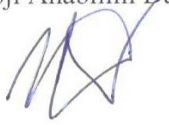
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programında Doktora öğrencisi Elif KURT tarafından Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'in danışmanlığında hazırlanan "Beyin Dinlenim Durumu Ağlarının Duysal, Motor ve Kognitif Aktivasyon Koşullarında İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 03/07/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

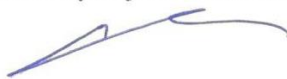
Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Ahmet ADEMOĞLU
Boğaziçi Üniversitesi,
Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü



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.

Elif Kurt



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleştirilmesinde çok emeği olan, bilimsel merakı ve zekasına hayranlık duyduğum ve akademik anlamda bugünlere gelmemde önemli katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Projenin hazırlık sürecinden son anına kadar olan tüm aşamalarında, özellikle de analiz sürecinde özverili bir şekilde katkı sağlayarak bana destek olan ve tüm sorularımı sabırla yanıtlayan Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram'a,

Bu zorlu süreci beraber atlattığımız, yüksek lisans sürecinden itibaren yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Görkem Alban-Top'a

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı'nda beraber çalışmaktan her zaman büyük keyif duyduğum, ihtiyacım olduğunda hep yanımda olan arkadaşlarım sevgili Ani Kıçık, Çiğdem Ulaşoğlu-Yıldız, Emel Erdoğan ve Kardelen Eryürek'e,

Sinirbilim alanında kendimi geliştirmemi sağlayan tüm Sinirbilim Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmaya gönüllü olan ve uzun çekim süresine rağmen sabırla süreci tamamlayan tüm katılımcılara,

Beni bugünlere getiren, bana her zaman güvenip beni koşulsuz seven, destekleyen ve daima yanımda olan canım annem Selma Kurt ve babam Reşit Kurt'a, üzerimdeki emekleri için her zaman minnet duyduğum canım anneannem Makbule Mahmutoğlu ve dedem Sami Mahmutoğlu'na ve teyzem Sema Mahmutoğlu'na en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Fonksiyonel Nörogörüntüleme	4
2.1.1. Nörovasküler Bağlantı	4
2.1.2. Lokalizasyonculuk Yaklaşımı ve Nöral Ağ Yaklaşımı.....	4
2.1.3. Görev Temelli DeneySEL Yaklaşımlar	5
2.1.4. Dinlenim Durumundaki Beyin Aktivitesi	6
2.2. Dinlenim Durumu Ağlarının Organizasyonu.....	10
2.2.1. Görev-negatif ve Görev-pozitif Ağlar.....	10
2.2.2. Duysal ve Motor Ağlar	11
2.2.3. Kognitif Ağlar	11
2.2.4. Ağlar arası etkileşimler	13
2.3. Dinlenim Durumu Ağlarının Bilinen Fonksiyonel Görevleri.....	13
2.3.1. Bireysel Kognitif ve Afektif Özellikler ile DDA'lar Arasındaki İlinti	13
2.3.2. Nöropsikiyatrik Hastalıklar ve DDA'lar Arasındaki İlinti	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Katılımcılar	16
3.2. Veri Toplama	16
3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı	17

3.2.2. Görev İlişkili Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı Sırasında Kullanılan Uyarı Sunum ve Yanıt Toplama Sistemi.....	18
3.2.3. Görev İlişkili Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı Sırasında Kullanılan Görevler.....	18
3.3. Veri Analizi.....	22
3.3.1. Davranışsal Verilerin Analizi.....	22
3.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi	22
3.3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi.....	22
3.3.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri	24
3.3.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenme Durumu Ağlarının İlgili Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi	25
3.3.2.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenme Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Yöntemiyle İncelenmesi	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Davranışsal Bulgular.....	29
4.1.1. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Davranışsal Bulgular	29
4.1.2. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Davranışsal Bulgular	30
4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerine İlişkin Bulgular	31
4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizi Bulguları	31
4.2.1.1. Pasif Görsel Göreve İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları.....	31
4.2.1.2. Basit Motor Göreve İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları	32
4.2.1.3. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları.....	33
4.2.1.4. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları.....	35
4.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenme Durumu Ağlarının İlgili Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları	40
4.2.2.1. Pasif Görsel Görevde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları.....	42
4.2.2.2. Basit Motor Görevde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları.....	42
4.2.2.3. SRTT ve Bas/Basma Görevinde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları.....	43

4.2.2.4. N-Geri Bellek Görevinde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları.....	45
4.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenim Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları	49
4.2.3.1. Pasif Görsel Göreve İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları	49
4.2.3.2. Basit Motor Göreve İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları.....	51
4.2.3.3. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları52	
4.2.3.4. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları	56
5. TARTIŞMA	63
5.1. Farklı Görevlere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	64
5.1.1. Pasif Görsel Görev	64
5.1.2. Basit Motor Görev	64
5.1.3. SRTT ve Bas/Basma Görevi	65
5.1.4. N-Geri Bellek Görevi.....	66
5.2. Dinlenim Durumu Ağlarının İşlevlerinin Değerlendirilmesi.....	69
5.3. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları	73
KAYNAKLAR	75
ETİK KURUL KARARI	86
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	89
ÖZGEÇMİŞ	90

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	16
Tablo 4-1: SRTT ve Bas/Basma görevindeki davranışsal yanıtlara ilişkin bulgular.....	29
Tablo 4-2: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşullarındaki davranışsal yanıtlara ilişkin bulgular	30
Tablo 4-3: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	32
Tablo 4-4: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	33
Tablo 4-5: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	35
Tablo 4-6: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	37
Tablo 4-7: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	39
Tablo 4-8: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	40
Tablo 4-9: Pasif görsel ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	50
Tablo 4-10: Basit motor ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	52
Tablo 4-11: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar.....	53
Tablo 4-12: SRTT ve Bas/Basma görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	56
Tablo 4-13: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	60
Tablo 4-14: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşulundaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Literatürde tutarlı bir şekilde tanımlanmış DDA'lar.....	9
Şekil 3-1: Pasif görsel görev ve basit motor göreve ait deney tasarımı.....	19
Şekil 3-2: Basit reaksiyon zamanı görevi (SRTT) ve Bas/Basma görevine ait deney tasarımı.....	21
Şekil 3-3: N-geri bellek görevine ait deney tasarımı.	21
Şekil 3-4: İlgi bölgesi temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılan ROI'ler	26
Şekil 4-1: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	31
Şekil 4-2: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	33
Şekil 4-3: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	34
Şekil 4-4: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler.....	34
Şekil 4-5: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler	36
Şekil 4-6: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler	36
Şekil 4-7: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler	38
Şekil 4-8: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler	38
Şekil 4-9: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler	40
Şekil 4-10: DMN, SN, DAN, ECN, VN ve SMN'nin farklı koşullarda gösterdikleri voksel temelli fonksiyonel bağlantısallıkları	41
Şekil 4-11: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	42
Şekil 4-12: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	43

Şekil 4-13: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	44
Şekil 4-14: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	45
Şekil 4-15: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	46
Şekil 4-16: N-geri bellek görevi 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	47
Şekil 4-17: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi	48
Şekil 4-18: N-geri bellek görevi 3-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri	49
Şekil 4-19: Pasif görsel ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri	50
Şekil 4-20: Basit motor ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'ya ilişkin spasyal harita ve zaman serisi	51
Şekil 4-21: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri.....	54
Şekil 4-22: SRTT ve Bas/Basma görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar.....	55
Şekil 4-23: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri	59
Şekil 4-24: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşulundaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar	62

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC:	Anteriyor Singulat Korteks
AH:	Alzheimer Hastalığı
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)
EEG:	Elektroensefalogram
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)
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)
LPFC:	Lateral Prefrontal Korteks
MNI:	Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)

MPFC:	Medyal Prefrontal Korteks
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OFC:	Orbitofrontal Korteks
OİP:	Olaya ilişkin Potansiyel
OİS:	Olaya ilişkin Salınım
PCC:	Posteriyor Singulat Korteks
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPC:	Posteriyor Pariyetal Korteks
ROI:	İlgi Bölgesi (Region of Interest)
SMN:	Duysal-motor Ağ (Sensorimotor Network)
SN:	Dikkat Çekerlik Ağı (Salience Network)
SPM:	İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)
SRTT:	Basit Reaksiyon Zamanı Görevi (Simple Reaction Time Task)
TE:	Eko Zamanı (Time of Echo)
TFE:	Turbo Field Echo
TR:	Tekrarlama Süresi (Time of Repetition)
VN:	Görsel ağ (Visual Network)
χ^2 :	Ki-kare değeri (Chi-square)

ÖZET

Kurt, E. (2018). Beyin dinlenme durumu ağlarının duysal, motor ve kognitif aktivasyon koşullarında incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmanın amacı, beyin süregiden aktivitesini temsil eden dinlenme durumu ağlarını (DDA) kapsamlı şekilde araştırarak, beyin işlevlerine ne ölçüde katkı sağladıklarını ortaya koymaktır. Bu amaçla, basit görsel uyarım ve motor görev ile farklı kognitif görev koşulları sırasında DDA'ların gösterdikleri modülasyonlar incelenmiştir.

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

Bulgular, olağan durum ağı (DMN) yapılarının kognitif görevler sırasında aktivasyonunu azalttığını, ancak diğer DDA'larla bağlantısallığını arttırdığı durumlar olduğunu göstermiştir. Yürütücü kontrol ağı, zor kognitif süreçlerde bağlantısallığını değiştirerek görevin yapılmasına katkı sağlarken, görece daha basit kognitif süreçlerde dikkat çekerlik ağının modülasyonu yeterli olmuştur. Görsel ve duysal-motor ağlar da sinyal ve bağlantısallıklarını değiştirerek kognitif görevlerin gerçekleştirilmesine katkı sağlamaktadırlar.

Bu çalışmada, basitten karmaşığa doğru evrilen görev koşullarında edinilmiş bulgular, DDA'ların işlevlerini, sadece görev sırasında gösterdikleri aktivasyon değişimleri üzerinden değerlendirmenin yeterli bir yaklaşım olmadığını göstermiştir. DDA yapılarının, görev koşullarında aktivasyonlarını arttırdıkları durumlarda, diğer DDA'larla veya kendi içlerinde bağlantısallıklarını azaltabildikleri gözlenmiştir. Tam tersi şekilde, bir aktivasyon değişimi göstermeyen veya aktivasyonunu azaltan DDA'ların ise diğer DDA'larla bağlantısallıklarını arttırdıkları durumlar mevcuttur. Bulgular ayrıca, hem erken duysal ve motor hem de kognitif DDA'ların kendi içlerinde ve aralarındaki bağlantısallıkları değiştirerek farklı görevlere belli oranda katkı sağladıklarını göstermiştir. Bu bağlamda, beyin işlevlerini anlamak için DDA'ların tamamını bir arada incelemek gerekmektedir. Özellikle de nöropsikiyatrik hastalıklar bağlamında, DDA'larda oluşan değişimleri bir arada değerlendirmek, DDA'lar üzerinden bir biyo-işaretleyici belirlenebilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dinlenme Durumu Ağları, Kognitif Ağlar, Duysal ve Motor Ağlar, Fonksiyonel Bağlantısallık, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

Kurt, E. (2018). Investigation of brain's resting state networks during sensory, motor and cognitive activation states. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. Istanbul.

Aim of this study is to investigate resting state networks (RSNs) that represent ongoing brain activity, and to reveal their contribution to brain functions. For this purpose, modulations of RSNs were examined under experimental conditions covering visual, motor and cognitive task conditions.

17 healthy volunteers have participated in this study. FMRI data were recorded during four different tasks with 3T-MRI-scanner. Functional activation analyses, analyses of time series of RSNs obtained by independent component analysis, and functional connectivity analyses between regions of interest representing RSNs were performed.

Findings have shown that default mode network (DMN) reduces its activation during cognitive tasks, but increases its connectivity with other RSNs. While the executive control network contributes to cognitively difficult tasks by altering its connectivity, modulation of the salience network is sufficient in relatively simple cognitive processes. Visual and sensory-motor networks also contribute to cognitive tasks by changing their signal and connectivity.

Findings have shown that to evaluate functions of RSNs based on their activation changes only is not a sufficient approach. RSNs can reduce their connectivities with other RSNs or within themselves during task conditions, where they increase their activations. Inversely, RSNs that don't show an activation change or decrease their activation can increase their connectivities with other RSNs. Findings have also shown that both early sensory and motor RSNs and cognitive RSNs contribute to different tasks in a certain way by altering their connections within and between themselves. So, it seems necessary to examine all RSNs together to understand brain functions.

Key Words: Resting States Networks, Cognitive Networks, Sensory and Motor Networks, Functional Connectivity, Functional Magnetic Resonance Imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Görev temelli fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), çeşitli duysal, motor ve kognitif süreçlerde aktifleşen beyin yapılarını yüksek bir mekansal çözünürlükle ortaya koyan bir beyin haritalama yöntemidir. 2000'lerden itibaren, dışarıdan verilen bir görev ile meşgul olmayan beyinde de belirli bölgelerin kendi aralarında yüksek korelasyon gösterdikleri belirlenmiş ve dinlenim durumu ağı (DDA, resting state network) tanımlanmıştır (Raichle 2011). Bir göreve karşı oluşan lokal yanıtın incelenmesinin ötesinde, kendi içinde yüksek fonksiyonel bağlantısallık gösteren geniş ölçekli DDA'ların araştırılmaya başlanmasıyla, beyin işlevlerinin anlaşılmasına yönelik ağ temelli geniş bir perspektif oluşmuştur. Öte yandan, DDA'ları sadece dinlenim durumunda inceleyerek beyin işlevleri üzerindeki spesifik etkilerini anlamaya çalışmak yetersiz ve indirgemeci bir yaklaşımdır (Davis ve ark. 2017). DDA'lar, görevin içeriğine göre modüle olarak görev koşullarında da varlıklarını sürdürmekte ve fonksiyonel bağlantısallıklarının gücünü görev boyunca dinamik bir şekilde değiştirmektedirler (Gao ve Lin 2012; Elton ve Gao 2015). Arka planda sürediden bu bağlantısallık dinamiğinin, kognisyonu ve davranışsal farklılıkları etkilediği düşünülmekle birlikte, bunu kapsamlı bir şekilde inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde, kognisyonla ilişkili olduğu düşünülen olağan durum ağı (default mode network, DMN), dikkat çekicilik ağı (salience network, SN), dorsal dikkat ağı (dorsal attention network, DAN) ve yürütücü kontrol ağı (executive control network, ECN) gibi DDA'ların, bireylerin davranışsal performanslarıyla olan ilintileri araştırılarak bu ağlar hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır (Stevens ve ark. 2010). Öte yandan, bazı DDA'ların, kognisyon veya afektin etkilendiği nöropsikiyatrik hastalıklarda, prodromal evrelerde dahi değişime uğradığı da gösterilmiştir (Andrews-Hanna ve ark. 2007). Ancak, bu fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarındaki bulguların tutarlı olmadığı yönünde de gözlemler mevcuttur (Campbell ve Schacter 2017). Çalışmalarda, ağların beyin işlevleriyle olan ilintileri çoğunlukla deneysel koşullarda değil, dinlenim durumunda bireyler arasında gösterdikleri değişkenlikler çerçevesinde ele alınmıştır. Bu nedenle, örneğin DMN gibi ağlar için çok geniş bir spektruma yayılan belirsiz işlevsel özellikler bildirilmiştir. Öte yandan, görsel, işitsel ve duysal-motor ağlar

gibi erken nöral ağlarda bireyler arası farkları belirgin işlevsel farklarla ilişkilendirmek mümkün olmamıştır. Oysa fenomenolojik olarak güçlü ve tutarlı bulgular olan DDA'ların işlevle ilişkisini anlayabilmek için farklı görev koşullarında gösterdikleri değişimleri analiz etmek gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında, bu tez projesinin temel amacı; fMRG'de beynin süregiden aktivitesini temsil eden DDA'ları kapsamlı bir şekilde araştırarak beyin işlevlerine olan katkılarını ortaya koymaktır. Özellikle de DDA'ların dikkatin modülasyonundaki rolü ve değişen zorluk seviyesindeki görevlerde zihinsel kaynakların uygun şekilde yeniden paylaştırılmasındaki (reallocation) rolü bu çalışma kapsamında incelenmiştir. Bu doğrultuda DDA'lar, dinlenim durumuna ek olarak basit duysal uyarım, basit motor görev ile birçok zihinsel işlevin gerçekleştirilmesinde devreye giren en temel kognitif süreçler olan dikkat ve çalışma belleğiyle ilişkili görev koşullarında incelenmiştir.

Dikkat, içinde bulunulan çevredeki uyarlardan öncelikli olarak hangilerinin ileri bilgi işleme basamaklarına taşınacağını belirlemeyi sağlayan bir grup algısal ve bilişsel süreç olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle dikkat tüm zihinsel süreçlerde önemli bir rol oynar. Bir görev sırasında dikkatin yukarıdan aşağı (top-down) işleme ile modüle edilmesiyle, hedef uyaranların çeldiriciler arasından seçilebilmesi mümkün olur (Corbetta ve ark. 2008; Chun ve ark. 2011). Dikkat, nöral uyarılabilirliğin modülasyonunun bir ürünüdür. Arka planda süregiden (ongoing) aktivitenin, görev sırasında modüle olmakla birlikte varlığını sürdürmesi, DDA'ların muhtemel işlevlerinden birinin de yukarıdan aşağı işleme süreçleri üzerinden dikkatin modülasyonunu sağlamak olabileceğini düşündürmektedir. DDA'ların aktivite paternlerinde, nöral uyarılabilirliğin modülasyonuna paralel oluşan değişimlerin incelenmesi amacıyla bu projede, basit reaksiyon zamanı görevi (SRTT, simple reaction time task) ve Bas/Basma görevi kullanılmıştır. Dikkatin sürdürülmesi, tepki seçimi ve yanıt inhibisyonu gibi karmaşık dikkat süreçlerinin kullanılmasını gerektiren Bas/Basma görevi ile bir vizyomotor entegrasyon görevi olan SRTT'nin karşılaştırılması yoluyla basit ve karmaşık dikkatin DDA'lar üzerindeki modülasyonu irdelenerek DDA'ların hem ağ-içi hem de ağlar-arası bağlantısallık örüntüleri incelenmiştir.

DDA'ların zihinsel kaynakların yeniden paylaştırılmasındaki rollerini incelemek amacıyla, uyarı, niteliğine göre özelleşmiş depolarda geçici olarak saklayan,

düzenleyen ve amaca uygun davranışın seçilmesinden sorumlu bilişsel bir sistem olan çalışma belleğine yönelik bir görev olan N-geri bellek görevinin basitten zora doğru değişen yük seviyeleri kullanılmıştır (Gordon ve ark. 2012). Ayrıca, hiçbir kognitif görevin olmadığı pasif görsel görev ve basit motor görev uygulanarak basit duysal uyarım ve motor davranış sırasında DDA'larda oluşan bağlantısallık değişimleri de incelenmiştir. Beyin, sahip olduğu sınırlı kaynağı farklı koşullara uygun şekilde yönetmek zorundadır. Bu bağlamda, farklı zorluk seviyelerine sahip ve değişen seviyelerde zihinsel çaba gerektiren bilişsel görevler sırasında, zihinsel kaynakların yeniden paylaşılması için düzenlemeler yapılması gerekir. Süregiden arka plan aktivitesinin, nöral aktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir (Shatz 1996; Salinas ve Sejnowski 2001; Buzsaki ve Draguhn 2004). Literatürde kaynakların paylaşılmasında DMN'nin önemli bir rolü olduğuna ilişkin çalışmalar olsa da (Corbetta ve Shulman 2002; Dosenbach ve ark. 2008) sadece DMN üzerinden bütün mekanizma açıklanamamaktadır. DDA'ların işlevlerinin anlaşılması için, sadece DMN'nin değil, tüm DDA'ların zihinsel kaynakların paylaşılması sürecindeki rolleri incelenmelidir.

Bu projede, DDA'ların mekansal örüntülerini araştırmak yerine, uzun süreli ve geniş bir işlevsel spektrumu kapsayan deney koşullarında elde edilen fMRG sinyallerine uygulanan bağımsız bileşen analizi ile elde edilen DDA'ların zaman serilerine odaklanılmıştır. Farklı görev koşulları arasında DDA'ların ortalama BOLD sinyallerinin değişimi incelenmiş ve ayrıca DDA'ların zaman alanındaki temsillerinin davranışsal yanıtlarla olan ilintileri araştırılmıştır. Böylelikle davranışsal yanıtta değişimler ile DDA'ların BOLD sinyallerindeki zamansal değişimler arasındaki ilişkiler ortaya koyularak DDA'lar ile kognisyon arasındaki bağlantılar irdelenmiştir. Bununla birlikte, farklı görev koşullarında, her bir DDA'ya ait bileşenler hem kendi aralarındaki hem de diğer DDA'larla olan etkileşimleri açısından değerlendirilmiş ve DDA'lar arası korelasyonlar araştırılmıştır. Böylelikle, DDA'ların hem ağ-içi (intra-network) bağlantısallıkları hem de farklı DDA'lar arasındaki ağlar-arası (inter-network) etkileşimler ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

Özetle, bu proje kapsamında, DDA'ların geniş bir spektruma yayılan görevlere bağlı olarak gösterdikleri sinyal değişimlerinin karakterizasyonunun sağlanması ve bunların davranışsal karşılıklarının ortaya koyulması, böylelikle DDA'ların işlevlerinin doğrudan ve güvenilir bir yaklaşımla anlaşılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fonksiyonel Nörogörüntüleme

2.1.1. Nörovasküler Bağlantı

Nöral aktiviteyi, çoklu ünite aksiyon potansiyelleri, yerel alan potansiyelleri ve elektroensefalogram (EEG) gibi farklı ölçeklerde değerlendirmek olanaklı olduğu gibi, kan oksijen seviyesi bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) sinyalin değişimine göre ele almak da mümkündür.

EEG, nöral aktivitenin elektriksel boyutunu kafa derisi yüzeyine yerleştirilen elektrotlarla ölçmeye olanak sağlarken, fMRG beyindeki vasküler yanıtın bir sonucu olarak dokuda bulunan oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranındaki değişimleri ölçmemize olanak sağlamaktadır (Buxton ve ark. 2004). EEG'den farklı olarak fMRG, nöral aktiviteyi doğrudan ölçmez, kan hacmi, oksijenlenme ve kan akışı değişkenlerine dayanarak dolaylı olarak ölçer. Nöral aktivitedeki bir artışa, oksijen tüketimi ve serebral metabolik bir artış eşlik eder ve yerel serebral kan akışında bir artış gözlenir. Lokalize oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranı değişimine bağlı olarak oluşan manyetik değişimler ise fMRG'de BOLD sinyalinin temelini oluşturur ve bu değişimler MRG (manyetik rezonans görüntüleme) cihazı tarafından kaydedilir (Logothetis ve ark. 2001; Buxton ve ark. 2004; Ritter ve Villringer 2006).

2.1.2. Lokalizasyonculuk Yaklaşımı ve Nöral Ağ Yaklaşımı

Nörobilimin başlangıcından itibaren en önemli sorularından biri algısal ve kognitif süreçlerin altında yatan nöral mekanizmaları anlamak olmuştur. İlk zamanlardaki yaklaşım, beynin fonksiyonel olarak birbirinden ayrı çalışan parçalardan oluştuğunu kabul eden lokalizasyonculuk olmuştur. Fonksiyonel beyin görüntülemenin kullanıma girmesiyle, spesifik beyin bölgelerine ait özel işlevler tanımlama yaklaşımı daha da benimsenmiştir. Bu doğrultuda, geçmiş 30 yılda yapılan çok sayıda yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışması, her bir beyin yapısının işleviyle ilgili önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır (Deco ve ark. 2012).

Ancak günümüzde, lokalizasyonculuk temel yaklaşım olmaktan çıkmıştır. Fonksiyonel nörogörüntüleme alanındaki son gelişmeler, beyin bölgeleri arasındaki etkileşimi incelememizi sağlayan yeni yöntemler sunmuş ve fonksiyonel bağlantısallık

araştırmaları önem kazanmıştır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010). Günümüzde kabul gören yaklaşıma göre beynin, her biri kendi özel işlevine sahip olan çok sayıda farklı bölgesi birbirinden bağımsız çalışmamaktadır. Bu farklı bölgeler, yapısal ve fonksiyonel olarak bağlantılı olup birbiriyle sürekli olarak bilgi paylaşmakta ve böylelikle bütüncül ve karmaşık bir ağ yapısı oluşturmaktadır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010).

2.1.3. Görev Temelli Deneysel Yaklaşımlar

Kognitif nörobilimde uzun yıllar benimsenen yaklaşım, araştırılmak istenen zihinsel işlev için spesifik olan görev ve kontrol koşullarının karşılaştırılmasıyla, ilgilenilen zihinsel işlev sırasında aktivitesi değişen beyin yapılarının saptanması yönünde olmuştur (Raichle 2015). Beyin işlevlerine ilişkin günümüzde bilinenlerin çoğu da bu şekilde görev veya uyarana bağlı nöral aktivite değişimlerinin ölçülmesiyle elde edilmiştir (Fox ve Raichle 2007).

EEG, 1929 yılında insanda kullanılmaya başladığında, süregiden (spontan) elektriksel aktivite üzerine odaklanılmıştır. 1960'lardan itibaren ise, herhangi bir duysal uyarım, motor veya kognitif göreve yanıt olarak gerçekleşen ve süregiden elektriksel arka plan aktivitesi üzerinde oluşan daha küçük ölçekli elektriksel yanıtların ölçümüne dayanan olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ön plana çıkmıştır (Niedermeyer ve da Silva 1987). Bu tür çalışmalarda, kişiye tekrarlı bir biçimde çeşitli uyaranlar verilip bu uyaranlarla ilgili görevi gerçekleştirmesi istenmektedir. Daha sonra, uyaran veya kognitif görevle ilişkili elektriksel yanıtlar, ortalama alma gibi istatistiksel yaklaşımlarla kendilerinden yaklaşık on kat daha güçlü olan süregiden aktivite içinden ayıklanmaktadır (Polich ve Kok 1995). OİP'lerin yanı sıra, EEG'nin süregiden ritmik bileşenleri de bir duysal uyaran veya bilişsel göreve bağlı olarak genlik ve faz değişimleri gösterir. EEG ritimlerinin olayla ilişkili yeniden organizasyonu ile oluşan bu tür değişimler, olaya ilişkin salınımlar (OİS) olarak adlandırılmaktadır (Herrmann ve ark. 2005). OİS'lerin beyinin asosiyasyon işlevleri için temel bağlantıları sağladığı ileri sürülmüştür (Başar ve ark. 2001). Literatürde OİS'lerin gerek duysal ve kognitif, gerekse motor aktiviteler ile işlevsel ilişkisini irdelemiş olan çok sayıda çalışma mevcuttur. (Doppelmayr ve ark. 2000; Klimesch ve ark. 2006; Neubauer ve ark. 2006). Özetle, geçen elli yıl içinde geniş bir kognitif elektrofizyoloji literatürü oluşmuş ve

spesifik nöropsikolojik test bataryaları kullanılarak, beynin duysal, motor ve kognitif sistemlerinin elektriksel yanıtları detaylı olarak incelenmiştir (Polich ve Kok 1995).

FMRG araştırmalarının ilk zamanlarında, kognitif elektrofizyoloji disiplinin geliştirdiği OİP yaklaşımıyla uyumlu olarak, belirli bir uyarı ya da kognitif ödev sırasındaki BOLD sinyallerinin kontrol koşuluna göre farkını ortaya koymaya yönelik yaklaşım benimsenmiştir. Böylelikle, bir uyarı veya görev sırasında aktivitesini arttıran veya azaltan beyin bölgelerinin lokalizasyonuna ilişkin veriler elde edilmiştir (Menon ve Crottaz-Herbette 2005). FMRG sinyallerinin, üç boyutlu beyin dokusu içinde ortaya çıkan hemodinamik yanıtı yüksek bir güvenilirlik ve hassasiyetle gösterebilme özelliği sayesinde, belirli bir göreve spesifik olarak aktivasyonunu değiştiren beyin yapılarını saptamak mümkün olmuştur. Ancak, görev temelli nörogörüntüleme ölçümlerinde, beynin süregiden aktivitesi, görev sırasındaki aktiviteden çıkarmak üzere başvurulmuş bir zemin (baseline) aktivitesi olmanın ötesinde değerlendirmeye alınmamaktadır. Sonuç olarak, bu yaklaşımdaki önemli bir eksiklik, görev sırasında hemodinamik aktivitesinin şiddetinde önemli bir değişim ortaya çıkmasa da birbiriyle fonksiyonel bağlantısallığı süren veya değişen beyin bölgelerinin ve geniş ölçekli nöral ağların ortaya konamıyor olmasıdır.

2.1.4. Dinlenme Durumundaki Beyin Aktivitesi

Geçmiş yıllardaki çalışmalar daha çok görev temelli yaklaşım üzerinde yoğunlaşmış olsa da beyindeki birçok yapıda yer alan nöronların aktif bir görevle meşgul olunmadığı zamanda da çoğunlukla sessiz olmadığı bilinmektedir (Regan 1989). Duysal reseptörler ve periferik sinirlerden farklı olarak nöronların, beynin “dinlenme durumu” (resting-state) olarak adlandırılan dönemlerinde de önemli bir etkinlik sergiledikleri gözlenmektedir (Raichle ve ark. 2001).

Yaklaşık doksan yıl kadar önce, insanda kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlarla beyin elektriksel aktivitesinin invazif olmayan ölçümü gerçekleştirilmiştir (Berger 1929). EEG sinyallerinin temel özelliği, fetal yaşamda nöral dokunun oluşumuyla birlikte başlayan ve derin koma ve anestezi dışında beyin ölümü gerçekleşene kadar aralıksız olarak devam eden süregiden ritmik aktiviteler içermesidir. EEG’de ritmik salınımların araştırılması, EEG’nin keşfi ile aynı zamanda olmuştur. Hans Berger, insanda ilk EEG’yi kaydettiğinde 10 Hz’lik bir ritmin baskın olduğunu fark etmiş ve bu aktiviteyi alfa ritmi olarak adlandırmıştır (Berger 1929). Alfa ritminin

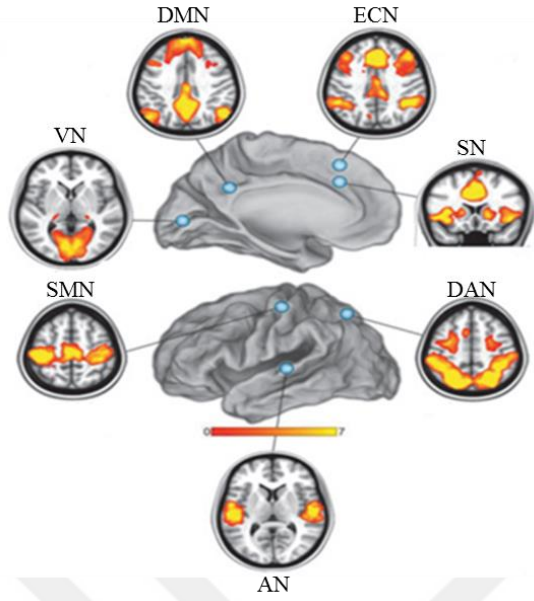
uyanık erişkinde gözler kapalı iken baskın olduğunu ve gözlerin açılması ile yerini daha düşük genlikli ve hızlı olan beta ritmine (13-30 Hz) bıraktığını gözlemiş ve bu öncü araştırmalarla sadece EEG’de salınımların varlığını göstermekle kalmayıp, zihinsel durumlarla ilişkilerini de ilk olarak bildirmiştir. Büyük ölçüde korteksteki nöronların etkinliğini yansıtan EEG'nin bu özelliği, dış dünyadan uyaranlara oldukça kapalı olduğumuz dönemlerde dahi korteksteki nöronların sürekli aktif olduğunu göstermektedir (Regan 1989). Bu süregiden aktivitelerin salt nöral dokunun canlılığını sürdürmesiyle ilgili bir bakım faaliyetinin çıktısı olabileceği de ileri sürülmüştür. Ancak, beyin gelişimi, uyku uyanıklık döngüsü, zihinsel aktivite düzeyi ve kognitif bozuklukla seyreden hastalıklarda süregiden aktivitelerin belirgin değişimler gösterdiği görülmüş ve dolayısıyla aktif nöral süreçlerle ilişkili oldukları görüşü ön plana çıkmıştır (Niedermeyer ve da Silva 1987). Beynin süregiden elektriksel aktivitesinde gözlenen bu süregiden salınımların çeşitli fizyolojik ve patolojik değişkenlerle ilintisini gösteren birçok yayın olmakla birlikte (Regan 1989; Niedermeyer ve da Silva 1987), 1960’lardan itibaren EEG literatürü görev temelli yaklaşıma yoğunlaşmıştır. Ancak, son yıllarda fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleriyle beyin dinlenim durumundaki metabolik aktivitesine dayalı olarak DDA’ların gösterilmesiyle birlikte (Raichle ve ark. 2001), dinlenim durumunda ölçülen süregiden EEG salınımları tekrar gündeme gelmiş ve daha büyük bir önem kazanmıştır.

fMRG çalışmalarında ise araştırmacılar, fMRG’nin keşfinden uzun bir süre sonra süregiden fMRG sinyallerini incelemeye başlamışlardır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010). Görev koşulundan kontrol koşulunun çıkartılmasıyla gözlenen aktivite artışlarının incelendiği çalışmalar sürerken, tam tersi bir yaklaşımla kişilerin spesifik bir görev ile uğraşmadığı ve göz kapalı veya tek bir noktaya fıkse şekilde durdukları dinlenim durumu koşulundan görev koşulunun çıkarılmasıyla elde edilen yanıtlara da bakılmıştır. Her seferinde benzer beyin bölgelerinde görev sırasında dinlenim durumuna kıyasla bir aktivite düşüşü gözlenmesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Raichle 2015). Dinlenim durumuna kıyasla gözlenen görev kaynaklı aktivite düşüşünün tanımlandığı ilk çalışma, 134 katılımcının dahil olduğu dokuz pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasının meta analizi olmuştur (Shulman ve ark. 1997) ve dikkat gerektiren ve kendilikle ilişkili olmayan görevler sırasında aktivitesini azaltan kortikal alanlardan oluşan ağ tanımlanmıştır. Daha önceden bir sistem olarak düşünülmemiş bu yapıların, görsel veya motor sistem gibi ayrı bir sistemi oluşturduğu

görülmüş ve bu sisteme olağan durum ağı (DMN) adı verilmiştir. Görev sırasında gözlenen bu bölgesel aktivite düşüşleri, dinlenim durumunda süregiden bir fonksiyonel organizasyonun varlığını düşündürmüş ve buradan yola çıkarak dinlenim durumu çalışmaları önem kazanmaya başlamıştır (Binder ve ark. 1999; Mazoyer ve ark. 2001).

Biswal ve ark. (1995, 1997), primer motor korteksin sağ ve sol hemisferdeki yapılarının dinlenim sırasında sessiz olmadığını, aktif bir motor görevle meşgul olduğu zamandakine benzer şekilde yüksek bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Böylece, bu bölgeler arasında süregiden bir fonksiyonel bağlantısallığın dinlenim durumunda da varlığını sürdürdüğünü göstermişlerdir. Bu sayede, deneysel koşullar sırasında gerçekleştirilen fMRG çalışmalarında, BOLD sinyalinde oluşan bir “gürültü” (noise) olarak görülen süregiden aktivitenin rastgele bir “gürültü” olmadığı görülmüştür. Bu öncü bulgular, birçok çalışmada yinelenmiş ve sağ ve sol motor korteksin fonksiyonel bağlantısallığının yanı sıra, görsel ağ, işitsel ağ ve yüksek seviye kognitif ağlar gibi diğer fonksiyonel ağlara ilişkin bölgeler arasında da dinlenim durumunda fonksiyonel bağlantısallık olduğu bulunmuştur (Damoiseaux ve ark. 2006; Fox ve Raichle 2007; van den Heuvel ve ark. 2008; Greicius 2008). Tüm bu çalışmalar, beynin dinlenim durumunda da aktif olduğunu ve çeşitli beyin bölgelerinin korelasyonunu yansıtan yüksek miktarda bir süregiden aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Greicius 2008). Nitekim bu süregiden aktivite için beyin oldukça yüksek miktarda enerji (vücut enerjisinin %20’si) harcamakta ve görev koşulunda nöronal metabolizmada gözlenen artış dinlenim koşuluna kıyasla oldukça küçük (%5) kalmaktadır (Raichle ve Mintun 2006).

Birçok dinlenim durumu fMRG çalışması ile dinlenim durumunda tutarlı bir biçimde ortaya çıkan fonksiyonel ağlar tanımlanmıştır. Farklı katılımcı grupları, farklı analiz ve MR kayıt protokolleri kullanmalarına rağmen, bu çalışmaların sonuçları arasında büyük oranda örtüşme vardır. Tutarlı bir şekilde gözlenen DDA’lar şunlardır: 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 ağ (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) (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: Literatürde tutarlı bir şekilde tanımlanmış DDA'lar.

En üst soldan başlayarak saat yönünde sırasıyla: DMN: olağan durum ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, SN: dikkat çekereklik ağı, DAN: dorsal dikkat ağı, AN: işitsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, VN: görsel ağ (Raichle 2011'den alınmıştır).

Paralel çalışan bu DDA'ları birbirinden ayıran temel özellik, hemodinamik sinyallerinin çok düşük frekans bandında (ultra-low frequency range, $\sim 0,01 - 0,1$ Hz) farklı frekanslarda salınımlarıdır. DDA'ların anatomik karakterizasyonunda, çok düşük frekanslardaki bu hemodinamik salınımlar esas alınır. Bu ağların varlığı, benzer fonksiyonelliğe sahip, yani çeşitli görev koşullarında benzer şekilde modüle olan bölgelerin, dinlenim durumunda da korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. DDA'lar, insanda anestezi altında (Greicius ve ark. 2008), uykunun erken evrelerinde (Larson-Prior ve ark. 2009) ve çeşitli kognitif görevler sırasında da gösterilmiştir. Bu gözlemler, süregiden aktivite örüntülerinin çoğu kez ileri sürüldüğü gibi sadece hayal kurma gibi serbest bırakılmış bilinçli ve kendilikle ilgili düşünceler ile ilişkili olmadığını, daha karmaşık işlevleri olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, fMRG gibi ileri nörogörüntüleme yöntemleri sayesinde dinlenim durumunda da varlığını sürdüren büyük ölçekli nöral ağlar yüksek bir mekansal çözünürlükle, yinelenebilir ve güçlü fenomenler olarak ortaya koyulmuştur. Bu bağlamda, EEG gibi mekansal yerleştirme kabiliyeti daha düşük invazif olmayan ölçümlerde de saptanan ve uzun yıllar boyunca gürültü olarak değerlendirilmesine karşın son yıllarda önemi gittikçe belirginleşen süregiden beyin sinyallerinin fMRG'de de bir karşılığı olduğu ortaya koyulmuştur.

2.2. Dinlenme Durumu Ağlarının Organizasyonu

FMRG çalışmalarında sıklıkla gözlemlenen DDA'lar farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Öncelikle görev sırasında aktivitesi ve/veya bağlantısalılığı artan veya azalan ağlar, görev-negatif ve görev-pozitif ağlar olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, kapsadıkları kortikal alanların bilinen işlevlerine bağlı olarak DDA'lar duysal ve motor ağlar ve kognitif ağlar olarak da sınıflandırılmaktadır.

2.2.1. Görev-negatif ve Görev-pozitif Ağlar

Beynin süregiden aktivitesi, dış kaynaklı uyarım ve görev sırasında da varlığını sürdürmekte ve böylelikle dinlenme sırasındakine benzer fonksiyonel bağlantısalılık ağları gözlenebilmektedir (Arfanakis ve ark. 2000; Greicius ve Menon 2004; Fox ve ark. 2006; Fransson 2006). Ancak, temel korelasyon aktivitesi varlığını sürdürse de ağlar görev sırasında modüle olmakta ve farklı görev koşullarının bağlamına göre yeniden organize olmaktadır (Marder ve Weimann 1991). Çeşitli çalışmalar, dinlenme durumundaki aktivitelerle görev performansı arasındaki örüntüleri karşılaştırmıştır (Arfanakis ve ark. 2000; Hampson ve ark. 2002; Fransson 2006; Nir ve ark. 2006). Çalışmaların temel bulgularına göre, görev veya uyarım sırasında benzer şekilde bir aktivasyon gösteren yapılar arasındaki korelasyon, görev koşulu sırasında artış göstermekte, diğer yapılar arasındaki korelasyon ise azalmaktadır. Ancak süregiden aktivitenin korelasyon yapısının görev durumlarında gösterdiği değişimlerin ne seviyede olduğu ve bu değişimin tam olarak ne ifade ettiği henüz bilinmemektedir.

Dinlenme ve görev koşulları karşılaştırıldığında gözlenen en önemli değişimlerden biri, posteriyor singulat korteks, prekuneus, medyal frontal ve inferiyor pariyetal alanların fonksiyonel bağlantısallığını temsil eden DMN'nin görev sırasında aktivitesini azaltması olmuştur (Shulman ve ark. 1997; Raichle ve ark. 2001; Raichle ve Snyder 2007). Bu yapıların bu davranışı, DMN'nin dinlenme durumu için önemli olabilecek süreçleri yönetiyor olabileceğini düşündürmüştür (Raichle ve ark. 2001). Öte yandan, diğer ağlar da dinlenme durumunda süregiden aktivite göstermektedir ve bu anlamda DMN bu ağlardan farklı değildir, ancak DMN'nin diğer ağlardan ayrıldığı temel nokta, kognitif görevlere karşı gösterdiği kendine özgü modülasyonu olmuştur (Fox ve Raichle 2007).

Kısacası DDA'lar, görev sırasında aktivitesini arttıran “görev-pozitif ağlar” ve görev sırasında aktivitesini azaltan “görev-negatif ağ”, yani DMN şeklinde birbiriyle

karşıt çalışan iki sistem olarak karakterize edilmiştir (Lee ve ark. 2013). Ancak, bu ayrımın yeterliliği tartışmalıdır ve DDA'ların görev karşısında gösterdikleri aktivite artışı veya azalışının seviyesinin neye göre şekillendiği henüz bilinmemektedir.

2.2.2. Duysal ve Motor Ağlar

Görsel Ağ: Görsel ağ, medyal görsel korteks alanları ve lateral görsel korteks alanları olmak üzere kendi içerisinde ayrı ağ yapılarına ayrılmaktadır. Medyal görsel korteks alanları, yani primer görsel ağ, bilateral kalkarin sulkusta yer alan primer görsel alanları, lingual girus gibi medyal ekstrasatriat bölgeleri ve talamusun lateral genikulat çekirdeğini kapsar. Sekonder görsel ağ olarak tanımlanan lateral görsel korteks alanları, oksipitotemporal bağlantı noktasına doğru lateral olarak yayılan oksipital kutbu, yani görsel korteksin primer olmayan bölgelerini kapsar. Bu yapıların, görsel dikkat veya görsel-mekansal dikkat görevlerinde aktivasyon gösterdikleri bilinmektedir (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, pre- ve post-santral 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 farklı patolojik koşullardaki değişimleri bazı çalışmalarda araştırılmış olmakla birlikte (Sheline ve Raichle 2013) işlevsel anlamlarına ilişkin görüşler çoğunlukla dolaylı bilgilere dayanmaktadır. Görsel, işitsel veya motor bir görev olmaksızın da bağlantısallıklarını sürdüren bu ağların işlevlerini anlamaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.2.3. Kognitif Ağlar

Kognitif ağlar genel olarak; olağan durum ağı (DMN), dikkat çekicilik ağı (SN), dorsal dikkat ağı (DAN) ve yürütücü kontrol ağı (ECN) olmak üzere dört temel başlık altında incelenmektedir.

Olağan Durum Ağı: DMN, medyal prefrontal korteks, posteriyor singulat korteks, angular girus, anterior temporal korteks ve hipokampus yapılarını kapsar. DMN yapılarının, dikkat gerektiren görevlerde aktivitesini azaltırken, episodik bellek

gibi kişisel anıları hatırlamaya yönelik içsel süreçlere ilişkin ödevlerde aktivitesini yükselttiği bildirilmiştir (Raichle 2015). DMN'nin, görevin uygun şekilde yerine getirilebilmesi amacıyla, kognitif kaynakların yeniden yönlendirilmesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Sambataro ve ark. 2010). Ancak, bu ağın aktivitesinin farklı görev koşullarında tam olarak nasıl düzenlendiğine ilişkin net bulgular yoktur. DMN'nin, kişinin öz-referanslı (self-referential) düşünme sürecini yansıttığını bildiren çalışmaların yanı sıra dış dünyadan gelecek uyaranlara karşı optimal bir hazırlık durumunu yansıttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır, ancak işlevi açısından bir netlik yoktur ve bu konuda tartışmalar sürmektedir (Northoff ve ark. 2010; Qin ve Northoff 2011).

Dikkat Çekerlik Ağı: SN, başlıca orbitofrontal korteks (OFC), anterior insular korteksten (aIC) ve dorsal anterior singulat korteksten (dACC) oluşan bir ağıdır ve paralimbik yapılarla da ilişkisi vardır. OFC, aIC ve dACC kognitif işlevler sırasında aktive olmalarının yanı sıra ağrı, belirsizlik ve homeostazla ilişkili tehdit durumlarında da aktivasyon gösterirler (Peyron ve ark. 2000; Grinband ve ark. 2006). Davranışların düzenlenebilmesi için beynin, çok miktardaki dışsal uyaran ile içsel otonomik süreçleri entegre etmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, bu yapıların kognitif, homeostatik veya emosyonel bağlam içerisindeki kişisel durumlara odaklandığı ve görevin kendisinden ziyade sempatik aktiviteyi düzenlemeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Critchley ve ark. 2004).

Dorsal Dikkat Ağı: DAN, intrapariyetal sulkus ve frontal göz alanını kapsar. Dikkatin belirli bir olaya odaklanması sırasında gerekli olan yukarıdan aşağı dikkat süreçleri ile ilişkilidir (Corbetta ve Shulman 2002; Corbetta ve ark. 2008).

Yürütücü Kontrol Ağı: ECN, lateral prefrontal korteks (LPFC) ve posterior pariyetal korteksten (PPC) oluşan bir ağıdır. Bu alanlar, OFC, aIC ve dACC ile birlikte dikkat, çalışma belleği (working memory) ve karar verme gibi kognitif görevler sırasında aktivasyon gösterirler (Menon ve ark. 2001; Kerns ve ark. 2004). Değişen koşulları ve bağlamı değerlendirerek dikkati ilgili uyarana yönlendirmek ve posterior duysal/motor temsilleri kontrol ederek gerekli yanıt verilene kadar bilgiyi tutmak ECN'nin işlevi olarak düşünülmektedir.

2.2.4. Ağlar arası etkileşimler

Dinlenme durumunda beyin bölgeleri arasında gözlenen etkileşim sadece ağları oluşturan yapıların kendi arasında değil, ağlar arasında da gerçekleşmektedir. Ağlar arasındaki bu etkileşimlerin bazıları pozitif diğerleri negatif yönde olabilmektedir (Fox ve ark. 2005; 2009). Ayrıca, ağlar arasında etkileşimin hiyerarşik olduğu da düşünülmekte ve bu hiyerarşik yapının tepesinde ise DMN'nin olduğu ileri sürülmektedir (Raichle 2010). Zıt fonksiyonel işlevlere sahip beyin bölgelerinin oluşturduğu ağların dinlenme durumundaki süregiden aktivitelerinin de negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Greicius ve ark. 2003; Fox ve ark. 2005; Fransson 2005). Dikkat gerektiren kognitif görevler sırasında ise, aktivite artışı gösteren DAN (Deco ve Corbetta 2011), SN ve ECN'nin (Corbetta ve Shulman 2002), görev sırasında aktivite düşüşü gösteren DMN bölgeleriyle negatif korelasyon gösterdiği genel bir bulgu olarak ortaya koyulmuştur (Shulman ve ark. 1997; Seeley ve ark. 2007). Ancak, ağlar arasındaki etkileşimleri kapsamlı bir şekilde araştıran ve duysal, motor ve kognitif ağların tümünü bir arada değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

2.3. Dinlenme Durumu Ağlarının Bilinen Fonksiyonel Görevleri

DDA'ların uyku, anestezi gibi değişik bilinç koşulları ile farklı görev koşullarında da varlığını sürdürdüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Stevens ve ark. 2010). Ayrıca, başta DMN olmak üzere, özellikle kognisyonla ilişkili görülen DDA'ların kişilerin kognitif test performansları, yaşları, deneyimleri ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkileri birçok çalışmada incelenmiştir (Fair ve ark. 2007; Lewis ve ark. 2009; Seeley ve ark. 2009; Zhang ve Raichle 2010; Laird ve ark. 2011; Alavash ve ark. 2015). Ancak, DDA'ların yani süregiden dalgalanma ve korelasyonların nöral temelleri ve fonksiyonları henüz çözülememiştir. Erken duysal ve motor ağların işlevlerine ilişkin ise çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

2.3.1. Bireysel Kognitif ve Afektif Özellikler ile DDA'lar Arasındaki İlinti

Çalışmalar, DDA'lar ile kognisyon arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu belirtmektedir (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010; Bressler ve Menon 2010). Bu çalışmalarda, daha çok kognitif ağlar özellikle de DMN üzerinde durulmuş, duysal ve motor ağlar ise çok fazla incelenmemiştir.

Bazı çalışmalarda, DMN bağlantısallığının kognitif ve emosyonel süreçlerin entegrasyonu (Greicius ve ark. 2003) ve çevreyi gözlemleme (Gusnard ve Raichle

2001) gibi süreçlerle ilgili olduğu öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada, yüksek seviye DMN aktivitesinin, uyarandan bağımsız düşüncelerin daha çok ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Mason ve ark. 2007). DMN, birçok yüksek seviye kognitif işlevle de ilişkili bulunmuştur: Dış dünyadan kopuk içsel zihinsel süreçler, gelecek hakkında düşünürken geçmiş kişisel deneyimlerle bağlantı kurma, mevcut farklı alternatifleri değerlendirme, dış dünyayı gözlemleme, DMN için önerilen çeşitli işlevlerdendir (Gusnard ve Raichle 2001; Buckner ve Vincent 2007; Buckner ve ark. 2008). Tüm bu çalışmalar, DMN'ye çeşitli işlevler atfetmiş olsa da literatürde henüz üzerinde uzlaşılmış bir işlev yer almamaktadır.

SN'nin işlevleri ile ilgili de çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. SN'de gözlenen artmış bağlantısallık, stresle ilişkili beklenti anksiyetesi ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur (Seeley ve ark. 2007). SN yapıları ayrıca, ağrının emosyonel boyutu (Peyron ve ark. 2000), ağrıyla ilişkili empati (Singer ve ark. 2004), metabolik stres ve açlık (Craig 2002) gibi çok çeşitli koşullarda aktivasyon göstermiştir.

DDA'ların aktivite örüntülerinden beynin görevle ilişkili yanıtlarını öngörmek için yararlanılabileceğini öne süren çalışmalar vardır. Süregiden aktivite örüntüsünün, bir kişinin görev performansını veya davranışını öngörmeye yarayabileceği düşünülmektedir. Örneğin, süregiden aktivitenin mekânsal topografisi ile MR çekimi öncesindeki anksiyete durumu ve çalışma belleği görevi performansındaki bireysel farklılıklar arasında uyuma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. ECN'de gözlenen daha güçlü intraparietal sulkus bağlantısallığı daha başarılı görev performansı ile ilişkili bulunmuştur (Hampson ve ark. 2006; Seeley ve ark. 2007). Ancak, DDA'ların davranışla ilişkisini net ve kapsamlı olarak ortaya koyabilmek için, süregiden aktivitenin zaman içindeki dinamiğini göz önünde tutan çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.3.2. Nöropsikiyatrik Hastalıklar ve DDA'lar Arasındaki İliinti

Birçok çalışma, DDA'lar ile Alzheimer hastalığı (AH) (Greicius ve ark. 2004; Buckner ve ark. 2005), depresyon (Greicius ve ark. 2007) ve şizofreni (Whitfield-Gabrieli ve ark. 2009) gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmalarda, hastalıkların şiddeti ile dinlenme durumu aktivitesindeki bozulmalar arasında çeşitli korelasyonlar bulunmuştur (He ve ark. 2007; Greicius ve

ark. 2007; Bluhm ve ark. 2007) Bu çalışmalarda da daha çok kognitif ağlar üzerinde durulmuş, duysal ve motor ağlar çok fazla incelenmemiştir.

AH, çeşitli çalışmalarda azalmış DMN bağlantısalılığı ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada, posteriyor singulat korteks ve hipokampusta düşük dinlenme durumu aktivitesi görülmüş, bu yapıların DMN aktivitesine katılımının AH'de azaldığı bildirilmiştir (Greicius ve ark. 2004). Başka bir çalışmada, AH'de dikkat gerektiren bir görev sırasında DMN deaktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir ve sağlıklı kontrollere göre DMN adaptasyonunun azaldığı bildirilmiştir (Rombouts ve ark. 2005). Çeşitli çalışmalarda, DMN'nin şizofreni patofizyolojisinde de önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalığında da normal dışı DMN bağlantısalılığı bildirilmiş ve DMN'de hiperaktivite ve hiperkonnektivite olduğu gözlenmiştir (Whitfield-Gabrieli ve ark. 2009).

Gelişimsel değişimler ile DMN arasındaki bağlantılar da birtakım çalışmalarda incelenmiştir (Fair ve ark. 2008). Bir çalışmada, DMN aktivitesinin yaş ilerledikçe, kişi zihinsel olarak sağlıklı olmaya devam etse de azaldığı bildirilmiştir (Andrews-Hanna ve ark. 2007). Kognitif olarak sağlıklı yaşlı bireylerde gözlenen DMN bağlantısalılığındaki bozulma, bu kişilerde DMN yapılarında gizlenen amiloid plaklarla ilişkili bulunmuştur (Sperling ve ark. 2009; Sheline ve ark. 2009). Bu bağlamda DMN yapılarının AH'nin birincil hedefi olduğu düşünülmüş (Buckner ve ark. 2005) ve DMN'deki değişimlerin hastalığın erken bir biyo-işaretleyicisi (biomarker) olarak kullanılabileceği üzerinde durulmuştur (Zhang ve Raichle 2010).

Bu çalışmalar, nörodejeneratif hastalıkların tek tek beyin bölgeleri yerine büyük ölçekli beyin ağlarını hedef alan hastalıklar olarak değerlendirilmesinin önemli olduğunu göstermiştir. Diyagnostik ve prognostik bilgi açısından oldukça değerli olduğu gözükken DDA'ların hastalıklardaki rolünü tam olarak anlayabilmek için ise DDA'ların işlevsel korelatlarının belirlenmesinin önemli olduğu görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 10 kadın ve 10 erkek olmak üzere Tablo 3-1’de belirtilen araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve dışlanma kriterlerini taşımayan 20 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Katılımcılardan bir tanesi MRG verisindeki hareket artefaktı, bir tanesi davranışsal verisindeki tutarsızlık ve bir tanesi de MRG çekimini tamamlayamadığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Analizler, yaş ortalaması $27,18 \pm 4,48$ ve ortalama eğitim süresi $18,18 \pm 2,13$ olan 10’u kadın toplam 17 kişi ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3-1: Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	• 20-40 yaş aralığında olması, • En az lise mezunu olması, • El tercihinin sağ olması, • Normal veya düzeltilmiş görmeye sahip olması, • Çalışmaya katılmak için gönüllü olması ve gönüllü olur formunu imzalaması.
Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	• Duysal sistemlerinde düzeltilemeyen herhangi bir patolojisi bulunması, • Herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığının olması, • Nöropsikiyatrik bir ilaç kullanması, • Uzun süreli bilinç kaybının olduğu kafa travması geçirmiş olması, • Vücudunda MRG kaydı için risk teşkil edecek metal veya MRG cihazı ile uyumlu olmayan herhangi bir maddenin bulunması, • Kapalı alan korkusunun olması.

3.2. Veri Toplama

Bu çalışma, 2016/530 dosya numarası ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2016 tarih ve 08 sayılı toplantıda incelenmiş ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Tüm katılımcılar öncelikle, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarını bildirdikleri, çalışma hakkında gerekli bilgilerin yer aldığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalamışlardır.

Ardından katılımcılar, demografik bilgilerini sorgulayan katılımcı takip formunu ve MRG için uygun olup olmadıklarının detaylı bir şekilde incelendiği formu doldurmuşlardır.

Formların doldurulmasından sonra, aşağıda detayları açıklanan anatomik MRG ve fMRG kayıtları gerçekleştirilmiştir. Bir katılımcı için nörogörüntüleme süresi yaklaşık 1 saat sürmüştür. Araştırma hakkında bilgi aktarımı ve bilgilendirilmiş onamın sunulması, gönüllünün imzalı onamının alınması ve demografik bilgilerin toplanması için geçen süre ile birlikte veri toplama süreci toplamda yaklaşık 1,5 saat sürmüştür.

3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı

MRG verileri, İstanbul Üniversitesi 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 gerçekleştirilmiştir.

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 verisinin kaydı 428 sn sürmüş, kayıt sırasında katılımcılardan spesifik bir şey düşünmeden ekrandaki fiksasyon noktasına bakmaları istenmiştir. Dinlenme durumu fMRG kaydının ardından, dört ayrı görev sırasında fMRG verilerinin kaydı gerçekleştirilmiştir. Görevler, öncelik/sonralık etkisini önlemek amacıyla her bir katılımcıya sözde rastlantısal (pseudo random) sırayla sunulmuştur. Her bir kayıt arasında çekim pozisyonlarını değiştirmemek şartı ile gönüllülerin gözlerini dinlendirmelerine izin verilmiştir.

Anatomik MRG verisi kayıt parametreleri: Anatomik veri, 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, aksiyal kesit sayısı 180, yatırma açısı (flip angle) 8° ve toplam kayıt süresi 355 sn'dir.

fMRG verisi kayıt parametreleri: Fonksiyonel veri, 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 aksiyal 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. Dinlenim durumu kaydı için 214, pasif görsel ve basit motor görev için 140, basit reaksiyon zamanı ve bas/basma görevi için 287 ve N-geri bellek görevi için 428 dinamik çekim yapılmıştır.

3.2.2. Görev İlişkili Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı Sırasında Kullanılan Uyarın Sunum ve Yanıt Toplama Sistemi

Çalışmada kullanılan görevler E-Prime (Psychology Software Tools) yazılımı ile hazırlanmıştır. Görevlerin sunulduğu uyarın sunum bilgisayar, MR cihazının bulunduğu odadaki ekrana bağlanmıştır. Ekrana gelen görüntü kafa bobininin üzerine yerleştirilmiş bir ayna ile katılımcıya yansıtılmıştır. Fonksiyonel veri kaydı başlatıldıktan sonra MR cihazından alınan ilk volüm işaretinin uyarın sunum bilgisayarına iletilmesi ile görevler başlamıştır. Gönüllülerden görevler sırasında, ayna üzerindeki görüntüye odaklanmaları istenmiştir. Davranışsal yanıtların toplanması için, uyarın sunum bilgisayarına bağlanan Lumina (Cedrus Corporation) buton sistemi kullanılmış ve böylelikle E-Prime üzerinden yanıtların ve reaksiyon zamanlarının kaydı gerçekleştirilmiştir.

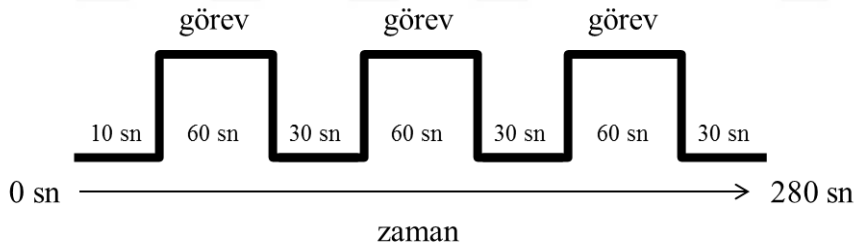
3.2.3. Görev İlişkili Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kaydı Sırasında Kullanılan Görevler

Görev ilişkili fonksiyonel verilerin kaydı dört ayrı oturumda gerçekleştirilmiştir. Görevlerin her biri blok tasarım şeklinde hazırlanmıştır. Görev blokları arasında katılımcıların ekrandaki fiksasyon noktasına bakmaya devam ettikleri fiksasyon blokları yerleştirilmiştir. Her bir görevde uyarınlar, gri zemin üzerine siyah punto ile yazılmış ve ekranın ortasında yer alacak şekilde sunulmuştur. Görevler MRG kaydı öncesinde katılımcılara detaylıca anlatılmış, ayrıca, N-geri bellek görevinin kısa versiyonu kayıt öncesinde katılımcılar tarafından denenmiştir. Aşağıda her bir görevin detayları anlatılmıştır.

Pasif Görsel Görev: Herhangi bir kognitif görev olmaksızın, sadece basit görsel uyarımın DDA'lar üzerinde oluşturduğu etkiyi ölçmek için tasarlanmış bu görevde, belirli aralıklarla harflerin ekrana geldiği görev blokları sunulmuştur. Katılımcılar harfleri pasif olarak izlemiş, butona basmak gibi herhangi bir davranışsal yanıt

vermemişlerdir. Görev bloklarında on beş farklı sessiz harf (B, C, D, F, G, H, K, L, M, N, P, R, S, T, V) karışık sırayla ekrana gelmiştir. Uyarın süresi 0,5 sn'dir. Uyarılar arası süre (interstimulus interval, ISI) ortalamada 1,5 sn olacak şekilde 1/1,5/2 sn arasında değişmiştir. Bir blokta toplam 40 uyarın vardır. Görev, 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamış, ardından, her 60 sn'lik görev bloğu sonrası 30 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. 3 görev bloğundan oluşan deney toplamda 280 sn sürmüştür (Şekil 3-1).

Basit Motor Görev: Herhangi bir kognitif görev olmaksızın, sadece basit motor davranışın DDA'lar üzerinde oluşturduğu etkiyi ölçmek için oluşturulmuş bu görevde, katılımcılar kendilerine gösterilen şekilde sağ işaret parmağını hareket ettirerek belirli bir hızda (sn'de 1 kez gibi) butona basmışlardır. Görev blokları sırasında ekranda "x" işareti yer almıştır ve katılımcılar kendilerine verilen yönerge doğrultusunda "x" işareti ekranda kaldığı süre boyunca parmak vurma eylemini gerçekleştirmişlerdir. Görev, 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamıştır. Ardından, her 60 sn'lik görev bloğu sonrası 30 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. 3 görev bloğundan oluşan deney toplamda 280 sn sürmüştür. (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: Pasif görsel görev ve basit motor görev için deney tasarımı.

Her iki görev de 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamıştır. Ardından, her 60 sn'lik görev bloğu sonrası 30 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. 3 görev bloğundan oluşan deneylerin her biri 280 sn sürmüştür.

Basit Reaksiyon Zamanı Görevi (Simple Reaction Time Task, SRTT) ve Bas/Basma (Go/No-go) Görevi: Bu deneyde, basit reaksiyon zamanı görevi ve Bas/Basma görevi blokları ardışık olarak sunulmuştur.

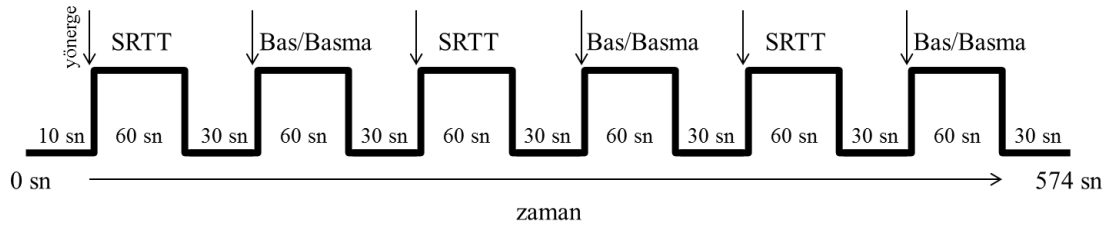
Basit reaksiyon zamanı görevi (SRTT), genel uyanıklık seviyesi ve motor hızı ölçen, uyarının farkına varma (basit dikkat) ve uyarana ilişkin eylemin hazırlanması ve başlatılması (yanıt verme) süreçlerinin değerlendirmesine olanak sağlayan bir vizyomotor entegrasyon görevidir (Stuss ve Alexander 2007). Bu görevde, katılımcılar

karışık sırayla ekrana gelen her bir harfi (on farklı sessiz harf [B, C, J, L, N, R, S, T, V, Y]) gördüklerinde sağ işaret parmağı ile butona basarak yanıt vermişlerdir. Ekrana gelen uyaranların %100'ü hedeftir.

Bas/Basma görevi, dikkatin sürdürülmesi ve uygun motor tepkinin gerçekleştirilmesi veya motor tepkinin bastırılması süreçlerini, yani karar verme, tepki seçimi ve yanıt inhibisyonu gibi karmaşık dikkat süreçlerini incelemeye olanak sağlayan bir görevdir (Criaud ve Boulinguez 2013). Bu görevde, katılımcılar ekranda %50 olasılıkla gelen “Z” harfini gördüklerinde herhangi bir butona basmamış (basma (no-go) koşulu), “Z” dışında gelen tüm diğer harflerde (on farklı sessiz harf [B, C, J, L, N, R, S, T, V, Y]) ise sağ işaret parmağı ile butona basarak (bas (go) koşulu) yanıt vermişlerdir.

Her iki görev koşulunda da uyaran süresi 0,5 sn'dir. SRTT koşulu için ISI ortalama 3 sn olacak şekilde 2/2,5/3/3,5/4 sn arasında değişmiştir. Bir blokta 20 uyaran gelecek şekilde üç SRTT bloğunda toplamda 60 uyaran sunulmuştur ve 60 uyarının tamamı hedeftir. Bas/Basma koşulu için ISI ortalama 1,5 sn olacak şekilde 1/1,5/2 sn arasında değişmiştir. Bir blokta 40 uyaran gelecek şekilde üç Bas/Basma bloğunda toplamda 120 uyaran gelmiştir ve bu 120 uyarının 60 tanesi hedeftir. Böylelikle SRTT ve Bas/Basma koşulları için toplam hedef sayısı ve dolayısıyla toplamda elde edilebilecek motor yanıt sayısı eşitlenmiştir.

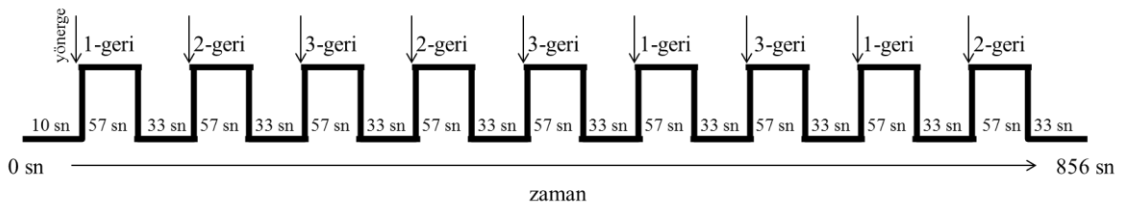
Deney, 10 sn süren fiksasyon bloğu ile başlamış ve ardından her 60 sn'lik görev bloğu sonrası 30 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. Her görev koşulu öncesinde 2 sn'lik bir yönerge ekranı gelmiş ve hangi koşulun (SRTT veya Bas/Basma) başlayacağı bilgisi verilmiştir. Her bir koşuldan 3 tane olmak üzere toplam 6 görev bloğu, SRTT ve Bas/Basma koşulları ardışık olacak şekilde sunulmuştur. Görev toplamda 574 saniye sürmüştür (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: Basit reaksiyon zamanı görevi (SRTT) ve Bas/Basma görevine ait deney tasarımı.

Deney 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamıştır. Ardından, SRTT ve Bas/Basma koşulları ardışık olacak şekilde her 60 sn'lik görev bloğu sonrası 30 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. Her görev bloğunun başında bir yönerge ekranı (şekilde ↓ ile gösterilmiştir) gelmiş ve hangi koşulun başlayacağı bilgisi verilmiştir. 6 görev bloğundan oluşan deney toplamda 574 sn sürmüştür.

N-Geri (N-Back) Bellek Görevi: Çalışma belleği süreçlerini ölçmeye yönelik olarak, hedefe yönelik bilginin hedefe ulaşana kadar bellekte tutulmasının gerekli olduğu N-geri bellek görevinin, “1-geri”, “2-geri” ve “3-geri” yük seviyeleri kullanılmıştır. Basitten zora doğru değişen farklı zorluk seviyelerindeki bloklardan oluşan bu görevde katılımcılara, karışık sırayla ekrana gelen dokuz farklı sessiz harf (B, C, D, F, G, H, K, M, P) sunulmuştur. Ekrana gelen harf, 1-geri koşulunda bir önceki, 2-geri koşulunda iki önceki ve 3-geri koşulunda üç önceki harfle aynı olduğunda katılımcılar sağ işaret parmağı ile butona basarak yanıt vermişlerdir. Uyarın süresi 0,5 sn, ISI 1,9 sn'dir. Bir blokta toplam 30 uyarın olmak üzere toplam 270 uyarın sunulmuştur, uyarınların 81 tanesi (%30) hedeftir ve her bir N-geri koşulu için bir blokta 9 olmak üzere toplam 27 hedef uyarın vardır. Görev, 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamış ve ardından her 57 sn'lik görev bloğu sonrası 33 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. Her görev koşulu öncesinde 2 sn'lik bir yönerge ekranı gelmiş ve hangi koşulun (1-geri, 2-geri veya 3-geri) başlayacağı bilgisi verilmiştir. Her bir N-geri koşulundan 3 tane olmak üzere toplam 9 görev bloğu sunulmuştur. Görev toplamda 856 sn sürmüştür (Şekil 3-3).



Şekil 3-3: N-geri bellek görevine ait deney tasarımı.

Deney 10 sn'lik fiksasyon bloğu ile başlamıştır. Ardından, her birinden üçer tane olmak üzere 1-geri, 2-geri ve 3-geri koşulları karışık sırada olacak şekilde, her 57 sn'lik görev bloğu sonrası 33 sn'lik fiksasyon bloğu gelmiştir. Her görev bloğunun başında bir yönerge ekranı (şekilde ↓ ile gösterilmiştir) gelmiş ve hangi koşulun başlayacağı bilgisi verilmiştir. 9 görev bloğundan oluşan deney toplamda 856 sn sürmüştür.

3.3. Veri Analizi

3.3.1. Davranışsal Verilerin Analizi

SRTT ile Bas/Basma görevi ve N-geri bellek görevine ait davranışsal verilere ilişkin istatistiksel analizler SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcı sayısı on yedi ile sınırlı olduğundan parametrik olmayan istatistiksel testler kullanılmıştır.

SRTT ve Bas/Basma görevinin analizinde, her bir katılımcının SRTT ve Bas/Basma koşullarına ait doğru yanıt miktarı, kaçırılan hedef miktarı ve yanlış alarm miktarının oransal değerleri ile doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanları Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon signed-rank test) ile karşılaştırılmıştır.

N-geri bellek görevinin 3 farklı koşulu olduğundan karşılaştırmalarda Friedman testi kullanılmış ve 1-geri, 2-geri ve 3-geri koşullarına ait doğru yanıt miktarı, kaçırılan hedef miktarı ve yanlış alarm miktarının oransal değerleri ile doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanları karşılaştırılmıştır. Ardından, Friedman testinde anlamlılık gösteren sonuçlar için post hoc analizler yapılmıştır. Koşullar arası ikili karşılaştırmalar (2-geri ile 1-geri, 3-geri ile 1-geri, 3-geri ile 2-geri) için Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltilmesi yapılmıştır ($p = 0,017 [0,05 / 3]$).

3.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

Analiz aşamasına geçilmeden önce “Dicom” formatında kaydedilmiş olan veriler, MRIconvert programı kullanılarak “NIfTI” formatına dönüştürülmüştür. Ardından ön işleme sonrası fonksiyonel aktivasyon ve bağlantısallık analizleri gerçekleştirilmiştir. Aşağıda, yapılan analizler detaylarıyla açıklanmıştır.

3.3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi

Veriyi analize hazırlamak, ilgilenilmeyen değişkenliği veriden uzaklaştırmak, katılımcılar arası standardizasyonu sağlamak ve sinyal/gürültü oranını arttırmak amacıyla birtakım ön işlem aşamalarına ihtiyaç vardır. Bu işlemler, her bir katılımcının her bir fonksiyonel verisine ayrı ayrı uygulanmıştır. Tüm ön işlemler, MATLAB (The MathWorks, ABD) ortamında çalışan SPM8 (istatistiksel parametrik haritalama, Statistical Parametric Mapping, 8. versiyon) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

(Friston ve ark. 2007). Bu işlemler kapsamında yeniden hizalama, bağdaştırma, segmentasyon, normalizasyon ve yumuşatma adımları gerçekleştirilmiştir.

a) Yeniden Hizalama (Realignment):

Fonksiyonel verideki en önemli artefakt kaynağı kafa hareketleridir. Fonksiyonel veri, oldukça uzun sayılabilecek bir zaman dilimi (5-15 dakika arası) boyunca beyin birden fazla görüntüsünün kaydedilmesiyle elde edilir. Böylelikle fonksiyonel sinyalin zaman içindeki değişimini izlemek mümkün olmaktadır. Buradaki temel varsayım, ardışık görüntülerdeki her bir vokselin aynı beyin bölgesine karşılık geldiğidir. Ancak, bir voksele karşılık gelen beyin bölgesi çekim süresince kafa hareketleri nedeniyle değişebilir. Kafa hareketlerini tamamen önlemek mümkün değildir, bu nedenle fonksiyonel veriye uygulanan ilk ön işlem basamağı yeniden hizalamadır. Bu işlemle, çekim boyunca elde edilmiş fonksiyonel imajlar tek bir referans imaja (ilk imaj) göre yeniden hizalanarak tekrar oluşturulur. Bu işlem sonrasında, çekim sırasında kafanın x, y, z eksenlerindeki doğrusal hareketini gösteren translasyon ve açısal hareketlerini gösteren rotasyon grafikleri elde edilir. Bu çalışma kapsamında, grafikler kontrol edilerek ± 3 mm'den fazla doğrusal ve $\pm 3^\circ$ 'den fazla açısal kafa hareketi olduğu gözlenen bir katılımcı daha sonraki analizlere dahil edilmemiştir.

b) Bağdaştırma (Coregistration):

Fonksiyonel imajlar düşük uzaysal çözünürlükte ve düşük anatomik kontrastlıdır. Anatomik imajda ise uzaysal çözünürlük yüksektir ve beyin dokuları arasındaki farklılaşma belirgindir. Fonksiyonel imajların standart uzaya taşınması aşamasında gerekli olan anatomik bilgi anatomik imajlardan elde edilir. Bu nedenle, anatomik-fonksiyonel bağdaştırma yöntemiyle anatomik görüntü, ortalama fonksiyonel imajla bağdaştırılır.

c) Segmentasyon (Segmentation):

Bu aşamada anatomik imaj, doku olasılık haritaları kullanılarak gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) olarak ayrıştırılır, böylece fonksiyonel ve anatomik imajların normalizasyonunda kullanılacak transformasyon matrisi elde edilir.

d) Normalizasyon (Normalisation):

Analizlerde, katılımcılar arası karşılaştırmalar ve farklı çalışmalarla karşılaştırmalar yapabilmek için kişiler arası beyin boyut ve şekil farklılıklarının

giderilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, uzaysal normalizasyon aşamasında her katılımcının beyni aynı boyut ve şekilde olacak şekilde birbirine benzetilir. Bu çalışmada toplanan veriler, SPM’de mevcut olan ve Montreal Nöroloji Enstitüsü’nün (Montreal Neurological Institute, MNI) 152 sağlıklı katılımcının anatomik MRG verilerinin ortalamasından ürettiği şablona göre vokselle boyutu 2 mm^3 olacak şekilde yeniden örneklenerek normalize edilmiştir. Standart MNI uzayına göre normalize etme işlemi hem fonksiyonel imajlara hem de anatomik imaja, gri madde, ak madde ve BOS imajlarına uygulanmıştır.

e) Yumuşatma (Smoothing):

Fonksiyonel imajlara uygulanan son ön işlem adımı yumuşatma aşamasıdır. Bu aşama, rezidüel farkların ve yeniden hizalama sonrasında oluşmuş muhtemel hataların ortadan kaldırılması ve istatistiksel analizlerin geçerliliğini arttırmak için uygulanır. Bu amaçla, her bir vokselin değeri, o voksele komşu voksellerin ağırlıklı ortalaması alınarak yeniden oluşturulur. Bu çalışmadaki yumuşatma işlemi için kullanılan ağırlıklandırma, yarı-doruk genişliği (Full Width at Half Maximum, FWHM) 8 mm olan izotropik Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirilmiştir.

3.3.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri

DDA’ların incelenmesine yönelik yapılan fonksiyonel bağlantısallık analizleri öncesinde, görev ile ilişkili aktivasyonların gösterilmesi amacıyla görev ilişkili fMRG verilerinde SPM8 yazılımı kullanılarak genel doğrusal model (General Linear Model, GLM) analizi yapılmıştır.

Öncelikle birinci seviye analizler, her bir katılımcının her bir göreve ilişkin fMRG verisi için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, ön işlemi tamamlanmış fMRG verileri kullanılmıştır. GLM’deki tasarım matrisi, deney tasarımı ve deneysel değişkenleri tanımlayarak BOLD sinyalinin nasıl bir değişim göstereceğinin tahmini için bir model oluşturulmasını sağlar. Bu doğrultuda tasarım matrisi içerisinde, her bir görevdeki farklı koşullara ait blokların başlangıç zamanları ve süreleri tanımlanmıştır. Ayrıca ön işlem adımlarından yeniden hizalama aşamasında elde edilmiş 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

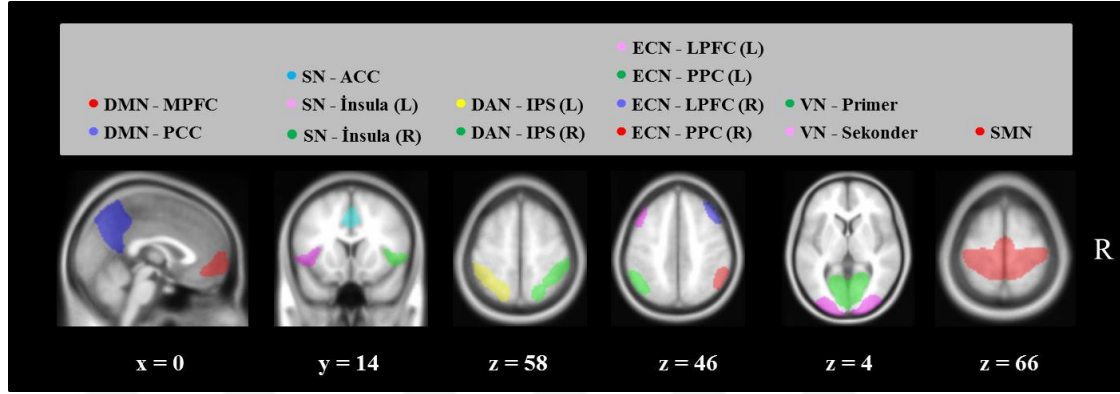
oluşturulacak modelin, hemodinamik tepkiyi daha iyi temsil etmesi sağlanmıştır. HRF, anlık uyarana karşı oluşan nöral aktivitenin BOLD sinyalindeki karşılığını gösteren modeldir. GLM analizi, tasarım matrisindeki farklı deneysel koşullara karşılık gelen beta katsayılarının kestirilmesinde kullanılır. Eğer belirli bir beyin bölgesindeki aktivite belirli bir deneysel koşul ile 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.

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. Pasif görsel görev ve basit motor görev tek bir görev koşulu içerdiği için her iki görevde de tek örneklem t -testi ile pasif görsel izleme koşuluna ve basit motor koşula ilişkin aktivasyonlar hesaplanmıştır. SRTT ve Bas/Basma görevi iki farklı görev koşulu içerdiğinden eşleştirilmiş örneklem t -testi ile koşullar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. N-geri bellek görevi ise üç farklı görev koşulu içerdiğinden, üç ayrı eşleştirilmiş örneklem t -testi ile ikili karşılaştırmalar (2-geri ile 1-geri, 3-geri ile 1-geri, 3-geri ile 2-geri) yapılmıştır. Küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE (family-wise error) düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bölgeleri rapor edilmiştir.

3.3.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenme Durumu Ağlarının İlgi Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi

DDA'ların ilgi bölgesi (region of interest, ROI) temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle analizi, MATLAB ortamında çalışan CONN (functional connectivity toolbox v17) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Whitfield-Gabrieli ve Nieto-Castanon 2012). Analizde, insan konnektom projesi (human connectome project, HCP) verileri ($N=497$) kullanılarak bağımsız bileşen analizi ile elde edilmiş ve CONN yazılımında mevcut toplam 14 adet ROI kullanılmıştır. Olağan durum ağı (DMN) için medyal prefrontal korteks (MPFC) ve posteriyor singulat korteks (PCC), dikkat çekerlik ağı (SN) için anterior singulat korteks (ACC), sağ ve sol anterior insula, dorsal dikkat ağı (DAN) için sağ ve sol intraparietal sulkus (IPS), yürütücü kontrol ağı (ECN) için sağ ve sol lateral prefrontal korteks (LPFC), sağ ve sol posteriyor

pariyetal korteks (PPC), görsel ağ (VN) için primer ve sekonder VN ve duysal-motor ağ (SMN) için superiyor SMN ROI'leri seçilmiştir. Tüm ROI'ler Şekil 3-4'te gösterilmiştir.



Şekil 3-4: İlgili bölge temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılan ROI'ler

ROI'ler, MNI-152 T1 şablonu üzerinde gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posterior singulat korteks, SN: dikkat çekerlik ağı, ACC: anterior singulat korteks, DAN: dorsal dikkat ağı, IPS: intraparietal sulkus, ECN: yürütücü kontrol ağı, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posterior pariyetal korteks, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Analizin ilk aşamasında, fonksiyonel verideki istenmeyen gürültüyü gidermek amacıyla 0,01-0,1 Hz aralığında bant geçiren filtre uygulanmış, ayrıca ak madde, BOS, hareket parametreleri ve görev koşullarının ana etkisinden kaynaklı karıştırıcı değişkenlerin etkisi veriden çıkartılmıştır. 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 (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 (DMN için iki, SN için üç, DAN için iki, ECN için dört, VN için iki ve SMN

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

3.3.2.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenim Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Yöntemiyle İncelenmesi

DDA'ların bağımsız bileşen analizi (independent component analysis, ICA) yöntemiyle incelenmesi, MATLAB ortamında çalışan GIFT (Group ICA Of fMRI Toolbox v4.0a) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Calhoun 2001; Calhoun ve ark. 2008). ICA tamamen veri güdümlü bir analiz yaklaşımıdır. 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, 4 ayrı görev ilişkili veriye ayrı ayrı ICA uygulanmıştır. Pasif görsel görev, basit motor görev ve SRTT ile Bas/Basma görevine ait fonksiyonel veriler otuzar bağımsız bileşene, N-geri bellek görevine ait fonksiyonel veri ise kırk 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 hesaplama dahil edilmemiştir. Ortalama değerler arasındaki

istatistiksel karşılaştırmalar SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Pasif görsel görev ve basit motor görevdeki görev koşulu ve fiksasyon koşulu arasındaki karşılaştırmalar, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılmıştır. Birden fazla görev koşulunun olduğu SRTT ile Bas/Basma görevi ve N-geri bellek görevinde bloklar arası yapılan karşılaştırmalarda ise Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri, karşılaştırma yapılan DDA sayısına göre çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, “ $p = 0,05 / \text{DDA sayısı}$ ” olarak belirlenmiştir. Ayrıca, Friedman testinde anlamlı fark gösteren DDA’lar için, post hoc analizde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile koşullar arası ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, “ $p = 0,05 / \text{ikili karşılaştırma sayısı}$ ” olarak belirlenmiştir.

Davranışsal yanıtların toplandığı SRTT ile Bas/Basma görevi ve N-geri bellek görevinde, reaksiyon zamanı ile bağımsız bileşenlere ait zaman serileri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Bu amaçla, hedef anı öncesindeki sinyal değişiminin, hızlı ve yavaş yanıtlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Her görev koşulunda hedefin geldiği an ve öncesindeki 5 zaman noktasına (TR’a) karşılık gelen zaman penceresi her bir katılımcı için oluşturulmuştur. Görev bloklarının başındaki 5 TR, sonundaki 1 TR’lık kısım ile çakışan zaman pencereleri analizlere dahil edilmemiştir. Hedefin geldiği andaki değer, öncesindeki 5 değer her birinden çıkarılarak değerler, hedef anındaki değere göre normalize edilmiştir. Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanları hızlıdan yavaş doğru sıralanmış ve baştaki %25’lik kısımda yer alan yanıtlar hızlı, sondaki %25’lik kısımda yer alan yanıtlar yavaş olarak ayrılmıştır. Her katılımcının her görev koşulu için, hedef uyarılara ilişkin hesaplanmış 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 iki alt zaman penceresine ayrılmıştır. Bunun için, uyarının geldiği an 0 noktası kabul edilerek -1, -2 ve -3 anlarına karşılık gelen değerler için yakın, -3, -4 ve -5 anlarına karşılık gelen değerler için ise uzak zaman penceresi tanımlaması yapılarak kendi içlerinde ortalamaları alınmıştır. Ardından, her bir DDA için görev koşullarındaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin yakın ve uzak zaman pencerelerinin ortalama değerleri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,025 [0,05 / 2 (\text{yakın ve uzak})]$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Davranışsal Bulgular

4.1.1. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Davranışsal Bulgular

SRTT ve Bas/Basma görevinde, katılımcıların her bir koşuldaki hedef uyarılara verdikleri davranışsal yanıtlar Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. Doğru yanıt miktarı ve kaçırılan hedef miktarına ilişkin oransal değerler iki koşul arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p = 0,791$). Doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanları karşılaştırıldığında ise Bas/Basma koşulundaki ortalama reaksiyon zamanının SRTT'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p < 0,001$). SRTT koşulundaki 60 uyarının tamamı hedef olduğundan bu koşulda yanlış alarm gözlenmesi mümkün değildir. Buna karşın, Bas/Basma koşulundaki toplam 120 uyarıdan 60 tanesi hedef, 60 tanesi ise yanıt verilmemesi gereken uyarılardır. Bu doğrultuda, Bas/Basma koşulundaki hedef olmayan uyarılara ilişkin yanlış alarm miktarının oransal değerleri tek örneklem Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirilmiş ve bu koşulda anlamlı oranda (0'a kıyasla) yanlış alarm olduğu görülmüştür ($p = 0,001$) (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: SRTT ve Bas/Basma görevindeki davranışsal yanıtlara ilişkin bulgular

Ölçüm	Bas/Basma koşulu (N=17)		SRTT koşulu (N=17)		Z	p
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
Doğru yanıt (yüzde)	100	95/100	100	93,333/100	-0,265	0,791*
Kaçırılan hedef (yüzde)	0	0/5	0	0/6,667	-0,265	0,791*
Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanı	461,339	370,833/677,583	382,033	288,183/546,357	-3,621	<0,001*
Yanlış alarm (yüzde)	6,667	0/11,667	-	-	-	0,001**

SRTT ve Bas/Basma koşulu arasında, doğru yanıt ve kaçırılan hedef oranları ile ortalama reaksiyon zamanları karşılaştırılmıştır. Yanlış alarm oranları ise sadece Bas/Basma koşulu için değerlendirilmiştir. 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.

** : Tek örneklem Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değeri.

4.1.2. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Davranışsal Bulgular

N-geri bellek görevinde, katılımcıların 1-geri, 2-geri ve 3-geri koşulundaki uyarılara verdikleri davranışsal yanıtlar Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Doğru yanıt, kaçırılan hedef ve yanlış alarm miktarına ilişkin oransal değerler ve doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanları karşılaştırıldığında bellek yükü değişimine göre istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Ardından, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizlerde koşullar arası ikili karşılaştırmalar (2-geri ile 1-geri, 3-geri ile 1-geri ve 3-geri ile 2-geri) yapılmıştır. 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla, 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla ve 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla doğru yanıt oranı anlamlı olarak azalmış, kaçırılan hedef oranı ve doğru yanıtlara ait ortalama reaksiyon zamanı anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,017$). Yanlış alarm oranı ise, 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna ve 2-geri koşuluna kıyasla anlamlı olarak artmış ($p < 0,017$), 2-geri koşulu ve 1-geri koşulu arasında ise yanlış alarm oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,165$) (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşullarındaki davranışsal yanıtlara ilişkin bulgular

Ölçüm	3-geri koşulu (N=17)		2-geri koşulu (N=17)		1-geri koşulu (N=17)		$\chi^2(2)$	p^*	Post hoc analizler ($p < 0,017^{**}$)
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık			
Doğru yanıt (yüzde)	62,963	44,444/85,185	92,593	70,37-100	100	85,185/100	31,108	<0,001	2-geri<1-geri 3-geri<1-geri 3-geri<2-geri
Kaçırılan hedef (yüzde)	37,037	14,815/55,556	7,407	0/29,63	0	0/14,815	31,108	<0,001	2-geri>1-geri 3-geri>1-geri 3-geri>2-geri
Doğru yanıtlara ait reaksiyon zamanı	691,667	475,214/995,733	613	371,32/828,263	514,269	317,115/807,185	24,471	<0,001	2-geri>1-geri 3-geri>1-geri 3-geri>2-geri
Yanlış alarm (yüzde)	4,761	0/15,873	0	0/4,762	0	0/3,175	27,815	<0,001	3-geri>1-geri 3-geri>2-geri

3-geri, 2-geri, 1-geri koşulları arasında, doğru yanıt, kaçırılan hedef ve yanlış alarm oranları ile ortalama reaksiyon zamanları karşılaştırılmıştır. Ardından koşullar arası ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Medyan, aralık, χ^2 ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. χ^2 : ki-kare (Chi-square) değeri.

*: Friedman testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

**: Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizler yapılmıştır. Koşullar arası ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık değeri $p < 0,017$ dir.

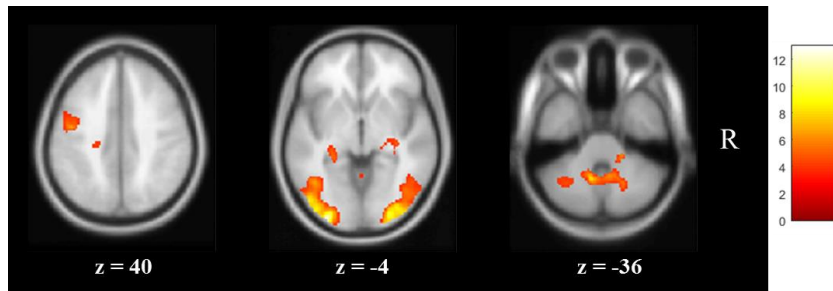
4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerine İlişkin Bulgular

4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizi Bulguları

DDA'ların incelenmesine yönelik yapılan fonksiyonel bağlantısallık analizleri öncesinde, görevler ile ilişkili aktivasyonlar incelenmiştir. Pasif görsel görev ve basit motor görevde, görev koşulları tek örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. SRTT ile Bas/Basma görevi ve N-geri bellek görevlerinde ise farklı görev koşulları birbiri ile eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Her bir göreve ilişkin, küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bulgularının detayları aşağıdaki bölümlerde sunulmuştur.

4.2.1.1. Pasif Görsel Göreve İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

Ekrandaki harflerin pasif olarak izlendiği bloklardan ve fiksasyon bloklarından oluşan bu görevde, pasif görsel izleme koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla sol ve sağ orta ve inferiyor oksipital girus, bilateral serebellum yapıları ve sol presantral girusu içeren dört ayrı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$) aktivasyon artışı gözlenmiştir (küme voksel sayısı sırasıyla: 1880, 1162, 2111 ve 492 voksel) (Şekil 4-1). Aktivasyon artışı gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-3'te verilmiştir.



Şekil 4-1: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon artışının gözlemlendiği bölgeler: Sol presantral girus; bilateral orta ve inferiyor oksipital girus; bilateral serebellum yapıları. Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 12,97'dir. R: sağ, z: aksiyal kesit koordinatı.

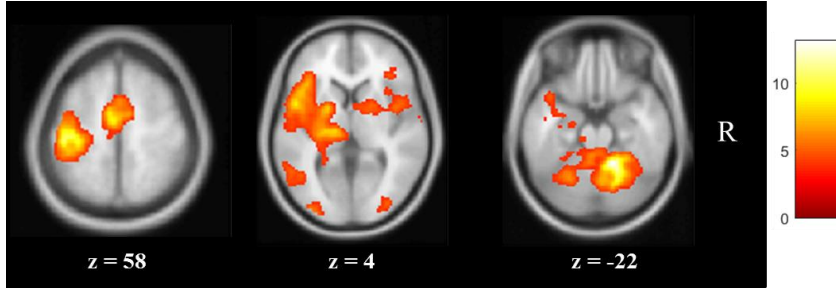
Tablo 4-3: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelere ilişkin sonuçlar

Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
L orta ve inferior oksipital girus	1880	-32 -94 -4	12,97	<0,001
R orta ve inferior oksipital girus	1162	34 -84 -6	10,84	<0,001
Bilateral serebellum yapıları	2111	-8 -58 -36	7,99	<0,001
L presantral girus	492	-44 -8 40	6,41	0,002

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

4.2.1.2. Basit Motor Göreve İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

Ekranada “x” işareti kaldığı süre boyunca basit parmak vurma eyleminin gerçekleştirildiği motor görev bloklarından ve fiksasyon bloklarından oluşan bu görevde, basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla toplam dört ayrı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) aktivasyon artışı gözlenmiştir (Şekil 4-2). Kümelerden bir tanesi 27246 vokselde oluşan ve başlıca sol pre- ve postsantral girus, bilateral suplementer motor alan, sol baskın bilateral insula, sol supramarjinal girus, sol baskın bilateral bazal ganglion yapıları, sol talamus, sağ orta ve inferior oksipital girus ve sağ baskın bilateral serebellum yapılarını kapsayan geniş bir kümedir. Bunun dışında, sol orta ve inferior oksipital girus, sağ supramarjinal girus ve sol orta temporal girusu içeren ve görece daha az sayıda vokselde oluşan üç ayrı kümede de aktivasyon artışı gözlenmiştir (küme voksel sayısı sırasıyla: 847, 623 ve 335 voksel). Aktivasyon artışı gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-4’te verilmiştir.



Şekil 4-2: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon artışının gözlemlendiği bölgeler: Sol pre- ve postsantral girus, bilateral suplemer motor alan, sol baskın bilateral insula, sol supramarjinal girus, sol baskın bilateral bazal ganglion yapıları, sol talamus, sağ orta ve inferior oksipital girus ve sağ baskın bilateral serebellum yapıları; sol orta ve inferior oksipital girus; sağ supramarjinal girus; sol orta temporal girus. Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 13,10'dur. R: sağ, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-4: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar

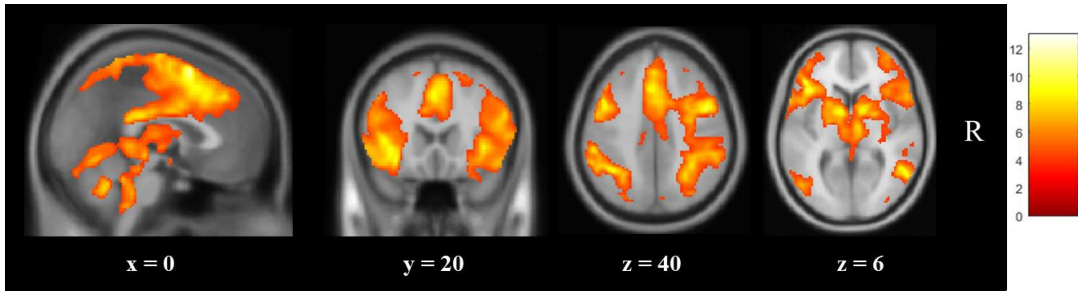
Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
L pre- ve postsantral girus, bilateral suplemer motor alan, sol baskın bilateral insula, L supramarjinal girus, sol baskın bilateral bazal ganglion yapıları, L talamus, R orta ve inferior oksipital girus ve sağ baskın bilateral serebellum yapıları	27246	14 -48 -22	13,10	<0,001
L orta ve inferior oksipital girus	847	-28 -90 -8	7,91	<0,001
R supramarjinal girus	623	62 -28 16	5,29	0,002
L orta temporal girus	335	-54 -58 4	5,02	0,034

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

4.2.1.3. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

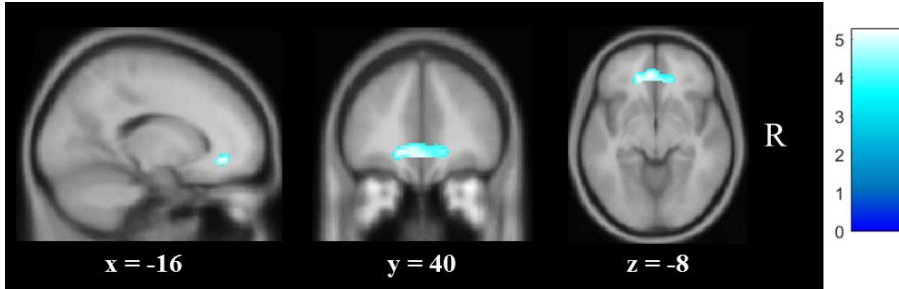
Ekrana gelen her harfe yanıt verilen SRTT blokları ve “Z” harfi dışındaki tüm harflere yanıt verilen Bas/Basma blokları arasında fiksasyon bloklarının bulunduğu bu görevde, Bas/Basma koşulu ile SRTT koşulu birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla bir kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) aktivasyon artışı ve bir kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$) aktivasyon azalması gözlenmiştir (sırasıyla Şekil 4-3 ve Şekil 4-4). Aktivasyon artışının gözlemlendiği küme, 58651 vokselde oluşan ve başlıca bilateral orta ve inferior frontal girus,

bilateral inferior pariyetal lob, bilateral suplemer motor alan, bilateral prekuneus, bilateral supramarjinal girus, bilateral insula, bilateral bazal ganglion yapıları, bilateral talamus ve bilateral serebellum yapılarını kapsayan geniş bir kümedir. Aktivasyon azalmasının gözleendiği küme ise, 463 vokselde oluşmakta ve medyal frontal girusu kapsamaktadır. Aktivasyon artışı ve azalması gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-5'te verilmiştir.



Şekil 4-3: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon artışının gözleendiği bölgeler: Bilateral orta ve inferior frontal girus, inferior pariyetal lob, suplemer motor alan, prekuneus, supramarjinal girus, insula, bazal ganglion yapıları, talamus ve serebellum yapıları. Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 12,04'dur. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.



Şekil 4-4: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon azalmasının gözleendiği bölge: Medyal frontal girus. Deaktivasyon bölgesi, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Mavi renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 5,25'tir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-5: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelere ilişkin sonuçlar

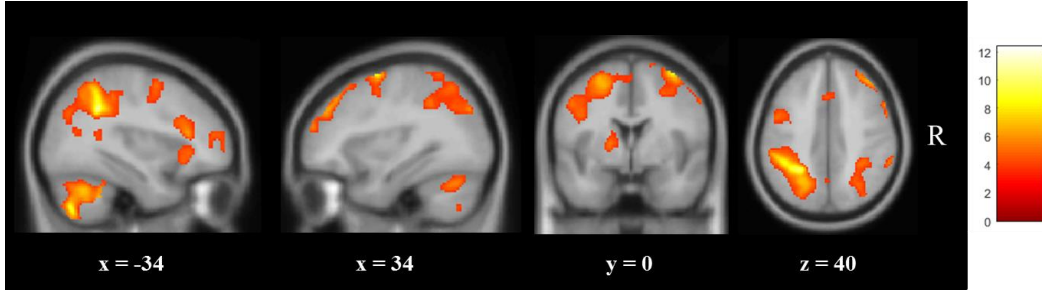
Kontrast	Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
Bas/Basma > SRTT	Bilateral orta ve inferior frontal girus, inferior pariyetal lob, suplementer motor alan, prekuneus, supramarjinal girus, insula, bazal ganglion yapıları, talamus ve serebellum yapıları	58651	-34 -60 52	12,04	<0,001
Bas/Basma < SRTT	Medyal frontal girus	463	-16 40 -8	5,25	0,004

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

4.2.1.4. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Fonksiyonel Aktivasyon Bulguları

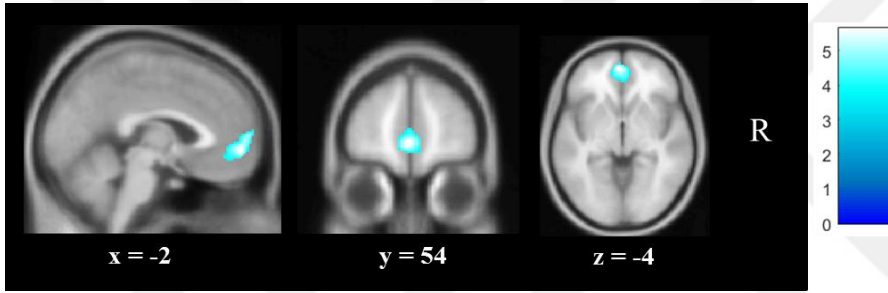
N-geri bellek görevinin, üç farklı yük seviyesinin kullanıldığı bu görevde, ekrana gelen harf, “1-geri” koşulunda bir önceki, “2-geri” koşulunda iki önceki ve “3-geri” koşulunda üç önceki harfle aynı olduğunda katılımcılardan yanıt vermeleri istenmiştir. 1-geri, 2-geri, 3-geri ve fiksasyon bloklarının yer aldığı görevde, 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla, 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla ve 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla ortaya çıkan aktivasyon değişimleri incelenmiştir.

2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla beş farklı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) aktivasyon artışı ve bir kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,005$) aktivasyon azalması gözlenmiştir (sırasıyla Şekil 4-5 ve Şekil 4-6). Aktivasyon artışı gözlenen kümelerden bir tanesi 11688 vokselde oluşan ve başlıca sol baskın bilateral inferior pariyetal lob, bilateral prekuneus, bilateral suplementer motor alan ve sol inferior frontal girus yapılarını kapsayan bir kümedir. Bir diğer küme 6592 vokselde oluşmakta ve başlıca bilateral serebellum yapılarını kapsamaktadır. Ayrıca, görece daha az sayıda vokselde oluşan ve sol bazal ganglion yapıları ve sol talamus, sağ orta frontal girus ve sol orta frontal girus yapılarını kapsayan üç ayrı kümede de aktivasyon artışı gözlenmiştir (küme voksel sayısı sırasıyla: 694, 1697 ve 304 voksel). Aktivasyon azalmasının gözlendiği küme ise, 472 vokselde oluşmakta ve medyal frontal girusu kapsamaktadır. Aktivasyon artışı ve azalması gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-6’da verilmiştir.



Şekil 4-5: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon artışının gözlemlendiği bölgeler: Sol baskın bilateral inferior parietal lob, bilateral prekuneus, suplementer motor alan ve sol inferior frontal girus; bilateral serebellum yapıları; sol bazal ganglion yapıları ve sol talamus; sağ ve sol orta frontal girus. Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 12,36'dır. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.



Şekil 4-6: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler

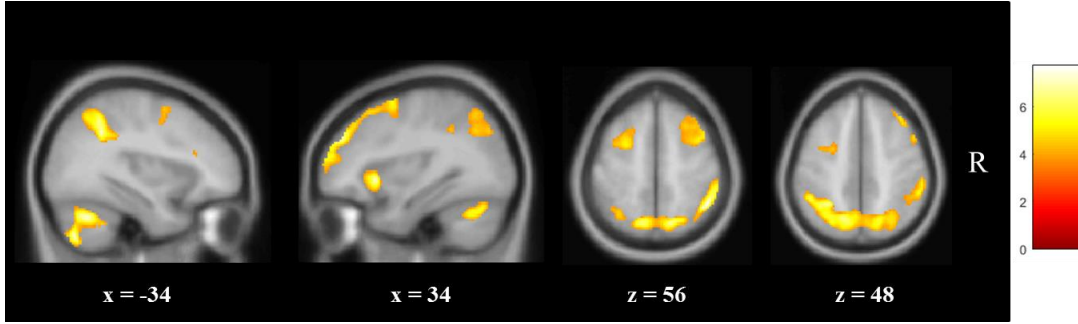
Anlamlı aktivasyon azalmasının gözlemlendiği bölge: Medyal frontal girus. Deaktivasyon bölgesi, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Mavi renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 5,64'tür. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-6: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelere ilişkin sonuçlar

Kontrast	Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
2-geri > 1-geri	Sol baskın bilateral inferior pariyetal lob, bilateral prekuneus, suplementer motor alan ve L inferior frontal girus	11688	-30 -50 34	12,36	<0,001
	Bilateral serebellum yapıları	6592	-34 -72 -48	9,3	<0,001
	R orta frontal girus	1697	34 0 64	8,34	<0,001
	L bazal ganglion yapıları ve L talamus	694	-12 -24 20	5,98	0,001
	L orta frontal girus	304	-30 58 6	5,17	0,03
2-geri < 1-geri	Medyal frontal girus	472	-2 54 -4	5,64	0,005

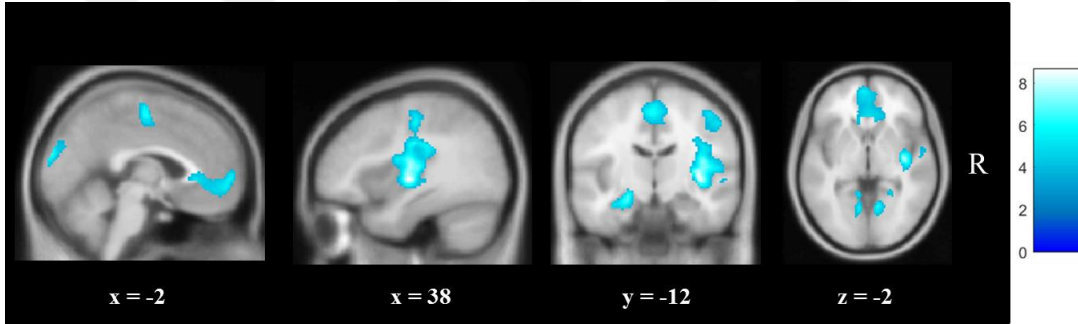
L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı. *: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş p değerleri.

3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla yedi farklı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) aktivasyon artışı ve yedi farklı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) aktivasyon azalması gözlenmiştir (sırasıyla Şekil 4-7 ve Şekil 4-8). Başlıca bilateral prekuneus ve bilateral inferior pariyetal lobu kapsayan 3799 voksellik bir kümede, sağ orta ve superior frontal girusu kapsayan 1837 voksellik ve sol orta ve inferior frontal girusu kapsayan 1227 voksellik iki kümede, sağ anterior insulayı kapsayan 249 voksellik bir kümede ve sağ ve sol serebellum yapılarını kapsayan üç ayrı kümede aktivasyon artışı gözlenmiştir. Aktivasyon azalmasının gözlemlendiği alanlar ise; sağ posterior insula ve sağ presantral girusu kapsayan 2757 voksellik bir küme, medyal frontal girusu kapsayan 1528 voksellik bir küme, bilateral kuneusu kapsayan 829 voksellik bir küme, bilateral suplementer motor alanı kapsayan 634 voksellik bir küme, sağ ve sol lingual girusu kapsayan ve sırasıyla 574 voksel ve 272 vokselde oluşan iki ayrı küme ve sol hipokampusu kapsayan 346 voksellik bir kümeyi içermektedir. Aktivasyon artışı ve azalması gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-7’de verilmiştir.



Şekil 4-7: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon artışının gözlemlendiği bölgeler: Bilateral inferior pariyetal lob ve prekuneus; sağ orta ve superiyor frontal girus; sol orta ve inferior frontal girus; sağ anterior insula; bilateral serebellum yapıları. Aktivasyon bölgeleri, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 7,73'tür. R: sağ, x: sagittal, z: aksiyal kesit koordinatı.



Şekil 4-8: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon azalmasının gözlemlendiği bölgeler: Sağ posterior insula; medyal frontal girus; bilateral kuneus; bilateral suplementer motor alan; sağ ve sol lingual girus; sol hipokampus. Deaktivasyon bölgesi, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Mavi renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 8,62'dir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

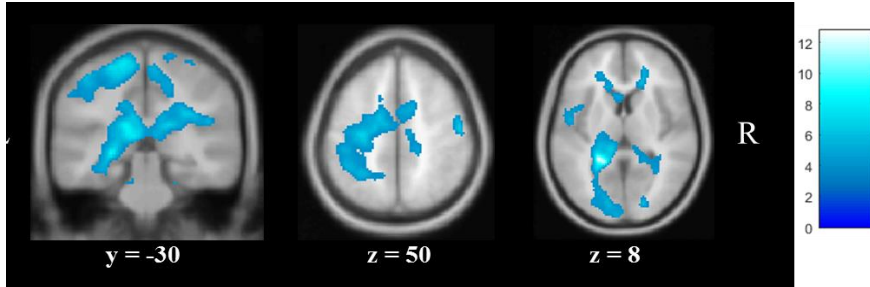
Tablo 4-7: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon artışı ve azalması gösteren kümelere ilişkin sonuçlar

Kontrast	Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p*
3-geri > 1-geri	R orta ve superiyor frontal girus	1837	42 42 30	7,73	<0,001
	Bilateral inferiyor pariyetal lob ve prekuneus	3799	44 -52 56	7,55	<0,001
	L serebellum yapıları	1257	-38 -60 -32	7,42	<0,001
	R anteriyor insula	249	34 20 -2	6,89	0,047
	R serebellum yapıları	441	28 -64 -32	6,14	0,005
	Bilateral serebellum yapıları	431	-8 -82 -28	5,87	0,005
	L orta ve inferiyor frontal girus	1227	-26 6 60	5,62	<0,001
	R posteriyor insula, R presantral girus	2756	38 -14 0	8,62	<0,001
	R lingual girus	574	24 -58 -8	8,33	0,001
	Bilateral kuneus	829	2 -92 22	7,49	<0,001
3-geri < 1-geri	L hipokampus	346	-30 -26 -14	7,19	0,014
	Bilateral suplemer motor alan	634	-2 -12 54	6,1	0,001
	Medyal frontal girus	1528	-4 56 -4	5,61	<0,001
	L lingual girus	272	-8 -64 -2	5,48	0,035

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

3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla beş farklı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) aktivasyon azalması gözlenmiştir (Şekil 4-9). Aktivasyon azalmasının gözlemlendiği alanlar; sol pre- ve postsantral girus, bilateral suplemer motor alan, sol prekuneus, sol orta ve superiyor oksipital girus, sol talamus ve sol hipokampusu kapsayan 17232 voksellik bir küme, bilateral serebellum yapılarını içeren 1166 voksellik bir küme, sağ pre- ve postsantral girusu içeren 296 voksellik bir küme, sol superiyor temporal girusu içeren 336 voksellik bir küme ve sağ kuneusu içeren 594

voksellik bir kümeyi içermektedir. Aktivasyon azalması gözlenen bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-8’de verilmiştir.



Şekil 4-9: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren bölgeler

Anlamlı aktivasyon azalmasının gözlemlendiği bölgeler: Sol pre- ve postsantral girus, bilateral suplementer motor alan, sol prekuneus, sol orta ve superiyor oksipital girus, sol talamus, sol hipokampus; bilateral serebellum yapıları; sağ pre- ve postsantral girus; sol superiyor temporal girus; sağ kuneus. Deaktivasyon bölgesi, MNI-152 T1 şablonu üzerinde koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Mavi renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 3,686; maksimum T değeri 12,75’tir. R: sağ, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-8: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla anlamlı aktivasyon azalması gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar

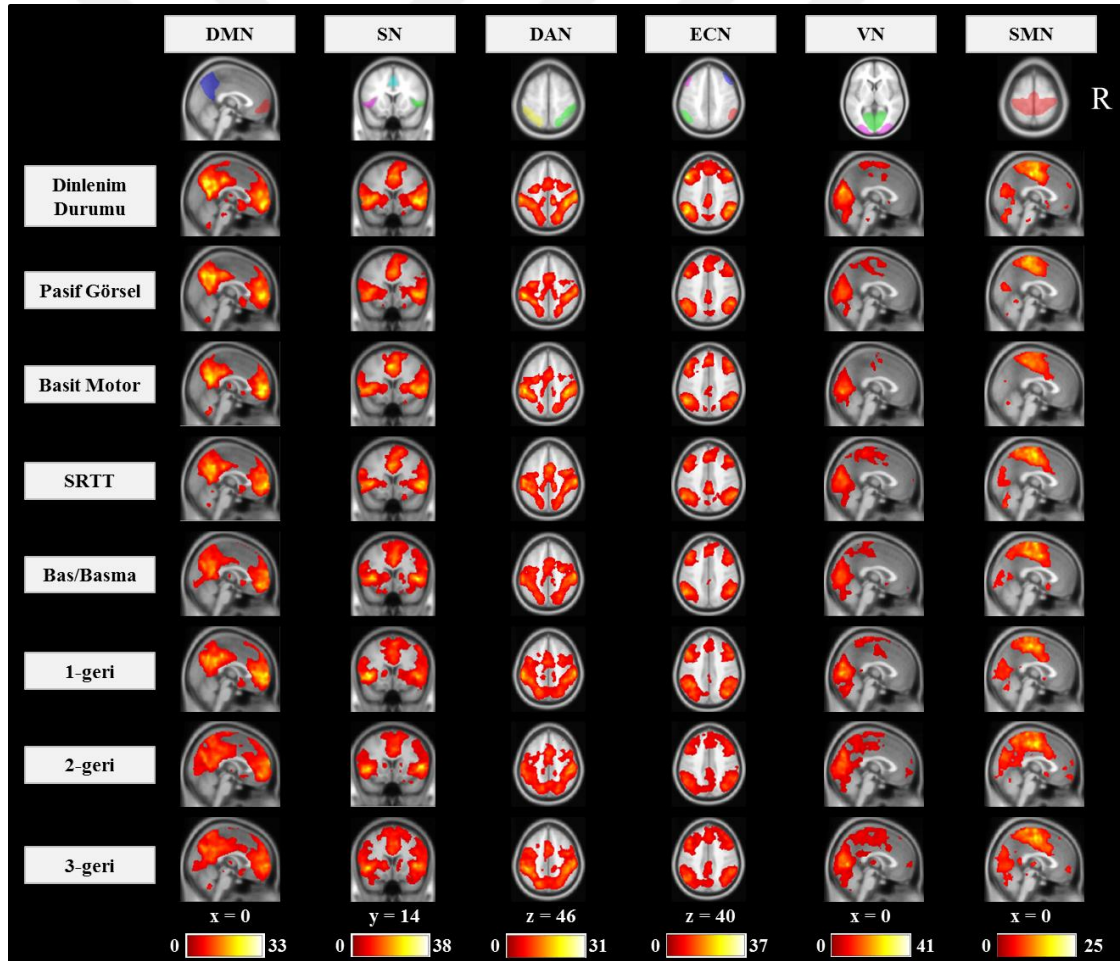
Küme (Anatomik Bölgeler)	Küme Voksel Sayısı	Tepe Voksel MNI Koordinatı (x y z)	Tepe Voksel T değeri	p^*
L pre- ve postsantral girus, bilateral suplementer motor alan, L prekuneus, L orta ve superiyor oksipital girus, L talamus, L hipokampus	17232	-22 -42 10	12,75	<0,001
Bilateral serebellum yapıları	1166	4 -58 -50	7,89	<0,001
R pre- ve postsantral girus	296	52 -14 50	6,61	0,043
L superiyor temporal girus	336	-52 -6 4	6,11	0,028
R kuneus	594	20 -86 8	5,79	0,002

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

4.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenim Durumu Ağlarının İlgili Bölgesi Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

DDA’ların ROI temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle analizi, toplam 14 adet ROI kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Her bir DDA'yı temsil eden ROI'ler bir arada kullanılarak dinlenim durumu ve farklı görev koşullarında, DMN, SN, DAN, ECN, VN ve SMN olmak üzere altı DDA'nın voksel temelli fonksiyonel bağlantısallıkları tek örneklem t-testi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Şekil 4-10'da her bir DDA'nın farklı koşullarda gösterdiği fonksiyonel bağlantısallık haritaları gösterilmiştir. Haritalarda, DDA'ların farklı görev koşullarında da varlığını sürdürdüğü, ancak, spasyal örüntülerinde koşullar arası değişiklikler olduğu görülmektedir. Bu değişiklikler, DDA'ların temel örüntülerini korumakla birlikte farklı koşullara göre modüle olduklarını göstermektedir.



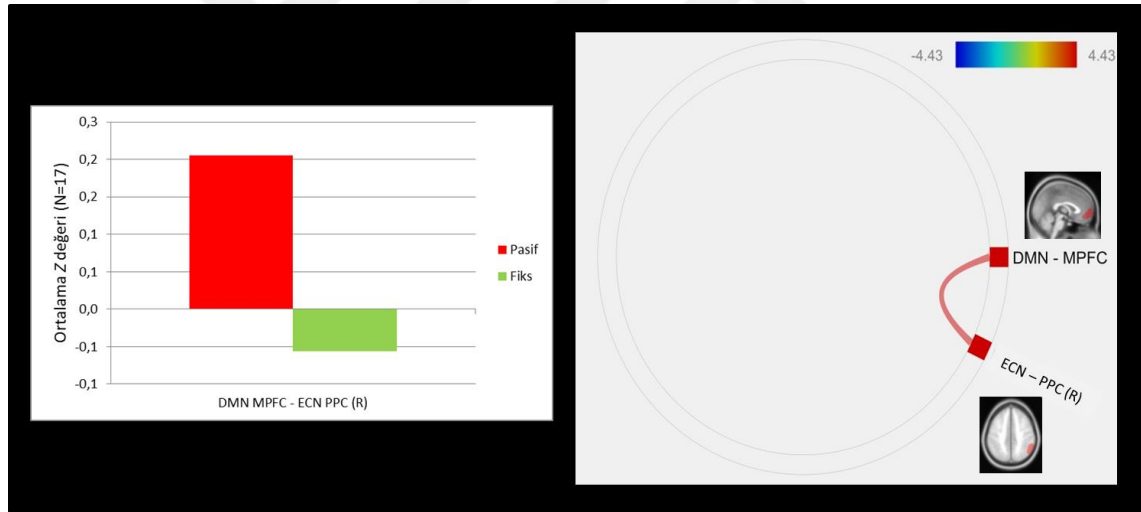
Şekil 4-10: DMN, SN, DAN, ECN, VN ve SMN'nin farklı koşullarda gösterdikleri voksel temelli fonksiyonel bağlantısallıkları

DDA'ların fonksiyonel bağlantısallıkları, MNI-152 T1 şablonu üzerinde gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk en düşük, beyaz renk en yüksek T değerini ifade eder. Görüntülerde, minimum T değeri 4,5'tir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, DAN: dorsal dikkat ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ, R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Her bir görevin farklı koşulları arasında, ROI'ler arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değerleri eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılmış ve iki yönlü FDR düzeltilmiş $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bulguların detayları aşağıdaki bölümlerde sunulmuştur.

4.2.2.1. Pasif Görsel Görevde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

Pasif görsel izleme koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla DMN - MPFC ile ECN - sağ PPC arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta artış gözlenmiştir ($T(16) = 4,43$ $p = 0,006$). Şekil 4-11'de, sol kısımdaki grafikte, pasif görsel izleme ve fiksasyon koşulunda DMN - MPFC ile ECN - sağ PPC arasındaki korelasyona ait ortalama Z değerleri, sağ kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler görülmektedir.



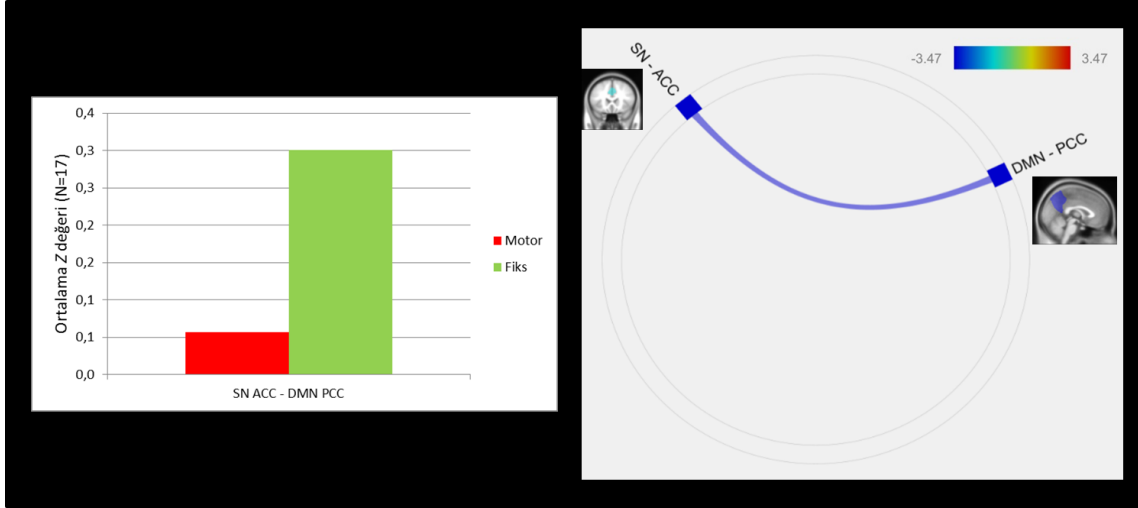
Şekil 4-11: Pasif görsel koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Sol kısımdaki grafikte, pasif görsel izleme ve fiksasyon koşulunda DMN - MPFC ile ECN - sağ PPC arasındaki korelasyona ait ortalama Z değerleri yer almaktadır. Sağ kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler yer almaktadır. Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. DMN - MPFC: olağan durum ağı medyal prefrontal korteks, ECN - PPC (R): yürütücü kontrol ağı sağ posteriyör parietal korteks.

4.2.2.2. Basit Motor Görevde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla SN - ACC ile DMN - PCC arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta azalma gözlenmiştir ($T(16) = -3,47$ $p = 0,041$). Şekil 4-12'de, sol kısımdaki grafikte, basit motor görev ve fiksasyon koşulunda SN -

ACC ile DMN - PCC arasındaki korelasyona ait ortalama Z değerleri, sağ kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler görülmektedir.

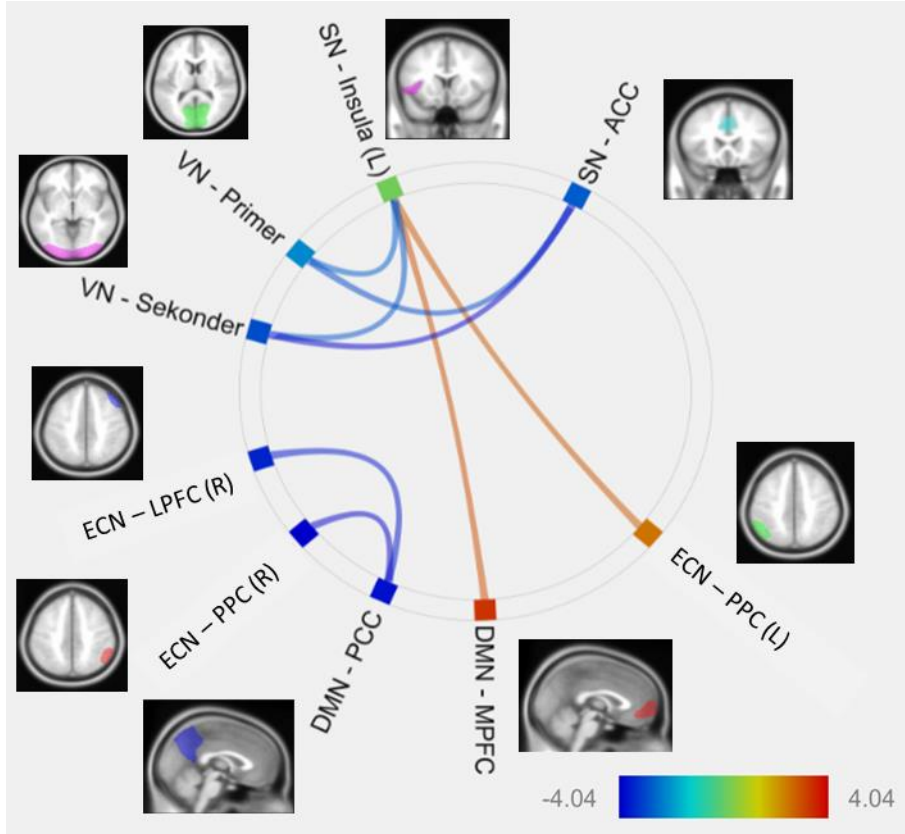


Şekil 4-12: Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Sol kısımdaki grafikte, basit motor görev ve fiksasyon koşulunda SN - ACC ile DMN - PCC arasındaki ortalama korelasyona ait Z değerleri yer almaktadır. Sağ kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler yer almaktadır. Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. SN - ACC: dikkat çekerek ağı anterior singulat korteks, DMN - PCC: olağan durum ağı posterior singulat korteks.

4.2.2.3. SRTT ve Bas/Basma Görevinde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

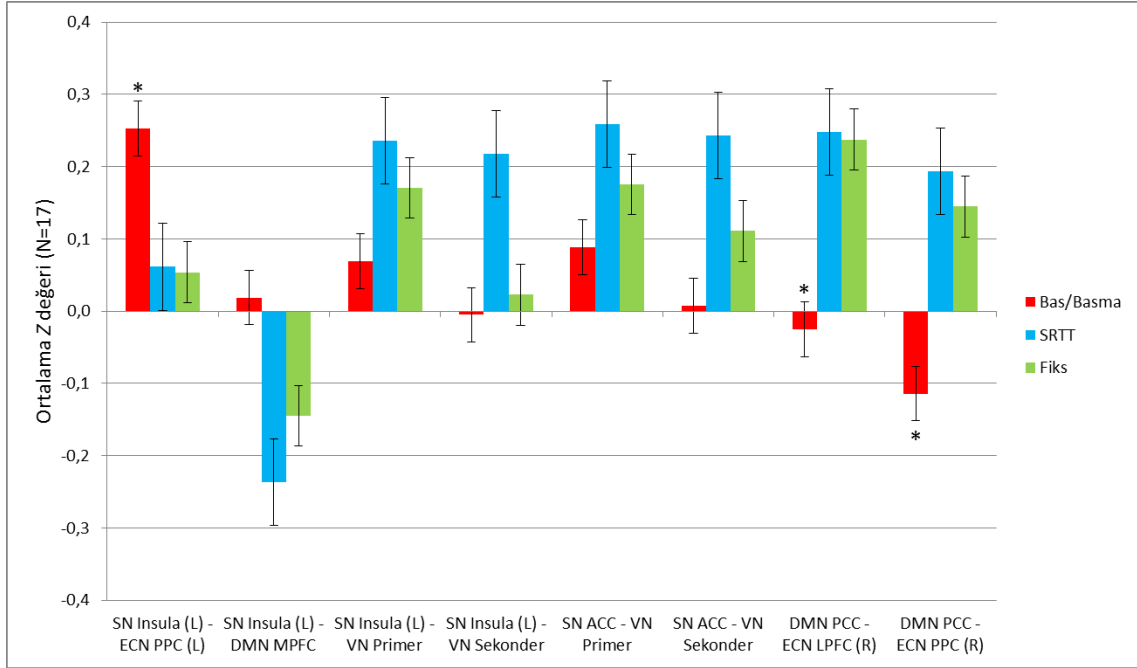
Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla ROI'ler arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta artış ve azalmalar gözlenmiştir. Bas/Basma koşulunda, SN - sol anterior insula ile ECN - sol PPC arasında artmış ($T(16) = 2,91$), SN - sol anterior insula ile VN - primer ve VN - sekonder arasında azalmış (sırasıyla $T(16) = -2,8$ ve $T(16) = -2,88$), fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur ($p = 0,042$). Ayrıca, SN - sol anterior insula ile DMN - MPFC arasında SRTT koşulunda mevcut olan negatif korelasyonun Bas/Basma koşulunda ortadan kalktığı gözlenmiştir ($T(16) = 3,05$ $p = 0,042$). SN - ACC ile VN - primer ve VN - sekonder arasında (sırasıyla $T(16) = -3,08$ $p = 0,047$; $T(16) = -3,98$ $p = 0,014$) ve DMN - PCC ile ECN - sağ LPFC ve PPC arasında (sırasıyla $T(16) = -3,72$ $p = 0,012$; $T(16) = -4,04$ $p = 0,012$) azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur (Şekil 4-13).



Şekil 4-13: Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

Bas/Basma koşulunda SRTT koşuluna kıyasla fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler. Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posteriyor singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posteriyor pariyetal korteks. L: sol, R: sağ.

Bas/Basma ve SRTT koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arası bağlantısallıklar üzerinden yapılan ikincil bir analiz ile bu bağlantısallıkların, her bir görev koşulu ile fiksasyon koşulu arasında ne şekilde değişim gösterdiği değerlendirilmiştir. Buna göre, Bas/Basma koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla, SN - sol anterior insula ile ECN - sol PPC arasında artmış ($T(16) = 3,87$ $p = 0,018$) ve DMN - PCC ile ECN - sağ LPFC ve PPC arasında (sırasıyla $T(16) = -4,49$ $p = 0,005$; $T(16) = -3,98$ $p = 0,007$) azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur. SRTT koşulunda ise, fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı bir fonksiyonel bağlantısallık değişimi gözlenmemiştir. Şekil 4-14'teki grafikte, Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4-14: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

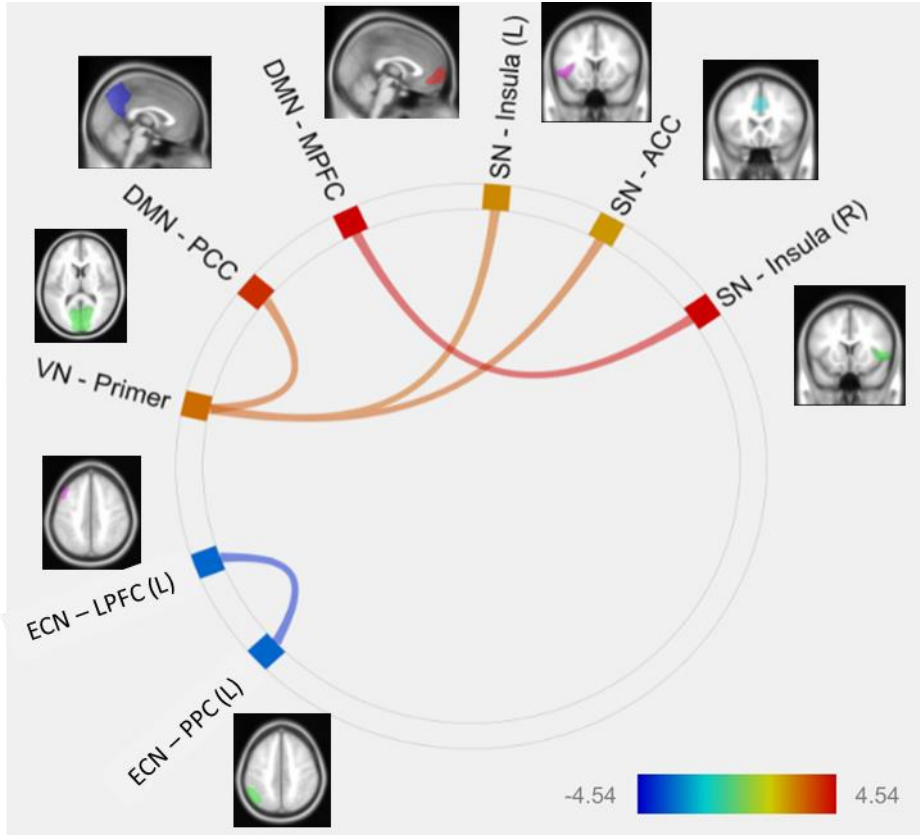
Bas/Basma ve SRTT koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, MPFC: medial prefrontal korteks, PCC: posterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posterior pariyetal korteks. L: sol, R: sağ. *: Bas/Basma koşulunda fiksasyon koşuluna göre anlamlı fark gösteren bağlantısallıklar. I: standart hata.

4.2.2.4. N-Geri Bellek Görevinde ROI'ler Arası Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

N-geri bellek görevinin 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla, 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla ve 3-geri koşulunda 2-geri koşuluna kıyasla ROI'ler arası fonksiyonel bağlantısallık değişimleri incelenmiştir. 2-geri koşulunda 1-geriye kıyasla ve 3-geride 1-geriye kıyasla bazı ROI'ler arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta artış, bazı ROI'ler arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta azalma olduğu gözlenmiştir. 3-geri koşulu ile 2-geri koşulu arasında ise anlamlı bir fonksiyonel bağlantısallık değişimi gözlenmemiştir.

2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla, VN - primer ile DMN - PCC, SN - ACC ve SN - sol anterior insula arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta artış gözlenmiştir (sırasıyla $T(16) = 3,33$ $p = 0,024$; $T(16) = 3,34$ $p = 0,024$; $T(16) = 3,2$ $p = 0,024$). SN - sağ anterior insula ile DMN - MPFC arasında da artmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur ($T(16) = 4,54$ $p = 0,004$). ECN - sol PPC ile ECN - sol LPFC

arasında ise fonksiyonel bağlantısallıkta azalma gözlenmiştir ($T(16) = -3,93$ $p = 0,016$) (Şekil 4-15).

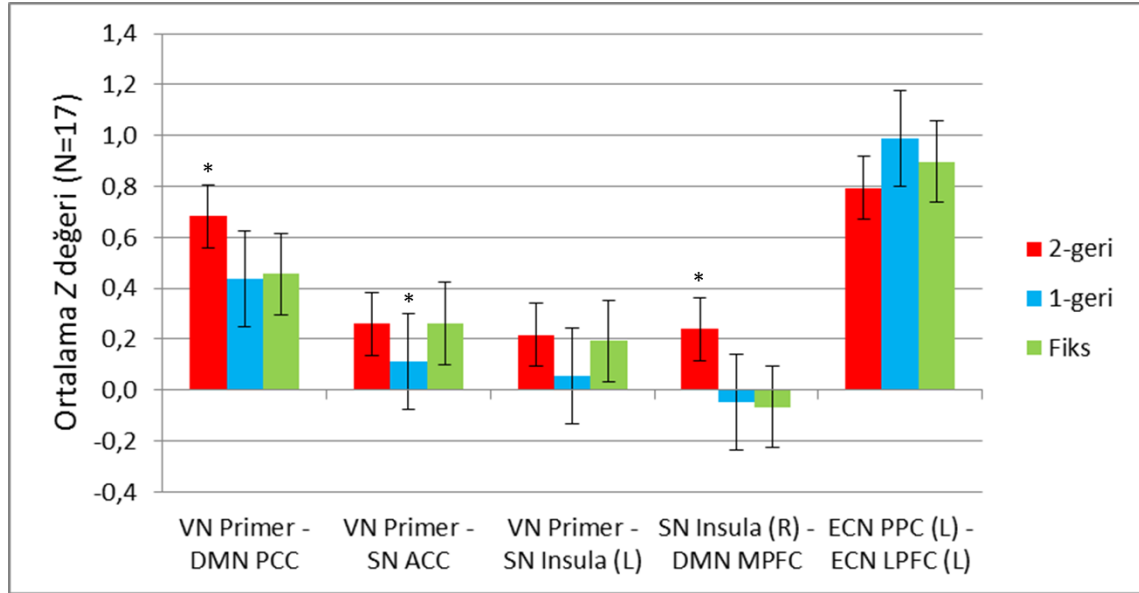


Şekil 4-15: N-geri bellek görevi 2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

2-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler. Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekereklik ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posteriyor singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posteriyor pariyetal korteks. L: sol, R: sağ.

2-geri ve 1-geri koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arası bağlantısallıklar üzerinden yapılan ikincil bir analiz ile bu bağlantısallıkların, her bir görev koşulu ile fiksasyon koşulu arasında ne şekilde değişim gösterdiği değerlendirildiğinde ise, 2-geri koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla VN - primer ile DMN - PCC arasındaki ve SN - sağ anterior insula ile DMN - MPFC arasındaki bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir (sırasıyla $T(16) = 4,51$ $p = 0,004$; $T(16) = 5,11$ $p = 0,001$). 1-geri koşulu ile fiksasyon koşulu kıyaslandığında ise, VN - primer ile SN - ACC arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta 1-geri koşulunda azalma olduğu gözlenmiştir ($T(16) = -3,53$ $p = 0,018$). Şekil 4-16'daki grafikte, 2-geri, 1-geri ve

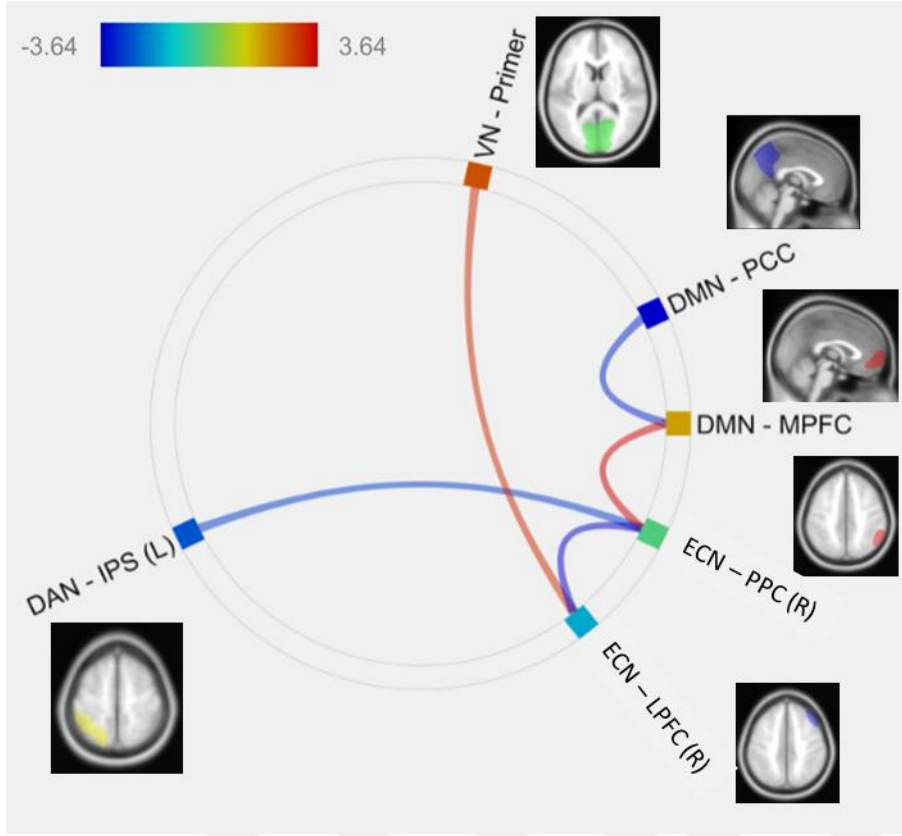
fiksasyon koşullarına ilişkin ROI'ler arası korelasyonlara ait ortalama Z değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4-16: N-geri bellek görevi 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

2-geri ve 1-geri koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, ACC: anterior singulat korteks, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posterior pariyetal korteks. L: sol, R: sağ. *: 2-geri veya 1-geri koşulunda fiksasyon koşuluna göre anlamlı fark gösteren bağlantısallıklar. I: standart hata.

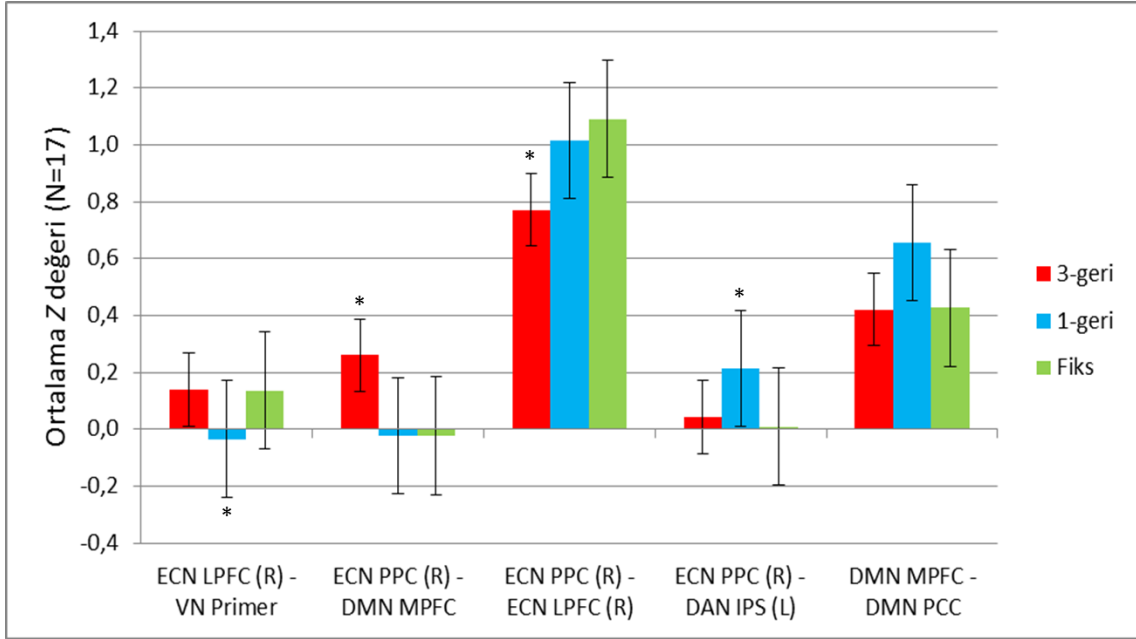
3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla, ECN - sağ LPFC ile VN - Primer arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur ($T(16) = 3,16$ $p = 0,04$). ECN - sağ PPC ile DMN - MPFC arasında artmış, ECN - sağ LPFC ve DAN - sol IPS arasında ise azalmış fonksiyonel bağlantısallık vardır (sırasıyla $T(16) = 3,64$ $p = 0,014$; $T(16) = -3,64$ $p = 0,014$; $T(16) = -2,88$ $p = 0,048$). DMN - MPFC ile DMN - PCC arasında da 3-geri koşulunda fonksiyonel bağlantısallık azalmıştır ($T(16) = -3,15$ $p = 0,041$) (Şekil 4-17).



Şekil 4-17: N-geri bellek görevi 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla gözlenen fonksiyonel bağlantısallık değişimi

3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren ROI'ler. Renk barı T değerlerini temsil etmektedir. DMN: olağan durum ağı, DAN: dorsal dikkat ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posteriör singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posteriör pariyetal korteks, IPS: intrapariyetal sulkus. L: sol, R: sağ.

3-geri ve 1-geri koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arası bağlantısallıklar üzerinden yapılan ikincil bir analiz ile bu bağlantısallıkların, her bir görev koşulu ile fiksasyon koşulu arasında ne şekilde değişim gösterdiği değerlendirildiğinde ise, 3-geri koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla ECN - sağ PPC ile DMN - MPFC arasında artmış, ECN - sağ LPFC arasında ise azalmış fonksiyonel bağlantısallık vardır (sırasıyla $T(16) = 5,04$ $p = 0,002$; $T(16) = -4,31$ $p = 0,004$). 1-geri koşulu ile fiksasyon koşulu kıyaslandığında ise, ECN - sağ LPFC ile VN - Primer arasında 1-geri koşulunda azalmış, ECN - sağ PPC ile DAN - sol IPS arasında ise 1-geri koşulunda artmış fonksiyonel bağlantısallık vardır (sırasıyla $T(16) = -4,54$ $p = 0,004$; $T(16) = 3,75$ $p = 0,023$). Şekil 4-18'deki grafikte, 3-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarına ilişkin ROI'ler arası korelasyonlara ait ortalama Z değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4-18: N-geri bellek görevi 3-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarında ROI'ler arasındaki korelasyonlara ait ortalama Z değerleri

3-geri ve 1-geri koşulu arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler arasındaki ortalama korelasyon değerleri gösterilmiştir. DMN: olağan durum ağı, DAN: dorsal dikkat ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, MPFC: medyal prefrontal korteks, PCC: posterior singulat korteks, LPFC: lateral prefrontal korteks, PPC: posterior parietal korteks, IPS: intraparietal sulkus. L: sol, R: sağ. *: 3-geri veya 1-geri koşulunda fiksasyon koşuluna göre anlamlı fark gösteren bağlantısallıklar. I: standart hata.

4.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Dinlenme Durumu Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

Bağımsız bileşen analizi sonucunda elde edilen bileşenlerden DDA'lara karşılık gelenler belirlenmiş ve bu bileşenlere ait zaman serileri kullanılarak, farklı görev ve fiksasyon koşulları arasında ortalama zaman serileri karşılaştırılmıştır.

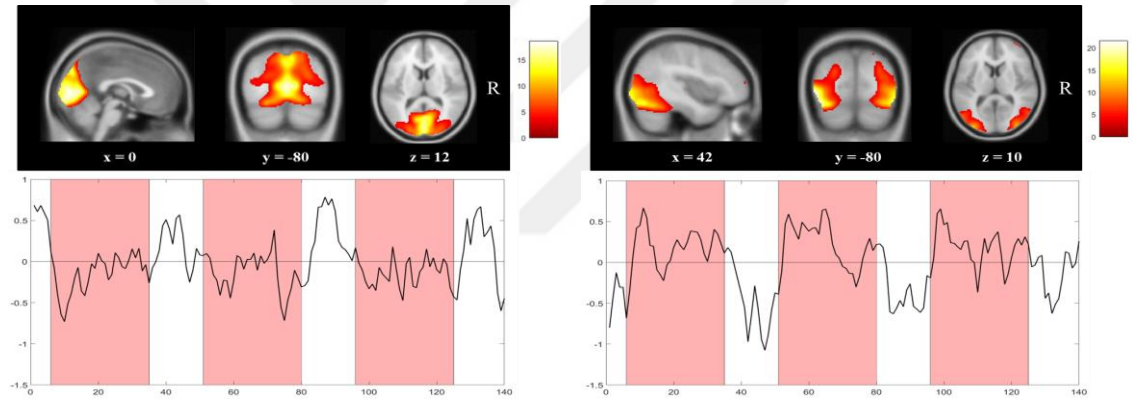
Pasif görsel görev ve basit motor görevdeki görev koşulu ve fiksasyon koşulu arasındaki karşılaştırmalar, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılmıştır. SRTT ile Bas/Basma görevi ve N-geri bellek görevinde bloklar arası yapılan karşılaştırmalar ise Friedman testi ile yapılmıştır. Ayrıca, Friedman testinde anlamlı fark gösteren DDA'lar için, post hoc analizde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile koşullar arası ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Her bir göreve ilişkin ICA analizi bulguları aşağıdaki bölümlerde detaylarıyla sunulmuştur.

4.2.3.1. Pasif Görsel Göreve İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

Pasif görsel göreve ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. DMN için üç, ECN, VN ve SMN için ikişer, SN, DAN ve prekuneus ağı için birer 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.

Pasif görsel izleme koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla, primer VN ve sekonder VN’de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Pasif görsel izleme koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla, primer VN’nin BOLD sinyalinde azalma ($p = 0,004$), sekonder VN’nin sinyalinde ise artış olduğu gözlenmiştir ($p = 0,002$). Şekil 4-19’da, primer ve sekonder VN’ye ait spasyal haritalar ve zaman serileri gösterilmiştir. Ortalama zaman serilerinin analiz sonuçlarına ilişkin detaylı bilgi ise Tablo 4-9’da gösterilmektedir.



Şekil 4-19: Pasif görsel ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri

Solda primer VN'ye ilişkin, sağda sekonder VN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, pembe ile renklendirilmiş kısımlar pasif görsel izleme, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-9: Pasif görsel ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Bağımsız Bileşen	Pasif görsel koşul (N=17)		Fiksasyon koşulu (N=17)		Z	p*
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
Primer VN	-0,092	-0,503/0,174	0,12	-0,354/0,895	-2,911	0,004
Sekonder VN	0,079	-0,172/0,592	-0,293	-1,78/0,016	-3,148	0,002

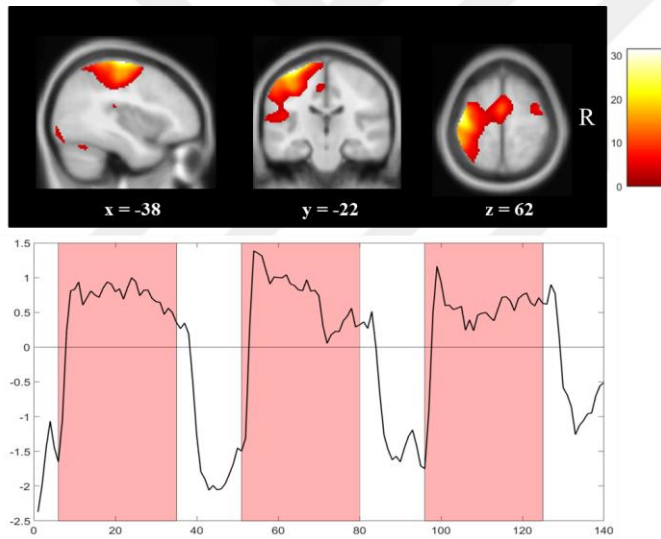
Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,004$ olarak belirlenmiştir. VN: görsel ağ.

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.2.3.2. Basit Motor Göreve İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

Basit motor göreve ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. DMN için üç, ECN, VN ve SMN için ikişer, SN, DAN ve prekuneus ağı için birer 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.

Basit motor koşulda fiksasyon koşuluna kıyasla, sol SMN'nin BOLD sinyalinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Şekil 4-20'de, sol SMN'ye ait spasyal harita ve zaman serisi gösterilmiştir. Ortalama zaman serilerinin analiz sonuçlarına ilişkin detaylı bilgi ise Tablo 4-10'da gösterilmektedir.



Şekil 4-20: Basit motor ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'ya ilişkin spasyal harita ve zaman serisi

Şekilde, sol SMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serisi yer almaktadır. Spasyal harita, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal 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, pembe ile renklendirilmiş kısımlar basit motor, beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-10: Basit motor ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Bağımsız Bileşen	Basit motor koşul (N=17)		Fiksasyon koşulu (N=17)		Z	p*
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
Sol SMN	0,636	0,064/1,495	-1,257	-3,752/-0,101	-3,621	<0,001

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,004$ olarak belirlenmiştir. SMN: duysal-motor ağı.

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.2.3.3. SRTT ve Bas/Basma Görevine İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

SRTT ve Bas/Basma görevine ait fonksiyonel veri, 30 bağımsız bileşene ayrılmıştır. DMN için dört, ECN, VN ve SMN için ikişer, SN ve prekuneus ağı için birer 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.

Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşullarına ait ortalama zaman serileri karşılaştırıldığında, DMN, anterior DMN, prekuneus ağı, sekonder VN, superiyor SMN ve sol SMN olmak üzere toplam 6 bileşende koşullar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,004$). Şekil 4-21'de, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve zaman serileri gösterilmiştir.

Ardından, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizlerde koşullar arası ikili karşılaştırmalar (Bas/Basma ile SRTT, Bas/Basma ile fiksasyon ve SRTT ile fiksasyon) yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,017$ [$0,05 / 3$] olan sonuçlar bildirilmiştir. Koşullara ait ortalama zaman serilerinin analiz sonuçlarına ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-11'de gösterilmektedir.

DMN'nin BOLD sinyalinde, Bas/Basma koşulunda SRTT ve fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı azalma ($p < 0,017$) gözlenirken, SRTT ile fiksasyon koşulu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p = 0,163$). Anterior DMN'nin sinyalinde, Bas/Basma koşulunda SRTT ve fiksasyon koşuluna kıyasla ve SRTT'de fiksasyona kıyasla anlamlı azalma olduğu görülmüştür ($p < 0,017$). Prekuneus ağının sinyalinde, Bas/Basma koşulunda SRTT'ye kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,017$) gözlenirken,

Bas/Basma ile fiksasyon ve SRTT ile fiksasyon arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla: $p = 0,492$; $p = 0,055$). Sekonder VN'nin sinyalinde, hem Bas/Basma hem de SRTT koşulunda fiksasyona kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,017$) gözlenirken, Bas/Basma koşulunda SRTT'ye kıyasla gözlenen artış anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,025$). Superiyor SMN'nin sinyalinde, Bas/Basma koşulunda fiksasyona kıyasla anlamlı bir azalma ($p < 0,017$) gözlenirken, Bas/Basma koşulunda SRTT'ye ve SRTT'de fiksasyona kıyasla gözlenen azalma anlamlılık sınırında kalmıştır (sırasıyla: $p = 0,025$; $p = 0,044$). Son olarak, sol SMN'nin sinyalinde, hem Bas/Basma hem de SRTT koşulunda fiksasyona kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,017$) gözlenirken, Bas/Basma ile SRTT koşulu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p = 0,227$).

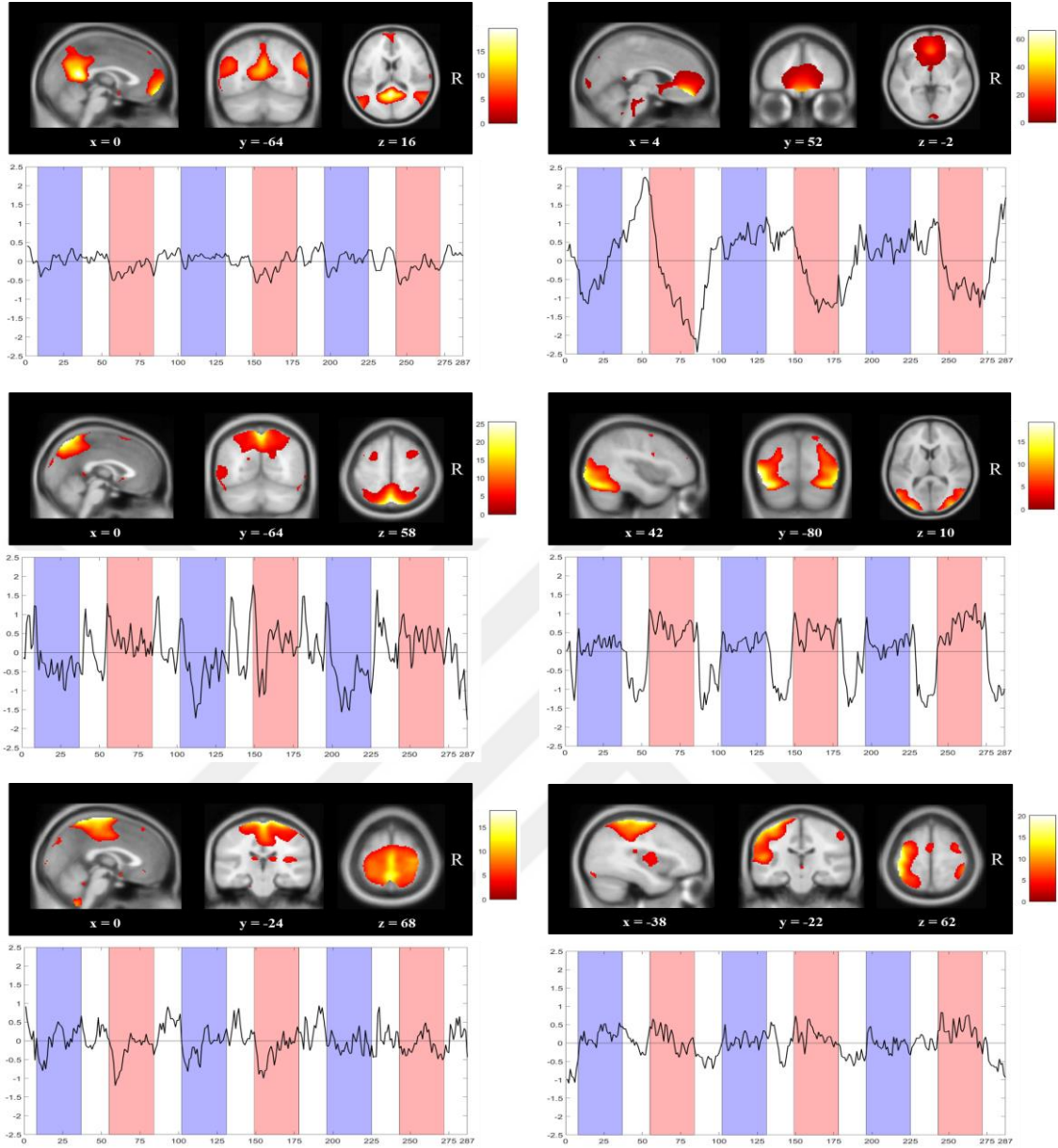
Tablo 4-11: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Bağımsız Bileşen	Bas/Basma koşulu (N=17)		SRTT koşulu (N=17)		Fiksasyon koşulu (N=17)		$\chi^2(2)$	p^*	Post hoc analizler ($p < 0,017^{**}$)
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık			
DMN	-0,09	-0,512 / 0,132	0,027	-0,258 / 0,591	0,088	-0,297 / 0,455	13,765	0,001	B/B<SRTT B/B<Fiks
Anteriyor DMN	-0,658	-3,162 / 0,324	0,144	-0,417 / 1,406	0,530	-0,243 / 2,78	19,176	<0,001	B/B<SRTT B/B<Fiks SRTT<Fiks
Prekuneus ağı	0,081	-0,471 / 1,277	-0,808	-1,270 / 0,155	-0,08	-2,604 / 0,591	11,412	0,003	B/B>SRTT
Sekonder VN	0,446	-0,345 / 2,163	0,092	-0,332 / 0,98	-0,737	-2,891 / 0,002	25,529	<0,001	B/B>Fiks SRTT>Fiks
Superiyor SMN	-0,174	-0,468 / 0,109	-0,002	-1,244 / 0,552	0,413	-0,539 / 1,042	13,765	0,001	B/B<Fiks
Sol SMN	0,095	-0,018 / 1,096	0,028	-0,365 / 0,558	-0,174	-1,629 / 0,061	11,412	0,003	B/B>Fiks SRTT>Fiks

Medyan, aralık, χ^2 ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. DMN: olağan durum ağı, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ. B/B: Bas/Basma. χ^2 : ki-kare (Chi-square) değeri.

*: Friedman testi sonucuna göre anlamlılık değerleri. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,004$ olarak belirlenmiştir.

**: Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizler yapılmıştır. Koşullar arası ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık değeri $p < 0,017$ 'dir.

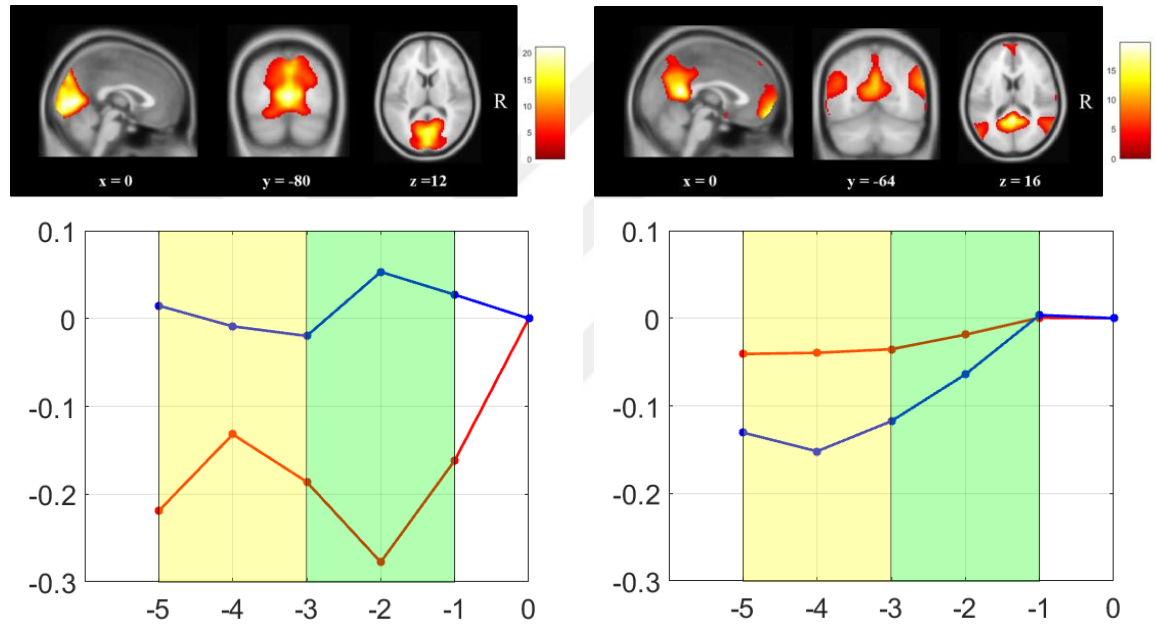


Şekil 4-21: Bas/Basma, SRTT ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri

Soldan sağa sırasıyla: DMN, anterior DMN, prefrontal ağı, sekonder VN, superiyör SMN ve sol SMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri yer almaktadır. Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, pembe ile renklendirilmiş kısımlar Bas/Basma, mavi kısımlar SRTT ve beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

SRTT ve Bas/Basma görevinde, reaksiyon zamanı ile bağımsız bileşenlere ait zaman serileri arasındaki ilişkiler de değerlendirilmiştir. Bu amaçla, hedef anı öncesindeki sinyal değişiminin, hızlı ve yavaş yanıtlarla ilişkisine bakılmıştır. SRTT koşulunda, uyaran öncesindeki dönemde primer VN'nin BOLD sinyalinde, hızlı yanıt verilen durumlarda yavaş yanıt verilen durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir

azalma olduğu gözlenmiştir ($p < 0,025$). Bu azalma hem hedef anına yakın hem de uzak olan zaman penceresinde ortaya çıkmıştır. Bas/Basma koşulunda, uyaran öncesindeki dönemde DMN'nin sinyalinde, hızlı yanıt verilen durumlarda yavaş yanıt verilen durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,025$). Bu artış sadece hedef anına uzak olan zaman penceresinde ortaya çıkmıştır. Anlamlı bulgulara ilişkin istatistik sonuçları Tablo 4-12'de verilmiştir. Şekil 4-22'de ise, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve hedef uyaran öncesini kapsayan zaman pencereleri gösterilmiştir.



Şekil 4-22: SRTT ve Bas/Basma görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar

Solda primer VN'ye ilişkin, sağda DMN'ye ilişkin ilişkili spasyal harita ve zaman pencereleri yer almaktadır. Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, hedef uyaran öncesindeki 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 uzak zaman penceresine, yeşil kısımlar yakın zaman penceresine karşılık gelmektedir. Kırmızı eğri hızlı, mavi eğri yavaş yanıt verilen hedef uyarıların göstermektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-12: SRTT ve Bas/Basma görevinde hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Görev Koşulu	Bağımsız Bileşen / Zaman penceresi	Hızlı yanıt		Yavaş yanıt		Z	p*
		Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
SRTT	Primer VN / yakın	-0,141	-0,878 / 0,361	-0,006	-0,327 / 0,287	-2,722	0,006
	Primer VN / uzak	-0,19	-0,703 / 0,517	-0,054	-0,513 / 0,761	-2,58	0,01
Bas/Basma	DMN / uzak	-0,04	-0,232 / 0,154	-0,113	-0,49 / 0,29	-2,249	0,025

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,025$ olarak belirlenmiştir. VN: görsel ağ, DMN: olağan durum ağı.

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.

4.2.3.4. N-Geri Bellek Görevine İlişkin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

N-geri bellek görevine ait fonksiyonel veri, 40 bağımsız bileşene ayrılmıştır. DMN, SN ve SMN için üçer, ECN ve VN için ikişer, DAN ve prekuneus ağı için birer bileşen olmak üzere toplam 15 bağımsız bileşen, koşullar arası karşılaştırmalara dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri, karşılaştırma yapılan DDA sayısına göre çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,003$ [0,05 / 15] olan sonuçlar bildirilmiştir.

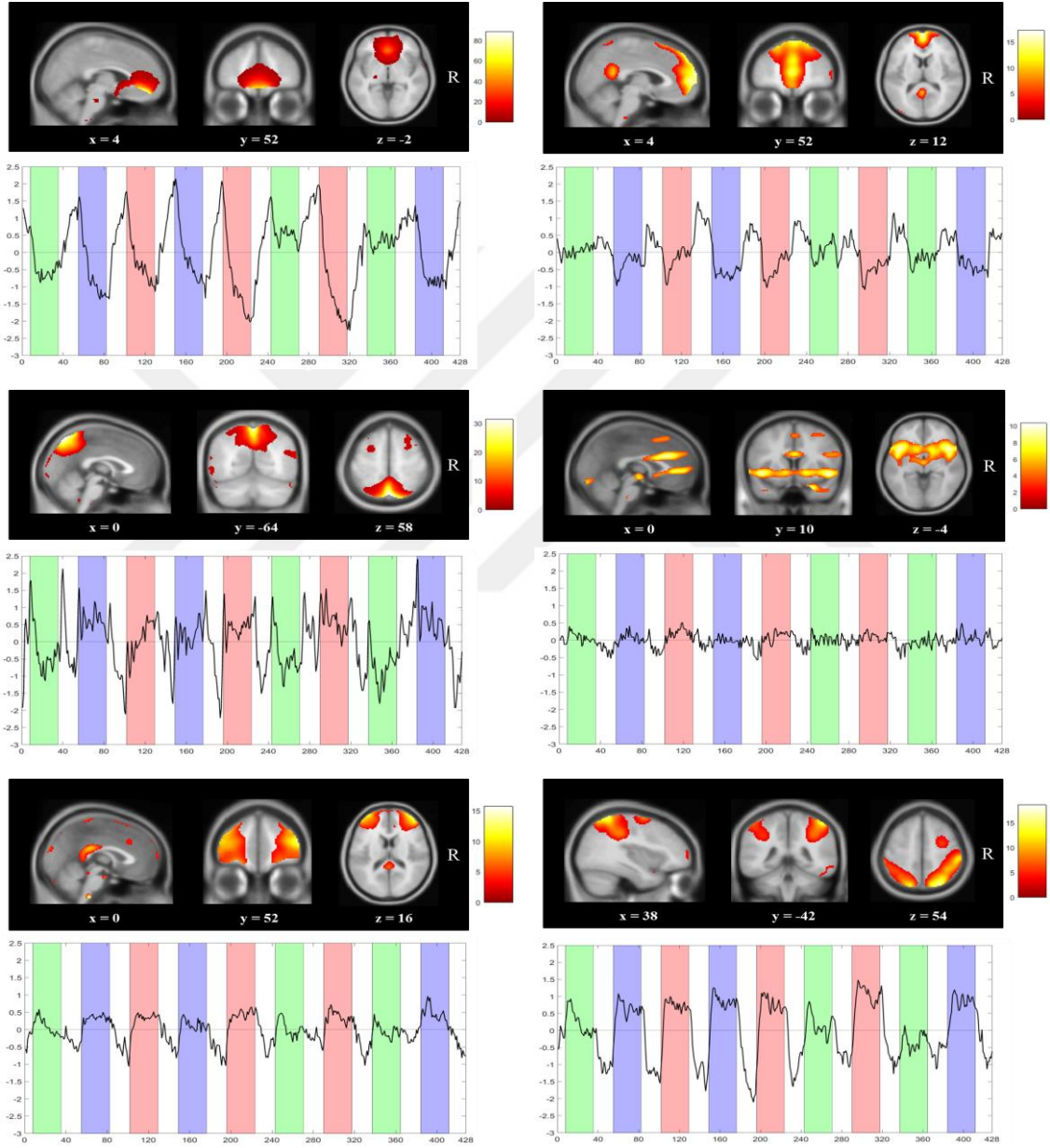
3-geri, 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşullarına ait ortalama zaman serileri karşılaştırıldığında, iki ayrı anteriör DMN, prekuneus ağı, iki ayrı SN, DAN, sağ ECN, primer ve sekonder VN ve superiyör SMN olmak üzere toplam 10 bileşende, koşullar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,003$). Şekil 4-23'te, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve zaman serileri gösterilmiştir.

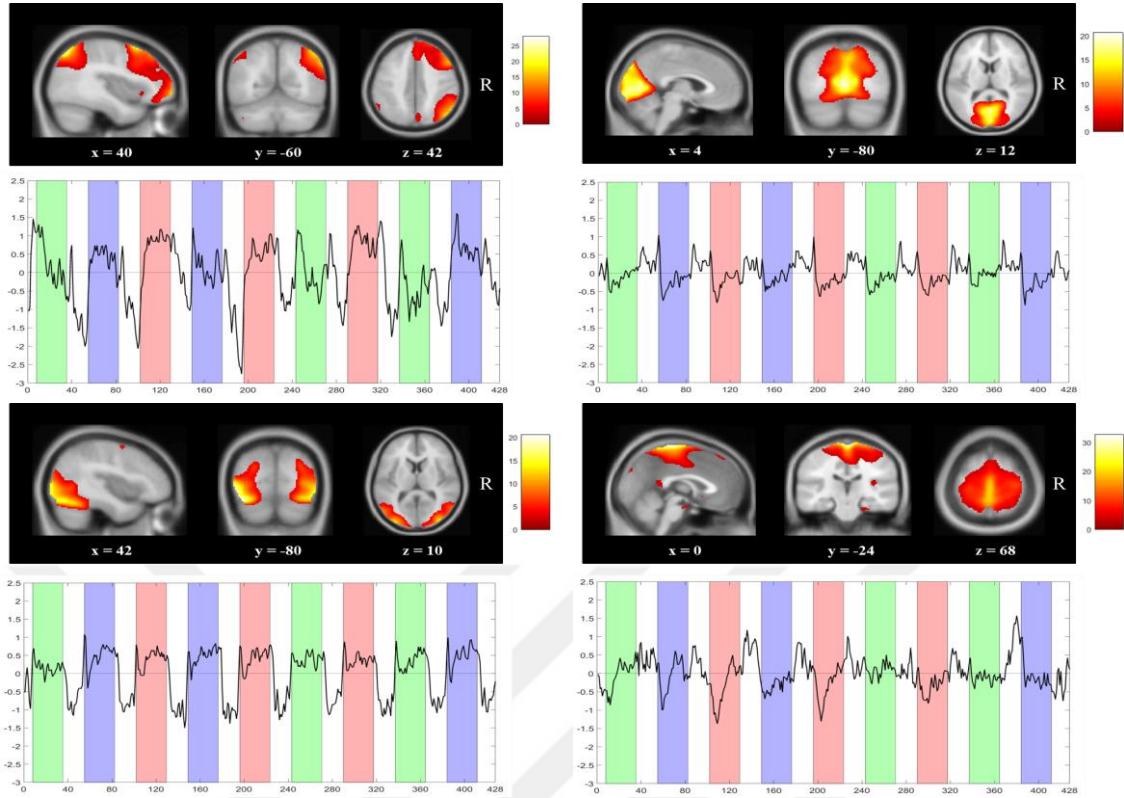
Ardından, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizlerde koşullar arası ikili karşılaştırmalar (2-geri ile 1-geri, 3-geri ile 1-geri, 3-geri ile 2-geri, 3-geri ile fiksasyon, 2-geri ile fiksasyon, 1-geri ile fiksasyon) yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma sayısına göre istatistiksel anlamlılık değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p < 0,008$ [0,05 / 6] olan sonuçlar bildirilmiştir.

Koşullara ait ortalama zaman serilerinin analiz sonuçlarına ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-13'te gösterilmektedir.

Her iki anterior DMN bileşeninin BOLD sinyalinde, 2-geri ve 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı azalma ($p < 0,008$) gözlenirken, 3-geri ve 2-geri koşulu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla anterior DMN-1 ve -2 için: $p = 0,102$; $p = 0,356$). Farklı zorluk seviyesindeki görev koşullarının her birinde ise fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı azalma görülmüştür ($p < 0,008$). Prekuneus ağının sinyalinde, 2-geri ve 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,008$) gözlenirken, 3-geri ve 2-geri koşulu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,831$). Görev koşullarının her biri fiksasyon koşuluyla karşılaştırıldığında ise, 3-geri koşulunda fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,008$) gözlenirken, 2-geride gözlenen artış anlamlılık sınırında kalmış ($p = 0,01$), 1-geride ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,435$). SN'nin 2 ayrı insula bileşeninden birinde (SN-insula-1), 3-geri koşulunda 1-geriye kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,008$) gözlenirken, 2-geri ve 1-geri arasında fark gözlenmemiştir ($p = 0,21$). 3-geri koşulunda 2-geriye kıyasla gözlenen artış ise anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,013$). SN'nin OFC bileşeni, DAN ve sağ ECN'nin BOLD sinyalinde, 2-geri ve 3-geri koşulunda 1-geri koşuluna kıyasla anlamlı bir artış ($p < 0,008$) gözlenirken, 3-geri ve 2-geri koşulu arasında SN-OFC ve DAN'da anlamlı bir fark gözlenmemiş (sırasıyla SN-OFC ve DAN için: $p = 0,177$; $p = 0,332$), sağ ECN'de gözlenen artış ise anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,035$). Farklı zorluk seviyesindeki görev koşullarının her birinde ise fiksasyon koşuluna kıyasla her 3 bileşende de anlamlı bir artış görülmüştür ($p < 0,008$). Primer VN bileşeninin sinyalinde, 2-geride 1-geriye ve 3-geride 2-geriye kıyasla anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla: $p = 0,177$; $p = 0,136$). 3-geride 1-geriye kıyasla gözlenen azalma ise anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,039$). Farklı zorluk seviyesindeki görev koşullarının her birinde ise fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,008$). Sekonder VN bileşeninin sinyalinde, 3-geride 1-geri ve 2-geriye kıyasla anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla: $p = 0,309$; $p = 0,055$). 2-geride 1-geriye kıyasla gözlenen artış ise anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,017$). Farklı zorluk seviyesindeki görev koşullarının her birinde ise fiksasyon koşuluna kıyasla anlamlı bir artış görülmüştür ($p < 0,008$). Son olarak superiyor SMN'nin sinyalinde, 2-geride 1-geriye kıyasla anlamlı bir fark gözlenmezken ($p = 0,068$), 3-geride 1-geriye kıyasla anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p = 0,017$). 3-geride 2-geriye kıyasla gözlenen azalma

ise anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,035$). Farklı zorluk seviyesindeki görev koşullarının her birinde ise fiksasyon koşuluna kıyasla bir azalma gözlenmekle birlikte fark anlamlılık sınırında kalmıştır (3-geri ile fiksasyon: $p = 0,009$; 2-geri ile fiksasyon: $p = 0,015$; 1-geri ile fiksasyon: $p = 0,019$).





Şekil 4-23: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin spasyal harita ve zaman serileri

Soldan sağa sırasıyla: anterior DMN-1, anterior DMN-2, prefrontal ağı, SN-insula-1, SN-OFC, DAN, sağ ECN, primer VN, sekonder VN ve superiyor SMN'ye ilişkin spasyal harita ve zaman serileri yer almaktadır. Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, bileşene ait sinyalin zaman içindeki değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman, dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, pembe ile renklendirilmiş kısımlar 3-geri, mavi kısımlar 2-geri, yeşil kısımlar 1-geri ve beyaz kısımlar fiksasyon koşuluna karşılık gelmektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

Tablo 4-13: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri, 1-geri ve fiksasyon koşuluna ait ortalama zaman serileri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Bağımsız Bileşen	3-geri koşulu (N=17)		2-geri koşulu (N=17)		1-geri koşulu (N=17)		Fiksasyon koşulu (N=17)		$\chi^2(2)$	p^*	Post hoc analizler ($p < 0,008^{**}$)
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık			
Anteriyör DMN-1	-0,772	-3,957 / 0,064	-0,534	-2,008 / 0,23	0,1	-0,288 / 0,765	0,555	0,013 / 2,509	29,753	<0,001	2-geri<1-geri 3-geri<1-geri 3-geri<Fiks 2-geri<Fiks 1-geri<Fiks
Anteriyör DMN-2	-0,327	-1,007 / 0,091	-0,363	-1,27 / 0,131	-0,028	-0,315 / 0,271	0,529	-0,188 / 1,2	37,659	<0,001	2-geri>1-geri 3-geri>1-geri 3-geri>Fiks
Prekuneus ağı	0,374	-0,626 / 1,527	0,26	-0,346 / 2,814	-0,677	-1,273 / 0,301	-0,434	-2,191 / 0,474	28,976	<0,001	3-geri>1-geri 3-geri>Fiks 2-geri>Fiks 1-geri>Fiks
SN-insula-1	0,141	-0,212 / 0,519	0,008	-0,065 / 0,322	0,002	-0,09 / 0,19	-0,143	-0,831 / -0,012	28,624	<0,001	2-geri>1-geri 3-geri>1-geri 3-geri>Fiks 2-geri>Fiks 1-geri>Fiks
SN-OFC	0,299	0,002 / 0,888	0,229	0,013 / 1,196	-0,013	-0,288 / 0,38	-0,335	-1,366 / -0,007	42,106	<0,001	
DAN	0,626	0,049 / 2,458	0,736	0,052 / 1,869	0,027	-0,568 / 0,367	-0,941	-2,287 / -0,066	45,212	<0,001	2-geri>1-geri 3-geri>1-geri 3-geri>Fiks 2-geri>Fiks 1-geri>Fiks
Sağ ECN	0,621	-0,197 / 2,09	0,246	-0,61 / 1,712	-0,092	-1,122 / 0,363	-0,836	-3,089 / -0,031	27,141	<0,001	
Primer VN	-0,244	-0,659 / 0,161	-0,122	-0,632 / 0,102	-0,043	-0,376 / 0,081	0,2	-0,265 / 0,57	18,812	<0,001	3-geri<Fiks 2-geri<Fiks 1-geri<Fiks
Sekonder VN	0,238	-0,165 / 3,056	0,396	-0,03 / 2,565	0,18	-0,156 / 1,509	-0,656	-4,362 / -0,054	36,176	<0,001	3-geri>Fiks 2-geri>Fiks 1-geri>Fiks
Superiyör SMN	-0,259	-1,115 / 0,47	-0,12	-1,215 / 0,655	0,01	-0,835 / 1,004	0,231	-1,141 / 1,302	9,776	<0,001	3-geri<1-geri

Medyan, aralık, χ^2 ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekicilik ağı, OFC: orbitofrontal korteks, DAN: dorsal dikkat ağı, ECN: yürütücü kontrol ağı, VN: görsel ağ, SMN: duysal-motor ağ. χ^2 : ki-kare (Chi-square) değeri.

*: Friedman testi sonucuna göre anlamlılık değerleri. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,003$ olarak belirlenmiştir.

**: Wilcoxon işaretli sıralar testi ile post hoc analizler yapılmıştır. Koşullar arası ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık değeri $p < 0,008$ 'dir.

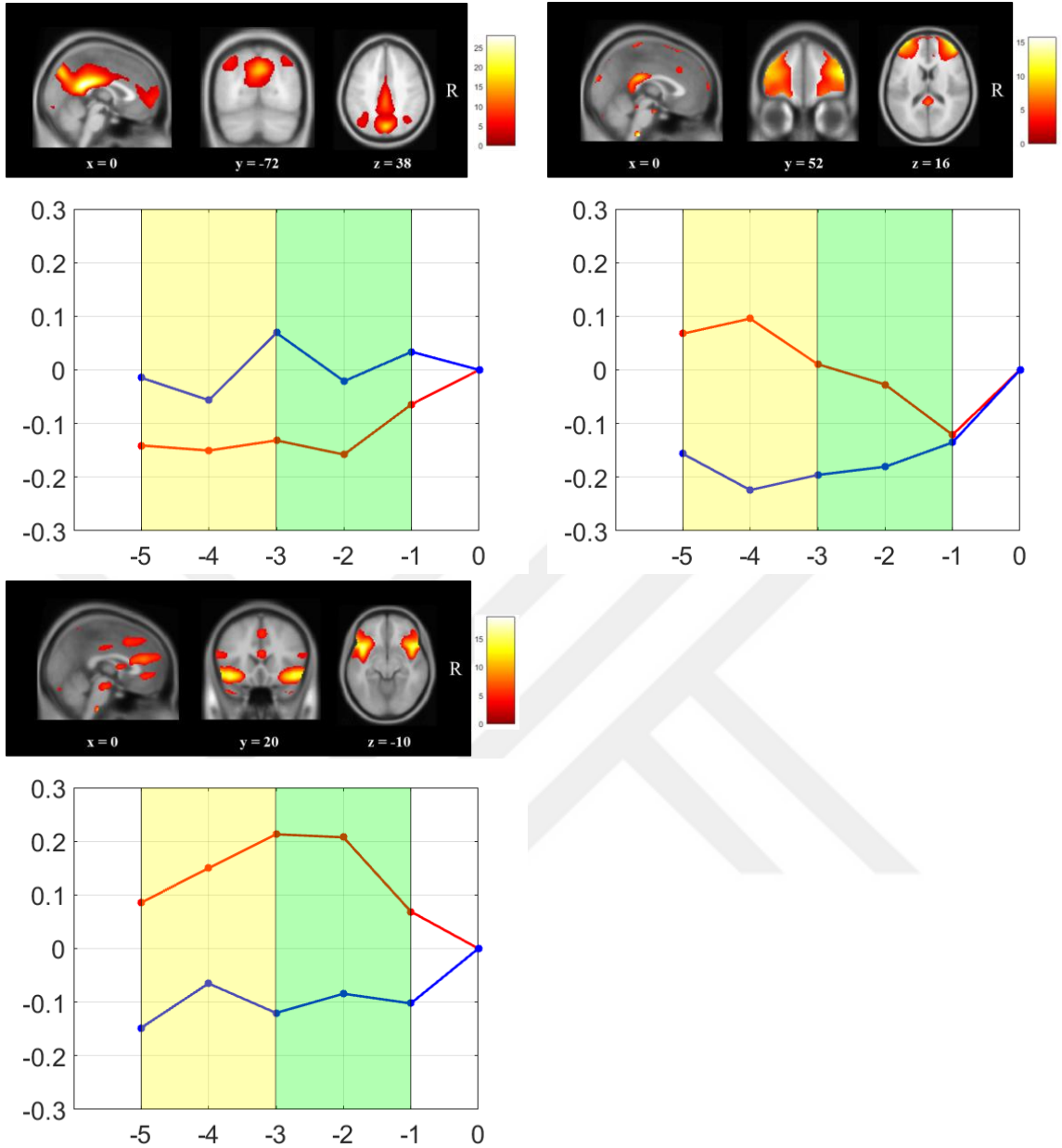
N-geri bellek görevinde, 1-geri, 2-geri ve 3-geri koşulları için, reaksiyon zamanı ile bağımsız bileşenlere ait zaman serileri arasındaki ilişkiler de değerlendirilmiştir. Bu amaçla, hedef anı öncesindeki sinyal değişiminin, hızlı ve yavaş yanıtlarla ilişkisine bakılmıştır. 2-geri koşulunda, uyarın öncesindeki dönemde posteriyor DMN'nin BOLD sinyalinde, hızlı yanıt verilen durumlarda yavaş yanıt verilen durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p < 0,025$). Bu azalma hem hedef anına yakın hem de uzak olan zaman penceresinde ortaya çıkmıştır. 2-geri koşulunda SN'nin OFC bileşeninin BOLD sinyalinde, hızlı yanıt verilen durumlarda yavaş yanıt verilen durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,025$). Bu artış sadece hedef anına uzak olan zaman penceresinde ortaya çıkmıştır. 3-geri koşulunda, uyarın öncesindeki dönemde SN'nin 2 ayrı insula bileşeninden birinin (SN-insula-2) BOLD sinyalinde, hızlı yanıt verilen durumlarda yavaş yanıt verilen durumlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0,025$). Bu artış hem hedef anına yakın hem de uzak olan zaman penceresinde ortaya çıkmıştır. Anlamlı bulgulara ilişkin istatistik sonuçları Tablo 4-14'te verilmiştir. Şekil 4-24'te ise, anlamlı fark gösteren bileşenlere ait spasyal haritalar ve hedef uyarın öncesini kapsayan zaman pencereleri gösterilmiştir.

Tablo 4-14: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşulundaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyarın öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lara ilişkin sonuçlar

Görev Koşulu	Bağımsız Bileşen / Zaman penceresi	Hızlı yanıt		Yavaş yanıt		Z	p*
		Medyan	Aralık	Medyan	Aralık		
2-geri	Posteriyor DMN / yakın	-0,063	-0,496 / 0,119	0,024	-0,4 / 0,468	-3,195	0,001
	Posteriyor DMN / uzak	-0,173	-0,669 / 0,217	-0,073	-0,315 / 0,534	-2,627	0,009
	SN-OFC / uzak	0,016	-0,242 / 0,53	-0,013	-1,457 / 0,137	-2,438	0,015
3-geri	SN-insula-2 / yakın	0,12	-0,698 / 0,891	-0,003	-0,947 / 0,22	-2,817	0,005
	SN-insula-2 / uzak	0,1	-0,338 / 1,041	-0,076	-0,712 / 0,757	-2,627	0,009

Medyan, aralık, Z ve p değerleri verilmiştir. Aralık değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterir. İstatistiksel anlamlılık değeri, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve anlamlılık değeri, $p = 0,025$ olarak belirlenmiştir. DMN: olağan durum ağı, SN: dikkat çekerlik ağı, OFC: orbitofrontal korteks.

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucuna göre anlamlılık değerleri.



Şekil 4-24: N-geri bellek görevinde, 3-geri, 2-geri ve 1-geri koşulundaki hızlı ve yavaş yanıtlara ilişkin uyaran öncesi zaman pencereleri arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar

Soldan sağa sırasıyla: posterior DMN, SN-OFC ve SN-insula-2'ye ilişkin spasyal harita ve zaman pencereleri yer almaktadır. Spasyal haritalar, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal kesitte gösterilmiştir. Renk kodlaması, her vokselin bağımsız bileşene olan katkısını temsil eder. Zaman serileri, hedef uyaran öncesindeki sinyalin değişimini göstermektedir. Yatay eksen TR türünden zaman görülmektedir. Sıfır noktası hedef uyaranın geldiği anı temsil eder. Dikey eksen zaman serisinin % değişimi görülmektedir. Grafikte, sarı ile renklendirilmiş kısımlar uzak zaman penceresine, yeşil kısımlar yakın zaman penceresine karşılık gelmektedir. Kırmızı eğri hızlı, mavi eğri yavaş yanıt verilen hedef uyaranları göstermektedir. R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı.

5. TARTIŞMA

Beynin süregiden aktivitesinin fMRG'deki yansıması olan DDA'ların bireyler veya klinik gruplar arasındaki farklılıkları, literatürde çok sayıda çalışma ile ele alınmıştır. Bu yinelenebilirliği yüksek ağ örüntülerinin çeşitli hastalıklar için biyo-işaretleyici olarak kullanımı da oldukça gündemde olan bir konudur. Ancak, çoğunlukla dinlenme durumunda gerçekleştirilmiş olan bu çalışmalar, sadece bireyler arası kognitif veya afektif kapasite farkları ve çeşitli nöro-psikiyatrik patolojilerdeki değişimler üzerinden DDA'ların işlevsel anlamlarıyla ilgili dolaylı ve sınırlı bilgi sağlamıştır.

Oysa beynin süregiden aktivitesini dinlenme durumu dışında farklı duysal, motor ve kognitif işlevler sırasında incelemek ve böylelikle DDA'ların duysal, motor ve kognitif süreçlerin düzenlenmesindeki etkilerinin ortaya koyulması, gerek normal beyin işleyiş mekanizmalarını anlamak, gerekse nöropsikiyatrik hastalıkların tanısında oynayabilecekleri rolü belirlemek için oldukça gerekli gözükmetedir.

Bu doğrultuda, şimdiye kadar çoğunlukla dinlenme durumunda incelenmiş olan DDA'ların geniş bir spektrumu kapsayan görev koşullarında ne şekilde değişime uğradığı ve bunun tersi yönünde DDA'ların görevle ilişkili davranışsal yanıtları ne şekilde etkilediği bu projede kapsamlı olarak incelenmiştir. Böylelikle bu çalışmayla, işlevleri hakkında sınırlı bilgiye sahip olunan süregiden beyin aktivitelerinin işlevsel anlamları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Literatürde tanımlı temel DDA'lar olarak karşımıza çıkan DMN, Prekuneus Ağı, SN, DAN, ECN, VN ve SMN'nin, basit duysal ve motor görevler ile birçok zihinsel işlevin gerçekleştirilmesindeki en temel kognitif süreçler olan dikkat ve çalışma belleğiyle ilişkili görevler sırasında, hem kendi içlerinde nasıl bir değişim gösterdikleri hem de aralarında çeşitli seviyelerdeki mevcut etkileşimler değerlendirilmiş ve ağlar arasında hiyerarşik bir düzenin varlığı sorgulanmıştır.

Aşağıda öncelikle, farklı görev koşullarından edinilmiş bulgular, görevler bağlamında kısaca özetlenmeye çalışılmıştır. Ardından, her bir DDA'nın görevlerin tümü bağlamında gösterdikleri değişimler üzerinden işlevleri tartışılmıştır. Son olarak, çalışmanın genel çıkarımları, gelecek hedefleri ve kısıtlılıkları belirtilmiştir.

5.1. Farklı Görevlere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Aşağıdaki bölümlerde, her bir görev için farklı koşullar arasında gözlenen fonksiyonel aktivasyon değişimleri, DDA'lardaki BOLD sinyal değişimleri ve bunun davranışla olan korelasyonları ve DDA'lar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri özetlenmiştir.

5.1.1. Pasif Görsel Görev

Pasif olarak ekrana gelen harflerin izlendiği ve herhangi bir motor ve kognitif görevin olmadığı durumda, sekonder görsel alanlarda aktivasyon artışı gözlenmiştir. DDA'lardaki BOLD sinyal değişimine bakıldığında, aktivasyon artışı gözlenen alanlara karşılık gelen sekonder görsel ağın BOLD sinyalinde artış olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, primer görsel ağın sinyalinde ise azalma olduğu belirlenmiştir. Görsel girdi sırasında sekonder görsel alanlardaki aktivasyon artışı ve buna eşlik eden sekonder VN'deki BOLD sinyal artışı, görsel bilginin işlenmesi ile ilişkili beklenen bir bulgudur. Primer görsel ağın sinyalindeki azalma, sekonder ağın aktivitesindeki artışa karşılık oluşan bir ağ aktivitesi düşüşü olarak yorumlanabilir.

Farklı DDA'lara ait ROI'lerin birbirleriyle olan korelasyonlarına bakıldığında ise, DMN'nin anterior bileşeni ile ECN'nin sağ posterior bileşeni arasında pasif görsel izleme koşulunda bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. DMN ve ECN arasında fonksiyonel bağlantısallığın artması, değişen görsel girdiler karşısında pasif olarak bekleyip sadece izleyerek motor veya kognitif bir yanıt üretememe nedeniyle yürütücü işlevlerin baskı altına alınmasını yansıtır olabilir. Literatürde, DMN'nin ECN ile içe dönük süreçlerin devrede olduğu görevler sırasında bağlantısallığını arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Spreng ve ark. 2010; Gao ve Lin 2012). Bu bağlamda, pasif izleme sırasında da kognitif bir görev olmadığından içe dönük düşünme süreçlerinin devreye girdiğini ve DMN-ECN bağlantısallığının da bu nedenle arttığını söylemek mümkün olabilir.

5.1.2. Basit Motor Görev

Basit bir parmak hareketinin gerçekleştirildiği motor görevde, herhangi bir kognitif ödev olmaksızın istemli motor hareketin başlatılıp sürdürülmesi süreci değerlendirilmiştir. Bu görev sırasında, pre- ve postsantral girus, bazal ganglionlar, talamus, serebellum gibi motor görev ile ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde aktivasyon artışı gözlenmiştir. DDA'lardaki BOLD sinyal değişimine bakıldığında, sol duysal-

motor ağın BOLD sinyalinde artış olduğu tespit edilmiştir. Motor korteks alanlarında gözlenen aktivasyon artışı ve SMN’de gözlenen sinyal artışı motor davranışın gerçekleştirilmesi ile ilişkili beklendik bir bulgudur.

DDA’lar arası korelasyonlara bakıldığında ise, DMN’nin posteriyor bileşeni ile SN’nin ACC bileşeni arasındaki bağlantısallıkta azalma bulunmuştur. Motor sistemle bağlantısı olan ACC ile DMN’nin posteriyor bileşeninin bağlantısallığının azalmasının, basit istemli ve koşulsuz motor hareketin gerçekleştirilmesine katkı sağladığını söylemek mümkündür.

5.1.3. SRTT ve Bas/Basma Görevi

Dikkat ve yanıt inhibisyonu süreçlerini aktive eden yani kognitif bir yükün olduğu Bas/Basma koşulunda, basit bir viziomotor entegrasyonun yeterli olduğu SRTT koşuluna kıyasla gözlenen farklar değerlendirilmiştir. Aktivasyon artışı gözlenen başlıca kortikal yapılar, sağ ve sol ECN yapıları olan LPFC ve PPC, SN’nin başlıca bileşeni olan anterior insula ve ayrıca suplemer motor alan ve prekuneus yapıları olmuştur. Ayrıca, subkortikal yapılarda da aktivasyon artışı gözlenmiştir. Kısacası, dikkat gerektiren koşulun, basit bir viziomotor entegrasyon koşuluna kıyasla oldukça geniş alanları kapsayan bir aktivasyon artışına yol açtığı görülmüştür. Aktivasyon artışı gözlenen yapılar, literatürdeki benzer Bas/Basma görevlerindeki yapılarla uyumluluk göstermektedir (Criaud ve Boulinguez 2013). Aktivasyon artışının yanı sıra DMN’nin anterior parçası olan MPFC’de ise aktivasyon azalması olduğu tespit edilmiştir.

İki görev koşulu arasında, DDA’lardaki BOLD sinyal değişimlerine baktıldığında, dikkat mekanizmalarının devreye girdiği durumda DMN bileşenlerinin BOLD sinyallerinde düşüş olduğu, prekuneus ağının sinyalinde ise artış olduğu gözlenmiştir. Sekonder VN’de gözlenen artış ve superiyor SMN’de gözlenen azalma ise anlamlılık sınırında kalmıştır.

DDA’lardaki BOLD sinyal değişimleri ile reaksiyon zamanı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, SRTT koşulunda primer VN’nin BOLD sinyalinde uyaran öncesi dönemde görülen azalma, hızlı reaksiyon zamanı ile ilişkili bulunmuştur. Bas/Basma koşulunda ise, DMN’nin BOLD sinyalindeki artışın hızlı reaksiyon zamanı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

İki koşul arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimlerine bakıldığında ise, SN'nin sol insula bileşeni ile ECN'nin sol posteriyor bileşeni arasındaki bağlantısallıkta artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, SN'nin ACC ve sol insula bileşenleri ile primer ve sekonder VN arasında ve DMN'nin posteriyor bileşeni ile ECN'nin sağ anterior ve posteriyor bileşenleri arasında bağlantısallıkta azalma görülmüştür. Ayrıca, SN'nin sol insula bileşeni ile DMN'nin anterior bileşeni arasındaki negatif korelasyonun ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Bulgular bir arada ele alındığında, seçici dikkatin sürdürülmesi ve yanıt inhibisyonu süreçlerinin devreye girmesi için, SN'nin görsel alanlarla bağlantısını azaltıp üst seviye kognitif ağlarla bağlantısallığını arttırdığı tespit edilmiştir. Basit bir vizyomotor entegrasyon görevi için ise, SN ve VN bağlantısallığı görevin gerçekleştirilmesi için yeterli olmaktadır. ECN'de gözlenen aktivasyon artışı ve DMN ile ECN'nin bağlantısallığının azalması ise, DMN'nin ECN ile olan bağlantısallığını modüle ederek ECN yapılarındaki aktivasyon artışına katkı sağladığını düşündürmektedir. Davranışsal performans ile DDA'lar arasındaki ilişkiye baktıldığında ise, basit vizyomotor entegrasyon sırasındaki performansı, primer VN'nin sinyal değişiminin etkilediği gözlenirken, dikkat mekanizmaları devreye girdiğinde performans üzerinde DMN'deki sinyal değişiminin etkisi olduğu görülmüştür.

5.1.4. N-Geri Bellek Görevi

Çalışma belleği süreciyle ilişkili olan N-geri bellek görevinin üç farklı yük seviyesi arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışma belleği, bilişsel bir sistem olarak, dışsal ipuçlarının yokluğunda, bilginin çevrimiçi şekilde tutularak davranışa kılavuzluk etmesini sağlar. Çalışma belleği, temel işlevlerle ilişkilidir ve karmaşık karar verme süreçlerinden seçici dikkate kadar birçok bilişsel sürecin ayrılmaz bir parçasıdır (Owen ve ark. 2005). N-geri bellek görevi ise, çalışma belleği süreçlerinin temel nöral mekanizmasını anlamak için birçok çalışmada kullanılmaktadır. Görev, çevrimiçi takip, güncelleme ve hatırlanan bilgilerin kullanılmasını gerektirir ve bu nedenle, çalışma belleği içindeki önemli süreçlerle ilişkili olduğu düşünülür (Owen ve ark. 2005).

Bu çalışmada, bellek yükünün orta seviyede olduğu 2-geri ve bellek yükünün zor seviyede olduğu 3-geri koşullarında bellek yükünün oldukça düşük seviyede olduğu 1-geri koşuluna kıyasla aktivasyon değişimleri, DDA'lara ilişkin BOLD sinyallerinde değişimler ve fonksiyonel bağlantısallık değişimleri gözlenmiştir. 3-geri koşulu ile 2-

geri koşulu arasında ise aktivasyon farkı gözlenirken, DDA sinyallerinde anlamlılık sınırında farklar gözlenmiş ve fonksiyonel bağlantısallıkta ise iki koşul arasında fark gözlenmemiştir. Koşullar arası gözlenen değişimlerin detayları aşağıda özetlenmiştir.

2-geri ile 1-geri Koşulunun Karşılaştırılması:

2-geri koşullunda, ECN yapıları olarak bilinen sol baskın bilateral LPFC ve PPC yapılarında, bilateral suplemer motor alan ve prekuneus ile subkortikal bölgelerde 1-geri koşuluna kıyasla aktivasyon artışı gözlenmiştir. Aktivasyon artışının yanı sıra DMN'nin anterior bileşeni olan MPFC'de ise aktivasyon azalması gözlenmiştir.

İki görev koşulu arasında, DDA'lardaki BOLD sinyal değişimlerine bakıldığında, anterior DMN bileşenlerinin BOLD sinyallerinde azalma gözlenirken, prekuneus ağı, SN'nin OFC bileşeni, DAN ve sağ ECN'de ise artış gözlenmiştir. Sekonder VN'de ise anlamlılık sınırında kalan bir artış olduğu gözlenmiştir.

İki koşul arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimlerine bakıldığında ise, primer VN ile posterior DMN, SN'nin ACC ve sol insula bileşenleri arasında ve anterior DMN ile SN'nin sağ insula bileşeni arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık olduğu gözlenmiştir. ECN'nin sol anterior ve posterior bileşenleri arasında ise azalmış fonksiyonel bağlantısallık tespit edilmiştir.

3-geri ile 1-geri Koşulunun Karşılaştırılması:

2-geri koşuluna göre bellek yükünün daha da arttığı 3-geri koşulu ile 1-geri koşulu karşılaştırıldığında ise, bilateral LPFC ve PPC yapılarında, prekuneusta, sağ anterior insulada ve subkortikal bölgelerde aktivasyon artışı gözlenmiştir. Aktivasyon azalması ise MPFC'nin yanı sıra bilateral suplemer motor alanlar ile oksipital alanlarda ve sağ posterior insula ile sağ presantral girusta gözlenmiştir.

3-geri ve 1-geri koşulu arasında DDA'lardaki BOLD sinyal değişimlerine bakıldığında ise, 2-geri ve 1-geri koşulları arasındaki farklara benzer şekilde, anterior DMN bileşenlerinin BOLD sinyallerinde azalma gözlenirken, prekuneus ağı, SN'nin OFC bileşeni, DAN ve sağ ECN'de artış gözlenmiştir. Bu değişimlere ek olarak, SN'nin insula bileşeninin BOLD sinyalinde artış gözlenirken, superior SMN'de ise azalma gözlenmiştir. Primer VN'de gözlenen azalma ise anlamlılık sınırında kalmıştır.

İki koşul arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimlerine bakıldığında ise, primer VN ile sağ anterior ECN arasında ve anterior DMN ile ECN'nin sağ

posteriyor bileşeni arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık gözlenmiştir. ECN'nin sağ anterior ve posteriyor bileşenleri arasında, DMN'nin anterior ve posteriyor bileşenleri arasında ve ECN'nin sağ posteriyor bileşeni ile DAN'ın sol IPS bileşeni arasında ise azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur.

3-geri ile 2-geri koşulunun karşılaştırılması:

Bellek yükünün her iki durumda da fazla olduğu bu iki koşul karşılaştırıldığında, daha zor olan 3-geri koşulunda 2-geriye kıyasla aktivasyon artışı gözlenmemiştir. Aktivasyon azalması gözlenen alanlar ise sol pre- ve post santaral girus, sol prekuneus, suplemer motor alan, oksipital alanlar ve subkortikal yapılardır.

İki görev koşulu arasında, DDA'lardaki BOLD sinyal değişimlerine bakıldığında ise, anlamlılık sınırına yaklaşan değişimler olduğu gözlenmiştir. Buna göre, sağ ECN ve SN'nin insula bileşeninde artış, superiyor SMN'de ise azalma gözlenmiştir.

İki koşul arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimlerine bakıldığında ise, anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

N-geri bellek görevindeki her bir görev koşulu için, DDA'lardaki BOLD sinyal değişimleri ile reaksiyon zamanı arasındaki ilişkiye bakıldığında, 2-geri koşulunda, SN'nin OFC bileşeninin BOLD sinyalinde uyaran öncesinde görülen artış ve posteriyor DMN'nin BOLD sinyalinde uyaran öncesinde görülen azalma hızlı reaksiyon zamanı ile ilişkili bulunmuştur. 3-geri koşulunda ise, SN'nin insula bileşeninin BOLD sinyalindeki artışın hızlı reaksiyon zamanı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Koşullar arası karşılaştırmalar bir arada değerlendirildiğinde, ECN yapılarının aktivasyonlarını arttırırken kendi içinde bağlantısallığını azalttığı gözlenmiştir. Bu bulgu zor ve orta koşul arasında ortaya çıkmadığından, belirli bir zorluk seviyesinden sonra beyin yapılarında aktivasyon ve bağlantısallık değişiminin gözlenmediğini söylemek mümkündür. Görev görece daha kolayken SN, DMN ve VN arasındaki bağlantısallık değişimleri görevin gerçekleştirilmesi için yeterli olurken, görev zorlaştıkça ECN, DMN ve VN arasındaki modülasyonun ön plana çıktığı, ayrıca DMN'nin de kendi içinde bağlantısallığını azalttığı gözlenmiştir. Bu bağlamda, kognitif görev görece kolayken SN'nin modülasyonu yeterli gözükürken, görev zorlaştığında SN'nin modülasyonunun devreden çıkıp ECN'nin modülasyonunun belirleyici rol

oynadığı gözlenmektedir. Davranışsal performans ile DDA'lar arasındaki ilişkiye baktıldığında ise, DMN'nin ve SN'nin BOLD sinyalindeki değişimler orta seviyede bellek yükünün olduğu koşulda hızlı reaksiyon zamanı ile ilişkili bulunurken, bellek yükü arttığında sadece SN'nin BOLD sinyallerindeki değişiminin performansı etkilediği görülmüştür.

5.2. Dinlenme Durumu Ağlarının İşlevlerinin Değerlendirilmesi

DDA'ların dinlenme durumunda gösterdikleri örüntülerin görev koşullarında da varlığını sürdürdüğü, ancak farklı görev koşullarına göre spasyal örüntülerinde belirgin değişimler olduğu gözlenmiştir (Şekil 4-10). Farklı görev koşullarından elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirilerek DDA'ların işlevleri aşağıdaki bölümlerde ele alınmıştır.

Olağan Durum Ağı (DMN), literatürde en sık çalışılan ve DDA'lar arasında işlevi en çok merak edilendir (Raichle 2015). DMN'ye ilişkin genel bulgu, kognitif kaynak gerektiren görevlerde aktivitesini düşürürken içe dönük süreçlerle, örneğin otobiyografik bellek süreçleriyle ilişkili görevlerde aktivitesini arttırmasıdır. DMN'ye atfedilen işlevlerin arasında hayal kurma, düşüncelere dalma, geçmiş ve gelecek hakkında düşünme gibi içe dönük spontan işlevler ve dış dünyanın bir temsilini tutma, dış çevreyi gözleme, beklenmedik olaylara karşı tetikte durma ve genel farkındalıkla ilişkili dışsal süreçlerle bağlantılı çeşitli işlevler yer almaktadır (Gusnard ve Raichle 2001). Ancak, son zamanlardaki bazı çalışmalar, DMN'deki aktivite değişiminin tek başına ele alınmasının DMN'nin işlevini anlamak için yeterli olmadığını ve ağı gösterdiği bağlantısallık değişimlerinin de değerlendirilmesinin gerekli olduğunu vurgulamaktadır (Elton ve Gao 2015). Bu bağlamda bu çalışmada da farklı görev koşullarında DMN'nin aktivasyon ve bağlantısallık değişimlerine bakıldığında, bu gerekliliğin önemini ortaya koyan bulgular elde edilmiştir.

Kognitif bir görev olmadığında, DMN yapılarının aktivasyonunda ve DMN'nin ağ sinyalinde değişim görülmemiştir. Ancak, hem pasif izleme görevi hem de basit motor görevde DMN bileşenlerinin diğer ağ bileşenleri ile bağlantısallığını değiştirdiği gözlenmiştir. Bu bulgular, DMN'nin aktivasyon ve ağ sinyal gücünü değiştirmeden de sadece diğer ağ bileşenleri ile olan bağlantısallığını modüle ederek basit ve kognitif yükü olmayan durumlarda da sürece dahil olduğunu göstermektedir. Dikkat ve çalışma belleği ile ilgili süreçler sırasında DMN'deki değişime bakıldığında ise, dikkat yükü ve

bellek yükü arttığında DMN yapılarının aktivasyonunu ve DMN'nin ağ sinyal gücünü azalttığı görülmüştür. Ancak bellek yükünün oldukça zor olduğu iki koşul arasında DMN'de değişim gözlenmemektedir. Bu durum, DMN'nin zor görev koşullarında aktivasyonunu azaltmakla birlikte bu azalmanın belirli bir zorluk seviyesinden sonra değişmediğini göstermektedir. DMN'nin diğer DDA'larla olan korelasyonlarına bakıldığında ise, farklı koşullara göre bağlantısallıkta hem artış hem azalmalar olduğu gözlenmiştir.

Tüm bu bilgiler, bir arada ele alındığında DMN'nin kognisyonun gerekli olmadığı durumlarda sadece bağlantısallık değişimi üzerinden sürece katkı sağladığı gözlenmiştir. Ancak kognitif süreçlerin devreye girdiği durumda DMN bir taraftan aktivasyonunu ve ağı BOLD sinyal gücünü azaltırken diğer taraftan kognitif görevlerle ilişkili olan SN ve ECN gibi diğer DDA'lar ile bağlantısallığını artırıp azaltarak kognitif sürece katkı sağlamaktadır. Ayrıca, DMN'nin sinyal değişiminin hem dikkat gerektiren hem de bellek yükünün orta seviyede olduğu durumlarda performansı etkilediği gözlenmiştir. Literatürde, DMN'nin sadece içsel süreçlerle ilişkili görevlerde katkısının olmadığı, DMN'nin SN ile bağlantısallığını arttırarak dışsal dikkatin gerektiği görevlerde de katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Gao ve ark. 2013). Bu bağlamda çalışmanın bulguları literatürle uyumlu gözükmektedir. Öte yandan literatürde, DMN'nin içe dönük süreçlerin devreye girdiği görevler sırasında ECN ile bağlantısallığını arttırdığı gösterilmiştir (Gao ve Lin 2012; Spreng ve ark. 2010). Bu çalışmanın bulguları ise, DMN ile ECN arasındaki bağlantısallığın içe dönük süreçlerle ilgili olarak artabileceğini desteklemekle birlikte, DMN ve ECN arasındaki bağlantısallık değişiminin kognitif süreçlerle ilişkili olarak da ortaya çıkabildiğini göstermiştir.

Özetle DMN, aktivasyonunu azaltarak kognitif görevler sırasında içsel süreçleri askıya alırken (Mason ve ark. 2007; Christoff ve ark. 2009), diğer DDA'larla olan bağlantısını değiştirerek bilgi entegrasyonu süreçlerini aktif tutup, göreve özgü modülasyona katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda DMN içinde lokal olarak aktivasyon azalması gözlenirken, geniş ölçekli modülasyonlar için fonksiyonel bağlantısallıkta artış veya azalmalar gözlenmektedir.

Dikkat çekereklik ağı (SN), bilişsel, homeostatik ve duygusal sistemlerin bağlantısını sağlar (Critchley ve ark. 2004; Critchley 2005). SN, dikkat çekici bir olay

meydana geldiğinde, dikkat ve çalışma belleğine erişimi kolaylaştırmak amacıyla diğer büyük ölçekli ağlar arasında geçiş yaparak sistemi modüle eder (Menon ve Uddin 2010).

Bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, SN dikkat gerektiren ve bellek yükünün orta seviyede olduğu durumlarda hem aktivasyonunu arttırmakta hem de diğer DDA'larla bağlantısallığını değiştirmektedir. Buna göre, SN'nin hem üst seviye kognitif ağlar olan DMN ve ECN ile hem de VN ile bağlantısallığını değiştirerek görevin gerçekleştirilmesi doğrultusunda duysal ve kognitif ağları modüle ettiği gözlenmektedir. Ancak bellek yükü artıp görev zorlaştığında, SN'nin modülasyonunun yeterli olmadığı gözlenmiştir. Literatürde de SN'nin DMN ile bağlantısallığını arttırarak kognitif görevlerde devreye girdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Elton ve Gao 2015). Bulgularımız bu bağlamda literatürü desteklemekle birlikte, SN'nin zor koşullarda modüle edici etkisinin ortadan kalktığını göstermiştir. Ayrıca, çalışma belleği yükünün hem orta hem zor seviyelerde olduğu durumlarda, SN'nin BOLD sinyalinde gözlenen değişimlerin performans üzerinde etkili olduğu da gözlenmiştir.

Yürütücü kontrol ağı (ECN), davranışsal seçimlerin değişen koşullara, arka plandaki homeostatik taleplere ve içeriğe karşı düzenlenmesi ve bunlarla ilişkili uyarılara dikkat yöneltmeyi sağlar. Bunun için beyin, posteriyor duysal-motor bilgiler üzerinde kontrol sağlayıp eylemler seçilene kadar ilgili verileri zihinde tutmaktadır. ECN, sürekli dikkat ve çalışma belleği (LPFC, PPC) (Curtis ve D'Esposito 2003), yanıt seçimi (dorsomedial frontal korteks) (Lau ve ark. 2006) ve yanıt bastırma (ventrolateral prefrontal korteks) (Ridderinkhof ve ark. 2004) ile ilişkili olduğu bilinen beyin alanlarını kapsamaktadır.

Bulgular, ECN'nin çalışma belleği görevi sırasında aktivasyonunu arttırırken kendi içinde bağlantısallığını azalttığını göstermiştir. ECN kognitif yük orta seviyedeysen diğer DDA'larla olan bağlantısallığını değiştirmezken, kognitif yük arttığında DMN ve VN ile olan bağlantısallığını arttırarak sürece dahil olmaktadır. ECN ayrıca dikkat görevi sırasında, SN ile olan bağlantısallığını arttırırken DMN ile olan bağlantısallığını azaltarak görevin gerçekleştirilmesin katkı sağlamaktadır. Bulgular, ECN'nin kognitif yükün fazla olduğu süreçlerde devreye girerken, görece daha basit kognitif süreçlerde diğer DDA'ları module etme görevini SN'ye bıraktığını göstermektedir.

Prekuneus ağı, aslında temelde DMN'nin bir parçası olarak tarif edilmiş olsa da son çalışmalar prekuneusun ayrı bir ağ yapısı olarak da değerlendirildiğini göstermektedir (Utevsky ve ark. 2014). Prekuneusun dinlenim durumunda DMN ile, görev sırasında ise ECN yapıları ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Nitekim, bu çalışmadaki bulgular da prekuneusun ayrı bir ağ olarak ortaya çıktığı ve DMN'den farklı olarak dikkat ve çalışma belleği yükü artışı ile birlikte sinyalini arttırdığını göstermiştir.

Dorsal dikkat ağı (DAN), daha çok spasyal dikkat süreçleri ile ilişkilidir (Vossel ve ark. 2014) Bu nedenle, bu çalışma bağlamında el alınan sözel içerikli görevler ile işlevini tam olarak değerlendirmek mümkün olamamıştır. Ancak yine de DAN'ın bellek yükü ile ilişkili olarak sinyalini arttırdığı gözlenmiştir. Ek olarak, bellek yükünün en üst seviyede olduğu durumda DAN, ECN ile bağlantısallığını azaltmıştır. Negatif yönlü bu değişim, sözel içeriğin ECN tarafından daha kolay işlenebilmesi için ECN'nin DAN ile olan etkileşimini azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Görsel ağ (VN), primer ve sekonder olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Literatürde çok fazla incelenmemiş olmakla birlikte, VN'nin görev koşullarındaki davranışını gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (Gordon ve ark. 2012). Mevcut çalışmadaki bulgular, primer VN'nin görev koşullarında sinyal gücünü azaltırken, sekonder VN'nin ise tam tersi şekilde sinyalini arttırdığını göstermiştir. Bu bulgu, görsel alanların aralarındaki mevcut bağlantısallık yoluyla birbirini modüle ederek, görsel girdi söz konusu olduğunda sekonder alanlardaki artışın primer görsel alanın aktivite düşüşü ile sonuçlanabileceği şeklinde yorumlanabilir. VN bileşenleri ayrıca, dikkat ve bellek görevlerinde SN ile olan korelasyonlarını da değiştirmektedirler. Basit vizyomotor entegrasyon görevinde VN ve SN bağlantısallığı görevin yapılması için yeterliyken, karmaşık dikkat süreçleri devreye girdiğinde bu bağlantısallık azalmıştır. Bellek görevlerinde ise VN, yük seviyesi orta derecede olduğunda SN ile, yük arttığında ise ECN ile bağlantısallığını arttırarak çalışma belleği sürecine dahil olmuştur. Ayrıca VN'nin primer bileşenindeki BOLD sinyal değişiminin basit vizyomotor performansı belirlediği gözlenmiştir. Bulgular, dikkat ve kognisyon bağlamında VN'nin de aktif şekilde görev sürecine dahil olduğunu göstermiştir.

Duysal-motor ağ (SMN), VN'ye benzer şekilde işlevleri çok fazla incelenmemiş bir ağıdır. Çalışmanın bulguları, yapılan temel motor işlev aynı olsa da

görev zorlaştığında superiyor SMN'nin sinyal gücünde azalma olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, nöral kaynaklar üst seviye beyin bölgeleri için daha gerekli olduğunda, motor görev aynı olmasına rağmen SMN'nin sinyal gücünü azalttığını göstermektedir.

5.3. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma ile edilmiş bulgular, DDA'ların işlevlerini sadece görev sırasında gösterdikleri aktivasyon artışları veya azalmaları üzerinden değerlendirmenin ve ağları görev-pozitif veya görev-negatif olarak sınıflandırmanın doğru bir yaklaşım olmadığını göstermektedir. DDA'lara ait yapıların, görev koşullarında aktivasyonlarını arttırdıkları durumlarda, diğer DDA'larla veya kendi içlerinde bağlantısallıklarını azaltabildikleri gözlenmiştir. Tam tersi şekilde, bir aktivasyon değişimi göstermeyen veya aktivasyonunu azaltan DDA yapılarının ise diğer DDA'larla bağlantısallıklarını arttırdıkları durumlar mevcuttur. Bu bağlamda, DDA'ların işlevlerinin anlaşılması sürecinde farklı analiz yöntemlerinden elde edilen bulguların bir arada ele alınarak değerlendirilmesi gerekli görülmektedir.

Literatürde sıklıkla bahsedilen DDA'lar arası hiyerarşik yapı ve DMN'nin de bu yapının en üstünde yer aldığı bilgisi (Raichle 2010) bu çalışmada elde edilen bulgular göz önüne alındığında indirgemeci bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu çalışmada, basitten karmaşığa doğru evrilen görev koşullarında elde edilmiş bulgular, hem erken duysal ve motor ağların hem de diğer kognitif DDA'ların kendi içlerinde ve aralarındaki bağlantısallıkları değiştirerek her görevde belli oranda devreye girdiğini göstermiştir. Bu bağlamda, sadece DMN'ye odaklanmak ve diğer DDA'ları göz ardı etmek beyin işlevlerini anlamak açısından yeterli görülmemektedir. Özellikle de nöropsikiyatrik hastalıklar bağlamında sadece DMN'de değil, diğer DDA'larda oluşan değişimleri de göz önünde bulundurmak, DDA'lar üzerinden bir biyo-işaretleyici belirlenebilmesi aşamasında yol gösterici olacaktır.

Çalışmadaki katılımcı sayısının 17 ile sınırlı oluşu, çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, parametrik olmayan istatistikler uygulanarak ve kuvvetli istatistiksel düzeltmeler yapılarak bu kısıtlılığın önüne kısmen geçilmeye çalışılmıştır. Çalışmadaki uzun kayıt sürelerinin katılımcıların performansını negatif yönde etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle, çalışmada kullanılan görevler katılımcılara sözde rastlantısal sıra ile sunulurken özellikle yorgunluk etkisinin görevler arasında eşit dağılması sağlanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada esas olarak literatürde

tanımlı temel kortikal DDA'lar üzerinde durulmuş, subkortikal DDA'lar ele alınmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda subkortikal DDA'ların da değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada kullanılan duysal uyarım ve kognitif işlevlerle ilişkili görevler, görsel ve sözel (harf uyarıları) içeriklidir. Bu nedenle, spasyal (uzaysal) süreçler ve işitsel süreçler bağlamında DDA'ları değerlendirmek mümkün olmamıştır. Kayıt süresinin mevcut durumdaki uzunluğu nedeniyle görsel-spasyal görevler çalışmaya eklenememiştir. İşitsel bir görevin uygulanamamasının nedeni ise, MR ortamındaki çekim gürültüsü nedeniyle işitsel bir görevi gerçekleştirme sırasında yaşanabilecek zorluklar ve elde edilecek verilerin güvenilirliğinin az olacağının düşünülmüş olmasıdır. Son olarak, bu çalışmada sağlıklı katılımcılardan elde edilen bulguların, gelecekte farklı nöropsikiyatrik hastalık grupları ile de benzer çalışmalar yapılarak değerlendirilmesi düşünülmektedir. Böylelikle, literatürde çoğunlukla sadece dinlenim durumunda elde edilmiş bilgilerle sınırlı kalınmayıp DDA'ların hastalıklar bağlamında farklı görev koşullarında ne gibi değişimler gösterdiği incelenerek daha tutarlı ve güvenilir biyo-işaretleyiciler geliştirilebilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

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.

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

Arfanakis, K., Cordes, D., Haughton V.M., Moritz, C.H., Quigley, M.A. ve Meyerand, M.E. (2000). Combining independent component analysis and correlation analysis to probe interregional connectivity in fMRI task activation datasets. *Magn. Reson. Imaging*, **18**, 921-930.

Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S. ve Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, **39**, 241-248.

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.

Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **87**, 527-570.

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 and 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.

Bluhm, R.L., Miller, R., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W. ve ark. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.*, **33** (4), 1004-1012.

Bressler, S.L. ve Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.*, **14**, 277-290.

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

Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F. ve ark. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.*, **25**, 7709-7717.

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

Buxton, R.B., Uludag, K., Dubowitz, D.J. ve Liu, T.T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, **23** (1), 220-233.

Buzsaki, G. ve Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, **304**, 1926-1929.

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 Pearson, G.D. (2008). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Human Brain Mapping*, **29**, 828-838.

Campbell, K.L. ve Schacter, D.L. (2017). Ageing and the resting state: is cognition obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience*, **32:6**, 661-668.

Christoff, K., Gordon, A.M., Smallwood, J., Smith, R. ve Schooler, J.W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system

contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, **106**, 8719-8724.

Chun, M.M., Golomb, J.D. ve Turk-Browne, N.B. (2011). A taxonomy of external and internal attention. *The Annual Review of Psychology*, **62**, 73-101.

Corbetta, M., Patel, G. ve Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, **58**, 306-324.

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.

Craig, A.D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 655-666.

Criaud, M. ve Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **37**, 11-23.

Critchley, H.D. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*, **493**, 154-166.

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

Curtis, C.E. ve D'Esposito, M. (2003) Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, **7**, 415-423.

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

Davis, S.W., Stanley, M.L., Moscovitch, M. ve Cabeza, R. (2017). Resting-state networks do not determine cognitive function networks: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, **32:6**, 669-673.

De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M. ve Smith, S.M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain, *NeuroImage*, **29** (4), 1359-1367.

Deco, G. ve Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. *Neuroscientist*, **17**, 107-123.

Deco, G., Jirsa, V. ve Friston, K.J. (2012). The dynamical and structural basis of brain activity. Rabinovich, M.I., Friston, K.J., Varona, P. (Editörler), *Principles of Brain Dynamics: Global State Interactions*, 1st ed. Cambridge MA: The MIT Press.

Doppelmayr, M., Klimesch, W., Schwaiger, J., Stadler, W. ve RoÈhm, D. (2000). The time locked theta response reflects interindividual differences in human memory performance. *Neuroscience Letters*, **278**, 141-144.

Dosenbach, N.U., Fair, D.A., Cohen, A.L., Schlaggar, B.L. ve Petersen, S.E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn. Sci.*, **12 (3)**, 99-105.

Elton, A. ve Gao, W. (2015). Task-positive functional connectivity of the default mode network transcends task domain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **27:12**, 2369-2381.

Fair, D.A., Cohen, A.L., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Miezin, F.M. ve Barch, D.M. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 4028-4032.

Fair, D.A., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Cohen, A.L., Brahmbhatt, S., Miezin, F.M. ve ark. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci USA*, **104**, 13507-13512.

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, 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 USA*, **102**, 9673-9678.

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Zacks, J.M. ve Raichle, M.E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nature Neurosci.*, **9**, 23-25.

Fox, M.D., Zhang, D., Snyder, A.Z. ve Raichle, M.E. (2009). The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *J Neurophysiol*, **101**, 3270-3283.

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.

Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, **44**, 2836-2845.

Friston, K.J., Ashburner, J., Kiebel, S.J., Nichols, T.E. ve Penny, W.D. (Editorler) (2007). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.

Gao, W., Gilmore, J.H., Alcauter, S. ve Lin, W. (2013). The dynamic reorganization of the default-mode network during a visual classification task. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **7**, 34.

Gao, W. ve Lin, W. (2012). Frontal parietal control network regulates the anti-correlated default and dorsal attention networks. *Human Brain Mapping*, **33(1)**, 192–202.

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.

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

Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H. ve ark. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry*, **62**, 429-437.

Greicius, M.D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpaa, V., Alahuhta, S., Reiss, A.L. ve ark. (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human Brain Mapping*, **29**, 839-847.

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. USA*, **100** (1), 253-258.

Greicius, M.D. ve Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J. Cogn. Neurosci.*, **16**, 1484-1492.

Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L. ve Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101** (13), 4637-4642.

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.

Hampson, M., Driesen, N.R., Skudlarski, P., Gore, J.C. ve Constable, R.T. (2006). Brain connectivity related to working memory performance. *J. Neurosci.*, **26**, 13338-13343.

Hampson, M., Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C. ve Gore, J.C. (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Human Brain Mapping*, **15**, 247-262.

He, B.J., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Epstein, A., Shulman G.L. ve Corbetta, M. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, **53** (6), 905-918.

Herrmann, C.S., Grigutsch, M. ve Busch, N.A. (2005). EEG oscillations and wavelet analysis. İçinde T.C. Handy (Ed.), *Event-Related Potentials: A Methods Handbook*. Cambridge, MA: MIT Press.; 229-259.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W.3rd, Cho, R.Y., Stenger, V.A. ve Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, **303**, 1023-1026.

Klimesch, W., Doppelmayr, M. ve Hanslmayr, S. (2006). Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Progress in Brain Research*, **159**, 151-166.

Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J.A., Ray, K.L., McKay, D.R. ve ark. (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. USA*, **106 (11)**, 4489-4494.

Lau, H., Rogers, R.D. ve Passingham, R.E. (2006). Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface. *NeuroImage*, **29**, 446-451.

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 USA*, **106**, 17558-17563.

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.

Marder, E. ve Weimann, J. M. (1991). Neurobiology of Motor Program Selection: New Approaches to Mechanisms of Behavioral Choice. Kien, J., McCrohan, C., Winlow, B. (Editörler). Manchester, UK: Manchester University Press; 3-19.

Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T. ve Macrae, C.N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, **315 (5810)**, 393-395.

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., 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.

Menon, V. ve Crottaz-Herbette, S. (2005). Combined EEG and fMRI studies of human brain function. *International Review of Neurobiology*, **66**, 291-321.

Menon, V. ve Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure & Function*, **214**, 655-667.

Neubauer, A.C., Fink, A. ve Grabner, R.H. (2006). Sensitivity of alpha band ERD to individual differences in cognition. *Progress in Brain Research*, **159**, 167-178.

Niedermeyer, E. ve da Silva, F.L. (1987). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Niedermeyer, E., Da Silva, F. L. (Editörler) Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg. 597-612.

Nir, Y., Hasson, U., Levy, I., Yeshurun, Y. ve Malach, R. (2006). Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *NeuroImage*, **30**, 1313-1324.

Northoff, G., Qin, P. ve Nakao, T. (2010). Rest-stimulus interaction in the brain: a review. *Trends Neurosci*, **33** (6), 277-284.

Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R. ve Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, **25**, 46-59.

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.

Polich, J. ve Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review, *Biol Psychol*, **41**, 103-146.

Qin, P. ve Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, **57** (3), 1221-1233.

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

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

Raichle, M.E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, **38**, 433-447.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A. ve Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, **98**, 676-682.

Raichle, M.E. ve Mintun, M.A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 449-476.

Raichle, M.E. ve Snyder, A.Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, **37 (4)**, 1083-1090.

Regan, D. (1989). *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. New York: Elsevier.

Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P., Segalowitz, S.J., Carter, C.S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, **56**, 129-140.

Ritter, P. ve Villringer, A. (2006). Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **30**, 823-838.

Rombouts, S.A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C.J. ve Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, **26 (4)**, 231-239.

Salinas, E. ve Sejnowski, T.J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nature Rev. Neurosci.*, **2**, 539-550.

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.

Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L. ve Greicius, M.D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, **62 (1)**, 42-52.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H. ve ark. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.*, **27**, 2349-2356.

Shatz, C.J. (1996). Emergence of order in visual system development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **93**, 602-608.

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

Sheline, Y.I., Raichle, M.E., Snyder, A.Z., Morris, J.C., Head, D. ve Wang, S. (2009). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry*, **67**, 584-587.

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.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J. ve Frith, C.D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, **303**, 1157-1162.

Sperling, R.A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D.M. ve Pihlajamaki, M. (2009). Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, **63**, 178-188.

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

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. *Cerebral Cortex*, **20**, 1997-2006.

Stuss, D.T. ve Alexander, M.P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B Biological Sciences*, **62**, 901-915.

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

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

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.

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.

Whitfield-Gabrieli, S. ve Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*. doi:10.1089/brain.2012.0073

Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W. ve ark. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106 (4)**, 1279-1284.

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

ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 576

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 137908 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Elif KURT' un yürüteceği 2016/530 dosya numaralı "Beyin dinlenim durumu ağlarının duysal, motor ve kognitif aktivasyon koşullarında incelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 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	"Beyin dinlenim durumu ağlarının duysal, motor ve kognitif aktivasyon koşullarında 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 FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLARARASI □

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Beyin dinlenim durumu ağlarının duysal, motor ve kognitif aktivasyon koşullarında incelenmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14/04/2016	
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU		☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Belge Adı		☐	Açıklama	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	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 Elif KURT'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 Resmi 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 ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* -Araştırma ile ilişki

** -Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi 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 Bakanlığının değerlendirilme ve onaylama yetkisi dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BEYİN DİNLENİM DURUMU AĞLARININ DUYUSAL MOTOR VE KOGNİTİF AKTİVASYON KOŞULLARINDA İNCELENMESİ

ORIJİNALLIK RAPORU

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

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	jimithekewl.com	<%1
İnternet Kaynağı		
2	journals.istanbul.edu.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
3	people.cs.vt.edu	<%1
İnternet Kaynağı		
4	www.msxlabs.org	<%1
İnternet Kaynağı		
5	www.nature.com	<%1
İnternet Kaynağı		
6	ortopediadellosport.it	<%1
İnternet Kaynağı		

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Elif	Soyadı	Kurt
Doğ. Yeri	Fatih	Doğ. Tar.	10.05.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	23501580970
Email	elifkurt@istanbul.edu.tr	Tel	0538 340 78 98

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi, DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Yüksek Lisans Programı	2012
Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü	2009
Lise	St. Georg Avusturya Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretim Görevlisi	İstanbul Üniversitesi, ASDETA, Sinirbilim Anabilim Dalı	2017 – devam ediyor
2.	Proje Uzmanı	İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Merkezi	2012 - 2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	çok iyi	iyi	çok iyi	93,75	
Almanca	iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	71,76	74,67	70,33
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

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

Yayınları

Tukel, R., Ulasoglu Yildiz, C., Ertekin, E., **Kurt, E.**, Koyuncu, A. ve Aydın, K. (2017). Evidence for alterations of the right inferior and superior longitudinal fasciculi in patients with social anxiety disorder. *Brain Research*, 1662, 16-22.

Icelliglu, S., Bingol, A., **Kurt, E.**, Yeni, S.N. (2017). Bilgisayar temelli rehabilitasyonun epilepsi hastalarının bilişsel işlevlerine etkileri. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 30, 354-363.

Şirin İnan, N.G., Bayram, A., **Kurt, E.**, Demiralp, T. (2017). Fonksiyonel Nörogörüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 10(1), 54-59.

Topcular, B., Özcan, M.E., **Kurt, E.**, Yandim Kuscu, D., Kale İçen, N., Sütlaş, P.N., Kırbaş, D., Bingöl, A. (2012). Relapsing Remitting Multipl Skleroz'da Kognitif Bozukluk. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 49, 178-182.

Ödülleri

En iyi genç sunucu ödülü:

Sirin İnan, N.G., **Kurt, E.**, Ulaşoğlu Yıldız, C., Kıçık, A., Karaaslan, Z., Bayram, A., Demiralp, T., Gürses, C. A functional connectivity analysis of patients with temporal lobe epilepsy with different propagation patterns. *16th European Congress of Clinical Neurophysiology ECCN2017*, 128, 228-229, 30 Ağustos - 2 Eylül 2017, Budapeşte, Macaristan.

Ödüle Aday Araştırma Bildirileri dalında üçüncülük ödülü:

Bakay, H., **Kurt, E.**, Ulaşoğlu Yıldız, Ç., Tükel, R. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması. *52. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 16-20 Kasım 2016, Antalya.

Sözel bildiri dalında birincilik ödülü:

Kurt, E., Ulaşoğlu-Yıldız, Ç., Kıçık, A., Bakay, H., Bilgiç, B., Tükel, R., Demiralp, T. Kolaysa olağan mıdır? *14. Ulusal Sinirbilim Kongresi*, 26-29 Mayıs 2016, Ankara.

Poster bildiri dalında ikincilik ödülü:

Şirin, N.G., Karaaslan, Z., Güngör, İ., **Kurt, E.**, Ulaşoğlu Yıldız, Ç., Kıçık, A., Demiralp, T., Gürses, C. Temporal lob epilepsili hastalarda elektrofizyolojik iktal paternler ve fmrg'de dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları. *51. Ulusal Nöroloji Kongresi*, 27 Kasım-3 Aralık 2015, Antalya.

Poster bildiri dalında ikincilik ödülü:

Topcular, B., Bingol, A., Yildiz, S., Guclu, I., Yandim Kuscu, D., Soysal, A., Sutlas, N., Tutuncu, M., Demirci, O., **Kurt, E.**, Kaya, P., Saip, S., Altintas, A., Siva, A. Kognitif tutulum olan multipl skleroz hastalarında ne yapmalı? Bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon bir tedavi seçeneği olabilir mi? *46. Ulusal Nöroloji Kongresi*, 4-9 Aralık 2010, Antalya.