

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

DOKTORA TEZİ

**SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLİ HASTALARDA ÖRTÜK
BELLEK SÜREÇLERİ İLE YAPISAL VE FONSKİYONEL
KONNEKTİVİTE KORELASYONLARI**

ÇİĞDEM ULAŞOĞLU YILDIZ

**DANIŞMAN
PROF. DR. İ. HAKAN GÜRVİT**

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

İSTANBUL-2017

DOKTORA TEZİ ONAYI

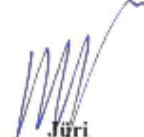
Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi, Aziz Sancar DETAE Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Çiğdem ULAŞOĞLU YILDIZ tarafından Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT'in danışmanlığında hazırlanan "Spinocerebellar Ataksili Hastalarda Örtük Bellek Süreçleri ile Yapısal ve Fonksiyonel Konnektivite Korrelasyonları" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 14/06/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



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



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



Jüri
Prof. Dr. Haşmet A. Hanağası
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Belma Bekçi
Acıbadem Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Psikoloji Bölümü



Jüri
Yard. Doç. Dr. Esin Öztürk Işık
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 olmadığı beyan ederim.

Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız

İTHAF

Eşime, anneme ve ikiz kardeşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bilgisine hayranlık ve saygı duyduğum, bana yıllar içerisinde nörobilimsel bakış açısı ve akıl yürütme becerisi kazandıran, bilim yapmak ve inovatif çalışmalar konusunda cesaret veren, öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hakan Gürvit'e,

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı nörogörüntüleme ekibinin bir parçası olmamı sağlayan, bugünkü günlere gelmemde çok büyük rolü olan, her konudaki desteği ve danışmanlığından dolayı kendisine müteşekkir olduğum hocam Sayın Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Çalışmanın klinik tarafındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Haşmet Hanağası, Doç. Dr. Aslı Demirtaş Tatlıdede, Doç. Dr. Başar Bilgiç ve Uzm. Dr. Zerrin Karaaslan'a,

Teknik konulardaki desteği için Yrd. Doç. Dr. Ali Bayram'a,

Örtük bağlamsal öğrenme testinin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Adil Deniz Duru'ya ve testin mevcut halini kazanmasındaki çalışmalarına canıgönülden destek veren İstanbul Tıp Fakültesi öğrencilerinden sevgili Abdülhamit Sağlam'a,

Difüzyon görüntüleme verilerinin toplanmasına ilişkin MR protokolündeki katkılarından dolayı 114E053 numaralı TÜBİTAK projesi yürütücüsü Sayın Doç. Dr. Burak Acar'a, tüm proje ekibine ve Sayın Doç. Dr. Evren Özarslan'a,

Manevi destekleri için, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı çatısı altında aile gibi olduğumuz ekip arkadaşlarım sevgili Elif Kurt, Anı Kıçık, Emel Erdoğan'ya ve özellikle de veri toplama sürecinden son ana kadar gösterdiği inanılmaz desteği için sevgili Kardelen Eryürek'e,

Henüz lisans eğitimim sırasında beni nöropsikoloji ile tanıştıran ve lisansüstü eğitimim için seçtiğim yolda çok önemli rolü olan, hayatımın en değerli anlarına şahitlik etmiş hocam Sayın Doç. Dr. Belma Bekçi'ye,

Her zaman olduğu gibi tez sürecinde de desteğini esirgemeyen sevgili dostum Ar. Gör. Dr. Nurcan Orhan'a, en değerli varlığım annem Ceyhan Minkara'ya, bana duyduğu güven, gösterdiği sabır ve verdiği inanılmaz destekten dolayı eşim Atakan Yıldız'a, geleceğe umutla bakmamı sağlayan, iki ay önce dünyaya gözlerini açmış biricik yeğenime ve annesi, canım ikiz kardeşim Meltem Eles'e,

Tezde emeği geçen herkese ve bu çalışmanın ortaya çıkmasında en önemli role sahip tüm katılımcılara en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje No: 115S437

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVI
ABSTRACT	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Herediter Ataksi	3
2.2. Serebellumun Anatomisi.....	4
2.3. Serebellumun İşlevleri ve Serebral Korteksle Fonksiyonel Konnektivitesi	6
2.3.1. Farklı Serebellar Bölgelerin Bilinen Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımları	9
2.3.1.1. Serebellum-Sensorimotor Ağ.....	9
2.3.1.2. Serebellum-Görsel Ağ.....	9
2.3.1.3. Serebellum-İşitsel Ağ.....	10
2.3.1.4. Olağan Durum Ağı.....	10
2.3.1.5. Dikkat Çekerlik Ağı	10
2.3.1.6. Yürütücü Kontrol Ağı	10
2.3.1.7. Dorsal Dikkat Ağı	11
2.3.1.8. Serebellum-Bazal Ganglia	11
2.4. Serebellumun Serebral Korteksle Yapısal Konnektivitesi.....	13
2.5. Bellek Biçimleri	14
2.5.1. Örtük Bağlamsal Öğrenme	17
2.6. Serebellum-Örtük Bellek İlişkisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20

3.1. Katılımcılar	20
3.1.1. Araştırmaya Dahil Etme ve Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	20
3.2. Veri Toplama	21
3.3. Araştırmada Kullanılan Nöropsikolojik Test Bataryası ve Ölçekler	22
3.3.1. Sayı Menzili Testi	23
3.3.2. Stroop Test	24
3.3.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	25
3.3.4. Iowa Kumar Testi	25
3.3.5. Modifiye Boston Adlandırma Testi	26
3.3.6. California Sözel Öğrenme Testi.....	26
3.3.7. Rey Karmaşık Figür Testi	27
3.3.8. Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevi	28
3.3.9. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi	30
3.3.9.1. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Prosedürü	30
3.3.9.2. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Hazırlanması	31
3.3.9.3. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Aşamaları	33
3.3.10. Beck Depresyon Envanteri.....	36
3.3.11. Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği	37
3.4. Veri Analizlerinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	37
3.4.1. Nöropsikolojik Testler, Davranışsal ve Klinik Verilerin Analizi	37
3.4.2. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Analizi.....	38
3.4.3. Nöropsikolojik Test Bulguları ile Klinik Ölçekler Arasında Korelasyon Analizi	38
3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	38
3.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması	40
3.5.1.1. Anatomik Verilerin Toplanması	40
3.5.1.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması	40
3.5.1.3. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması	41
3.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi	41
3.5.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi.....	41
3.5.2.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Entrensek Konnektivite Ağlarının Ayırıştırılması	43

3.5.2.3. Entrensek Konnektivite Ağlarının Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	43
3.5.2.4. Entrensek Konnektivite Ağlarında Veri-Güdümlü İlgili Bölgesi Analizi.....	44
3.5.2.5. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi	44
4. BULGULAR.....	47
4.1. Demografik Bulgular	47
4.2. Nöropsikolojik Test Bulguları	47
4.2.1. Sayı Menzili Testi Bulguları	47
4.2.2. Stroop Test Bulguları	48
4.2.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulguları.....	49
4.2.4. Iowa Kumar Testi Bulguları	49
4.2.4.1. Deste Seçimleri ile İlgili Analizler.....	49
4.2.5. Rey Karmaşık Figür Testinin Görsel-Mekansal İşlevler ile İlgili Bulguları	51
4.2.6. Modifiye Boston Adlandırma Testi Bulguları	51
4.2.7. California Sözel Öğrenme Testi Bulguları.....	52
4.2.8. Rey Karmaşık Figür Testinin Görsel Bellek ile İlgili Bulguları.....	55
4.2.9. Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevi Bulguları	58
4.2.10. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi Bulguları	59
4.2.10.1. Doğru ve Geçersiz Yanıtlar Üzerine Yapılan Analiz Sonuçları	59
4.2.10.2. Reaksiyon Süresi Üzerine Yapılan Analiz Sonuçları.....	60
4.2.10.3. Antrenmanla Gerçekleşen Reaksiyon Süresi Değişiminin Tekrar Eden Uyarın Setine Göre İncelenmesi.....	65
4.2.10.4. Tanıma Skorları Üzerine Yapılan Analizler	68
4.2.10.5. Örtük Bağlamsal Öğrenme ile Açık Bellek İlişkisi.....	68
4.2.11. Nöropsikolojik Testlere Ait Özet Bulgular	69
4.3. Nöropsikolojik Testler ile Klinik Korelasyonlar	70
4.4. Dinlenme Durumu-Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları.....	73
4.4.1. Bağımsız Bileşen Analizi ile Tanımlanan Bileşenler	73
4.4.2. Bağımsız Bileşen Analizi ile Ayrı Serebellar Bölgelerin Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımlarının Gösterilmesi.....	78
4.4.3. Tüm Beyin Voksel Bazında Fonksiyonel Konnektivite Analizi Sonuçları	79
4.4.4. Entrensek Konnektivite Ağlarında Veri-Güdümlü İlgili Bölgesi (ROI) Analizi Sonuçları	82

4.5. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	85
5. TARTIŞMA	88
5.1. Yürütücü İşlevler, Verbal Öğrenme ve Vizuospasyal Çalışma Belleği Defisitleri	88
5.2. Örtük Asosiyatif ve Bağlamsal Öğrenme Defisiti	92
5.3. Ayrı Serebellar Bölgelerin Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımı	97
<i>Olağan Durum Ağı</i>	97
<i>Dikkat Çekerlik Ağı</i>	98
<i>Yürütücü Kontrol Ağı</i>	98
<i>Dorsal Dikkat Ağı</i>	98
5.4. Anteriyor ve Posteriyor Serebellumda Artmış Fonksiyonel Konnektivite	98
5.5. Yapısal Konnektivite Değişiklikleri	101
5.6. Çıkarımlar	102
KAYNAKLAR	104
ETİK KURUL KARARI	124
ÖZGEÇMİŞ	127

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Ayrı serebellar bölgelerin entrensek konnektivite ağlarına katılımı.....	12
Tablo 3-1: Araştırmada kullanılan nöropsikolojik test bataryası, davranışsal ve klinik ölçekler	23
Tablo 4-1: Hasta grubuna ait klinik veriler.....	47
Tablo 4-2: Dikkat ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	48
Tablo 4-3: Stroop test ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	48
Tablo 4-4: Wisconsin kart eşleme testi ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	49
Tablo 4-5: Iowa kumar testi net skorlarının Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 4-6: Iowa kumar testinde net skorların çeyreklere göre değişimini gösteren grup- içi Wilcoxon işaretli sıralar toplamı testi sonuçları	50
Tablo 4-7: Rey karmaşık figür testi kopya ölçümlerinin bağımsız örneklem t testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	51
Tablo 4-8: Boston adlandırma testi ölçümlerinin bağımsız örneklem t testi ve Mann- Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 4-9: California sözel öğrenme testinde tüm katılımcıların öğrenme ve bellek ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile ikili karşılaştırma sonuçları	53
Tablo 4-10: California sözel öğrenme testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo	54
Tablo 4-11: California sözel öğrenme testindeki diğer ölçümlerin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	55
Tablo 4-12: Rey karmaşık figür testinde tüm katılımcıların kopya ve hatırlama ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile ikili karşılaştırma sonuçları	57
Tablo 4-13: Rey karmaşık figür testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo	57
Tablo 4-14: Rey karmaşık figür testi tanıma ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	58

Tablo 4-15: Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi edinme evresi ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları	58
Tablo 4-16: Örtük bağlamsal öğrenme testinde geçersiz ve doğru yanıt yüzdelerinin bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları.....	60
Tablo 4-17: Örtük bağlamsal öğrenme testi reaksiyon süresi ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile dilimler arasında karşılaştırma sonuçları.....	61
Tablo 4-18: Örtük bağlamsal öğrenmenin en belirgin olduğu dilime göre frekans tablosu	63
Tablo 4-19: Örtük bağlamsal öğrenme testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo	64
Tablo 4-20: Örtük bağlamsal öğrenme ve açık bellek testlerinde tanıma doğru puanları arasında Spearman korelasyon analizi sonuçları	69
Tablo 4-21: Gruplar-arası karşılaştırmalara dayanan nöropsikolojik test bulgularına ait özet tablo.....	70
Tablo 4-22: Nöropsikolojik testler ile klinik korelasyonlar.....	71
Tablo 4-23: Voxel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi anterior serebellum sonuçları (SCA > Kontrol).....	82
Tablo 4-24: Voxel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi posterior serebellum sonuçları (SCA > Kontrol).....	82
Tablo 4-25: Anterior ve posterior serebellumun entrensek konnektivitesi ile nöropsikolojik korelasyonlar	83
Tablo 4-26: Anterior ve posterior serebellumun entrensek konnektivitesi ile klinik korelasyonlar.....	85
Tablo 4-27: Voxel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi fraksiyonel anizotropi (FA) sonuçları (SCA<Kontrol).....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Serebellumun lobülleri (Schlerf ve ark. 2014'ten değiştirilerek).....	5
Şekil 2-2: Serebellumun anatomisi (Netter ve ark. (2002 p. 6)'dan Türkçeleştirilerek)..	6
Şekil 2-3: Serebellumun afferent ve efferent bağlantıları.....	14
Şekil 2-4: Bellek biçimlerinin sınıflandırılmasını gösteren grafik (Kandel ve ark. 2013'ten değiştirilerek (p. 1447)).	15
Şekil 3-1: SCA grubundan 4 katılımcının midsagital kesitlerde izlenen serebellar atrofi tarzları.	22
Şekil 3-2: Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevinden örnekler (Shohamy ve ark. 2006).....	30
Şekil 3-3: Örtük bağlamsal öğrenme testinin tasarımı.....	33
Şekil 3-4: Örtük bağlamsal öğrenme testi ve tanıma bölümünden örnek imge.....	36
Şekil 4-1: Iowa kumar testinde deste seçimlerinin zamana göre değişimi.	50
Şekil 4-2: California sözel öğrenme testinde bellek ölçümlerinin zamana göre değişimi.	53
Şekil 4-3: Rey karmaşık figür testinde bellek ölçümlerinin zamana göre değişimi.	56
Şekil 4-4: Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi ortalama edinme ve transfer hataları	59
Şekil 4-5: Örtük bağlamsal öğrenme testinde, reaksiyon süresinde antrenmanla gerçekleşen değişim.....	62
Şekil 4-6: Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinde Tekrar Eden İmgelerin Gruplara Göre Reaksiyon Süresi Değişim Tarzları	66
Şekil 4-7: Örtük bağlamsal öğrenme testinde tekrar eden uyaran setinden iki ekstrem imgenin gruplara göre reaksiyon süresi değişim tarzı	67
Şekil 4-8: Hasta grubunda örtük bağlamsal öğrenme ile açık bellek ilişkisini gösteren grafik.....	69
Şekil 4-9: Örtük bağlamsal öğrenme testi vizuomotor hız ile hastalık süresi ilişkisi.....	72
Şekil 4-10: Örtük bağlamsal öğrenme testi vizuomotor hız ile ataksi şiddeti arasındaki ilişki	73
Şekil 4-11: Dikkat çekerlik ağı (salience network).	74
Şekil 4-12: Olağan durum ağı (default mode network).	74
Şekil 4-13: Olağan durum ağı – medyal prefrontal bileşen.	75

Şekil 4-14: Olağan durum ağı – parahippokampal bileşen.....	75
Şekil 4-15: Yürütücü kontrol ağı (executive control network) – sağ frontoparietal bileşen.....	75
Şekil 4-16: Yürütücü kontrol ağı – sol frontoparietal bileşen.....	76
Şekil 4-17: Dorsal dikkat ağı (dorsal attention network).....	76
Şekil 4-18: Sensorimotor ağı (sensorimotor network).....	76
Şekil 4-19: Primer görsel ağı (primary visual network).....	77
Şekil 4-20: Sekonder görsel ağı (secondary visual network).....	77
Şekil 4-21: Anteriyor serebellum.....	77
Şekil 4-22: Posteriyor serebellum.....	78
Şekil 4-23: Bağımsız bileşen analizi sonucunda tanımlanmış bileşenlerde ayrı serebellar bölgelerin entrensek konnektivite ağlarına katılımları	79
Şekil 4-24: Anteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.	80
Şekil 4-25: Anteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.	80
Şekil 4-26: Posteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.	81
Şekil 4-27: Posteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.	81
Şekil 4-28: Posteriyor serebellumun entrensek konnektivitesi ile sözel öğrenme becerisi arasındaki ilişki.....	84
Şekil 4-29: Anteriyor serebellumun entrensek konnektivitesi ile uyaran-yanıt öğrenmesi arasındaki ilişki.....	84
Şekil 4-30: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla bilateral ICP, kortikospinal traktuslar ve pontin çaprazlaşan liflerde azalmış fraksiyonel anizotropi.....	86
Şekil 4-31: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla bilateral SCP, MCP ve korpus kallozum'da azalmış fraksiyonel anizotropi.....	86
Şekil 4-32: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla sol SLF/ILF ve sol ILF/IFOF'ta azalmış fraksiyonel anizotropi.....	87

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

λ	Özdeğer
AD	Aksiyal difüzivite (Axial Diffusivity)
ANOVA	Varyans analizi
CST	Kortikospinal traktus (Corticospinal tract)
DAN	Dorsal dikkat ağı (Dorsal Attention Network)
DMN	Olağan durum ağı (Default Mode Network)
dMRG	Difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
ECN	Yürütücü kontrol ağı (Executive Control Network)
FA	Fraksiyonel Anizotropi (Fractional Anisotropy)
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV	Görüş alanı (Field of View)
FSL	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library
FWHM	Yarı yükseklikteki tam genişlik (Full Width Half Maximum)
ICA	Bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analysis)
ICARS	Uluslararası kooperatif ataksi derecelendirme ölçeği (International Cooperative Rating Scale)
ICN	Entrensek konnektivite ağları (Intrinsic Connectivity Networks)
ICP	İnferiyor serebellar pedünkül (Inferior Cerebellar Peduncle)
IFOF	İnferiyor frontooksipital fasikül
ILF	İnferiyor longitudinal fasikül
MCP	Orta serebellar pedünkül (Middle Cerebellar Peduncle)
MD	Ortalama difüzivite (Mean Diffusivity)
MNI	Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
RD	Radyal difüzivite (Radial Diffusivity)
ROI	İlgi bölgesi (Region of Interest)
SCA	Spinocerebellar ataksi (Spinocerebellar ataxia)
SCP	Süperiyör serebellar pedünkül (Superior Cerebellar Peduncle)
SLF	Süperiyör longitudinal fasikül

SMN	Sensorimotor ađ (Sensory-Motor Network)
SN	Dikkat ekerlik ağı (Salience Network)
SPM	İstatistiksel parametrik haritalama (Statistical Parametric Mapping)
TE	Eko zamanı (Time of Echo)
TR	Yineleme zamanı (Time of Repetition)



ÖZET

Ulaşoğlu Yıldız, Ç. (2017). Spinoserebellar ataksili hastalarda örtük bellek süreçleri ile yapısal ve fonksiyonel konnektivite korelasyonları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Spinoserebellar ataksi, serebellum ve bağlantılarını etkileyen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Geleneksel olarak motor işlevlerle ilişkilendirilen serebellumun motor olmayan örtük öğrenmedeki rolü iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada, serebellumun örtük asosiyatif ve bağlamsal öğrenme süreçlerine katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

20 SCA hastası ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol katılımcıda dikkat, yürütücü işlevler, sosyal kognisyon, dil becerileri, görsel mekânsal işlevler, sözel ve görsel belleği değerlendiren geniş kapsamlı nöropsikolojik testler ile fonksiyonel ve yapısal manyetik rezonans görüntüleme ölçümleri gerçekleştirildi. Örtük belleği incelemek üzere eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi ile örtük bağlamsal öğrenme testleri kullanıldı.

Hasta grubunda ılımlı yürütücü işlev bozukluğu, vizuospasyal çalışma belleği ve episodik bellek bozukluğu saptandı. Örtük bellekle ilintili olarak, korunan yetenek öğrenmeye karşı örtük bağlamsal öğrenmede ve asosiyatif öğrenmede bozulma tespit edildi. Anteriyor ve posteriyor serebellumda, sırasıyla asosiyatif öğrenme ve sözel öğrenme ile korelasyon gösteren fonksiyonel konnektivite artışı saptandı. Bilateral serebellar pedünküller, kortikospinal traktus, sol süperiyor longitudinal fasikül ve inferiyor longitudinal fasikül/inferiyor frontooksipital fasikülde yapısal konnektivite değişiklikleri bulundu.

Sonuç olarak, SCA'da saptanan fonksiyonel ve yapısal konnektivite değişiklikleri serebro-serebellar diskonneksiyon görüşünü desteklemektedir. Anteriyor ve posteriyor serebellumda bulunan fonksiyonel hiperkonnektivite, serebellumun giriş ve çıkış yollarındaki ak madde değişikliklerine karşı gelişmiş kompensatuar bir artış olabilir. Sırasıyla asosiyatif ve episodik bellek performansı ile korele olan bu fonksiyonel konnektivite değişiklikleri serebellum ve öğrenme için çifte disasosiyasyon göstermektedir. Öte yandan, sol inferiyor longitudinal fasikül/inferiyor frontooksipital fasikülde saptanan yapısal konnektivite değişikliklerinin SCA'da zarar gören örtük bağlamsal öğrenmede rolü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Spinoserebellar ataksi, serebellum, örtük bellek, yapısal konnektivite, fonksiyonel konnektivite

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje No: 115S437

ABSTRACT

Ulaşoğlu Yıldız, Ç. (2017). Implicit memory in patients with spinocerebellar ataxia and its structural and functional connectivity correlations. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

Spinocerebellar ataxia (SCA) is a progressive neurodegenerative disorder in which cerebellum and its connections are affected. Cerebellum is traditionally associated with motor functions. Its role in non-motor implicit learning is not well known. In this study, we aimed to investigate the contribution of cerebellum to implicit associative and contextual learning processes.

Extensive neuropsychological tests evaluating attention, executive functions, social-cognition, language, visuospatial functions and memory, as well as functional and structural magnetic resonance imaging was performed with 20 SCA patients and age, gender, education level matched 20 healthy controls. Concurrent discrimination and transfer task and implicit contextual learning task were used to examine implicit memory.

Mild executive dysfunction with visuospatial working memory and episodic memory deficits were detected in SCA. Impairment was found in implicit contextual and associative learning against preserved skill learning. Increased functional connectivities were detected in anterior and posterior cerebellum, which are correlated with associative learning and verbal learning, respectively. Structural connectivity alterations were found in bilateral cerebellar peduncles, corticospinal tract, left superior and inferior longitudinal fasciculus/inferior fronto-occipital fasciculus.

In conclusion, these changes in SCA, support the view of cerebro-cerebellar disconnectivity. The functional hyperconnectivity found in the anterior and posterior cerebellum might be a compensatory increase in response to white matter alterations on the input and output pathways. These functional connectivity alterations correlated with the associative and episodic memory performances indicate a double disassociation between learning and cerebellum. Structural connectivity alterations in left inferior longitudinal/inferior fronto-occipital fasciculus may have a role in implicit contextual learning deficit in SCA.

Key Words: Spinocerebellar ataxia, cerebellum, implicit memory, structural connectivity, functional connectivity

The present work was supported by the TÜBİTAK. Project No. 115S437

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinocerebellar ataksi (SCA), spinocerebellar dejenerasyon olarak da bilinen, ilerleyici, dejeneratif ve genetik bir hastalıktır. Kalıtsal geçişlerine göre otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı olabilen bu hastalığın toplamda yüze yakın alt tipi bulunmaktadır. Yavaş ilerleyici, dengesiz yürüyüş (ataksi), el ve ayakların ölçü kusuru (dismetri), konuşma bozukluğu (dizartri) ve göz küresinin istemsiz hareketleri (nistagmus) ile karakterizedir. Görüntüleme serebellum atrofisine rastlanır (Döhlinger ve ark. 2008; Kim ve ark. 2014).

Serebellum, nörobilimin erken dönemlerinden beri motor işlevler ile ilişkilendirilmiştir (Holmes 1939). Öte yandan serebellum ile ilgili bu geleneksel görüş, Schmahmann ve Sherman'ın 1998'de "Serebellar Kognitif Afektif Sendrom"u tanımlaması ile çok büyük ölçüde yeniden tanımlanmıştır (Schmahmann ve Sherman 1998). Yaklaşık son 30 yıl içinde lezyon, dejeneratif hastalıklar, tümör rezeksiyonu, inme, nörogelişimsel bozukluklar gibi sebeplerle oluşan serebellar hasarlarla ilintili nöropsikoloji çalışmaları (Bracke-Tolkmitt ve ark. 1989; Wallesch ve Horn 1990; Fiez ve ark. 1992; Grafman ve ark. 1992; Appollonio ve ark. 1993; Pollack ve ark. 1995; Schmahmann ve Sherman 1998; Levisohn ve ark. 2000; Riva ve Giorgi 2000; Scott ve ark. 2001; Hokkanen ve ark. 2006; Richter ve ark. 2007; Cooper ve ark. 2010; Menghini ve ark. 2013; Shiroma ve ark. 2016) ile fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları (Allen ve Courchesne 2003; Kirschen ve ark. 2005; Stoodley ve ark. 2012), serebellumun rolünü motor işlevlerden, kognitif işlevlere ve afektif süreçlere kadar genişletmiştir. Bunların yanı sıra, serebellum örtük öğrenmenin çeşitli biçimleriyle de ilişkilendirilmiştir. Yine geleneksel görüş, serebellumun motor örtük öğrenmeye katkısı üzerine kurulu iken motor olmayan örtük öğrenme biçimlerine katkısı ihmal edilen bir alan olarak kalmış ve nöral alt yapıları halen aydınlatılamamıştır. Bu proje, özünde SCA'da non-motor örtük öğrenmeyi ve ilişkili dinlenim durumu fonksiyonel konnektivite ve yapısal konnektivite değişimlerini araştırarak non-motor örtük öğrenmenin nöral temellerine ışık tutmayı amaçlamaktadır. Ayrıca bu çalışmada hastalığın dikkat, görsel-mekansal beceriler, dil becerileri, yürütücü işlevler ve episodik bellek süreçleri üzerindeki etkileri incelenecektir. Bu haliyle, serebellumun söz konusu işlevlere katılımını araştıran daha önceki çalışmalar için bir replikasyon niteliği

taşımaktadır. Buna ek olarak, kullanılacak geniş boyutlu nöropsikolojik test bataryası ile çeşitli alanların örtük non-motor öğrenme ile olası ilişkilerinin araştırılmasına olanak sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herediter Ataksi

Ataksi terimi altta yatan parezi, kas tonus bozukluğu veya istemsiz hareketler olmaksızın ortaya çıkan denge ve koordinasyon bozukluğu anlamında kullanılmaktadır. Herediter ataksiler ise, yürüyüş ve sıklıkla el, konuşma ve göz hareketlerinde koordinasyon bozukluğu ile karakterize, klinik ve genetik olarak heterojen, yavaş seyirli dejeneratif hastalıklardır (Sun ve ark. 2016). Genellikle serebellum ve ilintili sistemlerin disfonksiyonu ile seyrederken bunun yanı sıra omurilik lezyonu ve periferik duysal kayıpla da ilerleyebilirler. Herediter ataksiler kalıtıma göre “otozomal dominant”, “otozomal resesif”, “X’e bağlı (X-linked)” ve “mitokondriyal” olarak sınıflandırılırlar. İkincil olarak, patolojik varyantın olduğu gene ya da fenotipin haritalandığı kromozom lokusuna göre de kategorilere ayrılmaktadır (Paulson 2009; Jayadev ve Bird 2013).

Tanı için, nörolojik muayenede ataksi, dismetri, disdiadokokinezi, dizartri ve nistagmus gibi tipik klinik semptomlar, ataksi açısından pozitif aile öyküsü, herediter ataksiye neden olan allelik varyant ya da varyantlar ve genetik formda ataksiye karakteristik klinik fenotip saptanması gerekir. Kesin tanı için moleküler analiz şarttır. Ayırıcı tanı için, alkolizm, vitamin eksikliği, bunlara bağlı olarak ortaya çıkan Wernicke ansefalopatisi, multiple skleroz, vasküler hastalıklar, primer ya da metastatik tümörler, over, meme veya akciğer kanseri ilintili paraneoplastik hastalıklar gibi genetik olmayan sebeplerle ortaya çıkan edinilmiş ataksilerin ve idiyopatik dejeneratif hastalık olarak multi sistem atrofinin dışlanması gerekmektedir (Jayadev ve Bird 2013). Edinilmiş ataksiye spesifik bir tedavi söz konusu olabileceği için, her hastada edinilmiş ataksi tanısı olasılığının değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Shakkottai ve Fogel 2003; Jayadev ve Bird 2013).

Otozomal dominant serebellar ataksiler genellikle erişkin çağda, otozomal resesif serebellar ataksiler ise çocukluk çağında ortaya çıkar (Jayadev ve Bird 2013). Otozomal dominant serebellar ataksilerin 35’den fazla alt-tipi tanımlanmıştır. Öte yandan otozomal resesif kalıtım tarzı gösteren 55’in üstünde hastalık olduğu bilinmektedir (Kim ve Cho 2015). Otozomal dominant serebellar ataksilerin uluslararası prevalansının yaklaşık olarak 0.3-2.0/100,000 olduğu düşünülmektedir (van de Warrenburg ve ark. 2002). Dünya genelinde en yaygın olan alt tipleri SCA1, 2, 3, 6 ve

7'dir (Jayadev ve Bird 2013). Herediter ataksilerin spesifik tedavisi henüz bulunmamaktadır (Jayadev ve Bird 2013).

SCA ilk kez 1950'lerde Friedreich ataksi modeline dayalı olarak kullanılan tarihsel bir terim olmakla birlikte, günümüzde daha çok otozomal dominant serebellar ataksi için kullanılmaktadır (Paulson 2009; Bird 2016). Bazı yazarlar ise otozomal resesif ataksiler için SCAR (Beaudin ve ark. 2017) ya da ARCA (Dupré ve ark. 2007; Gros-Louis ve ark. 2007; Manto ve Marmolino 2009) kısaltmalarını, otozomal dominant serebellar ataksiler için ADCA (Bürk ve ark. 1999; Fujioka ve ark. 2013; Sun ve ark. 2016) kısaltmasını tercih etmektedir. Herediter ataksilerin adlandırılmasında halen tam bir görüş birliğine varılamamış olup, bazı kaynaklarda gerek otozomal dominant gerekse otozomal resesif tüm herediter ataksiler SCA olarak adlandırılmaktadır (Kim ve ark. 2014). Bu çalışma kapsamında "SCA" tüm herediter ataksiler için şemsiye terim olarak kullanılmıştır.

2.2. Serebellumun Anatomisi

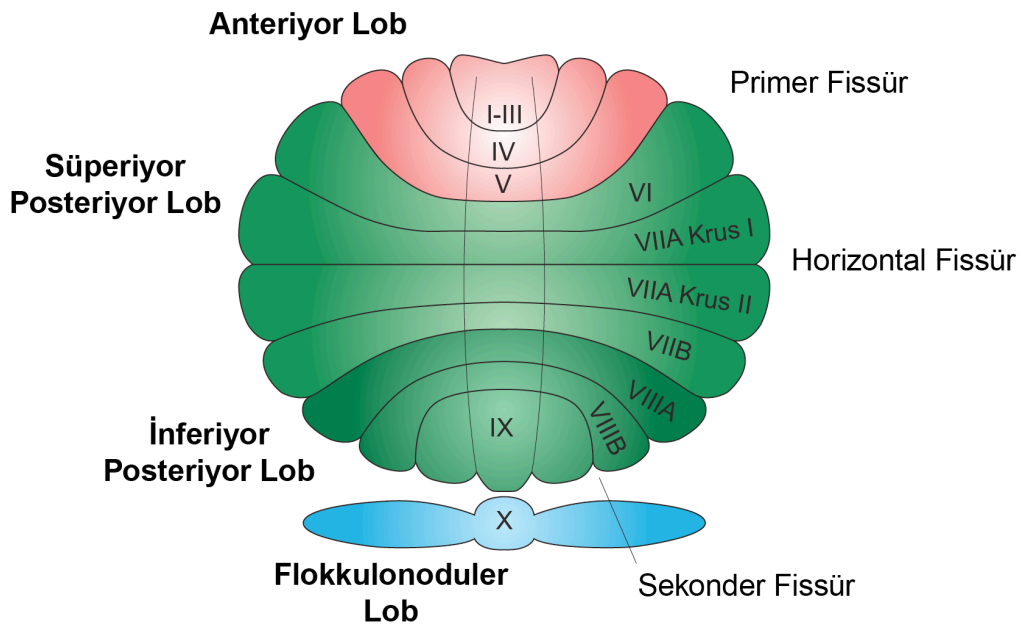
Serebellum, Latince "küçük beyin" anlamına gelir. Posteriyor kranyal fossada, oksipital lobların altında yerleşmiştir (Şekil 2-1). Pons ve bulbusun (medulla oblongata) dorsal yüzeylerini örten serebellumun erişkin insandaki ağırlığı beynin % 10'u kadar olmasına rağmen içerdiği nöron sayısı beyindekilerin yarısından fazladır (Herculano-Houzel 2010). Dışta gri madde, içte ak madde bulunur. İçine gömülü, gri maddeden oluşan dentat çekirdek, globose çekirdek, emboliform çekirdek ve fastigial çekirdek olmak üzere 4 çift derin çekirdek barındırır (Kandel ve ark. 2013 pp. 962-963) (Şekil 2-2).

Serebellum, anatomik olarak beynin arka tabanına eklenmiş ve serebral hemisferlerin altında sıkışmış ayrı bir parça gibi görünse de 3 adet serebellar pedünkül, serebellumun beyin ve omurilik ile bağlantısını sağlar (Kandel ve ark. 2013 pp. 962-963) (Şekil 2-2):

- Süperiyor serebellar pedünkül (superior cerebellar peduncle, SCP)
- Orta serebellar pedünkül (middle cerebellar peduncle, MCP)
- İnferiyor serebellar pedünkül (inferior cerebellar peduncle, ICP)

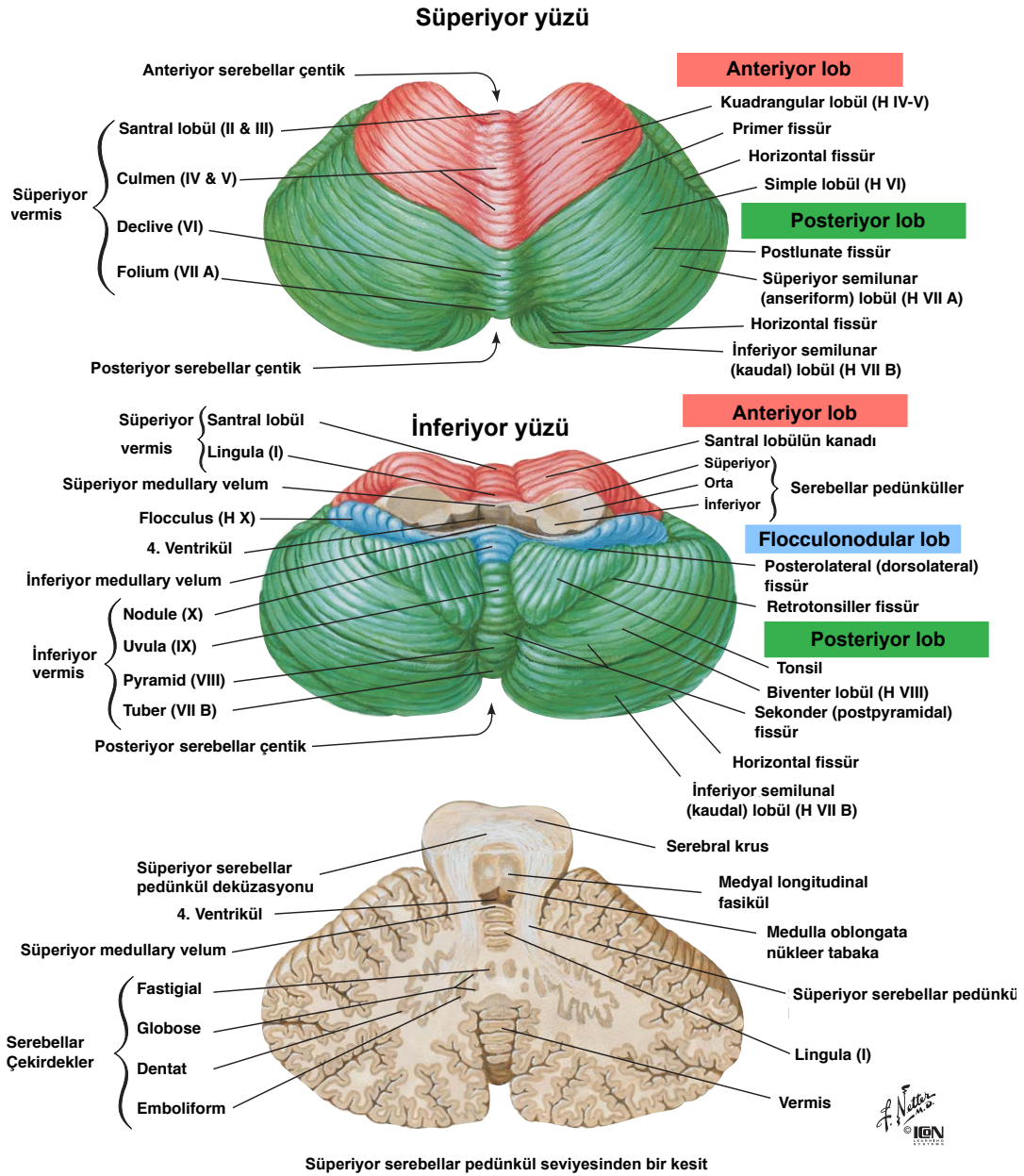
Serebellum, anteriyor, posteriyor ve flokkulonodular lob olmak üzere 3 lobdan oluşmaktadır. Sağ ve sol serebellar hemisferler arasında orta hatta dar bir şekilde uzanan

vermis bulunmaktadır. Serebellum, 10 küçük lobüle ayrılmıştır. Bunlardan lobül I-V anterior serebelluma, lobül VI-IX ise posterior loba dahildir. Lobül VI, VIIa ve VIIb süperiyor posterior serebellum, lobül VIIIa, VIIIb ve IX ise inferiyor posterior serebellumda yer alır. Horizontal fissürün ayırdığı lobül VIIa'nın süperiyor kısmı "krus I", inferiyor kısmı "krus II" olarak adlandırılır. Lobül X ise flokkulonodular loba dahildir. Bu lobüllerin vermiste kalan bölümleri örneğin "vermal VI", hemisferlerde kalan bölümleri "hemisferik IV" olarak adlandırılır (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: Serebellumun lobülleri (Schlerf ve ark. 2014'ten değiştirilerek)

Kırmızı: anterior lob, yeşil: süperiyor posterior lob, koyu yeşil: inferiyor posterior lob, mavi: flokkulonodular lob.
I-IX: Serebellumun lobülleri



Şekil 2-2: Serebellumun anatomisi (Netter ve ark. (2002 p. 6)'dan Türkçeleştirilerek).

2.3. Serebellumun İşlevleri ve Serebral Korteksle Fonksiyonel Konnektivitesi

Serebellumun motor işlevlerdeki geleneksel rolü, klinik nöroloji ve nörobilimin erken dönemlerinden beri bilinmektedir (Tomlinson 2013; Koziol ve ark. 2014). 1980'li yıllardan itibaren deneysel çalışmalar ile nöroanatomi ve klinik alandaki çalışmalar (Stoodley ve Schmähmann 2010) serebellumun, motor işlevlerin yanı sıra, kognitif işlevlere de katıldığına dair bulgular ortaya koymuştur (Manto ve ark. 2012). En önemli

gelişme ise Schmahmann ve Sherman'ın 1998'de "Serebellar Kognitif Afektif Sendrom"u tanımlaması ile gerçekleşmiştir. Serebellum-kognisyon ilişkisine dair erken bulgular çoğunlukla lezyon, dejeneratif atrofik değişiklikler, tümör rezeksiyonu, inme, nörogelişimsel değişiklikler gibi sebeplerle oluşan serebellar hasar ile ilişkili nöropsikoloji çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, öğrenme ve bellek (Bracke-Tolkmitt ve ark. 1989; Fiez ve ark. 1992; Schmahmann ve Sherman 1998; Scott ve ark. 2001; Hokkanen ve ark. 2006), dikkat ve yürütücü işlevler (Grafman ve ark. 1992; Appollonio ve ark. 1993; Schmahmann ve Sherman 1998; Richter ve ark. 2007; Cooper ve ark. 2010), görsel mekansal işlevler (Wallesch ve Horn 1990; Schmahmann ve Sherman 1998; Levisohn ve ark. 2000; Hokkanen ve ark. 2006), dil ve konuşma (Pollack ve ark. 1995; Schmahmann ve Sherman 1998; Riva ve Giorgi 2000; Menghini ve ark. 2013) gibi çeşitli kognitif süreçlerde dereceli güçlükler ve/veya bozulmalar rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, otizm, disleksi, şizofreni gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıklarda izlenen kognitif, afektif ve davranışsal değişiklikler de serebellumun yapısal anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir (Timmann ve Daum 2007). Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda, serebellumu tutan dejeneratif bir hastalık olan SCA'da motor bozuklukların yanı sıra çeşitli kognitif bozuklukların da görüldüğü bildirilmiştir (Bürk ve ark. 1999; 2003; Klinker ve ark. 2010; Olivito ve ark. 2017). Klinik çalışmalarının yanı sıra, maymunlarda yapılan virüs izleme çalışmaları ile fronto-serebellar devreler tanımlanmıştır. Böylece, serebellumun tüm işlevlerini motor kontrol ile sınırlı tutan geleneksel görüş değişmiştir (Middleton ve Strick 1994; 2001; Kelly ve Strick 2003). 1990'lı yıllardan beri süre gelen çalışmalar; duysal-motor korteks (Sunderland 1940; Brodal 1978; Schmahmann ve ark. 2004a; 2004b) ile asosiyasyon korteksleri ve paralimbik kortekslerden (Schmahmann ve Pandya 1992; 1997; Schmahmann 1996) kaynaklanan projeksiyonların ponsta topografik organizasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm bu gelişmeler, serebro-serebellar bağlantıların araştırıldığı çalışmalara ışık tutmuş olup 1990'lı yılların sonlarına doğru gelişmeye başlayan modern görüntüleme yöntemleri serebellumun kognitif işlevlere olan katkısını araştırmaya olanak sağlamıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans nörogörüntüleme çalışmalarında (fMRG) çalışma belleği ve yürütücü işlevler (Desmond ve ark. 1997; Kirschen ve ark. 2005; Hautzel ve ark. 2009; Stoodley ve ark. 2012), dikkat (Allen ve Courchesne 2003), görsel-mekansal işlevler (Stoodley ve ark. 2012) ve dil (Schlösser ve

ark. 1998; de Zubicaray ve ark. 1998; Stoodley ve ark. 2012) gibi çeşitli kognitif görevler sırasında serebellar aktivasyon izlendiği rapor edilmiştir.

Serebellumun fonksiyonel konnektivitesi, görev temelli fMRG çalışmalarının yanısıra, herhangi bir görevin yapılmadığı dinlenme durumunda beyin farklı bölgeleri arasındaki ilişkileri entrensek (intrinsic) aktivite dalgalanmalarına bağlı olarak inceleyen fonksiyonel konnektivite (Biswal 2012) çalışmaları ile de incelenmiştir (He ve ark. 2004; Allen ve ark. 2005; Habas ve ark. 2009; Krienen ve Buckner 2009; O'Reilly ve ark. 2010; Bernard ve ark. 2012). Lokal fonksiyonel değişiklikler yerine fonksiyonel konnektivite ağları bakış açısıyla Schmahmann ve Pandya (2008) SCA'daki fonksiyonel değişiklikleri bir diskonneksiyon (bağlantı kesilmesi) sendromu olarak tanımlamıştır. Benzer şekilde, Solodkin ve arkadaşları (2011) yapısal ve fonksiyonel konnektivite değişikliklerini araştırdıkları çalışmalarında serebro-serebellar diskonneksiyonu vurgulamıştır.

Habas ve arkadaşları (2009), neoserebellum krus I ve II'nin sağ ve sol yürütücü kontrol ağlarına, lobül VI'nın dikkat çekerlik ağına ve lobül IX'un olağan durum ağına katıldığını göstermiştir. Öte yandan bu çalışma, neoserebellum ile duysal-motor serebellum olarak adlandırılan lobül V-VI arasındaki ayrışmayı bir kez daha ortaya koymuştur. Sang ve arkadaşlarının (2012), 228 genç yetişkin birey ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında serebellum ile serebral ağlar arasındaki konnektivite doğrulanmış ve ayrıca subkortikal yapılarla da güçlü bir fonksiyonel konnektivite içinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, birçok serebellar alt bölge ile thalamus, lobül IX ve vermal VIIb ile mezensefalon ruber çekirdek, lobül I-V ve hemisferik VIII, IX ile hippokampus ve amigdala, hemisferik krus I, krus II ve vermal VIIb, IX ile kaudat çekirdek, lobül V, VI, VIIb, VIIa ile pallidum ve putamen gibi subkortikal alanlar arasında güçlü fonksiyonel konnektivite olduğu bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi, serebellum heterojen bir yapıya sahip olmakla birlikte alt bölgeleri arasında fonksiyonel konnektiviteleri açısından ayrışma söz konusudur.

Schmahmann ve Pandya (2008), kortikal ve subkortikal noktaların fonksiyonel olarak ilişkili bölgelerindeki lezyonların görünüşleri arasında niteliksel farklılıklar olmakla birlikte, bazal ganglia, thalamus ya da serebellumla sınırlı lezyonu olan hastalarda ortaya çıkan motor, kognitif ve nöropsikiyatrik bozuklukların kortikal lezyonların yol açtığı defisitleri taklit eden defisitler olduğunu öne sürmüştür. Birçok

çalışmada, serebellumun bazal gangliyanın aracılık ettiği düşünülen prosedürel öğrenme süreçlerinde rol oynadığı (Pascual-Leone ve ark. 1993; Molinari ve ark. 1997; Quintero-Gallego ve ark. 2006), hatta asosiyatif örtük öğrenmenin motor olmayan bileşenine katkısı (Drepper ve ark. 1999; Timmann ve ark. 2002; Shin ve Ivry 2003; Timmann ve ark. 2010) rapor edilmiştir. Fakat, serebellar dejenerasyonla ilerleyen SCA hastalığında örtük öğrenme ile ilintili çalışmalar motor ve sekansiyel öğrenme üzerine odaklanmış, örtük belleğin asosiyatif, bağlamsal öğrenme ve hazırlama gibi motor olmayan türleri ihmal edilmiştir. SCA'da yapısal (Mandelli ve ark. 2007; Prakash ve ark. 2009; Guimarães ve ark. 2013) ve fonksiyonel konnektivite (Solodkin ve ark. 2011) değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda nörogörüntüleme ölçümlerinin klinik korelasyonlarında benzer şekilde hastalığın motor bileşenlerine odaklanılmıştır.

2.3.1. Farklı Serebellar Bölgelerin Bilinen Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımları

Serebellumun bilinen entrensek konnektivite ağları (Intrinsic Connectivity Network, ICN) ile korelasyonlarını inceleyen bazı çalışmalar, bu çerçevede ayrı ve çoğunlukla birbirileri ile örtüşmeyen serebellar bölgeler tanımlamışlardır. Aşağıda, ayrı serebellar bölgelerin sırasıyla sensorimotor, görsel ve işitsel ağlar (sensorimotor serebellum) ile olağan durum, dikkat çekerlik, yürütücü kontrol ve dorsal dikkat ağlarına (asosiyatif serebellum) katılımları yer almaktadır (Krienen ve Buckner 2009; Habas ve ark. 2009; Sang ve ark. 2012).

2.3.1.1. Serebellum-Sensorimotor Ağ

Bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analysis, ICA) yapılan çalışmalarda hemisferik V, VI (Habas ve ark. 2009; O'Reilly ve ark. 2010) ve lobül VIIb, VIIa, VIIb ve X (Sang ve ark. 2012); tohum temelli çalışmalarda lobül VI, VIIb, ve VIIa (Sang ve ark. 2012) sensorimotor ağa (sensorimotor network, SMN) dahil bulunmuştur.

2.3.1.2. Serebellum-Görsel Ağ

Serebellum ile görsel ağ (visual network) ilişkisini inceleyen tohum temelli çalışmaların biri, görsel ağ ile serebellum lobül V ve VI, ve vermal I-IV ve VIIb-IX arasında korelasyon bildirirken (Sang ve ark. 2012), diğer bir çalışmada primer vizüel kortekse tohum yerleştirildiğinde serebellum ile korelasyon saptanmadığı rapor edilmiştir (Krienen ve Buckner 2009).

2.3.1.3. Serebellum-İşitsel Ağ

İşitsel ağ (auditory network), tohum temelli çalışmalarda vermal VIIb ve hemisferik V, VI, VIIb, VIIa ve VIIb (Sang ve ark. 2012), ICA çalışmalarında lobül VIIb, VIIa ve VIIb (Sang ve ark. 2012) ile korele bulunmuştur. Öte yandan Krienen ve Buckner (2009) primer işitme korteksine tohum yerleştirdiklerinde serebellum ile korelasyon saptamadıklarını bildirmiştir.

2.3.1.4. Olağan Durum Ağı

Habas ve arkadaşları (2009) ICA yöntemini kullandıkları çalışmalarında, serebellum lobül IX ve küçük ölçüde sağ VIIb'nin olağan durum ağına (default mode network, DMN) dahil olduğunu rapor etmiştir. Krienen ve Buckner (2009) tohum temelli çalışmalarında krus I ile medial prefrontal korteks ve anterior singulat korteks arasında fonksiyonel konnektivite saptamış ve krus I'in olağan durum ağına dahil olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Sang ve arkadaşları (2012) ICA yaklaşımı kullandıkları voksel-temelli konnektivite analizi sonucunda, krus I ile olağan durum ağını korele bulmuş, tohum temelli analizlerde ise anterior olağan durum ağını vermal krus I, lobül VIIb, IX ve hemisferik krus I, krus II, lobül IX ile, posterior olağan durum ağını vermal krus I, lobül VIIb, IX ve hemisferik IX ile korele bulmuştur.

2.3.1.5. Dikkat Çekerlik Ağı

Habas ve arkadaşları (2009) ICA yöntemini kullanarak bilateral lateral ve ventral hemisferik lobül VI ve posterosüperiyör fissür yakınında krus I komşuluğu ile daralarak krus II ve hemisferik lobül VIIb'ye uzanan serebellar bölgeler ve ayrıca dentat çekirdek ile dikkat çekerlik ağı (salience network, SN) arasında konnektivite rapor etmiştir.

2.3.1.6. Yürütücü Kontrol Ağı

ICA yapılan bir çalışmada yürütücü kontrol ağının (executive control network, ECN) sol frontoparietal ağ ile ağırlıklı olmak üzere sağ krus I ve ayrıca sağ krus II arasında konnektivite saptanırken, kısıtlı ölçüde lobül VI ve VIIb, sağ rostral hemisferik IX ve sol medyal krus I ve II'nin de bu ağa katıldığı bildirilmiştir (Habas ve ark. 2009). Aynı çalışmada sağ frontoparietal ağ ile sol taraflı lobül VI ve VIIb'ye kadar uzanan krus I ve II arasında konnektivite bulunmuştur. Voksel temelli bir diğer çalışma lobül VIIb, VIIa ve VIIb'nin yürütücü kontrol ağına katıldığını rapor etmiştir (Sang ve ark.

2012). Tohum temelli çalışmalarda ise hemisferik krus I ve II ile lobül IX'un yürütücü kontrol ağına dahil olduğu saptanmıştır (Sang ve ark. 2012).

2.3.1.7. Dorsal Dikkat Ağı

Dorsal dikkat ağı (dorsal attention network, DAN), voksel temelli bir çalışmada lobül VIIb, VIIa ve VIIIb ile korele bulunmuştur (Sang ve ark. 2012). Aynı çalışmada, tohum temelli yaklaşım ile dorsal dikkat ağı hemisferik VIIb, VIIa, VIIIb, ve X (Sang ve ark. 2012) ile korelasyon göstermiştir.

2.3.1.8. Serebellum-Bazal Ganglia

Tohum temelli çalışmalarda kaudat çekirdek, vermal VI, krus I, krus II, VIIa, VIIIb ve IX, ve hemisferik krus I ve krus II; pallidum vermal I-VI, krus II, VIIb ve VIIa ve hemisferik V, VI, VIIb ve VIIa; putamen vermal V, VIIb ve VIIa ve hemisferik V, VI, VIIb ve VIIa ile korele bulunmuştur (Sang ve ark. 2012).

Ayrı serebellar bölgelerin farklı ICN'lere katılımını gösteren makaleler Tablo 2-1'de verilmiştir.

Tablo 2-1: Ayrı serebellar bölgelerin entrensek konnektivite ağlarına katılımı

ICN'ler	Serebellar bölge	Rapor eden
SMN	hemisferik V, VI	Habas ve ark. (2009) [†] Krienen ve Buckner (2009) [†]
	VIIb, VIIla, VIIlb ve X	Sang ve ark. 2012 [‡]
	lobül VI, VIIb, ve VIIla	Sang ve ark. 2012 [‡]
	IX ve kısmen VIIlb	Habas ve ark. (2009) [†]
DMN	krus I	Krienen ve Buckner (2009) [†]
	krus I	Sang ve ark. 2012 [‡]
	Vermal ve hemisferik krus I ve lobül IX, vermal lobül VIIlb, hemisferik krus II	Sang ve ark. 2012 [‡]
	Posterior DMN vermal krus I, lobül VIIlb, IX ve hemisferik IX	Sang ve ark. 2012 [‡]
SN	hemisferik lobül VI	Habas ve ark. (2009) [†]
	kısmen krus II ve hemisferik lobül VIIb	
	lobül VIIb, VIIla ve VIIlb	Sang ve ark. 2012 [‡]
	hemisferik VIIb ve VIIla	Sang ve ark. 2012 [‡]
ECN	Sol ECN sağ krus I ve ayrıca sağ krus II, kısmen lobül VI ve VIIb, sağ rostral hemisferik IX ve sol medyal krus I ve II	Habas ve ark. (2009) [†]
	Sağ ECN sol taraflı lobül VI ve VIIb'ye kadar uzanan krus I ve II	Habas ve ark. (2009) [†]
	lobül VIIb, VIIla ve VIIlb	Sang ve ark. 2012 [‡]
	hemisferik krus I ve II ile lobül IX	Sang ve ark. 2012 [‡]
DAN	lobül VIIb, VIIla ve VIIlb	Sang ve ark. 2012 [‡]
	hemisferik VIIb, VIIla, VIIlb, ve X	Sang ve ark. 2012 [‡]

†: Bağımsız bileşen analizi, ‡: Tohum temelli analiz, DAN: Dorsal dikkat ağı, DMN: Olağan durum ağı, ECN: Yürütücü kontrol ağı, SMN: Sensorimotor ağı, SN: Dikkat çeriklik ağı.

2.4. Serebellumun Serebral Korteksle Yapısal Konnektivitesi

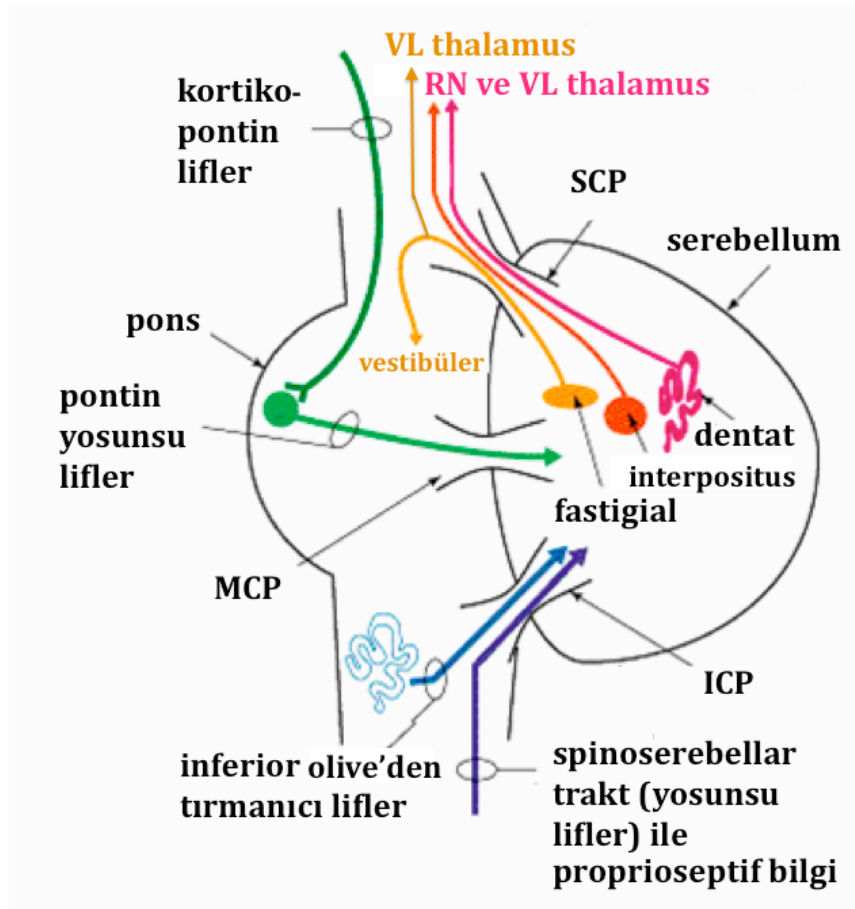
Serebellumun ayrı bölgeleri, farklı serebral alanlar ile kompleks bir topografi oluşturacak şekilde bağlantılıdır. Serebral korteksin, serebellum ile iletişimi polisinyaptik devreler aracılığıyla gerçekleşir (Buckner ve ark. 2011).

Serebellum, beyin sapının dorsal yüzüne üç çift simetrik pedünkül ile bağlanır: inferiyor serebellar pedünkül (ICP), orta serebellar pedünkül (MCP) ve süperiyor serebellar pedünkül (SCP). Serebellumdan çıkan aksonların çoğu derin çekirdeklerden kaynaklanır ve SCP aracılığıyla projekte olur. Flokkulonodular lobdan beyin sapındaki vestibüler çekirdeğe projekte olan bir grup Purkinje hücresi ise bir istisna oluşturur (Kandel ve ark. 2013 p. 962). Farklı roller üstlenen serebellar bölgeler ise farklı alanlardan girdi alır. Spinoserebellum (vermis ve ara hemisferler) direkt olarak medulla spinalisten somatosensoryel ve proprioseptif bilgi alır. Vestibüloserebellum (flokkulonodüler) pontoserebellar ve spinoserebellar yollar ile vestibüler ve vizüel girdi alırken, serebroserebellum (lateral hemisferler) ise pontoserebellar yol ile asosiasyon kortekslerinden girdi alır (Kandel ve ark. 2013 pp. 962-963).

Serebrumdan efferent projeksiyonlar ilk olarak pontin çekirdeklerde sinaps yapar ve başlıca kontralateral serebellar kortekse pontoserebellar traktus (MCP) aracılığıyla pontin yosunsu lifler ile projekte olur. Serebruma afferent projeksiyonlar ilk sinapsını derin serebellar çekirdeklerden dentat çekirdekte, ikinci sinapsını serebral kortekse ileti istasyonu işlevi gören kontralateral ventrolateral thalamusta yapar. Yani, dentatotalamokortikal traktus SCP yoluyla dentat çekirdekten kontralateral thalamusa, thalamustan serebrumun motor, prefrontal, premotor ve pariyetal kortekslerine projekte olur. Dentat çekirdeğe ek olarak interpositus ve fastigial çekirdekler de thalamusa efferent gönderir (Kandel ve ark. 2013 pp. 962-963). Dolayısıyla serebellum, serebral korteks ile kontralateral bağlantılıdır ve serebrum ile serebellum arasında monosinyaptik bağlantı yoktur (Buckner ve ark. 2011) (Şekil 2-3). Dentat çekirdeğin ikinci istasyonu ruber çekirdeğin parvosellüler bölümüdür ki burası interpositus çekirdekten girdi alan bölümünden ayrıdır. Buradaki nöronlar inferiyor oliver çekirdeğe projekte olur ve oradan geriye kontralateral serebelluma tırmanıcı lifler ile projekte olarak, rekürren bir devre oluşturur. Ruber çekirdeğin parvosellüler kısmı, dentat çekirdeğe ek olarak, lateral premotor alanlardan da girdi alır. Premotor korteks, lateral serebellum ve

rubroserebellar yolu içeren bu devrenin hareketlerin mental provasına ve belki de motor öğrenmeye katıldığı öne sürülmektedir (Kandel ve ark. 2013 pp. 974-975).

Serebellum ile serebrum arasındaki anatomik bağlantıların ilk kanıtları virüs izleme çalışmalarından gelmiştir (Middleton ve Strick 1994; 2001; Kelly ve Strick 2003). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile serebellumun, prefrontal ve pariyetal gibi kortikal alanlar dışında subkortikal bazal ganglionlarla da bağlantılı olduğu keşfedilmiş, ve serebellum ile bazal ganglionların yoğun şekilde birbirine bağlı bir ağına parçası olduğu açıkça ortaya konmuştur (Hoshi ve ark. 2005; Bostan ve ark. 2010).



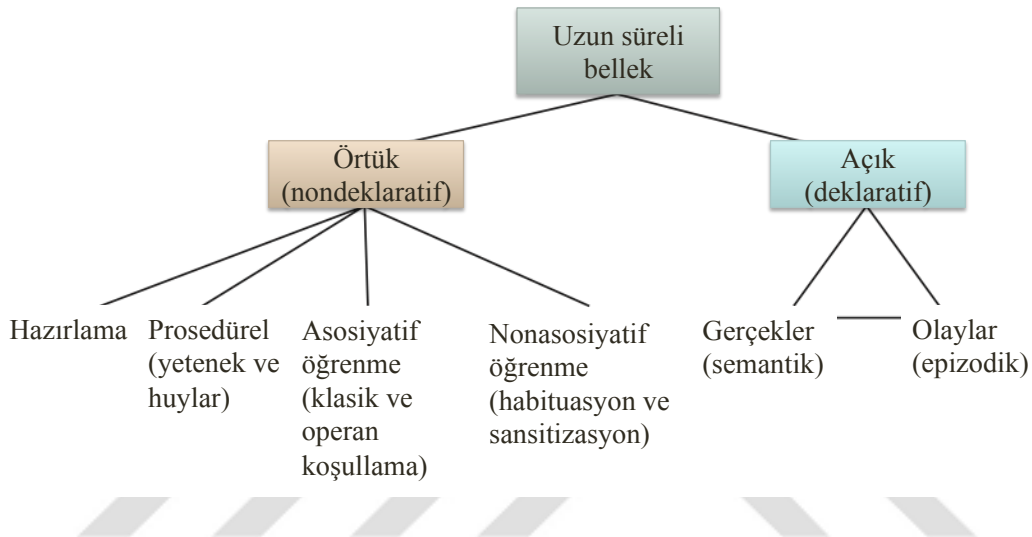
Şekil 2-3: Serebellumun afferent ve efferent bağlantıları.

ICP: inferior serebellar pedünl, MCP: orta serebellar pedünl, RN: red nükleus (ruber çekirdek), SCP: süperiyor serebellar pedünl, VL: ventrolateral. (<http://www.eneurosurgery.com/cerebellum.html> değiştirilerek)

2.5. Bellek Biçimleri

Öğrenme, dünya hakkında yeni bilgi edinmenin biyolojik süreci, bellek ise bilginin zaman içinde tutulması ve yeniden yapılandırılması sürecidir (Kandel ve ark. 2014). Bellek, tek bir bütün yapıya sahip değildir; kaydetmek, depolamak, saklamak ve daha önce maruz kalınan bir olay ya da deneyime yeniden erişmek gibi birçok karmaşık

süreç içerir. Günlük hayatta bu bellek sistemleri paralel bir şekilde çalışır, karşılıklı etkileşim içindedirler ve hasar gördüklerinde belli ölçüde birbirlerini telafi edebilirler (Henke 2010). Bellek biçimlerinin sınıflandırılmasındaki en temel iki ayrım, bu süreçlerin depolanma süresine göre yapılan kısa ve uzun süreli bellek, kaydedilen bilginin doğasına göre yapılan açık ve örtük bellek ayrımıdır (Kandel ve ark. 2013 pp. 1442-1445). Şekil 2-4'te uzun süreli belleğin sınıflandırılmasına ilişkin grafik gösterilmiştir.



Şekil 2-4: Bellek biçimlerinin sınıflandırılmasını gösteren grafik (Kandel ve ark. 2013'ten değiştirilerek (p. 1447)).

Açık bellek, diğer bir deyişle deklaratif bellek, önceki deneyimleri maksatlı ya da bilinçli olarak geri getirmenin yanısıra insanlar, yerler ve şeyler hakkındaki gerçeklere dayalı bilginin bilinçli geri çağrılmasını içerir. Açık bellek oldukça esnek olup farklı koşullar altında birçok bilgi parçasının ilişkilendirilebilmesine olanak tanırken, örtük bellek öğrenmenin gerçekleştiği orijinal koşullarla sıkı sıkıya bağlıdır. Örtük bellek, diğer bir deyişle non-deklaratif bellek, bir göreve ilişkin performansta ortaya çıkan bilinçli farkındalığın olmadığı bir bellek biçimidir. Örtük bellek, konuya ilişkin çok az bir bilinçli işleme ile genellikle otomatik bir şekilde kendini gösterir (Kandel ve ark. 2013 p. 1446).

Açık bellek kişisel otobiyografi ve kişiler, mekanlar, nesneler, dünyaya ait gerçeklere dair bilgileri kapsayan, iradi ve bilinçli efor ile hatırlanan bellek tipidir. Uzun süreli açık bellek, episodik ve semantik olarak iki kategoriye ayrılır. Episodik bellek, bireyin yaşamındaki otobiyografik episodları yani bireysel yaşantılamaları içerir.

Semantik bellek ise dünyayla ilgili genel bilgilerimiz, nesneler hakkındaki gerçekler, kavramlar ve bilgiler, kelimeler ve anlamlarını kapsar. Tipik olarak enformasyonun edinildiği bağlam ile ilintisiz olup bu yönüyle episodik bellekten farklıdır. Çalışma belleği ise episodik ve semantik bellekten farklı olarak uzun süreli bellek altında sınıflandırılmaz; sınırlı bir kapasiteye sahip (5-9 unsur) olup amaca yönelik bilginin amaca ulaşılana kadar çevrim içi tutulmasına hizmet eder (Kandel ve ark. 2013 pp. 1445-1451).

Örtük bellek ise öğrenmenin gerçekleştiği bağlam ve unsurlarının bilinçli farkındalığı olmayan huy, alışkanlık, bazı prosedür ve kurallar, motor ve algısal yetenekler, koşullanmalara karşılık gelir (Henke 2010). Birçok deneme boyunca antrene edilerek edinilen örtük bellek, kelimelerle değil, performans sırasında bilinçli çaba gerektirmez ifade edilir. Prosedürel, hazırlama, asosiyatif öğrenme ve non-asosiyatif öğrenme olarak dört kategoride incelenebilir (Kandel ve ark. 2013 p. 1447).

Prosedürel bellek, Cohen ve Squire (1980) tarafından motor, sözel ve kognitif becerilerin temelini oluşturan prosedürlerin kodlanması, saklanması ve geri çağırılmasından sorumlu bellek sistemi olarak tanımlanmıştır. Prosedürel bellek yürümek, bisiklete binmek, alet kullanmak, ayakkabı ya da fiyonk bağlamak gibi becerilerin antrene edilerek yavaş yavaş edinilmesi ile ilişkilidir. İhtiyaç duyulduğunda bilinçli kontrol veya dikkat gerekmeden otomatik olarak erişilen prosedürel bellek yine bilinçli kontrol ve dikkat gerektirmez kullanılır. Bu tip öğrenmeye bazal ganglionlar (Pascual-Leone ve ark. 1993; Jackson ve ark. 1995; Tzvi ve ark. 2014; 2015) ve serebellum (Pascual-Leone ve ark. 1993; Gómez-Beldarrain ve ark. 1998; Tzvi ve ark. 2014; 2015) aracılık eder.

Hazırlama, bir uyarana maruz kalmanın başka bir uyarana verilen cevabı kolaylaştırdığı bir örtük bellek etkisidir (Tulving ve Schacter 1990; Schacter ve Buckner, 1998). Algısal, semantik veya kavramsal uyarın tekrarlarından sonra gerçekleşebilen bu etki, çok belirgin ve çok uzun süreli olabilir (Chun ve Jiang 2003) Örneğin, asosiyatif hazırlama, semantik olarak ilişkili olması gerektirmez birlikte görülme ihtimalleri yüksek kelimeler arasında gerçekleşir. “Kedi köpek gibi kavgaya etmek” deyimine çok kez maruz kalmış olmaktan dolayı kedi kelimesi bizleri köpek kelimesine hazırlar. Benzer şekilde, bağlamsal hazırlama da aynı bağlam içinde yer alabilecek uyarınların daha hızlı işlenmesine olanak tanıyacak şekilde çalışır.

Örneğin, yazılı bir metin okurken cümlelerin gramer yapısı ve sözcük dağarcığı, cümle içinde daha sonra yer alan kelime için bağlamsal ipuçları sağlar. Böylece sözcüklerin tek tek okunmasındansa cümlelerin okunması daha hızlı bir şekilde gerçekleşir. Bu etki, özellikle zor sözcükler ve kullanım sıklığı az olan sözcüklerde daha da belirgindir (Stanovich ve West 1983). Hazırlamaya neokorteksin aracılık ettiği düşünülmektedir. Tek hücre kayıtlamaları (Li ve ark. 1993; Miller ve Desimone 1994) elektroensefalografi (EEG) (Gruber ve Muller 2002; Moldakarimov ve ark. 2010), pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel MRG (Wig ve ark. 2005) çalışmaları bulgularına göre uyaranların yinelenmesi ile ortaya çıkan hazırlama etkisi, performansı artırırken, bu duysal uyaranlara ait serebral kortekste nöral işleme azaltır. Bu azalmanın, uyaranın temsil ettiği nöron sayısını azaltan erken duysal alanlardaki temsili keskinleşmeden kaynaklanmaktadır. Böylece, yüksek kognitif alanlardaki nesneleri temsil eden nöronların daha seçici aktivasyonunu sağlar (Moldakarimov ve ark. 2010).

Asosiyatif öğrenme korku koşullaması, defansif ve apetitif koşullama olarak örneklendirilebilecek klasik koşullama ve uyaran-yanıt (S-R) ilişkilerinin öğrenilmesine dayanan operan koşullamaya karşılık gelir. Emosyonel koşullamaya amigdala (Clark 1995), motor koşullamaya serebellum aracılık eder (Daum ve ark. 1993).

Non-asosiyatif öğrenme ise refleks yolların aracılık ettiği habituasyon ve sansitizasyona karşılık gelir (Kandel ve ark. 2013 p. 1447)

2.5.1. Örtük Bağlamsal Öğrenme

Örtük bağlamsal öğrenme, bilinçli farkındalık olmaksızın çevredeki bağlamsal bilgiyi edinme becerisidir. Bu bağlamsal bilgi, mekandaki nesnenin lokalize edilmesini kolaylaştırır. Bu öğrenme türü, algı ile motor yanıt arasındaki ilişkiye ya da sözel materyale dayanmaz, örtük mekansal belleğin salt ve direkt bir ölçümüdür (Chun 2000; Van Asselen ve ark. 2009).

Örtük bağlamsal öğrenme şu şekilde açıklanmaktadır: tekrarlanan antrenmanlar ile, nesnelerin birbirilerine göre konumlarının oluşturduğu bağlamsal bilgi, bilinçli farkındalığımıza erişmeksizin, dikkatimizi yokuş aşağı süreçlerle söz konusu spesifik konumlara yönlendirir (Chun ve Jiang 1998). Bu, yalnızca 5-6 tekrardan sonra elde edilebilen oldukça hızlı bir etki olmakla birlikte (Chun ve Jiang 2003) antrenmandan 1 hafta sonra dahi geri çağrılabilir şekilde bellekte uzun süre korunmaktadır (Chun ve Jiang 2003; Jiang ve ark. 2005).

Bazı çalışmalarda mezyal temporal lob amnezisinde (Chun ve Phelps 1999) ve amnestik hafif kognitif bozuklukta (Negash ve ark. 2007a) örtük bağlamsal öğrenmenin bozulduğu rapor edilmiştir. Öte yandan, Manns ve Squire (2001) hippocampusla sınırlı hasarlarda örtük bağlamsal öğrenmenin korunduğunu ancak mezyal temporal loblarda oluşan daha yaygın hasarın örtük mekansal bellekteki bozulmada kritik olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, Oudman ve arkadaşları (2011) Korsakoff hastaları ile yaptıkları çalışmalarında örtük bağlamsal öğrenmenin mezyal diensefalik hasarda korunduğunu bildirmişlerdir. Çok kısa bir süre önce Negash ve ark (2015), daha önceki çalışmalarının (Negash ve ark. 2007a) tersine, bu kez amnestik hafif kognitif bozuklukta örtük bağlamsal öğrenmenin korunduğunu rapor etmiş ve bu çelişkili bulguların hafif kognitif bozukluğun heterojenliği ve örtük bağlamsal öğrenmedeki bireysel farklılıklar gibi değişik sebeplerden kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Hippokampus ve mezyal temporal loblarla ilişkili literatürün yanı sıra Parkinson (Van Asselen ve ark. 2009) ve Huntington (Van Asselen ve ark. 2012) hastalarında örtük bağlamsal öğrenmenin bozulduğunu gösteren çalışmalar, bazal ganglionların bu tip öğrenmedeki kritik önemini ortaya koymuştur.

Oudman ve arkadaşları (2011), örtük bağlamsal öğrenmenin spasyal çalışma belleği ile ilintisiz olduğunu bildirmiştir. Örtük bağlamsal öğrenme testinde değerlendirilen örtük mekansal belleğin açık mekansal bellekten farklı nörokognitif temellere sahip olduğu düşünülmektedir.

Preston ve Gabrieli (2008) fMRG çalışmalarında, hippocampal ve parahippokampal korteksin deney boyunca tekrarlanan bağlamların ayırt edilmesinin gerektiği “tanıma” yani açık bellek ile ilintili olduğunu, fakat bağlama bağlı öğrenme ile ilgisiz olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan perirhinal ve entorhinal korteks, tekrarlanan bağlamların- onlara ait açık bellekten bağımsız bir şekilde- öğrenilmesi ile ilgili bulunmuştur. Tekrarlanan bağlamlara özel olmayan, yani deney genelindeki yetenek öğrenme ile ilintili olan prosedürel öğrenme ile mezyal temporal lob aktivasyonu arasında herhangi bir ilinti saptanmamıştır.

2.6. Serebellum-Örtük Bellek İlişkisi

Serebellum geleneksel olarak örtük öğrenmenin motor asosiyatif tipi ile ilişkilendirilmiştir. Serebellumun iç (internal) modelleri üzerine yapılan çalışmalarda, doğru uyarın-tepki ilişkilerinin, otomatikleşmiş olduğu duruma kıyasla, öğrenilme

sürecinde serebellumun bir girdi düğümü olarak hizmet ettiği düşünülmüştür (Wolpert ve ark. 1998). Son zamanlarda yapılan fMRG çalışmalarının da katkılarıyla, serebellumun motor asosiyatif öğrenmede rol oynadığı belirgin bir şekilde ortaya konmuştur (Lehéricy ve ark. 2005; Seidler ve ark. 2005; Steele ve Penhune 2010). Ayrıca, serebellumun örtük motor öğrenmenin erken aşamasında daha önemli bir rol üstlendiği bildirilmiştir (Bernard ve Seidler 2013; Tzvi ve ark. 2014; 2015).

Örtük motor öğrenmenin yanı sıra, serebellumun motor olmayan asosiyatif öğrenmeye de katıldığına dair kısıtlı sayıda bulgu vardır. İdiyopatik serebellar ataksi (Drepper ve ark. 1999) ve dejeneratif serebellar ataksi (Timmann ve ark. 2002) hastalarında motor olmayan asosiyatif öğrenmenin etkilendiği bildirilmiştir. Örtük motor sekans öğrenmede öne çıkan bazal ganglionlar ve serebellum arasındaki resiprokal bağlantıların non-motor fonksiyonlarda özellikle de öğrenmede rolü olabileceği öne sürülmüştür (Bostan ve ark. 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

10'u kadın 20 hasta ve yaş-cinsiyet-eğitim yılı açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 40 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunda geniş bir aralıkta dağılmış olan yaş ve eğitim düzeyi verileri (bakınız 4.1. Demografik Bulgular) varyansın büyümesine yol açtığından dolayı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun eşleştirilmesinde birebir-hassas eşleştirme tercih edilerek bu değişkenler açısından gruplar arası varyansın eşit tutulması amaçlandı.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Etme ve Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için dahil etme kriterleri:

- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket bozuklukları Birimi'nde spinoserebellar ataksi hastalık tanısı almış olmak,
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- En az 5 yıllık eğitim almış olmak,
- Sağ eli olmak.

Sağlıklı Kontrol grubu için dahil etme kriterleri:

- Hasta grubu ile aynı cinsiyette, aynı yaş ve eğitim aralığında olmak.
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak.
- Sağ eli olmak.

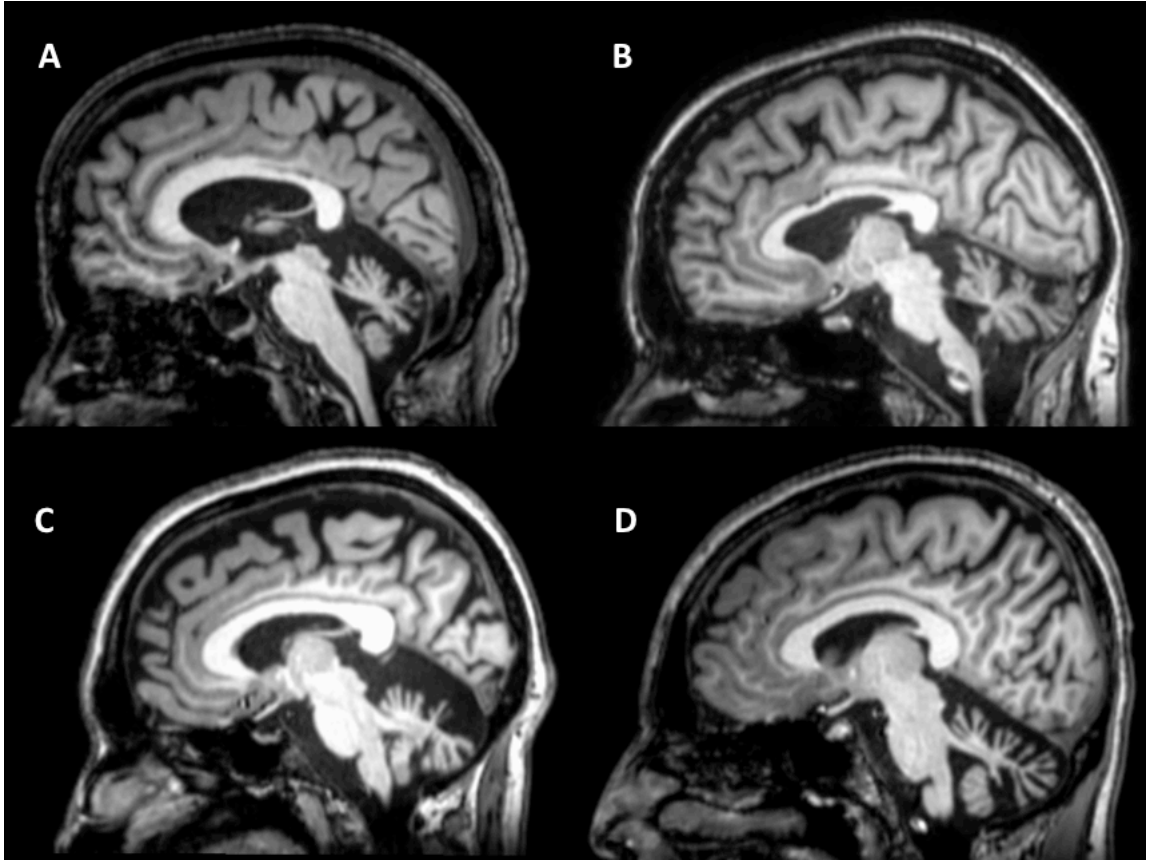
Hasta ve sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri:

- Beyin işlevlerini etkileyebilecek psikiyatrik ya da sistemik hastalığı bulunması,

- Araştırmaya engel olacak düzeyde görme ve/veya işitme bozukluğunun bulunması,
- Beck Depresyon Envanteri'nde araştırmadan elde edilecek verileri etkileyecek düzeyde depresyonu bulunması (kesme puanı: 17),
- İlkokul (5 yıllık) mezuniyeti olmaması,
- Vücudunda MR çekimi için risk teşkil edecek metal ya da MR'a uyumlu olmayan herhangi bir parçanın bulunması,
- Kapalı alan korkusunun olması,
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmaması.

3.2. Veri Toplama

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu 14/11/2014 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur. Araştırma öncesinde, tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Veri toplama süreci Mart 2016 ila Kasım 2016 arasında İ. Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörobilim Birimi ve Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya SCA2 tanısı alan ve otozomal resesif olduğu düşünülen hastalar dahil edilmiştir.



Şekil 3-1: SCA grubundan 4 katılımcının midsagittal kesitlerde izlenen serebellar atrofi tarzları.

3D TFE sekansı ile kaydedilen T1 ağırlıklı imajlar incelendiğinde, **A.** 57 yaşında kadın hasta, hastalık süresi 13 yıl, anterior serebellumda belirgin olmak üzere süperiyor posteriyor serebellumda da atrofi izleniyor. **B.** 55 yaşında kadın hasta, hastalık süresi 18 yıl, anterior ve süperiyor posteriyor serebellumda atrofik değişiklikler izleniyor. **C.** 43 yaşında kadın hasta, hastalık süresi 21 yıl, serebellum anterior lob ve süperiyor posteriyor loblarda ağır atrofi izleniyor. **D.** 28 yaşında erkek hasta, hastalık süresi 3 yıl, anterior serebellum ve süperiyor posteriyor serebellumda belirgin, inferiyor posteriyor serebellumda ağır atrofik değişiklikler izleniyor.

3.3. Araştırmada Kullanılan Nöropsikolojik Test Bataryası ve Ölçekler

Tüm katılımcılar örtük belleğin yanı sıra görsel ve sözel dikkat, görsel ve sözel açık bellek, yürütücü işlevler, görsel-mekansal (vizuo-spasyal) işlevler, dil ve sosyal kognisyon testlerinden oluşan geniş bir nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirildi (Bakınız Tablo 3-1). Değerlendirme, her bir katılımcı için ortalama üç ila dört saat sürdü. Duygudurumu değerlendirmek üzere Beck Depresyon Envanteri, hasta grubundaki ataksi düzeyini derecelendirmek üzere Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği kullanıldı.

Tablo 3-1: Araştırmada kullanılan nöropsikolojik test bataryası, davranışsal ve klinik ölçekler

<i>Nöropsikolojik test bataryası</i>		
Dikkat	Görsel	Görsel dikkat menzili
	İşitsel	İşitsel dikkat menzili
Yürütücü işlevler		Stroop test
		Wisconsin kart eşleme testi
Sosyal kognisyon		Iowa kumar testi
Görsel-mekansal işlevler		Rey karmaşık figür testi
Dil		Modifiye Boston adlandırma testi
Bellek	Açık Görsel	Rey karmaşık figür testi
	Sözel	California sözel öğrenme testi
	Örtük Uyarı-yanıt öğrenmesi	Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi
	Örtük Bağlamsal öğrenme	Örtük bağlamsal öğrenme testi
<i>Davranışsal Ölçekler</i>		Beck depresyon envanteri
<i>Klinik ölçekler</i>		Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği

3.3.1. Sayı Menzili Testi

Sayı menzili testi, 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiştir ve Wechsler Bellek Ölçeği'nin (Wechsler Memory Scale) 1987 yılında yeniden düzenlenmiş formu olan WMS-R'nin (Wechsler Memory Scale-Revised) bir alt testi olarak kullanılmaktadır (Wechsler 1987, Kaynak: Karakaş 2004 pp. 42-43). En sık kullanılan

dikkat/kısa süreli bellek testi olup ileri ve geri sayı menzili olmak üzere iki tip veri sağlar (Lezak p. 357). İleri menzil global dikkat, geri menzil ise çalışma belleği ile ilintilidir. Testin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (Karakaş 2004). Sayı menzili, eğitim ve yaştan etkilenmekle birlikte (Wechsler 1955; Matarazzo 1972, Kaynak: Mesulam 2004 p.129), sağlıklı bir bireyde geri menzilin ileri menzilden en fazla 2 sayı eksik olması beklenir.

Bu araştırmada hem işitsel hem de görsel versiyonları kullanılmıştır (Lezak pp. 357-364).

3.3.2. Stroop Test

Stroop tarafından 1935'te deneysel bir görev olarak geliştirilen Stroop Testi'nin daha sonra çeşitli formları oluşturulmuştur (Stroop 1935).

Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan mürekkep rengi ile kelimenin ifade ettiği rengin farklı olduğu durumda elde edilir. Bu testte kelimelerin yazılmış olduğu renkleri adlandırmak, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almaktadır. Bu ikisinin arasındaki zaman farkı enterferans süresine karşılık gelmektedir. Enterferans, mürekkep rengi söyleme görevi sırasında kelimeleri okumayı ketleyememekten kaynaklanır. Stroop testleri, aynı zamanda dikkatin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul görmektedir (MacLeod 1992). Farklı görevler ve bir bozucu etki altında algısal kurulumun değiştirebilmesi, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneği ile ilintili uyaran inhibisyonu, set değiştirme ve zihinsel esneklik becerilerini, dikkati odaklama ve sürdürme becerilerini ölçmektedir.

Testte süre, yanlış ve spontan düzeltme olmak üzere 3 farklı puan elde edilir (Karakaş 2004 p. 248). Enterferans süresinde, yanlış ve spontan düzeltme sayısındaki yükselme performansta bozulmaya işaret eder.

Stroop Testi'nin, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (Karakaş 1997).

Bu çalışmada, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan her biri 10'ar maddelik 6 sıra içeren kutucuk rengi söyleme, renkli yazılmış kelimeleri

okuma ve renkli yazılmış kelimelerin rengini söyleme olmak üzere 3 bölümden oluşan Stroop Testi kullanılmıştır.

3.3.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi

1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (Karakaş 2004 p. 14) Heaton ile günümüzde kullanılan şeklini almıştır (Heaton 1981). Kavramsallaştırma, kurulum oluşturma, geribildirimden öğrenme, soyutta düşünme, akıl yürütme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, çeldiricilere karşı direnme ve tepki ketlemesi, çalışma belleği ve dikkati sürdürme gibi frontal yürütücü işlevler ve fronto-pariyetal dikkat ağını değerlendirmektedir (Heaton 1981).

Testin bilgisayar versiyonu, tepki kartlarının ekranda bulunan 4 uyaran kartı ile eşleştirilmesine dayanır. Renk, şekil, miktar olmak üzere üç eşleme ilkesi mevcuttur. Sırası ile renk, şekil, miktar, renk, şekil, miktar olmak üzere toplam 6 kategori tamamlandığında ya da 128 tepki kartının tümü eşlendiğinde test sona erer. Üç eşleme ilkesine ulaşılamaması, soyutta düşünme ve kavramsallaştırma becerisini ile ilintili bir bozulmaya işaret ederken “perseverasyon” ve “kurulumu sürdürememe” olmak üzere frontal karmaşık dikkat sistemine ilişkin iki tür bozulma gözlenebilir.

Test toplam tepki-yanlış-doğru sayısı, tamamlanan kategori-perseveratif tepki-perseveratif hata-perseveratif olmayan hata-kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenmeyi öğrenme puanı olmak üzere 13 farklı skorun hesaplanmasına olanak sağlar (Heaton 1981; Karakaş 2004 p. 231).

Testin normatif verileri, BİLNOT Bataryası kapsamında elde edilmiştir (Karakaş 2004). Bu araştırmada testin bilgisayar versiyonu, 6 kategori koşulu ile kullanılmıştır.

3.3.4. Iowa Kumar Testi

Bechara ve Damasio tarafından geliştirilmiş olan Iowa Kumar Testi, muğlak ve riskli durumlarda karar verme davranışını değerlendirir. Testin bu araştırmada kullanılan versiyonu gerçek hayattaki karar verme durumlarını belirsizlik, ödül ve ceza bileşenlerini de dahil ederek tahmin etme, sezgi öncesi, sezgi ve kavrama olmak üzere dört öğrenme evresi ile değerlendirir (Bechara ve ark. 1994). Testin Türk toplumu için norm çalışması yapılmıştır (İçellioğlu 2008).

3.3.5. Modifiye Boston Adlandırma Testi

1978 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından 85 maddelik bir form olarak yayınlanan Boston Adlandırma Testi'nin, 1983 yılında 60 maddelik formu hazırlanmıştır. Zorluk derecelerine göre sıralanmış 60 nesne resmi içeren test adlandırmada nicel bir ölçüt sağlamaktadır (Kaplan ve ark. 1983, Kaynak: Mesulam 2004 p. 133). Bu araştırmada 31 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Kendiliğinden-semantic ipucu-fonemik ipucu ile adlandırma, sadece işlevini söyleme ve hiç adlandıramama olmak üzere 5 tip yanıt bulunur. Her doğru tanımının 1 puan olarak kaydedildiği testte alınabilecek maksimum puan 31 olup düşük puanlar performansta bozulmaya işaret eder. Bunun yanı sıra resmedilmiş nesneyi algısal olarak yanlış tanıma, semantic ve/veya fonemik parafazi gibi hatalar kaydedilir ve bu tip hata puanlarındaki yükselme bozuk performansa işaret eder.

3.3.6. California Sözel Öğrenme Testi

Delis ve arkadaşları tarafından 1987'de geliştirilen California Sözel Öğrenme Testi (Kaynak: Heinrichs 1994 p. 128) 4 farklı kategoriden oluşan 16 kelimelik iki alışveriş listesi (A listesi ve B listesi) içermektedir. Öğrenme aşamasında A listesi - testör tarafından 5 kez okunmak ve her seferinde katılımcının hatırladığı kelimeleri mümkün olduğu kadar fazlasını, sırası önemli olmaksızın tekrar etmesi- suretiyle uygulanır. Bunu takiben, çeldirici uygulaması olarak, A listesinin tekrar sorulacağı söylenmeksizin B listesi, sadece 1 kez olmak üzere, okunur ve yine katılımcı mümkün olduğunca kelimeyi sırası önemli olmaksızın tekrar eder. Hemen ardından, A listesi okunmaksızın, serbest hatırlama ile kısa gecikmeli hatırlama uygulaması gerçekleştirilir. Daha sonra kategori ismi verilerek kısa gecikmeli ipucu ile hatırlama değerlendirilir. Sözel uyarıların kullanılmadığı 20 dakikanın ardından sırasıyla uzun gecikmeli serbest ve ipucu ile hatırlama değerlendirilir. Hemen ardından, tanıma uygulaması ile A ve B listesini oluşturan kelimeler ile (aynı kategoriden, farklı kategorilerden, A ve B listelerinden farklı-prototipik, farklı-fonemik benzerliği olan ve ilişkisiz) yalancı pozitiflerden oluşan bir liste sunulur. Hedef (A listesine ait kelimeler), yalancı pozitif ve yalancı negatif sayısının yanı sıra bu değerlerden elde edilen ayrımlanabilirlik ve cevap eğilimi yüzdeleri hesaplanır (Heinrichs 1994; Kessels ve ark. 2007). Test, ayrıca proaktif ve retroaktif enterferansın değerlendirilmesine olanak sağlar. A ve B listeleri 2 ortak, 2 farklı kategorilerden oluşturulmuş olup böylece A

listesinde öğrenilen kelimelerin, B listesindeki aynı kategoriye ait kelimelerin hatırlanması üzerinde oluşturduğu bozucu etki ile proaktif enterferans (ileriye dönük bozucu etki) değerlendirilir (Kramer ve Delis 1991). Uzun gecikmeli hatırlama ve tanımada ise B listesinden yeni öğrenilen kelimelerin, daha önce öğrenilmiş olan A listesindeki kelimelerin geri çağırılması üzerindeki bozucu etki olarak retroaktif enterferans (geriye dönük bozucu etki) incelenebilir (Kramer ve Delis 1991). Testin tasarımı, semantik kümelenme ve sıra kümesi gibi öğrenme ve hatırlama stratejilerinin değerlendirilmesi için de oldukça elverişlidir. Tüm bu parametrelerin yanı sıra karışma ve perseverasyon miktarı ile diğer sözel bellek testlerinden farklı olarak çok sayıda kognitif sözel bellek unsurunu incelemeye olanak sağlar (Mollahasanoğlu 2002).

Yalancı pozitif ve/veya yalancı negatif sayısındaki yükselme bozuk performansa işaret eder. Hedef kelimelerin, yalancı pozitifler arasından ayırt edilebilme becerisini gösteren ayrımlanabilirlik yüzdesi sağlıklı bireyde yüksekken, buradaki düşüş bozuk performansa işaret eder. Hedef kelimelerin tamamında “evet”, yalancı pozitiflerin tamamında “hayır” yanıtı veren bir katılımcının cevap eğilimi “0” dır. Cevap eğilimindeki yükselme maksimum +1, azalma ise maksimum -1 değerine karşılık gelir. İdeal skor 0 olup +1 ve -1’e yaklaşan puanlar bozuk performansa işaret eder (Mollahasanoğlu 2002).

Bu araştırmada, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi’nde Prof. Dr. Hakan Gürvit tarafından tercüme edilip kullanılmakta olan formu kullanılmıştır.

3.3.7. Rey Karmaşık Figür Testi

1941 yılında Rey tarafından geliştirilen Rey Karmaşık Figür Testi, görsel belleğin bütünlüğü, görsel-mekansal beceriler, planlama, organizasyon ve problem çözme stratejileri, algısal, motor ve görsel yapılandırma (vizuokonstrüksiyon) gibi işlevlerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Testin kopya aşaması sağ hemisfer hasarına özellikle duyarlı olan güç bir yapılandırma testi olup (Spreen ve Strauss 1998, Kaynak: Mesulam 2004 p. 141) bu tür lezyonları olan hastalarda karakteristiktir bir parça parça kopyalama stratejisi gözlenir. Testin uygulanması ile ilgili çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bu araştırmada Meyers ve Meyers’in (1995) tanıma uygulamasını ekledikleri formu kullanıldı. Kopyalama, anlık ve gecikmeli hatırlama ile tanıma uygulamaları aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleştirildi:

Test materyali olarak karmaşık şeklin basılı olduğu uyaran kartı, kayıt formu, şekle ait (hedef) ve şekle ait olmayan (çeldirici) 12’şer unsuru içeren tanıma formu ile 3 adet boş A4 kağıdı, birer adet kalem ve silgi kullanıldı. Kopyalama uygulamasında, katılımcının karmaşık şekli mümkün olduğunca doğru olacak şekilde kopya etmesi istendi. Kopya bittiği anda, uyaran kartı ile katılımcının kopyası ortadan kaldırıldı ve anlık hatırlamayı değerlendirmek üzere katılımcıdan aynı şekli boş bir kağıda - hatırladığı kadarıyla- yeniden çizmesi istendi. Tekrar hatırlaması gerektiği söylenmeksizin 30 dakika sonra aynı şekilde gecikmeli hatırlama değerlendirildi. Tüm uygulamalarda süre, çizim performansındaki detaylar (örn., çizimin başlangıcı ve yönü, detaydan bütüne/bütünden detaya oluşu, performans sırasında organizasyon ve planlama ile ilgili notlar, rotasyon ve perseverasyon olup olmaması, mekânsal dikkatte bozulmaya yönelik ihmal olup olmaması vs.) kaydedildi. Son olarak tanıma formu kullanılarak tanıma doğru pozitif, tanıma yanlış pozitif, tanıma doğru negatif, tanıma yanlış negatif ile (doğru pozitifler ve yanlış negatifler toplamı olan) tanıma toplam doğru puanları hesaplandı.

Testin gerek kopya gerek hatırlama bölümlerinde alınabilecek en yüksek puan 36 olmakla birlikte, düşük puanlar performansta bozulmaya işaret eder. Tanıma değerlendirmesinde katılımcının doğru tanıdığı hedef ve çeldirici sayısı sırasıyla tanıma doğru pozitif ve tanıma yanlış negatif puanlarına karşılık gelir. Tanıma toplam doğru puanı ise bu puanların toplamından ibarettir. Bu puanların düşük olması performansta bozulmaya işaret eder. Katılımcının doğru bir şekilde tanımadığı hedef ve çeldiriciler, sırasıyla tanıma doğru negatif (hedef olduğu halde “yok” demesi) ve tanıma yanlış pozitif (çeldirici olmasına rağmen “var” demesi) puanlarına karşılık gelir ve bu puanlardaki yükselme bozuk performansa işaret eder.

Testin norm çalışması Varan ve arkadaşları (2007) ve tarafından gerçekleştirilmiş ve Ayçiçeği-Dinn ve Dinn (2012) tarafından Türk yetişkinlerde test profili araştırması yapılmıştır.

3.3.8. Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevi

Test, edinme ve transfer olmak üzere iki evreden oluşur. İlk evre olan edinme, bir seri obje çifti arasından ödül ile ilişkili objelerin öğrenilmesine dayanır. Her bir obje çifti renk ya da şekil olarak birbirinden farklı bir özellikte olmakla birlikte ortak bir

özellik de taşır. İkinci evre olan transferde, obje çiftlerinin bir boyutu sabit kalırken diğeri değişir (Şekil 3-2).

Testte, 16 renkli şekilden oluşan 8 ayırıştırma çifti mevcuttur. Bu çiftlerin 4'ü renk boyutunda farklıyken şekil boyutunda aynıdır, diğer 4 çift ise farklı şekillerde olmakla birlikte aynı renkleri paylaşırlar.

Transfer evresi, birinci evredeki özelliklerinden ödül ile ilintili olan boyutunun (şekil veya renk) korunarak tekrar kombine edildiği 8 ayırıştırma çifti içerir. Bu ayırıştırma çiftleri ilintili özellik bakımından aynı kalırken ilintisiz özellik bakımından yenidir. İlk evrede ödüllendirilen özellikler, ikinci evrede de ödüllendirilir. Böylece, birinci evrede edinilen ödülle ilişkili özellikler, ikinci evrede ödüllendirilecek uyarıların mükemmel biçimde öngörülmesini sağlar (Shohamy ve ark. 2006).

Katılımcı her denemede sağ ya da sol tuşa basarak yanıt verir.

Test, sessiz ve hafif loş bir odada, katılımcı bilgisayarın tam karşısında ve elverişli bir mesafede oturacak şekilde yapıldı.

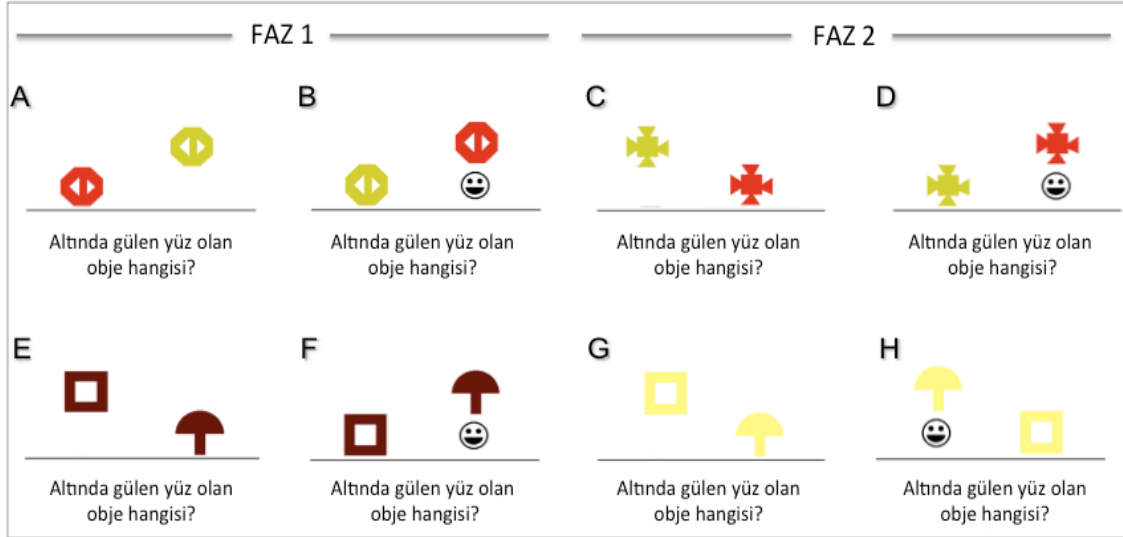
Prosedür:

Deney, “Deneye hoş geldiniz. Bazı obje çiftleri göreceksiniz. Her seferinde, iki objeden birinin altında saklı bir gülen yüz olacak. Altında gülen yüz olduğunu düşündüğünüz objeyi seçmek için “SAĞ” ya da “SOL” tuşlarını kullanınız. Başlangıçta tahmin etmek zorundasınız.” yönergesi ile başlar.

Edinme evresinin her bir denemesinde 8 ayırıştırma çiftinden biri sunulur. Bu evre her biri 16 denemeyi içeren bölümler halinde düzenlenmiştir. Objelerin konumu (solda ya da sağda olacak şekilde) sözde-rastgele tayin edilmiştir, konumu değişse de ödüllendirilecek obje değişmez. Katılımcılar, sağ tuşa basmak için sağ ellerinin orta parmağını, sol tuşa basmak için sağ ellerinin işaret parmağını kullanırlar. Katılımcının yanıtı doğru ise, seçilen uyarının altında gülen yüz simgesi belirir ve bir saniye boyunca ekranda görünür (Şekil 3-1). Ardından, obje, gülen yüz ikonunu örtecek şekilde orijinal konumuna geri döner.

Bu testte yanıt vermek için belli bir zaman sınırı yoktur. Edinme evresi, katılımcı ardışık 16 denemede doğru yanıt verdiği takdirde sona erer. Bunu başaramadığı takdirde ise maksimum 96 deneme (6 bölüm) boyunca devam eder. Edinme evresi sona erdiği anda, herhangi bir uyarı olmaksızın ikinci evre (transfer)

başlar. Transfer evresi, katılımcı ardışık 16 denemeyi doğru yanıtladığı takdirde sona erer. Bunu başaramadığı takdirde ise maksimum 48 deneme (3 bölüm) boyunca devam eder. Tüm prosedürün tamamlanması yaklaşık 15-20 dakika sürer. Her iki evre için de toplam doğru ve hata sayıları otomatik olarak kaydedilir (Shohamy ve ark. 2006).



Şekil 3-2: Eş zamanlı Ayrıştırma ve Transfer Görevinden örnekler (Shohamy ve ark. 2006)

A) Edinme evresinden örnek bir deneme gösterilmiştir. Burada katılımcı, sağ tuşa basarak sarı kaplan gözünü seçmiş ve yanlış yanıt vermiştir. B) Katılımcı bu kez sağ tuşa basarak kırmızı kaplan gözünü seçmiş ve doğru yanıt vermiştir. A-B) Bu ayrıştırma çiftinde ödül, pozisyonundan (sağ-sol) bağımsız olarak renge atanmıştır. C) Aynı ayrıştırma çiftinin transfer evresindeki karşılığı gösterilmiştir. Objeler, ilintili boyut aynı (burada renk), ilintisiz boyut (burada şekil) yeni olmak üzere değiştirilmiştir. D) Katılımcı, ödül ile ilintili olan renk özelliğini ilintisiz özellik olan şeklin değiştiği koşula transfer ederek doğru yanıtı ulaşmıştır (burada kırmızı). E-F) Edinme evresinden verilen diğer bir örnekte ödül, pozisyonundan bağımsız olarak bu kez şekle atanmıştır. G-H) Transfer evresinde ilintili boyutun (burada şekil) aynı kaldığı ancak ilintisiz boyutun (burada renk) değiştiği görülmektedir.

3.3.9. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi

3.3.9.1. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Prosedürü

Deney, 13" MacBook Air masaüstü bilgisayarda, MATLAB Psychtoolbox (Mathworks, Natick, MA) ortamında gerçekleştirildi. Katılımcılar, sessiz ve loş bir odada, bilgisayar ekranının tam karşısında, ekrana 50 cm uzaklıkta olacak şekilde konforlu bir sandalyede oturdular. Katılımcılara, deney boyunca ekranın tam karşısında oturmaları şeklinde yönerge verildi. Kendilerine örnek gösterilerek mümkün olduğunca hızlı ve doğru bir biçimde hedef uyarıyı bularak işaret ettiği yöne uygun olan tuşa basmaları söylendi. 24 denemeden oluşan alıştırma evresi başarıyla tamamlandıktan sonra deney başlatıldı. Her bir denemede ekranda 12 adet uyarı belirdi. Bunlardan 11'i

çeldirici olup 0° , 90° , 180° veya 270° döndürülmüş “L” harfleri, 1’i ise hedef uyaran olup 90° veya 270° döndürülmüş “T” harfinden oluşturuldu (Şekil 3-3). Katılımcılar, T harfinin sivri ucu sağ tarafı işaret ediyorsa sağ ellerinin orta parmağı ile “SAĞ OK” a, sol tarafı işaret ediyorsa sağ ellerinin işaret parmağı ile “SOL OK” a bastılar. Deney, her biri 12’si “yeni”, 12’si “deney boyunca tekrar eden” olmak üzere 24 deneme içeren 16 bloktan oluşturuldu (Şekil 3-3). Her blok sonunda zorunlu olarak 5-10 saniyelik dinlenme molası verildi. Deney bittikten hemen sonra katılımcının deneye karşı bilinçli farkındalık durumunu kontrol etmek üzere belli sorular soruldu. Ardından deneyin örtük biçimde gerçekleştirildiğini test etmek için 24 denemeden oluşan tanıma testi uygulandı.

3.3.9.2. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Hazırlanması

Testin hazırlık aşamasında öncelikle, her bir denemede hedef uyaranın konumu için içlerinden birinin seçileceği 24 adet olası konum önceden belirlendi. Bu amaçla, deneyde yeni imgeler ve tekrar eden imgeler için 12’şer adet hedef konum, merkeze ve birbirlerine olan uzaklıkları gözetilerek, ekranın her bir çeyreğinde eşit dağılacak ve aynı zamanda birbirleriyle çakışmayacak şekilde düzenlendi.

Yeni imgelerin her birinde, hedef uyaran daha önceden belirlenmiş 12 konumdan birine, 11 adet çeldirici ise uyaranlar her çeyreğe eşit sayıda dağılacak şekilde rasgele yerleştirildi. Böylece her bir blok için, her birinin hedef uyaranı önceden belirlenmiş 12 konumdan birine yerleştirilmiş, ancak çeldiricilerin birbirinden tamamen farklı bir şekilde yerleştirildiği benzersiz 12 yeni imgeden oluşan 1’er set, tüm deney için ise toplamda benzersiz 192 adet yeni imgeden oluşan 16 “yeni” seti hazırlandı. Uyaran setleri hazırlanırken ekran dört eşit çeyreğe bölündü ve uyaranların merkeze, kenar ve köşe sınırlarına çok yakın olmamaları ve yalnızca bir çeyreğe dahil olmaları sağlandı. Bu setler hedef uyaran, yeni ve tekrar eden imgeler için her çeyrekte 4’er kez yer alacak şekilde, 16 bloğa rasgele atandı.

Tekrar eden imgeler için aynı işlem yalnızca bir blok için gerçekleştirildi ve elde edilen 12 imgelik “tekrar eden” seti 16 blok boyunca değiştirilmeksizin kullanıldı.

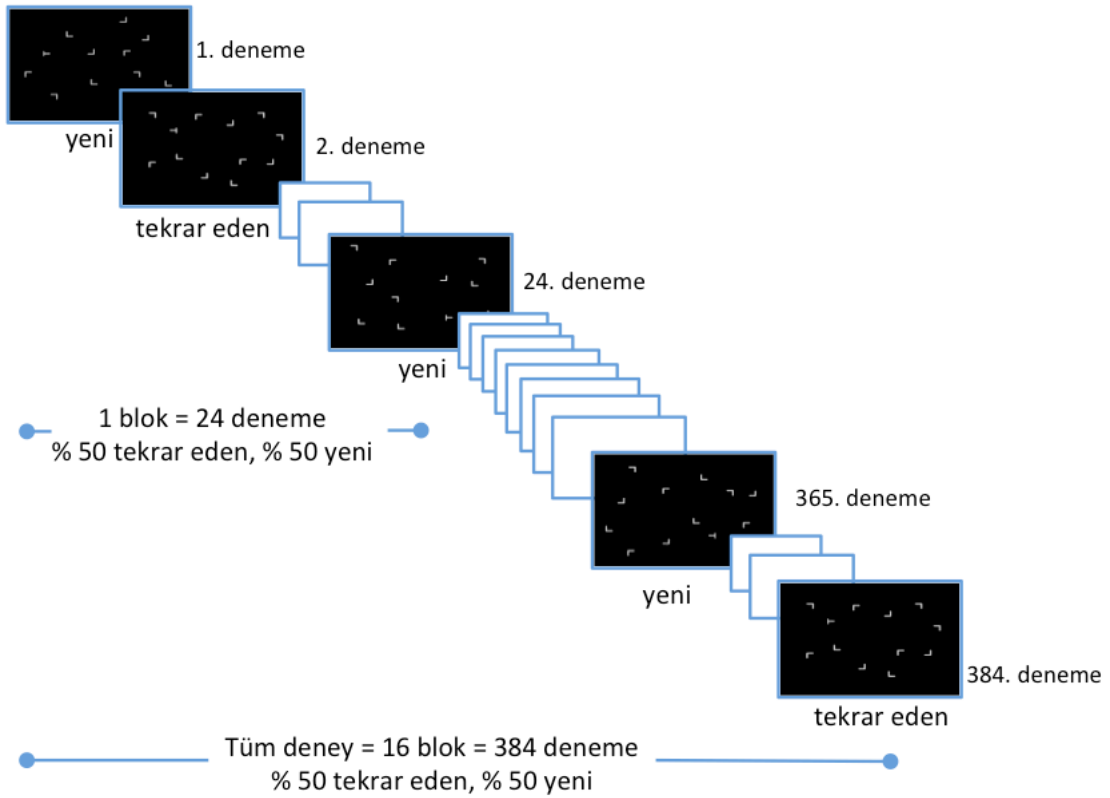
Yeni setler, 16 bloğa rasgele atandıktan sonra, (1) her bir bloğu oluşturan 24 deneme için yeni ve tekrar eden imge koşullarının sıralaması rasgele oluşturuldu, (2) 192 adet yeni imge ve 12 adet tekrar eden imge, karşılık geldiği koşullara ait sıralara rasgele atandı. Her bir blok için ve tüm deney boyunca doğru yanıtlara karşılık gelen sağ-sol tuşa basma sayısı denk tutuldu.

Tekrar eden imgelerde hedef uyaran ve çeldiricilerin konumunun sabit tutulmasının yanı sıra hedef uyaranın sağa ya da sola işaret ediyor olma durumu rassal olarak değiştirildi. Her blokta 24 adet hedef uyaran 12 kez sağa, 12 kez sola işaret edecek şekilde düzenlendi. Yine her bir blok içindeki sağa ve sola işaret etme durumu yeni ve tekrar eden imgeler arasında da eşit tutuldu.

Böylece deney boyunca katılımcı, yeni imgelerin sunulduğu her bir denemede hedef uyaranlar için -önceden belirlenmiş 12 adet konum değişmeksizin- çeldiricilerin değişen konumlarının oluşturduğu birbirinden farklı, benzersiz örüntülere maruz kaldı. Oysa, tekrar eden her imgede çeldiricilerin değişmeyen yerleşimlerinin oluşturduğu örüntü, hedef uyaranın konumu için örtük bir ipucu oluşturdu¹.

Ayrıca her bir hedef uyaranın deneyin ilk yarısı (blok 1-8) ve son yarısı (blok 9-16) boyunca eşit oranda sağa veya sola işaret etmesi sağlandı. Böylece gerek yeni gerek tekrar eden imgelerde her bir hedef uyaran için sağa/sola işaret etme koşulu deney boyunca rasgele değişmekle birlikte yarı yarıya eşittir. Örneğin, tekrar eden bir imgedeki hedef uyaran bir blokta sağ tarafa işaret ederken başka bir blokta sol tarafa işaret eder (Şekil 3-3, Şekil 3-4). Dolayısıyla burada gerçekleşen öğrenme, uyaranların mekansal yerleşiminin oluşturduğu örüntüler ile tuşa basma görevi arasında oluşabilecek bir motor koşullanmadan farklıdır. Çünkü, hedef uyaranın değişken sağa ya da sola işaret etme durumu – ki yanıt vermek için kullandığı parmak da buna göre değişmektedir- uyaranların yerleşiminin oluşturduğu örüntülerin yalnızca hedef uyaranın konumu için ipucu sağlamasına yol açar. Fakat, katılımcıyı doğru yanıt için herhangi bir motor davranışa (işaret parmağı ya da orta parmağını vurmaya) hazırlamaz. Böylece, yeni ve tekrar eden imgeler arasındaki cevap süresindeki farklılaşma, örtük bağlamsal öğrenmeye işaret eder.

¹ Bu ipuçları, deney boyunca art arda maruz kalmalar ile, katılımcıyı bilinçli farkındalık gerçekleştirmeksizin hedef uyaranın konumuna karşı hazırlar. “Hazırlama” olarak adlandırılan bu örtük bellek etkisi, geç bloklarda yanıt süresinde kısalma ile kendini gösterir.



Şekil 3-3: Örtük bağlamsal öğrenme testinin tasarımı.

Verilen örneğe göre 2. denemede tekrar eden setinden bir imge yer almaktadır. Bu denemede hedef uyarın sol tarafa işaret ederken aynı imgenin yer aldığı 384. denemede ise hedef bu kez sağa işaret etmektedir.

3.3.9.3. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Aşamaları

Alıştırma Evresi

Alıştırma evresi, yalnızca hedef uyarının rassal olarak herhangi bir konumda çıktığı 24 denemeden oluşturuldu. Ekranda aşağıdaki yönerge görüldükten sonra katılımcının hazır olduğunda herhangi bir tuşa basması ile alıştırma başlatıldı.

“Deneye hoş geldiniz. Biraz sonra ekranda sivri ucu sağ ya da sol tarafa bakan bir T harfi göreceksiniz. T’nin sivri ucu sola işaret ediyorsa “SOL OK” tuşuna basarak yanıt verin. T’nin sivri ucu sağa işaret ediyorsa “SAĞ OK” tuşuna basın. Ardından bir takım ekranlar daha göreceksiniz. Her seferinde olabildiğince hızlı bir şekilde yanıt vermeye çalışın. Yanlış yanıt verdiğiniz takdirde bip sesi duyacaksınız.”

Her bir imgeden önce 1250 ms süresince siyah zemin üstünde tam merkezde yer alan 2.5 mm çapında beyaz nokta gösterildi. Katılımcının her seferinde bu beyaz

noktaya bakarak beklemesi istendi. Beyaz noktanın gösterildiği bu sürenin ardından imgeler ekranda belirdi ve her bir imgede maksimum cevap verme süresi 5000 ms olarak önceden belirlendi. Katılımcı yanlış cevap verdiği takdirde sesli geribildirim verildi. Katılımcı 5000 ms içinde cevap vermediği takdirde yanlış geribildiriminden farklı olarak daha tiz bir ses tonu ile geribildirim verildi. Katılımcı cevap verir vermez, cevap gerek doğru olduğunda gerekse yanlış olduğunda, otomatik olarak bir sonraki deneme başladı, 5000 ms içinde cevap verilmediği denemelerde alıştırma otomatik olarak bir sonraki denemeyle devam etti.

Alıştırma bölümü, en az 23/24 başarı elde edilene kadar ve en çok 3 kez tekrarlanmak üzere programlandı. 24 denemenin ardından, katılımcının birden fazla kez hata yaptığı ya da cevap vermediği durumlarda, alıştırma bölümü yönerge ile otomatik olarak yeniden başladı. Katılımcı hazır olduğunda herhangi bir tuşa basarak alıştırmaya devam etti. Böylece, katılımcının prosedürü iyice anlaması ve hatasız bir şekilde bu bölümü tamamlaması sağlandı.

Deney:

Alıştırma tamamlandıktan sonra ve katılımcının deneyi tam olarak anladığından emin olduğunda, deney aşağıdaki yönerge ile otomatik olarak başladı:

“Bu seferki deney boyunca, size gösterilen ekranlarda yer alan harfler arasından birini arıyor olacaksınız. Gösterilen her ekranda, L harflerinin arasında bir adet T harfi olacak. Sizin göreviniz, olabildiğince hızlı bir şekilde, bu T harfini bulmak. Bulduğunuz zaman, eğer T’nin sivri ucu sol tarafa işaret ediyorsa lütfen “SOL OK”a, eğer T harfinin sivri ucu sağ tarafa işaret ediyorsa lütfen “SAĞ OK”a basın. Yanlış yanıt verdiğiniz takdirde bip sesi duyacaksınız. Devam etmek için herhangi bir tuşa basın.”

Katılımcıların herhangi bir tuşa basarak deneye devam etmesi sağlandı. Katılımcılar kesinlikle uyaranların mekansal yerleşimlerinin bazı denemelerde tekrarlanacağı hakkında bilgilendirilmediler ve kendilerine bu yerleşimin oluşturduğu örüntüye dikkat etmeleri ya da söz konusu örüntüleri kodlamaya çalışmaları gibi bir bilgi verilmedi.

Alıştırmada olduğu gibi her imgeden önce 1250 ms süresince siyah zemin üstünde ve tam merkezde yer alan 2.5 mm çapında beyaz nokta gösterildi. Katılımcının

her seferinde bu beyaz noktaya bakarak beklemesi istendi. Maksimum cevap verme süresi ve geribildirimler alıştırma evresindeki prosedürle aynı olacak şekilde uygulandı.

Bilinçli Farkındalık ve Tanıma Testi:

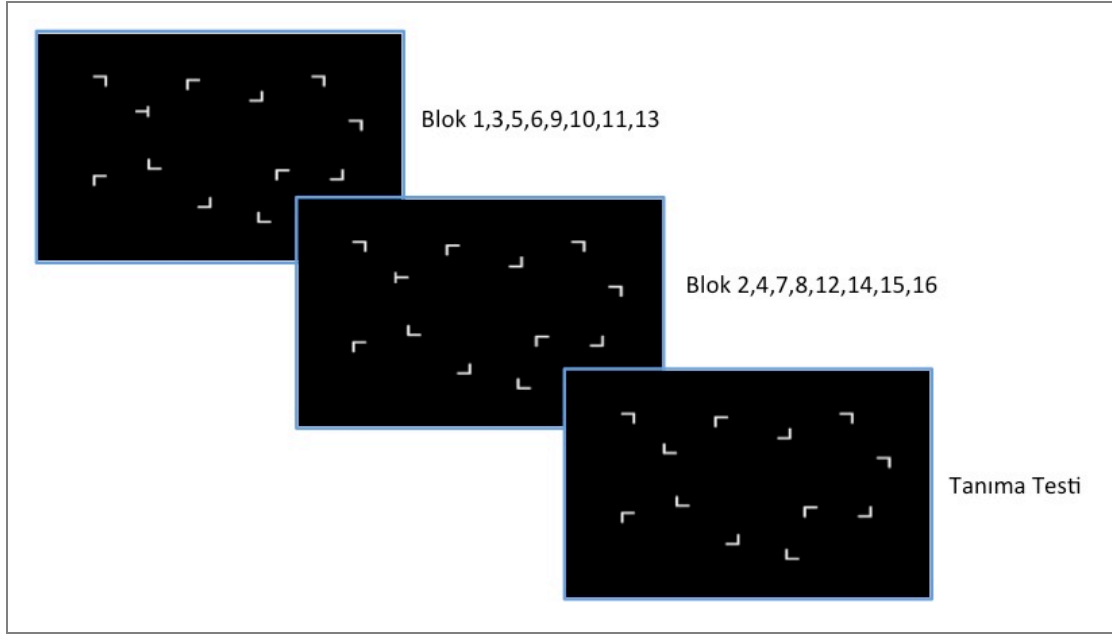
Test bittikten hemen sonra, tüm katılımcılara aşağıdaki 3 soru sorularak bilinçli farkındalık durumu kontrol edildi:

- (1) “Deney sırasında herhangi bir şey fark ettiniz mi?”
- (2) “Bazı imgelerin tekrar ettiğini fark ettiniz mi?”
- (3) “Tekrar eden imgeleri hatırlamaya çalıştınız mı?”

Son olarak, bağlamsal bilginin örtük bir biçimde öğrenildiğini doğrulamak için bir tanıma belleği kontrol testi uygulandı. Bu test, örtük bağlamsal öğrenme testinde tekrar eden imgelerin tamamı (12) ve 192 yeni imge arasından rasgele seçilmiş 12 imge ile toplamda 24 denemeden oluşturuldu. Tekrar eden ve yeni imgeler rassal sırada sunuldu. Ancak bu aşamada, gerek yeni gerek tekrar eden imgelerdeki hedef uyaranlar (T) kaldırıldı, onun yerine farklı derecelerde döndürülmüş bir L harfi kondu (Şekil 3-4). Katılımcıya, açıkça daha önce gördüğü imgelerden rasgele seçilmiş 24 tanesinin gösterileceği söylendi. Deneyde olduğu gibi her imgeden önce 1250 ms süresince siyah zemin üstünde ve tam merkezde yer alan 2.5 mm çapında beyaz nokta gösterildi. Katılımcının her seferinde bu beyaz noktaya bakarak beklemesi istendi. Maksimum cevap verme süresi 10 sn olarak belirlendi, yanlış yanıtlarda ya da yanıt verilmediği denemelerde herhangi bir geribildirim verilmedi.

Tanıma testi aşağıdaki yönerge ile başlatıldı:

“Şimdi, az önce görmüş olduğunuz ekranlardan bazılarını tekrar göreceksiniz. Fakat bu sefer T’ler L harfleri ile değiştirilmiş olacak. Lütfen, T harfinin daha önce hangi çeyrekte olduğunu düşünüyorsanız, o çeyreği belirtin. Bunun için klavyedeki A, S, Z ve X tuşlarını kullanın. Sol üst çeyrek için A’ya, sağ üst çeyrek için S’ye, sol alt çeyrek için Z’ye, sağ alt çeyrek için X’e basın. Emin değilseniz en iyi şekilde tahmin etmeye çalışın. Hazır olduğunuzda bir tuşa basın”



Şekil 3-4: Örtük bağlamsal öğrenme testi ve tanıma bölümünden örnek imge.

Örnek olarak gösterilen imgede hedef uyaran 1., 3., 5., 6., 9., 10., 11., ve 13. bloklarda sola işaret ederken, 2., 4., 7., 8., 12., 14., 15. ve 16. bloklarda sağa işaret etmektedir. Oysaki tanıma testinde hedef uyaran olan T harfi, 0° döndürülmüş bir L harfi ile yer değiştirmiştir.

Katılımcı önceden tayin edilmiş 4 tuştan birine basarak yanıt verdi ve tanıma testinin sonunda, tekrar eden imgeler ve yeni imgelerdeki doğru yanıt sayıları tespit edildi. Doğru sayısı %50'nin altında kaldığı taktirde şans etkisi olarak değerlendirildi. Ayrıca, her katılımcının tanıma testindeki seçimlerini ne şekilde (tahmini/rasgele ya da bilinçli farkındalık ile) yaptıkları not edildi.

3.3.10. Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon Envanteri, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Beck ve ark. 1961, Beck ve ark. 1988). Depresyon açısından riski belirlemek, depresif belirtilerin düzey ve şiddetindeki değişimleri ölçmek için kullanılmaktadır. Envanterin 1978'de geliştirilen ikinci versiyonu, kendini değerlendirme ölçeği olarak, depresyonda görülen bedensel, duygusal, kognitif ve motivasyonel belirtileri toplam 21 soru ile değerlendirir. Orijinal formda ise yine 21 soru ile hem hasta hem de klinisyen tarafından birlikte değerlendirme yapılır. Alınabilecek toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Envanter, 15 yaş üzerindeki bireylere uygulanabilmektedir.

Her iki versiyonunun da Türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmış olup 17 ve üzerindeki puanların tedavi gerektirebilecek depresyonu %90'ın üzerinde bir doğruluk oranı ile ayırt edebildiği gösterilmiştir (Hisli 1989).

Bu araştırmada, ölçeğin 1978'de geliştirilen ikinci versiyonu, 17 kesme noktası ile kullanılmıştır.

3.3.11. Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği

Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği (International Cooperative Rating Scale, ICARS), postür ve yürüme bozuklukları, kinetik işlevler, konuşma ve okülomotor bozuklukları değerlendiren bir ölçektir (Trouillas ve ark. 1997). Ölçek, statik ve kinetik olmak üzere iki tip skora sahiptir; statik skorlar postür ve yürüme özelliklerine, kinetik skorlar ise ekstremitate ataksisi özelliklerine karşılık gelir. Ölçeğin alt skorlarından alınabilecek maksimum puanlar postür ve yürüme bozuklukları için "34", kinetik işlevlerdeki bozukluklar için "52", dizartri için "8", okülomotor bozukluk için "6" olmak üzere toplamda alınabilecek en yüksek puan "100"dür.

3.4. Veri Analizlerinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

3.4.1. Nöropsikolojik Testler, Davranışsal ve Klinik Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 ortamında gerçekleştirildi. Veriler, normal dağılım açısından Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testler ile, normal dağılım göstermeyen ve/veya uç değerler saptanan veriler ise non-parametrik testler ile analiz edildi. Parametrik test bulguları için ortalama ve standart sapma değerleri, non-parametrik test bulguları için medyan ve aralık değerleri bildirildi. Grup içi karşılaştırmalarda sırasıyla parametrik ve non-parametrik testlerden eşleştirilmiş örneklem *t* testi ve Wilcoxon işaretli sıralar toplamı testi (Wilcoxon signed ranks test); gruplar arası karşılaştırmalar ise bağımsız örneklem *t* testi ve Mann-Whitney *U* testi ile gerçekleştirildi. Yineleyen ölçümler için tekrar ölçümlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Mauchly küreselliğinin ihlal edildiği durumlarda, yani faktörler arasındaki farkların varyansı eşit olmadığına Greenhouse-Geisser düzeltmesi veya Huynh-Feldt düzeltmesi yapılmış sonuçlar rapor edildi. Epsilon ≤ 0.75 iken Greenhouse-Geisser, epsilon > 0.75 iken

Huynh-Feldt düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi.

3.4.2. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinin Analizi

Literatürde reaksiyon süresinde ve hata oranındaki azalma ile değerlendirilen örtük öğrenme analizlerinde reaksiyon süresi ve hata oranları kullanıldı. Her katılımcı için kendi ortalamasından 2.5 standart sapma sapan reaksiyon süreleri ile yanlış yanıtlar analize dahil edilmedi. 16 blokluk deney, her biri 4'er blok içeren 4 dilime ayrılarak analiz edildi. Örtük bağlamsal öğrenme etkisinin analizi, dilim (1-4) ve koşul (yeni ve tekrar eden konfigürasyonlar) denek-içi faktör ve grup (SCA ve Kontrol) denekler-arası faktör olmak üzere 4 x 2 x 2 Tekrar Ölçümlü ANOVA ile gerçekleştirildi. Bu analizde, geçerli yanıtlardan elde edilen dilimlere ait ortalama reaksiyon süreleri kullanıldı. Bu istatistiksel analizin sonucunu kuantifiye etmek amacıyla, iki grup için ayrı ayrı dilim ve koşul denek-içi faktör olmak üzere 4 x 2 Tekrar Ölçümlü ANOVA gerçekleştirildi. Mauchly küreselleğinin ihlal edildiği durumlarda, (epsilon < 0.75 için) Greenhouse-Geisser veya (epsilon > 0.75 için) Huynh-Feldt düzeltmesi yapılmış sonuçlar rapor edildi.

3.4.3. Nöropsikolojik Test Bulguları ile Klinik Ölçekler Arasında Korelasyon Analizi

Bu analizlere, yalnızca çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesinin uygulandığı $p < 0.05$ için düzeltilmiş alfa düzeyine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan nöropsikolojik değişkenler dahil edildi. Hasta grubunda, bu değişkenler ile ataksi skorları ve hastalık süresi arasında korelasyon analizleri gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılım koşulunu sağlamayan ve/veya uç değerler saptanan verilerin analizinde ise Spearman korelasyon testi tercih edildi. Sonuçlar çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyine göre rapor edildi.

3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

1970-1980'li yıllarda ortaya çıkan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erken dönemlerinden bu yana çok yönlü bir nörogörüntüleme tekniği halini almıştır. Tıpta, beyin ve omurilik gibi yumuşak doku görüntülemesinde sıklıkla başvuru bir yöntemken, sinirbilim araştırmalarının da önemli bir bölümüne aracılık etmektedir.

MRG, manyetik alan ile vücuttaki sıvılarda ve dokularda bulunan su moleküllerinde yer alan hidrojen atomlarının çekirdeklerindeki protonları uyarmak yoluyla görüntü oluşturmaktadır. MRG cihazı bu görüntüleri oluşturmak için başlıca büyük bir mıknatıs, radyo dalgaları ve anten (koil) içermektedir. Bilgisayarlı tomografi gibi x-ray içermemesinin yanı sıra yüksek mekansal rezolüsyona sahiptir. Gerekli tedbirler alındığında insan sağlığı için herhangi bir zarar ya da risk teşkil etmemektedir.

fMRG, nöral aktivitedeki değişimlere bağlı olarak beyinde oluşan sinyal değişikliklerini ölçer. Bu sebeple, anatomik görüntülemeye kıyasla, beyin daha düşük mekansal rezolüsyona karşı daha yüksek zamansal rezolüsyon ile taranır. Nöral aktivite artışı kan-oksijen-seviyesine bağlı (blood-oxygen-level dependent, BOLD) sinyal ile ölçülür. Nöral aktivitenin artması, oksijene olan talebi artırır ancak vasküler sistem bu ihtiyacı aşırı derecede telafi eder ve oksihemoglobin miktarı, deoksihemoglobine oranla artar. Oksihemoglobin, MR sinyalini zayıflattığından dolayı, vasküler cevap, nöral aktiviteye ilişkin bir sinyal artışına neden olur. Böylece fMRG, nöral aktiviteyi BOLD sinyali aracılığıyla dolaylı olarak ölçme imkanı tanır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, kontrast oluşturmak için su moleküllerinin difüzyonunun kullanıldığı bir yöntem olup biyolojik dokulardaki başta su moleküllerin difüzyon hareketlerinin non-invaziv bir şekilde haritalandırılmasına izin verir (Taylor ve Bushell 1985). Dokulardaki moleküler difüzyon serbest olmamakla birlikte makromoleküller, fiberler ve membranlar gibi difüzyonu kısıtlayan yapılarla etkileşimleri yansıtmaktadır. Su moleküllerinin difüzyon tarzları, fraksiyonel anizotropi (FA), aksiyal difüzivite (AD), radyal difüzivite (RD) ve ortalama difüzivite (mean diffusivity, MD) gibi difüzyon parametrelerini ortaya koymak ve ak madde traktografisinin haritalandırmakta kullanılmaktadır. Bu yönüyle, difüzyon tensör görüntüleme, in vivo olarak merkezi ve periferik sinir sistemlerinde sinir yollarının bağlantısını ve sürekliliğini görselleştirmek ve incelemek için niceliksel bilgi sağlayan en ileri görüntüleme tekniğidir (Basser ve ark. 2000). AD haritası birincil özdeğer (eigenvalue) (λ_1) haritasına karşılık gelirken, RD ikincil ve tersiyer özdeğer haritalarının ortalaması $[(\lambda_1 + \lambda_2)/2]$, MD ise birincil, ikincil ve tersiyer özdeğer haritalarının ortalaması $[(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3]$ ile hesaplanır. AD, ak madde değişiklikleri ve patolojisinde değişken olma eğilimindedir. Aksonal hasarda azalırken, beyin matürasyonu ile birlikte arttığı bildirilmiştir. RD, demiyelinizasyon ya da dis-

miyelinizasyon ile artış gösterir. Aksonların çaplarındaki veya yoğunluklarındaki değişikliklerden etkilenebilir. MD, membran yoğunluğunun ters bir ölçüsüdür, hem gri madde hem de ak madde için çok benzerken beyin omurilik sıvısında daha yüksektir. Hücresellğe (cellularity), ödem ve nekroza duyarlıdır. FA ise mikroyapısal bütünlüğün özet bir ölçüsüdür. Mikroyapısal değişikliklere karşı oldukça hassas olsa da değişim türüne daha az özgüdür (Alexander ve ark. 2011).

3.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması

Tüm MRG verileri İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi'nde kurulu 3 T MR görüntüleme cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) ile kafa bölgesine özel 32 kanallı SENSE bobini kullanılarak iki ayrı oturumda toplandı. Yapısal görüntüleme olarak T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüleme ile difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (dMRG) yapıldı. fMRG dinlenme durumunda gerçekleştirildi.

3.5.1.1. Anatomik Verilerin Toplanması

Yüksek çözünürlüklü anatomik imgeler, T1 ağırlıklı 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile anterior komisür - posterior komisür hizalı olarak aksiyal düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 5 dakika 55 saniye olup yineleme zamanı (time of repetition, TR) / eko zamanı (time of echo, TE): 8.4 / 3.9 ms, yatırma açısı (flip angle): 8°; aksiyal kesit sayısı: 180; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm³; görüş alanı (field of view, FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252 X 227'dir. T2 ağırlıklı anatomik imgeler, T2 ağırlıklı MS (Multi Slice) TSE (Turbo Spin Echo) sekansı ile aynı planda elde edilmiştir. Kayıt süresi 1 dakika 41 saniye olup TR = 8452 ms; TE = 80 ms; yatırma açısı (flip angle): 90 derece; aksiyal kesit sayısı: 90; kesit kalınlığı: 2 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 2 mm³; FOV: 208 X 240 mm; veri toplama matrisi: 104 X 120'dir.

3.5.1.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması

Fonksiyonel imgeler, T2* ağırlıklı eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging, EPI) sekansı ile anterior komisür - posterior komisür hizalı olarak aksiyel düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 10 dakika, TR = 3000 ms; TE = 30 ms; yatırma açısı: 80°; aksiyal kesit sayısı: 48; kesit kalınlığı: 3.33 mm (boşluksuz); voksel

boyutu: 3.33 mm^3 izotropik, FOV: $212 \times 198.75 \text{ mm}$; veri toplama matrisi: 64×59 'dur.

Dinlenme durumu fMRG kayıtları, tüm katılımcılar için gözler kapalı olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara çekim boyunca gözlerini açmamaları, spesifik bir şey düşünmemeleri ve kesinlikle uyumamaları şeklinde yönerge verilmiştir.

3.5.1.3. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması

Difüzyon-ağırlıklı imgeler, single-shot EPI sekansı ile kaydedilmiştir. Kayıtlarda 119 gradyan yönü kullanılmış olup görüş alanı (FOV): $200 \times 236 \times 161$, voksel boyutu: 2.27 mm^3 izotropik, veri toplama matrisi: 88×104 , TE = 92 ms, TR = 9032 ms, yatırma açısı = 90° 'dir. Aksiyel düzlemde 71 kesit alınmıştır. Bu kayıt sırasında 4 farklı b değeri kullanılmış olup (Tran ve Shi 2015) her biri için yön sayısı şu şekildedir: b = 3000 s/mm^2 için 60 yön, b = 1000 s/mm^2 için 46 yön, b = 200 s/mm^2 için 7 yön, b = 100 s/mm^2 için 6 yön. Kayıt sırasında alınan b-0 (difüzyon ağırlıklı olmayan) imgesi 1 adettir. Difüzyon ağırlıklı imgeler, herhangi bir açı verilmeksizin tamamen düz planda (straight axial) ve kafanın tamamını kapsayacak şekilde toplanmıştır.

3.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

3.5.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi

fMRG analizlerinde, verilerden ilgilenilmeyen değişkenliği çıkarmak, denekler arası standardizasyonu sağlamak ve veriyi analize hazırlamak amacıyla verilere bir takım ön işleme basamaklarının uygulanması gerekmektedir. Bu çalışma kapsamında ön işleme analizleri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (Statistical Parametric Mapping, SPM) (Friston ve ark. 1995) sürüm 8 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

MRG verileri, Dicom standardıyla kaydedilmiş olup daha sonra analiz edilmek üzere "NIfTI" formatına dönüştürülmüştür. Ön-işleme analizi, her bir katılımcının fMRG verisine ayrı ayrı uygulanır. Aşağıda gerçekleştirilen ön işleme analizlerinin aşamaları sırasıyla açıklanmıştır:

Yeniden Hizalama (Realignment): Yeniden hizalama işlemi, fonksiyonel verideki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve kayıt sırasındaki olası hareketleri minimize etmek için uygulanır. Bu işlem sırasında, ilgili katılımcının fMRG kaydı süresince oluşan kafa hareketlerini gösteren translasyon ve rotasyon grafikleri elde

edilir. Bu çalışmada, göz ile kontrol edilen grafiklerde ± 3 mm'den daha fazla translasyon ve/veya rotasyon hareketinin gözlemlendiği veriler araştırmaya dahil edilmemiştir.

İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration): Düşük mekansal çözünürlüğe sahip olan fMRG verisi, aynı zamanda geometrik bozulmalar ile şiddet bozulmalarına sahiptir. Tersine, anatomik veriler beynin boyut, şekil ve yapısının belirgin olduğu yüksek çözünürlüklü imgelerdir. Bu aşamada aynı katılımcının anatomik imgeleri ile fonksiyonel imgeleri birbirine bağdaştırılır. Böylece, fonksiyonel bilgiler anatomik uzaya haritalanabilir. Daha sonra gerçekleştirilecek olan bireysel imgelerin standart bir beyin anatomi atlasına taşındığı normalizasyon aşamasında, yüksek çözünürlüklü anatomik imgelerin bu özelliğinden faydalınılır.

Bölütleme (Segmentation): Anatomik imge, olasılık haritaları kullanılarak ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olmak üzere segmentlere ayrılır. Bu aşamada anatomik imgeyi standart uzaya taşıyacak transformasyon matrisi elde edilir. Böylece, bu transformasyon matrisi kullanılarak anatomik imge ile çakışık olan fMRG verileri standart uzaya taşınır (mekansal normalizasyon).

Mekansal Normalizasyon (Normalization): Erişkin beyni hacimsel ve morfolojik farklılıklara sahiptir. Dolayısıyla herhangi bir çalışma kapsamında farklı katılımcılardan toplanmış fMRG verilerinin gruplar arasında ve diğer çalışmalardan elde edilen bulgular ile karşılaştırılabilmesi için mekansal normalizasyon işleminin uygulanması gerekmektedir. Bu sebeple, bu çalışma kapsamında toplanan fMRG verileri, Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün (Montreal Neurological Institute, MNI) 152 sağlıklı denekten elde edilen anatomik MRG çekimlerinin ortalamasına dayalı olarak oluşturduğu ICBM152 şablonuna (MNI-ICBM152) göre 3 x 3 x 3 mm ile yeniden örneklenerek normalize edilmiştir.

Yumuşatma (Smoothing): Yumuşatma işlemi, fonksiyonel veriye başlıca iki amaçla uygulanır. Bunlardan birincisi, fMRG sinyallerindeki sinyal/gürültü oranını arttırmaktır. İkincisi ise ardışık imgelerin toplanması sırasındaki hareketlerin yeniden hizlama işlemi ile düzeltilmiş olmasına rağmen, arda kalan hareket etkilerinden kaynaklanabilecek olası hataları azaltmaktır. Yumuşatma işlemi sonrasında, her bir voksele komşu voksellerinin ağırlıklandırılmış ortalamalarından elde edilen değerin atanması ile daha yumuşak imgeler elde edilir. Bu çalışmada fMRG verilerine

uygulanan uzaysal yumuşatma, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width Half Maximum, FWHM) 6 mm olan Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirilmiştir.

3.5.2.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Entrensek Konnektivite Ağlarının Ayırıştırılması

Entrensek konnektivite ağlarının (ICN) belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan Group ICA fMRI Toolbox (GIFT) paketindeki bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analysis, ICA) kullanılmıştır (Calhoun ve ark. 2001).

Bağımsız bileşen analizi, farklı kaynaklardan gelen sinyallerin bir karışımı olarak ölçülen sinyallerden geri dönüşle orijinal sinyallerin bulunmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. GIFT paketi, ICA analizinin tek adımda tüm grup verilerine uygulanmasına olanak tanımaktadır. Bu şekilde ICA analizinin bireysel kayıtlar üzerinde gerçekleştirilmesine kıyasla istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca bu yöntemin bir avantajı da verilerdeki gürültüyü ayrı bir bileşen olarak ayırmasıdır. Bu çalışmada gerçekleştirilen ICA, 40 katılımcının fonksiyonel veri kümelerine tek adımda uygulanmıştır.

Bağımsız bileşen analizi yöntemi, ölçülen fMRG verilerinin birbirinden istatistiksel olarak olabildiğince bağımsız bileşenlere ayırıştırılmasına dayanır. Bu nedenle ayırıştırılacak bileşen sayısının araştırmacı tarafından optimize edilmesi veya GIFT paketinin de sağladığı bir algoritmayla hesaplanması gerekmektedir. Bu çalışmada, dinlenim durumu fMRG verileri 30 bileşene ayırıştırılmıştır.

3.5.2.3. Entrensek Konnektivite Ağlarının Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Bağımsız bileşen analizi sonucunda elde edilen 30 bileşenin bir kısmı tanımlanmış ICN'leri göstermekteyken bir kısmı ise kayıt sırasındaki kafa hareketleri vb nedenlerle oluşan artefaktlardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada elde edilen anatomik örüntülerin literatürde her bir ağ için belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek ICN'ler tanımlandı.

Gruplar arasında tanımlanan ICN bileşenlerine ilişkin karşılaştırmaların ortak mekânsal koordinatlarda gerçekleştirilebilmesi için öncelikle 40 katılımcının ICN'lerine tek örneklem için t testi uygulandı. Bu test sonucunda $t > 6$ değerine sahip hacim birimlerine 1, diğer hacim birimlerine 0 atanarak ikili sistemde (binary) maskeler elde

edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar SPM 8 ortamında 2 örneklem için t testi ile sadece bu maske ile sınırlı alanlarda gerçekleştirildi.

Maske içinde yer alan tüm vokseller için yinelenen karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek hatalı pozitif sonuçlar SPM 8 yazılımı içinde yer alan rassal alan kuramına (Random Field Theory) dayanan bir yöntemle düzeltildi.¹ Voksel bazında yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$ ve küme seviyesinde düzeltme uygulanmış $p < 0.05$ anlamlılık düzeyindeki sonuçlar rapor edildi. Anlamlı bulunan sonuçların anatomik karşılıklarının tespit edilmesi için Matlab ortamında çalışan xjView aracı kullanıldı.

3.5.2.4. Entrensek Konnektivite Ağlarında Veri-Güdümlü İlgili Bölgesi Analizi

Entrensek konnektivite ağları üzerinde gerçekleştirilen gruplar-arası voksel bazında karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunan beyin bölgeleri ilgi bölgesi (region of interest, ROI) olarak belirlendi. Bu ROI'ler ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nöropsikolojik değişkenler arasında korelasyon analizi gerçekleştirildi. Ayrıca, hasta grubunda, ataksi skorları ve hastalık süresi de korelasyon analizlerinde dahil edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde Pearson, normal dağılmayan ve/veya uç değerler saptanan değişkenlerde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı ve sonuçlar çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyine göre rapor edildi.

3.5.2.5. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

Öncelikle dicom formatındaki ham data, dcm2nii aracı ile analiz programına uygun formata (4D Nifti) dönüştürüldü. FSL 5.0.10 (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library) aracı ile her bir katılımcının dMRG verilerine sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

Eddy akımının ve kafa hareketlerinin düzeltilmesi (Eddy current correction): Bu işlem, dMRG kaydı sırasında manyetik alanın indüklediği Eddy

¹ Rassal Alan Kuramı, hiçbir vokselin komşu voksellerinden bağımsız davranmadığı, komşu vokseller arasında Gauss dağılımına uygun olarak belli bir alana yayılan ilintinin var olduğuna dayanmakta olup bağımsız değişkenlerde yinelenmiş karşılaştırmalar için kullanılan Bonferroni düzeltmesine göre daha ılımlı bir düzeltme uygulamaktadır (Friston ve ark. 1995).

akımının düzeltilmesi için uygulandı. Ayrıca bu işlem ile kayıt süresince ortaya çıkan kafa hareketleri, difüzyon ağırlıklı olmayan ilk hacim, yani b-0 imgesine göre düzeltilti. Bu işlem sonrasında, her katılımcı için kafa hareketlerine yönelik veriler elde edildi ve gruplar arasında kafa hareketlerinden kaynaklı anlamlı bir farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Kafatası gibi beyin dışı dokuların veriden çıkarılması (brain extraction):

Daha sonraki analizlerin yalnızca beyin dokusunu içeren voksellerde gerçekleştirilmesi amacıyla her katılımcının b-0 imgesi, difüzyon verileri içinden alınarak ayrı bir imge olarak kaydedildi. Daha sonra, bu imgelerden beyin dışı dokular çıkarıldı ve ikili sistemde beyin maskesi oluşturuldu.

FA haritalarının oluşturulması: Bir önceki aşamada elde edilen beyin maskesi ile sınırlı olarak, difüzyon verilerinde her bir voksele difüzyon tensör modeli oturtuldu ve FA haritaları elde edildi.

Normalizasyon: FA haritaları, FSL 5.0.10 yazılımı kullanılarak Tract-based spatial statistics (TBSS) (Smith ve ark. 2006) protokolü içinde yer alan nonlinear bağdaştırma yöntemi (nonlinear registration tool, FNIRT) ile 1x1x1 mm MNI uzayına taşındı (Andersson ve ark. 2007).

Yumuşatma: Arda kalan hareket etkilerinden kaynaklanabilecek olası hataları azaltmak amacıyla normalize edilmiş FA haritalarına uygulanan uzaysal yumuşatma işlemi FWHM 6 mm olan Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile SPM 8 ortamında gerçekleştirildi (Agam ve ark. 2014).

Ak madde maskesinin oluşturulması: Gruplar-arası karşılaştırmaları yalnızca ak maddeye karşılık gelen vokseller ile sınırlandırmak amacıyla maske kullanıldı. Tüm katılımcıların ortalama FA haritası hesaplandı. Bu haritada 0.25 ve üzerinde değer alan voksellere 1, altında kalan değerlere 0 atanarak ikili sistemde maske oluşturuldu. Böylece, grup analizine gri madde ve beyin omurilik sıvısının dahil edilmediğinden emin olundu (Smith ve ark. 2006; Kim ve ark. 2011; Müller ve ark. 2016).

Gruplar-arası voksel temelli karşılaştırmalar: SPM 8 yazılımı kullanılarak iki örneklem t testi ile normalize edilmiş ve yumuşatılmış FA haritaları üzerinde, ak madde maskesi ile sınırlandırılmış voksellerde gerçekleştirildi (Kim ve ark. 2011). Yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$ ve küme seviyesinde düzeltilmiş $p < 0.001$

sonuçlar rapor edildi. Anlamalı fark bulunan kümelerin ak madde karşılıkları Johns Hopkins Üniversitesi Ak Madde Traktografi Atlasına (JHU White Matter Tractography Atlas) (Hua ve ark. 2008) göre tespit edilmiş, serebellar ped nk llere karşılık gelen vokseller içinse ICBM-DTI-81 ak madde etiketleme atlası (ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas) (Wakana ve ark. 2007; Hua ve ark. 2008) kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

İki grup arasında, yaş (SCA: 38.35 ± 13.03 , aralık: 18–65, Kontrol: 37.55 ± 13.08 , aralık: 18-62; $t(38) = 0.194$; $p = 0.847$) ve eğitim (SCA: 9.1 ± 3.8 , aralık: 5-16, medyan: 8; Kontrol: 9.5 ± 3.7 , aralık: 5–15; medyan: 11, $U(38) = 184.50$, $p = 0.678$) açısından anlamlı fark bulunmadı. Depresyon skorları hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla, daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte (SCA: 4.85 ± 3.53 , Kontrol: 2.60 ± 2.72 , $t(38) = 2.258$, $p = 0.030$), klinik olarak çok düşük değerlere karşılık gelip anlamlı depresyona işaret etmemektedir.

Hasta grubuna ait hastalık süresi ve klinik veriler Tablo 4-1’de verimiştir.

Tablo 4-1: Hasta grubuna ait klinik veriler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SS
Hastalık süresi*	20	2	26	11.58 ± 6.84
Ataksi total [†]	20	16	55	31.30 ± 10.35
Postür ve yürüyüş [‡]	20	3	22	10.70 ± 4.92
Kinetik [‡]	20	10	28	16.50 ± 5.41
Dizartri [‡]	20	2	5	2.20 ± 0.70
Okülomotor [‡]	20	0	4	1.90 ± 1.02

SS: Standart sapma, *: Yıl, †: ICARS toplam skor (n/100), ‡: ICARS alt skor (postür ve yürüyüş: n/34, kinetik: n/52, dizartri: n/8, okülomotor: n/6)

4.2. Nöropsikolojik Test Bulguları

4.2.1. Sayı Menzili Testi Bulguları

İki grup arasında, işitsel ileri menzil ($U(38) = 133.00$), işitsel geri menzil ($U(38) = 156.5$), görsel ileri menzil ($U(38) = 125.5$) ve görsel geri menzil ($U(38) = 179.5$) açısından anlamlı fark bulunmadı (tüm p değerleri > 0.012)¹ (Tablo 4-2).

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.012$

Tablo 4-2: Dikkat ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

	SCA (N = 20)	Kontrol (N = 20)		
<i>Ölçüm</i>	Medyan, Aralık	Medyan, Aralık	U	p^a
İşitsel ileri menzil	5, 4–6	5, 4–7	133	0.072
İşitsel geri menzil	4, 2–5	4, 3–7	156.5	0.242
Görsel ileri menzil	5.5, 4–7	6, 4–8	125.5	0.043
Görsel geri menzil	5.5, 2–7	6, 3–7	179.5	0.583

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.012$.

4.2.2. Stroop Test Bulguları

Hasta grubuna ait bir katılımcıdan Stroop test verileri toplanamadığı için, analiz 19 hasta ve 20 sağlıklı kontrol verisi üzerinde gerçekleştirildi. Bu iki grup yaş ($t(37) = 0.094$, $p = 0.925$), eğitim ($U(37) = 173.5$, $p = 0.647$) ve cinsiyet ($X^2(1) = 0.027$, $p = 1.00$) açısından farklı bulunmadı. Hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla, daha yüksek sayıda spontan düzeltme yaptığı saptandı ($U(37) = 101.50$, $p = 0.012$). Öte yandan iki grup arasında enterferans süresi ($U(37) = 139$) ve yanlış miktarı ($U(36) = 110$) açısından anlamlı fark bulunmadı (tüm p değerleri > 0.017)¹. Sonuçlar Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3: Stroop test ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

	SCA (N = 19)	Kontrol (N = 20)		
<i>Ölçüm</i>	Medyan, Aralık	Medyan, Aralık	U	p^a
Enterferans süresi	59, 23–111	37, 19–110	139	0.158
Yanlış	0, 0–3	0, 0–0	110	0.024
Spontan düzeltme	3, 0–10	0.5, 0–7	101.5	0.012

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.017$

4.2.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulguları

İki grup arasında perseveratif hata yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmamışken ($U(38) = 135.50, p > 0.025$) hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla, daha az kategori tamamladığı saptandı ($U(38) = 116.00, p = 0.023$)¹ (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Wisconsin kart eşleme testi ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

	SCA (N = 20)	Kontrol (N = 20)		
<i>Ölçüm</i>	Medyan, Aralık	Medyan, Aralık	U	p^a
Tamamlanan kategori #	2, 0–6	3.5, 2–6	116.00	0.023
Perseveratif hata %	25.78, 7.5–38.28	14.84, 5.71–42.97	135.50	0.081

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$. # sayı, % yüzde.

4.2.4. Iowa Kumar Testi Bulguları

4.2.4.1. Deste Seçimleri ile İlgili Analizler

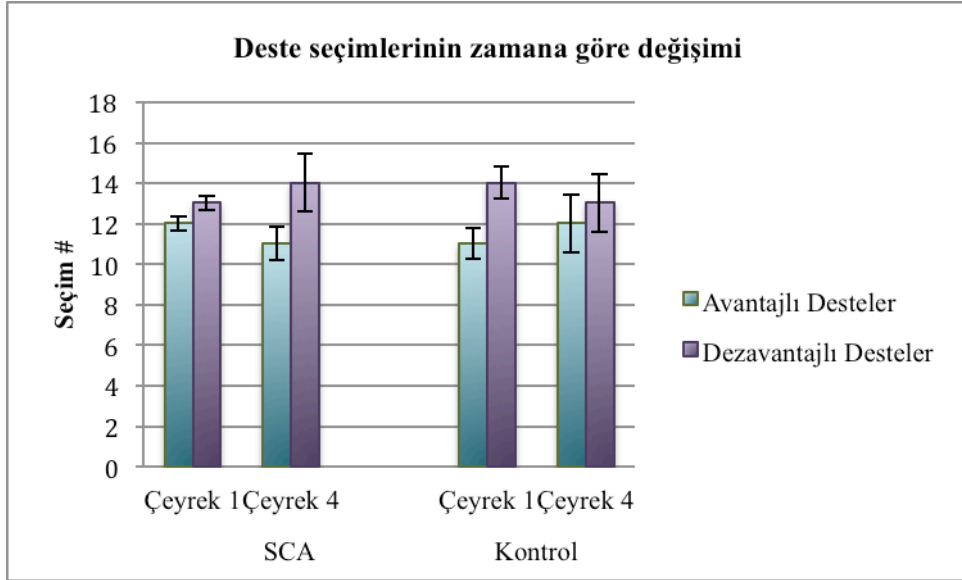
İki gruba ait deste seçimlerinin zamana göre değişimini gösteren grafik Şekil 4-1’de verilmiştir.

Gruplar-arası ve grup-içi karşılaştırmalar, avantajlı deste seçim sayısından dezavantajlı deste seçim sayısı çıkarılarak her bir katılımcı için hesaplanan net skorlar üzerinde gerçekleştirildi (Torralva ve ark. 2007).

Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilen gruplar-arası karşılaştırmada, ilk çeyrek ve son çeyrekte hasta ve kontrol grubu arasında net skorlar açısından anlamlı fark bulunmadı ($U(38) = 178, p > 0.05$) (Tablo 4-5).

Grup-içi karşılaştırmalar, tekrarlı ölçümler için yapılan Wilcoxon işaretli sıralar toplamı testi ile gerçekleştirildi. Buna göre gerek kontrol gerekse hasta grubunun net skorları açısından 1. ve 4. çeyrekler arasında anlamlı fark bulunmadı (tüm p değerleri > 0.05) (Tablo 4-6).

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$



Şekil 4-1: Iowa kumar testinde deste seçimlerinin zamana göre değişimi.

Hata çubukları, ortalama standart hatayı göstermektedir. # Seçim adeti için grup medyanlarını göstermektedir.

Tablo 4-5: Iowa kumar testi net skorlarının Mann-Whitney *U* testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

	SCA (N = 20)	Kontrol (N = 20)		
Ölçüm	Medyan, Aralık	Medyan, Aralık	<i>U</i>	<i>p</i>
Net skor	-9, -50 – 20	-7, -52 – 42	180	0.602

Tablo 4-6: Iowa kumar testinde net skorların çeyreklere göre değişimini gösteren grup-içi Wilcoxon işaretli sıralar toplamı testi sonuçları

	SCA (N = 20)				KONTROL (N = 20)			
Ölçüm	Medyan, Aralık	<i>Z</i>	<i>p</i>		Medyan, Aralık	<i>U</i>	<i>p</i>	
Net skor	13, 11–18	14, 9–25	-1.311	0.190	14, 10–24	13, 0–24	-0.444	0.657

4.2.5. Rey Karmaşık Figür Testinin Görsel-Mekansal İşlevler ile İlgili Bulguları

Kopya puanları açısından iki grup arasında bulunan fark anlamlılık sınırında kaldı ($t(38) = 2.004, p = 0.052$) (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Rey karmaşık figür testi kopya ölçümlerinin bağımsız örneklem t testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Ölçüm	SCA (N = 20) Ortalama $\pm$ SS	Kontrol (N= 20) Ortalama $\pm$ SS	t	p
Kopya	31.08 $\pm$ 2.94	33.50 $\pm$ 4.54	2.004	0.052

SS: Standart sapma

4.2.6. Modifiye Boston Adlandırma Testi Bulguları

İki grup arasında, kendiliğinden adlandırma ($t(38) = 0.093$), semantik ipucu ile adlandırma ($U(38) = 192.5$), fonemik ipucu ile adlandırma ($U(38) = 199$) ve parafazi ($U(38) = 200$) skorları açısından anlamlı fark bulunmadı (tüm p değerleri > 0.012)¹. Detaylar Tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: Boston adlandırma testi ölçümlerinin bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Ölçüm	SCA (N = 20) Ortalama $\pm$ SS / Medyan, Aralık	Kontrol (N = 20) Ortalama $\pm$ SS / Medyan, Aralık	$test$	p^a
Kendiliğinden adlandırma	26.75 $\pm$ 3.37	26.85 $\pm$ 3.45	$t = 0.093$	0.927
Semantik ipucuyla adlandırma	1, 0–3	1, 0–4	$U = 192.5$	0.841
Fonemik ipucuyla adlandırma	1, 0–5	1, 0–5	$U = 199$	0.989
Parafazi	0, 0–1	0, 0–1	$U = 200$	1.000

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.012$, SS: Standart sapma.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.012$

4.2.7. California Sözel Öğrenme Testi Bulguları

“Grup” denekler-arası faktör, “Zaman” (öğrenme 5. deneme, kısa gecikmeli serbest hatırlama, uzun gecikmeli serbest hatırlama) denek-içi faktör olmak üzere 2 x 3 (son faktörde) tekrar ölçümlü ANOVA gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4-13’te özetlenmiştir.

Grup etkisi anlamlıdır ($F(1,38) = 11.971, p = 0.001, \eta^2 = 0.240$). Buna göre SCA grubunda yer almak öğrenilen ve hatırlanan unsur miktarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Zaman ana etkisi anlamlıdır (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış $F(1.504, 57.135) = 13.381, p < 0.001, \eta^2 = 0.260$). Buna göre katılımcıların yinelenen sözel öğrenme ve bellek ölçümleri birbirinden anlamlı derecede farklıdır. İkili karşılaştırmalara göre bu fark, 5. denemede tekrarlanan unsur miktarı ile kısa gecikme sonrasında hatırlanan unsur miktarı arasında ($p < 0.001$) ve kısa gecikme ile uzun gecikme sonrasında hatırlanan unsur miktarları arasında ($p = 0.001$) yer almaktadır. Öte yandan, 5. denemede tekrarlanan unsur miktarı ile uzun gecikme sonrasında hatırlanan unsur miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.017$)¹. Buna göre katılımcılar, kısa gecikme sonrasında (11.90 ± 2.37) öğrendikleri unsur miktarından (13.35 ± 2.09) daha azını hatırlarken, uzun gecikme sonrasında (12.60 ± 2.34) aynı miktarda unsuru hatırlayabilmektedirler (Tablo 4-9). Sözel bellek ölçümlerinin zamana göre değişimini gösteren grafik Şekil 4-2’de verilmiştir.

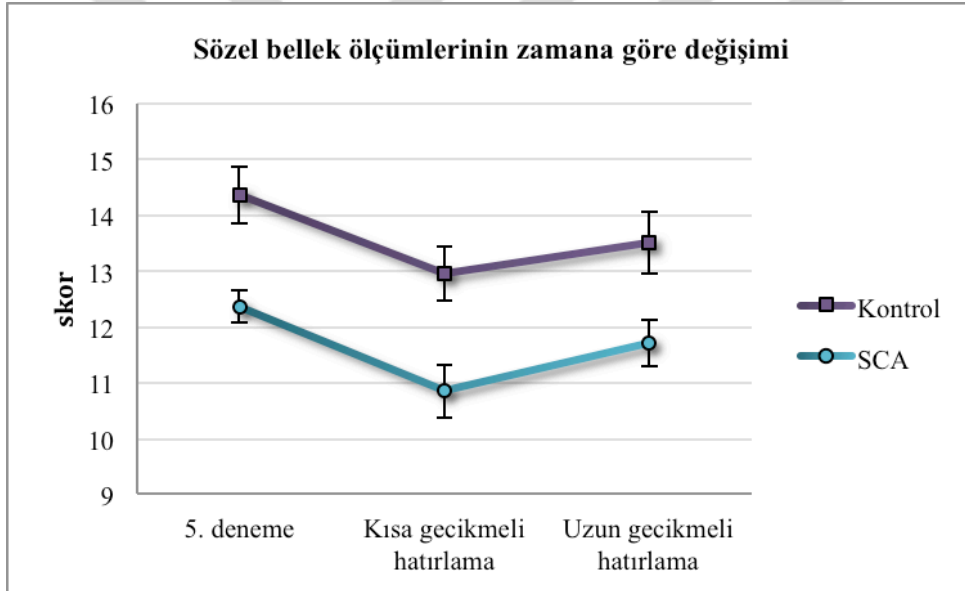
Öte yandan, zaman ve grup arasındaki etkileşim anlamlı değildir (Greenhouse-Geisser düzeltilmesi uygulanmış $F(1.504, 57.135) = 0.148, p = 0.801, \eta^2 = 0.004$), yani gecikme hatırlanan unsur miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Sonuç olarak, SCA grubu kontrollere kıyasla daha az unsur öğrenmiş ($t(38) = 3.405, p = 0.002$) ancak gecikme sonrasında kontroller kadar hatırlayabilmiştir ($p > 0.017$)¹.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.017$

Tablo 4-9: California sözel öğrenme testinde tüm katılımcıların öğrenme ve bellek ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile ikili karşılaştırma sonuçları

Ölçüm (I)	Ölçüm (J)	Grup (N = 40) Ortalama $\pm$ SS		Ortalama fark (I-J)	p^a
5. Deneme	KGSH	13.35 $\pm$ 2.09	11.90 $\pm$ 2.37	1.450	<0.001
5. Deneme	UGSH	13.35 $\pm$ 2.09	12.60 $\pm$ 2.34	0.750	0.020
KGSH	UGSH	11.90 $\pm$ 2.37	12.60 $\pm$ 2.34	-0.700	0001

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$, KGSH: Kısa gecikmeli serbest hatırlama, SS: Standart sapma, UGSH: Uzun gecikmeli serbest hatırlama.



Şekil 4-2: California sözel öğrenme testinde bellek ölçümlerinin zamana göre değişimi.

Hata çubukları, ortalama standart hatayı göstermektedir.

Tablo 4-10: California sözel öğrenme testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo

2 (grup) X 3 (zaman) Tekrar Ölçümlü ANOVA		
Grup	$F(1,38) = 11.971, p = 0.001, \eta^2 = 0.240$	SCA grubunda öğrenilen ve hatırlanan unsur miktarı kontrollere kıyasla daha düşük.
Zaman	$F(1.504, 57.135) = 13.381, p < 0.001, \eta^2 = 0.260$	Tüm katılımcılar kısa gecikmeli hatırlamada öğrendikleri unsur miktarından daha azını hatırladı. Uzun gecikmeli hatırlamada ise öğrendikleri kadar unsuru hatırlayabildi.
Grup*Zaman	$F(1.504, 57.135) = 0.148, p = 0.801, \eta^2 = 0.004$	Gecikmenin hatırlanan unsur miktarındaki etkisi iki grup için aynıdır. Sonuçlar, SCA grubunda kontrollere kıyasla öğrenme becerisine özgü bir bozukluk göstermektedir.

İki grup diğer değişkenler açısından karşılaştırıldığında, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla, öğrenme puanı ($U(38) = 43.5, p < 0.001$) ve semantik kümelenme ($U(38) = 70.00, p < 0.001$) puanları anlamlı derecede daha düşük bulundu. Öte yandan iki grup arasında, sıra kümesi ($U(38) = 146$), B listesinden hatırlama ($U(38) = 180.5$), karışma ($U(38) = 176$), perseverasyon ($U(38) = 133.5$), toplam hedef ($U(38) = 121.5$), yanlış pozitif ($U(38) = 199$), cevap eğilimi ($U(38) = 140$) ve ayrımlanabilirlik yüzdesi ($U(38) = 141.5$) açısından anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri > 0.005)¹. Detaylı sonuçlar Tablo 4-11’de verilmiştir.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.005$

Tablo 4-11: California sözel öğrenme testindeki diğer ölçümlerin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

	SCA (N = 20)	Kontrol (N = 20)		
<i>Ölçüm</i>	Medyan, Aralık	Medyan, Aralık	<i>U</i>	<i>p</i> ^a
Öğrenme Puanı	49.5, 38–60	62.5, 48–75	43.5	<0.001
Semantik kümelenme	21.5, 9–40	31.5, 15–76	70	<0.001
Sıra kümesi	5.5, 0–17	3.5, 1–9	146	0.149
B listesi hatırlama	6.5, 2–11	6.5, 2–11	180.5	0.602
Karışma	5, 0–17	4.5, 0–13	176	0.529
Perseverasyon	10, 1–27	18, 3–40	133.5	0.072
Toplam hedef	15, 11–16	16, 13–16	121.5	0.033
Yanlış pozitif	1, 0–3	1, 0–2	199	0.989
Cevap eğilimi	0, -0.67–0.33	0, -0.5–0.33	140	0.108
Ayrımlanabilirlik %	95.45, 86.36–100	97.73, 93.18–100	141.5	0.114

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.005$.

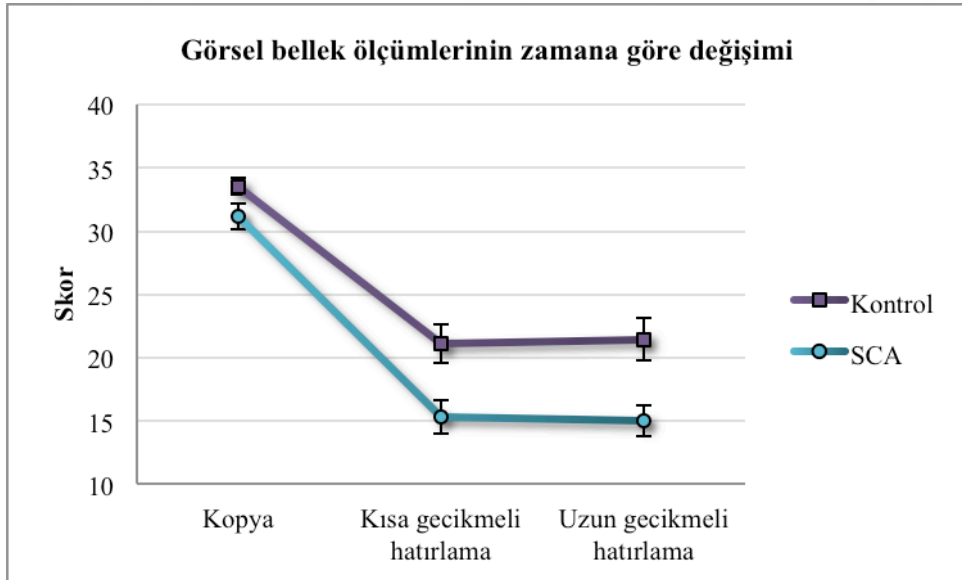
4.2.8. Rey Karmaşık Figür Testinin Görsel Bellek ile İlgili Bulguları

“Grup” denekler-arası, “zaman” (kopya, anlık hatırlama, uzun gecikmeli serbest hatırlama) denek-içi faktör olmak üzere 2 x 3 son faktörde tekrar ölçümlü ANOVA gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4-13’te özetlenmiştir.

Grup etkisi anlamlıdır ($F(1,38) = 9.118, p = 0.005, \eta^2 = 0.194$). Gruplar arasında kopyaladıkları unsur miktarı açısından fark olmamasına rağmen ($t(38) = 2.004, p > 0.017$), hasta grubunda yer almak anlık ve ($t(38) = 2.864, p = 0.007$) ve gecikmeli ($t(38) = 3.088, p = 0.004$) olarak hatırlanan unsur miktarını olumsuz yönde etkilemektedir¹.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.017$

Zaman ana etkisi anlamlıdır (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış $F(1.183, 44.945) = 257.732, p < 0.001, \eta^2 = 0.872$). Buna göre katılımcıların tekrarlanan görsel öğrenme-bellek ölçümleri birbirinden farklıdır. İkili karşılaştırmalar, bu farkın kopyalanan unsur miktarı ile hatırlanan unsur miktarı arasında yer aldığını göstermektedir. Katılımcıların anlık ($p < 0.001$) ve gecikmeli olarak ($p < 0.001$) hatırladıkları unsur miktarı, kopyaladıkları unsur miktarından anlamlı düzeyde daha düşüktür. Öte yandan, anlık ve gecikmeli olarak hatırladıkları unsur miktarı aynı olup ($p > 0.017$) gecikmenin süresi hatırlanan unsur miktarında fark oluşturmamaktadır¹ (Tablo 4-12). Görsel bellek ölçümlerinin zamana göre değişimini gösteren grafik Şekil 4-3'te verilmiştir.



Şekil 4-3: Rey karmaşık figür testinde bellek ölçümlerinin zamana göre değişimi.

Hata çubukları, ortalama standart hatayı göstermektedir.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.017$

Tablo 4-12: Rey karmaşık figür testinde tüm katılımcıların kopya ve hatırlama ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile ikili karşılaştırma sonuçları

Ölçüm (I)	Ölçüm (J)	Grup (N = 40) Ortalama ± SS		Ortalama fark (I-J)	p^a
Kopya	AH	32.29 ± 3.97	18.19 ± 7.00	14.100	<0.001
Kopya	UGSH	32.29 ± 3.97	18.19 ± 7.26	14.100	<0.001
AH	UGSH	18.19 ± 7.00	18.19 ± 7.26	0.000	1.000

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$, AH: Anlık hatırlama, SS: Standart sapma, UGSH: Uzun gecikmeli serbest hatırlama.

Zaman ve grup arasındaki etkileşim anlamlıdır (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış ($F(1.183, 44.945) = 4.524$, $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.106$). Buna göre SCA'da anlık hatırlanan unsur miktarı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktür, uzun gecikme süresi ise her iki grupta da daha fazla kayba neden olmamaktadır.

Tablo 4-13: Rey karmaşık figür testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo

2 (grup) X 3 (zaman) Tekrar Ölçümlü ANOVA		
Grup	$F(1,38) = 9.118$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.194$	SCA grubunda hatırlanan unsur miktarı kontrollere kıyasla daha düşük.
Zaman	$F(1.183, 44.945) = 257.732$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.872$	SCA grubu anlık ve gecikmeli hatırlamada kontrollere kıyasla daha az unsur hatırladı.
Grup*Zaman	$F(1.183, 44.945) = 4.524$, $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.106$	Gecikme, hasta grubunda hatırlanan unsur miktarını, kontrollere kıyasla, daha çok düşürmektedir. Sonuçlar, SCA grubunda kontrollere kıyasla anlık hatırlamaya özgü bir bozukluk göstermektedir.

İki grup arasında yanlış pozitif puanı ($U(38) = 0.179$, $p > 0.025$) açısından anlamlı fark bulunmazken, hasta grubunda yanlış negatif miktarı, kontrol grubuna kıyasla, anlamlı düzeyde daha yüksektir ($U(38) = 116.50$, $p = 0.023$)¹ (Tablo 4-14).

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$

Tablo 4-14: Rey karmaşık figür testi tanıma ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

Ölçüm	SCA (N = 20) Medyan, Aralık	Kontrol (N = 20) Medyan, Aralık	U	p^a
Tanıma yanlış pozitif	1, 0-4	1, 0-4	179	0.583
Tanıma yanlış negatif	2, 0-4	1, 0-2	116.50	0.023

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$.

4.2.9. Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevi Bulguları

İki grup arasında edinme evresi tepki sayısı ($U(38) = 84$, $p = 0.001$) ve hata sayısı ($U(38) = 110$, $p = 0.014$) açısından anlamlı fark saptandı¹. Buna göre SCA grubunun, kontrollere kıyasla, edinme evresini daha yüksek sayıda tepki ile tamamladığı ve bu evrede daha yüksek sayıda hata yaptığı saptandı (Tablo 4-15).

Tablo 4-15: Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi edinme evresi ölçümlerinin Mann-Whitney U testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

Ölçüm	SCA (N = 20) Medyan, Aralık	Kontrol (N = 19) Medyan, Aralık	U	p^a
Edinme tepki sayısı	61.5, 35-96	38.5, 20-96	84	0.001
Edinme hata sayısı	15, 4-43	7.5, 1-37	110	0.014

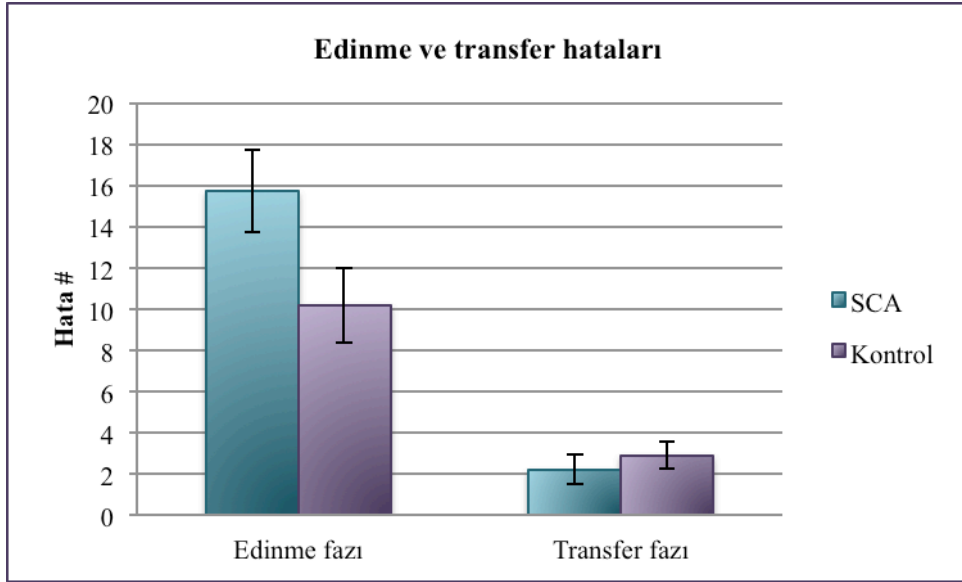
a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$.

Hasta grubunda 5, kontrol grubunda 1 kişi edinme evresinde maksimum 96 denemede geçme kriterine ulaşamadı. Daha önceki çalışmalarda (Myers ve ark. 2002, Shohamy ve ark. 2006) olduğu gibi bu katılımcılar transfer evresine ait analizlere dahil edilmedi. Transfer evresi analizlerinin gerçekleştirildiği 15 hasta ve 19 kontrolden oluşan gruplar yaş ($t(32) = 0.594$, $p = 0.557$), eğitim ($U(32) = 128.5$, $p = 0.632$) ve cinsiyet ($X^2(1) = 0.119$, $p = 1.00$) açısından birbirinden farkı bulunmadı. İki grup

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$

arasında transfer hata miktarı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (SCA, medyan: 1, aralık: 0–10; Kontrol, medyan: 1, aralık: 0–10; $U(32) = 118.5, p = 0.410$).

Şekil 4-4'te edinme ve transfer hata miktarları için grup ortalamalarına ait grafik gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi ortalama edinme ve transfer hataları

Hata çubukları, ortalama standart hatayı göstermektedir. # Hata adeti.

4.2.10. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi Bulguları

Test tamamlanır tamamlanmaz sorulan 3 soru ile yapılan değerlendirmeye göre, katılımcıların hiçbirisi test sırasında bilinçli farkındalık geliştirmede.

4.2.10.1. Doğru ve Geçersiz Yanıtlar Üzerine Yapılan Analiz Sonuçları

İki grup arasında tüm deney genelinde geçersiz sayılan yanıt yüzdesi açısından fark bulunmadı ($t(38) = 1.288, p > 0.025$). Hasta grubunun tüm deney genelinde doğru yanıt yüzdesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($U(38) = 101.50, p = 0.007$)¹. Sonuçlar Tablo 4-16'da detaylı bir şekilde verilmiştir.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$

Tablo 4-16: Örtük bağlamsal öğrenme testinde geçersiz ve doğru yanıt yüzdelerinin bağımsız örneklem *t* testi ve Mann-Whitney *U* testi ile gruplar-arası karşılaştırma sonuçları

Ölçüm	SCA (N = 20)	Kontrol (N = 20)	<i>test</i>	<i>p</i> ^a
	Ortalama ± SS / Medyan, Aralık	Ortalama ± SS / Medyan, Aralık		
Geçersiz yanıt yüzdesi	2.03 ± 0.68	2.28 ± 0.53	<i>t</i> = 1.288	0.206
Doğru yanıt yüzdesi	98.44, 90.36–100	99.22, 95.83–100	<i>U</i> = 101.5	0.007

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$. SS: Standart sapma.

4.2.10.2. Reaksiyon Süresi Üzerine Yapılan Analiz Sonuçları

Reaksiyon süresi üzerine yapılan analizler “grup” (SCA ve sağlıklı kontrol) denekler-arası, “koşul” (yeni ve tekrar eden konfigürasyonlar) ve “dilim” (1–4) denek-içi faktör olmak üzere 2 x 2 x 4 son iki faktörde tekrar ölçümlü ANOVA ile gerçekleştirildi. Bulgular Tablo 4-19’da özetlenmiştir.

Grup etkisi anlamlı olup, hastaların deney genelinde kontrol grubuna kıyasla daha yavaş yanıt verdiği saptandı (SCA: 1.49 ± 0.35 sn, Kontrol: 1.06 ± 0.32 sn; ($F(1,38) = 15.357, p < 0.001, \eta^2 = 0.288$).

Koşul ana etkisi anlamlıdır ($F(1,38) = 252.004, p < 0.001, \eta^2 = 0.869$). Buna göre katılımcılar tekrar eden imgelerde (1.22 ± 0.39), yeni olanlara (1.33 ± 0.41) kıyasla, daha hızlı yanıt verdi.

Dilim ana etkisi anlamlı olup (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış $F(2.069, 78.622) = 36.338, p < 0.001, \eta^2 = 0.489$) reaksiyon süresinin antrenmanla birlikte değiştiğine işaret etmektedir. İkili karşılaştırmalar, yanıtların her dilimde bir öncekine kıyasla anlamlı düzeyde hızlandığını gösterdi ($p < 0.017$)¹ (Tablo 4-17).

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.017$

Tablo 4-17: Örtük bağlamsal öğrenme testi reaksiyon süresi ölçümlerinin tekrar ölçümlü ANOVA ile dilimler arasında karşılaştırma sonuçları

Ölçüm (I)	Ölçüm (J)	Grup (N = 40)		Ortalama fark	p^a
		Ortalama $\pm$ SS		(I-J)	
Dilim 1	Dilim 2	1.419 $\pm$ 0.37	1.330 $\pm$ 0.40	0.089	<0.001
Dilim 2	Dilim 3	1.330 $\pm$ 0.40	1.282 $\pm$ 0.41	0.048	0.011
Dilim 3	Dilim 4	1.282 $\pm$ 0.41	1.220 $\pm$ 0.40	0.062	<0.001

a. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$. SS: Standart sapma.

Dilim ve grup arasındaki etkileşim anlamlıdır (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış ($F(2.069, 78.622) = 3.541$, $p = 0.032$, $\eta^2 = 0.085$). Buna göre reaksiyon süresinde antrenman ile gerçekleşen düşüş, kontrol grubunda SCA grubuna kıyasla daha belirgin olup kontrollerin antrenmandan daha çok yararlandığını gösterdi.

Dilim ve koşul arasındaki etkileşim anlamlıdır (Huynh-Feldt düzeltmesi uygulanmış ($F(2.825, 107.352) = 4.984$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.116$). Antrenman tekrar eden uyaranlarda, yeni olanlara kıyasla, reaksiyon süresinde daha belirgin bir düşüşe yol açmaktadır.

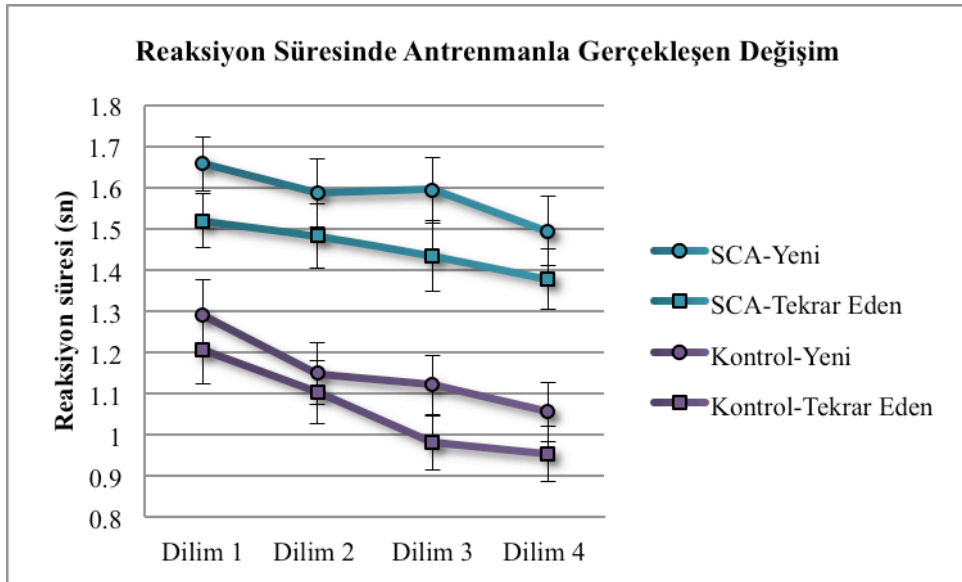
Koşul ve grup arasındaki etkileşim anlamlıdır ($F(1,38) = 6.72$, $p = 0.013$, $\eta^2 = 0.150$). Hastalar gerek yeni (SCA: 1.58 ± 0.34 sn, Kontrol: 1.15 ± 0.34 sn) gerekse tekrar eden (SCA: 1.45 ± 0.33 sn, Kontrol: 1.06 ± 0.32 sn) uyaranlarda, kontrol grubuna kıyasla, daha yavaş yanıt verdi.

Örtük bağlamsal öğrenmeyi değerlendirmek amacıyla, “dilim” ve “koşul” denek-içi faktör olmak üzere iki grup için ayrı ayrı tekrar ölçümlü ANOVA yapıldı (Van Asselen ve ark. 2009; Van Asselen ve ark. 2012; Negash ve ark. 2015).

Kontrol grubunda dilim (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmış $F(1.763, 33.491) = 54.909$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.743$) ve koşul ($F(1,19) = 161.826$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.895$) ana etkisi ile dilim ve koşul etkileşimi ($F(3,57) = 5.281$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.218$) anlamlı bulundu. Buna göre yanıtlarda antrenmanla gerçekleşen hızlanma tekrar eden uyaranlarda, yeni uyaranlara kıyasla, daha belirgin olup örtük bağlamsal öğrenme etkisini yansıtmaktadır.

SCA grubunda ise dilim ($F(3,57) = 7.123, p < 0.001, \eta^2 = 0.273$) ve koşul ($F(1,19) = 117.199, p < 0.001, \eta^2 = 0.860$) ana etkisi anlamlı bulunurken dilim ile koşul etkileşimi ($F(3,57) = 1.277, p = 0.291, \eta^2 = 0.063$) anlamlı değildir. Hastalar deney genelinde tekrar eden uyaranlarda, yeni uyaranlara kıyasla daha hızlı yanıt vermiştir. Ancak antrenmanın koşullar üzerindeki etkisi aynıdır. Yani, antrenmanla gerçekleşen hızlanma yeni ve tekrar eden uyaranlarda aynı olup örtük bağlamsal öğrenmeyi değil yalnızca yetenek öğrenmeyi yansıtmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda, yeni ve tekrar eden uyaranlar arasındaki reaksiyon süresi farkının açılması örtük bağlamsal öğrenme için bir ölçüt kabul edilmektedir (Chun ve Phelps 1999; Negash ve ark. 2007b; Oudman ve ark. 2011). Şekil 4-5 görüldüğü üzere hasta grubunda bu fark, henüz deneyin en başında tesadüfi bir şekilde tekrar edenler lehine yüksektir ve antrenmanla birlikte değişmemiştir. Oysa, kontrol grubunda deneyin ilk yarısında çok az olan fark, 3. dilimde daha belirgin olmak üzere deneyin ikinci yarısında açılmıştır (Şekil 4-5). Diğer yandan bu sonuçlar, bir önceki analizde anlamlı bulunan dilim*koşul etkileşiminin aslında kontrol grubundan kaynaklandığını ortaya koymaktadır.



Şekil 4-5: Örtük bağlamsal öğrenme testinde, reaksiyon süresinde antrenmanla gerçekleşen değişim.

Hata çubukları, ortalama standart hatayı göstermektedir.

Kontrol grubunda, örtük bağlamsal öğrenme etkisinin en belirgin olduğu dilimler değerlendirildiğinde (tekrar eden uyaranlarda reaksiyon süresinde gerçekleşen en belirgin düşüş) %60 3. dilim, %30 2. Dilim, %10 4. dilim olup reaksiyon süresi düşüş göstermeyen katılımcı bulunmamaktadır (Tablo 4-18). Buna göre katılımcıların çoğunda örtük bağlamsal öğrenme, en belirgin olarak, deneyin 3. çeyreğinde gerçekleşmektedir.

Tablo 4-18: Örtük bağlamsal öğrenmenin en belirgin olduğu dilime göre frekans tablosu

		Kontrol (N = 20)
Örtük bağlamsal öğrenmenin en belirgin olduğu dilim	Düşüş yok	0 (%0)
	Dilim 2	6 (%30)
	Dilim 3	12 (%60)
	Dilim 4	2 (%10)
	Total	20 (%100)

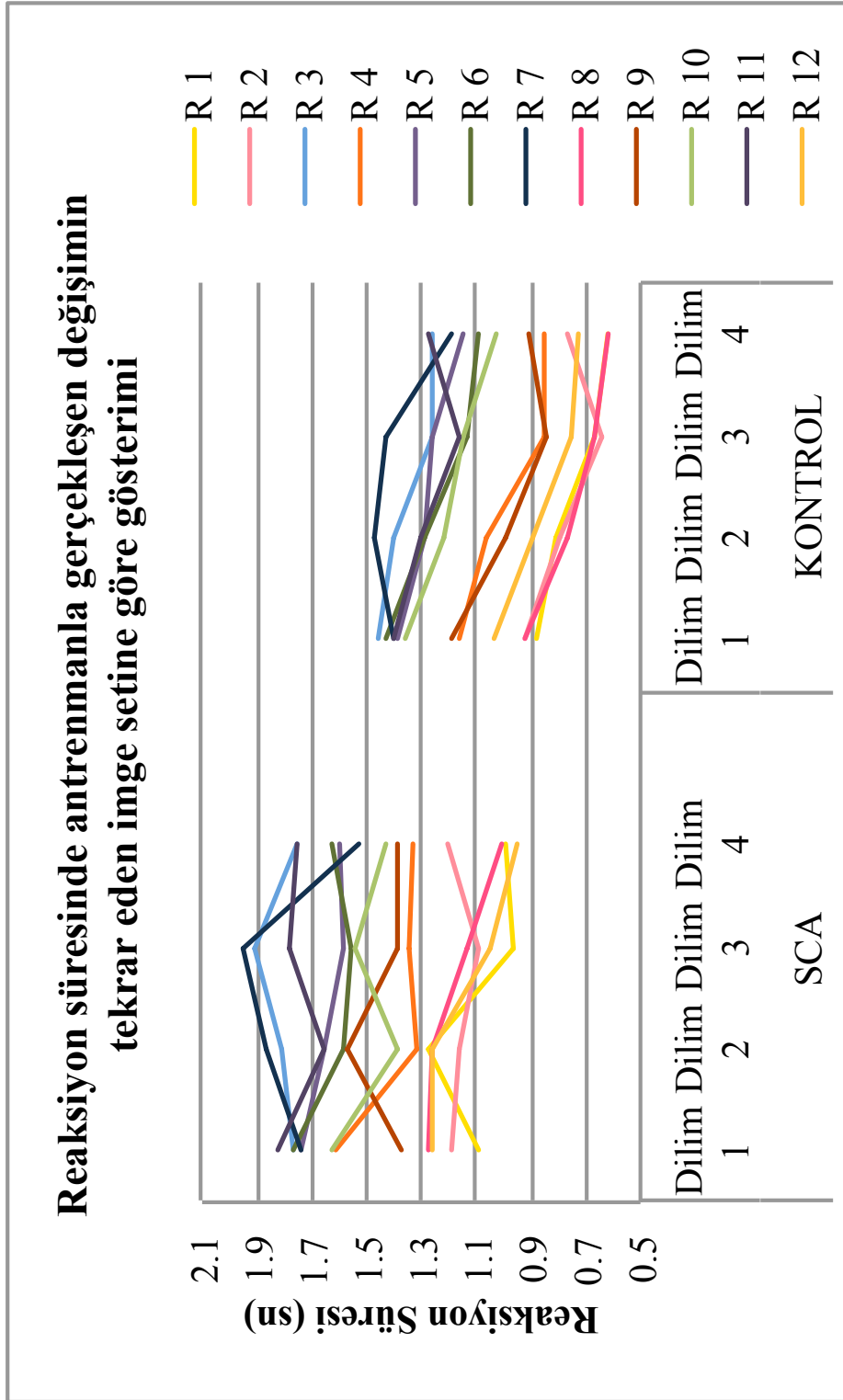
Tablo 4-19: Örtük bağlamsal öğrenme testi tekrar ölçümlü ANOVA sonuçlarına ait özet tablo

2 (grup) X 2 (koşul) X 4 (dilim) Son İki Faktörde Tekrar Ölçümlü ANOVA		
Grup	$F(1,38) = 15.357, p < 0.001, \eta^2 = 0.288$	SCA grubu kontrollere kıyasla daha yavaş yanıt verdi
Koşul	$F(1,38) = 252.004, p < 0.001, \eta^2 = 0.869$	Tüm katılımcılar tekrar eden uyaranlarda, yenilere kıyasla, daha hızlı yanıt verdi.
Dilim	$F(2.069, 78.622) = 36.338, p < 0.001, \eta^2 = 0.489$	Tüm katılımcılar antrenmandan yararlanarak daha hızlı yanıt verdi.
Grup*Koşul	$F(1,38) = 6.72, p = 0.013, \eta^2 = 0.150$	Hasta ya da kontrol grubunda yer almak iki koşuldaki reaksiyon süresini farklı şekilde etkiledi.
Grup*Dilim	$F(2.825, 107.352) = 4.984, p = 0.005, \eta^2 = 0.116$	Antrenman, deney genelinde reaksiyon süresi açısından gruplar-arasında kontrol grubu lehine fark oluşturdu.
Koşul*Dilim	$F(2.069, 78.622) = 3.541, p = 0.032, \eta^2 = 0.085$	Antrenman, koşulları tekrar eden lehine farklı bir şekilde etkiledi.
2 (koşul) X 4 (dilim) Tekrar Ölçümlü ANOVA		
SCA Grubu		
Koşul	$(F(1,19) = 117.199, p < 0.001, \eta^2 = 0.860)$	SCA grubu tekrar eden uyaranlarda daha hızlı yanıt verdi.
Dilim	$(F(3,57) = 7.123, p < 0.001, \eta^2 = 0.273)$	SCA grubu antrenmandan yararlanarak daha hızlı yanıt verdi. Yetenek öğrenme korunuyor.
Koşul*Dilim	$F(3,57) = 1.277, p = 0.291, \eta^2 = 0.063$	SCA grubunda antrenman koşulları eşit şekilde etkiledi, reaksiyon süresinde tekrar edenler lehine bir fark oluşturmadı. Örtük bağlamsal öğrenme bozuk.
Kontrol Grubu		
Koşul	$(F(1,19) = 161.826, p < 0.001, \eta^2 = 0.895)$	Kontrol grubu tekrar eden uyaranlarda daha hızlı yanıt verdi.
Dilim	$F(1.763, 33.491) = 54.909, p < 0.001, \eta^2 = 0.743$	Kontrol grubu antrenmandan yararlanarak daha hızlı yanıt verdi. Yetenek öğrenme korunuyor.
Koşul*Dilim	$F(3,57) = 5.281, p = 0.003, \eta^2 = 0.218$	Kontrol grubunda antrenman koşulları tekrar edenler lehine etkiledi, reaksiyon süresi tekrar edenlerde yenilere kıyasla daha çok düştü. Örtük bağlamsal öğrenme korunuyor.

Örtük bağlamsal öğrenme testinin kullanıldığı çalışmaların bir kısmında, gruplar-arasında saptanan örtük bağlamsal öğrenme farklılığının, reaksiyon süresi taban hızından kaynaklanmadığını ortaya koymak için taban hız normalize edilerek oransal öğrenme değerleri hesaplanmaktadır (Barnes ve ark. 2008; Barnes ve ark. 2010; Oudman ve ark. 2011). Ancak yukarıda da belirtildiği gibi hasta grubu daha deneyin en başında yeni uyaranlarda tekrar edenlere kıyasla belirgin düzeyde daha yavaş yanıt vermiştir. Bu sebeple yeni uyaranlardaki hızı, taban hız olarak kabul etmek yanıltıcı olacağından dolayı bu çalışma kapsamında bu tür bir analiz yapmaktan kaçınılmıştır. Bunun yerine, yeni ve tekrar eden uyaranlara ait reaksiyon süresi eğrilerinin derecesi hesaplanmıştır (Preston ve Gabrieli 2008). Eşleştirilmiş örneklem t testi ile gerçekleştirilen grup-içi analizlerde hasta grubunda yeni ve tekrar eden koşullarına ait eğri derecelerinde anlamlı fark bulunmazken ($t(19) = 0.163$, $p = 0.872$), kontrol grubunda tekrar eden koşulu ait eğri derecesi, yeni koşulu ait eğri derecesine göre daha negatif bulunmuştur ($t(19) = 2.281$, $p = 0.034$). Sonuçlar, hasta grubunda koşullara göre değişmeyen performansa karşı, kontrol grubunun tekrar eden uyaranlarda, yenilere kıyasla, performansını daha çok geliştirdiğini göstermekte ve tekrar ölçümlü ANOVA bulgularını desteklemektedir.

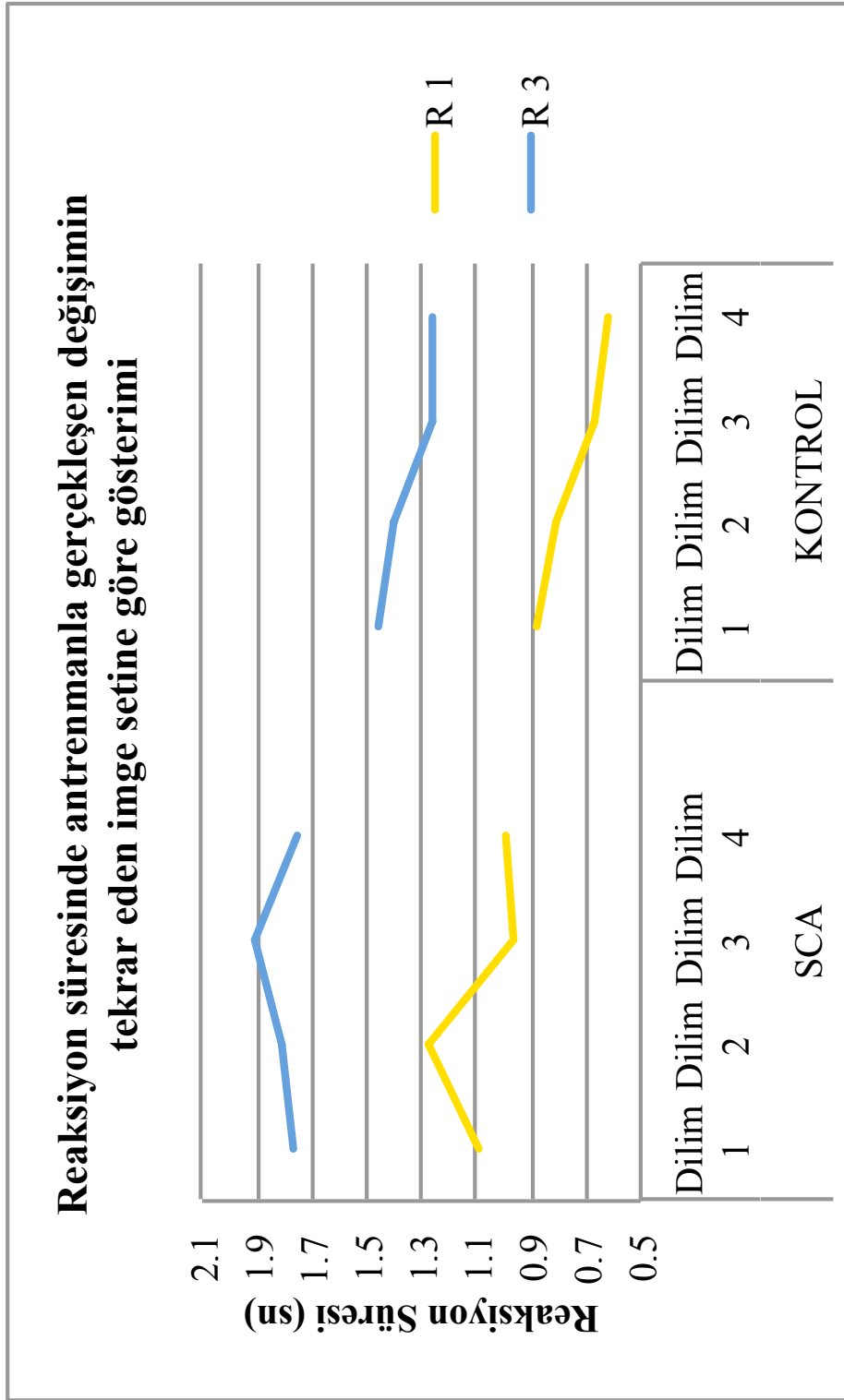
4.2.10.3. Antrenmanla Gerçekleşen Reaksiyon Süresi Değişiminin Tekrar Eden Uyaran Setine Göre İncelenmesi

12 imgelik uyaran seti, antrenmanla gerçekleşen reaksiyon süresi değişim tarzına göre iki grupta ayrı ayrı incelenmiştir. Şekil 4-6'da soğuk renk her iki grubun da daha yavaş, sıcak renkler ise daha hızlı yanıt verdiği imgelere karşılık gelmektedir. Kontrol grubunda, reaksiyon süresinde genel olarak lineer bir düşüş tarzı gözlenmekle birlikte, SCA'da daha değişken bir tarz izlenmektedir. Şekil 4-7'de ise en hızlı ve en yavaş yanıt verilen ekstrem uyaranlardan ikisi resmedilmiştir.



Şekil 4-6: Örtük Bağlamsal Öğrenme Testinde Tekrar Eden İmgelerin Gruplara Göre Reaksiyon Süresi Değişim Tarzları

R 1-12: Tekrar eden uyaran seti. Soğuk renkler daha yavaş, sıcak renkler ise daha hızlı yanıtlara işaret ediyor.



Şekil 4-7: Örtük bağlamsal öğrenme testinde tekrar eden uyaran setinden iki ekstrem imgenin gruplara göre reaksiyon süresi değişim tarzı

Mavi çizgi, her iki grup için de en geç reaksiyon gösterilen uyararı gösterirken, sarı çizgi ise her iki grubun da en hızlı yanıt verdiği uyarandır. Bu iki uyaran için kontrol grubu reaksiyon sürelerinde lineer bir düşüş izlenirken, hasta grubunda daha dalgalı bir tarz izlenmektedir.

4.2.10.4. Tanıma Skorları Üzerine Yapılan Analizler

Gruplar-arası karşılaştırmalarda yeni uyaran seti (SCA, medyan: 16.67 aralık: 0 – 41.67; Kontrol, medyan: 25, aralık: 8.33 – 50; $U(38) = 170.5$, $p = 0.429$) ve tekrar eden uyaran seti (SCA, medyan: 25, aralık: 8.33 – 50; Kontrol, medyan: 25, aralık: 0 – 50; $U(38) = 179.5$, $p = 0.583$) tanıma yüzdeleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup- içi karşılaştırmalar için gerçekleştirilen Wilcoxon işaretli sıralar toplamı testine göre gerek hasta ($Z(19) = 1.422$, $p = 0.155$) gerekse kontrol ($Z(19) = 0.110$, $p = 0.912$) grubu iki koşulda da aynı miktarda doğru tanıma yaptı.

4.2.10.5. Örtük Bağlamsal Öğrenme ile Açık Bellek İlişkisi

Örtük bağlamsal öğrenme ve açık bellek skorları arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla tanıma skorları arasında korelasyon hesaplandı.

Hasta grubunda “yeni” koşulunda gerek sözel gerekse görsel bellek tanıma skorları ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.012$). Öte yandan, “tekrar eden” koşuldaki tanıma yüzdesi ile sözel bellek tanıma skorları arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r = 0.691$, $p = 0.001$; Şekil 4-8), görsel bellek tanıma skorları ile anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0.012$)¹.

Kontrol grubunda gerçekleştirilen analizlerde, her iki koşuldaki tanıma skorları ile sözel ve görsel bellek tanıma skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.012$) (Spearman korelasyon, çift-kuyruklu)¹.

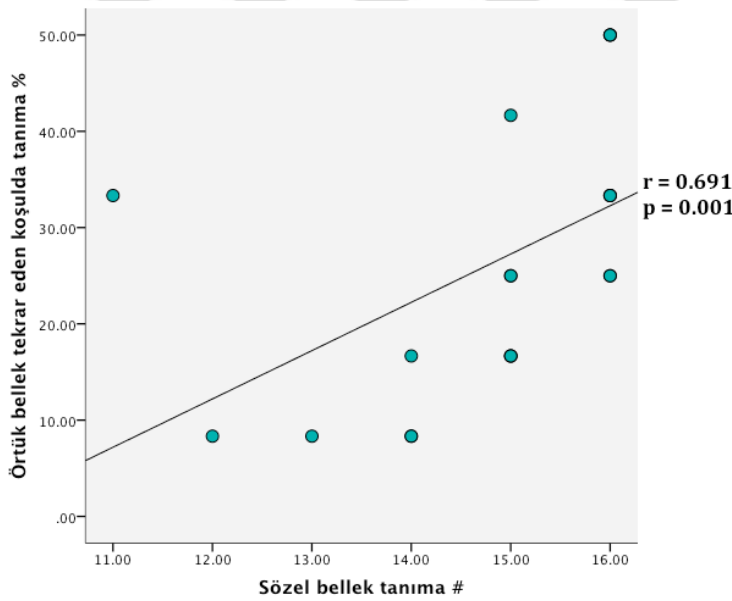
Detaylı sonuçlar Tablo 4-20’de gösterilmiştir.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.012$

Tablo 4-20: Örtük bağlamsal öğrenme ve açık bellek testlerinde tanıma doğru puanları arasında Spearman korelasyon analizi sonuçları

	SCA (N = 20)				Kontrol (N = 20)			
	Sözel Tanıma		Görsel Tanıma		Sözel Tanıma		Görsel Tanıma	
	r^a	p^b	r^a	p^b	r^a	p^b	r^a	p^b
Yeni [†]	0.449	0.047	0.087	0.716	0.177	0.454	-0.256	0.276
Tekrar eden [†]	0.691	0.001	-0.084	0.724	-0.176	0.457	0.027	0.909

a. Spearman korelasyon, çift-kuyruklu. b. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.012$. [†] Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi tanıma doğru puanı. Görsel Tanıma: Rey Karmaşık Figür Testi toplam tanıma doğru puanı, Sözel Tanıma: California Sözel Öğrenme Testi toplam hedef.



Şekil 4-8: Hasta grubunda örtük bağlamsal öğrenme ile açık bellek ilişkisini gösteren grafik.

Hasta grubunda örtük bağlamsal öğrenme testi tekrar eden uyaran seti tanıma yüzdesi ile California sözel öğrenme testi toplam hedef sayısı arasında pozitif korelasyon izlenmektedir.

4.2.11. Nöropsikolojik Testlere Ait Özet Bulgular

Gruplar-arası karşılaştırmalara dayanan nöropsikolojik testlerle ilgili bulgular Tablo 4-21’de özetlenmiştir.

Tablo 4-21: Gruplar-arası karşılaştırmalara dayanan nöropsikolojik test bulgularına ait özet tablo

<i>Alan</i>	<i>Nöropsikolojik Test</i>	<i>Ölçümler</i>	<i>p</i>
Dikkat	Sayı Menzili	‡	ad
Yürütücü İşlevler	Stroop	Spontan düzeltme	0.017
	Wisconsin Kart Eşleme	Tamamlanan kategori	0.023
Sosyal Kognisyon	Iowa Kumar Testi	‡	ad
Görsel Mekansal İşlevler	Rey Karmaşık Figür	Kopya	0.052
Dil	Boston Adlandırma	‡	ad
Sözel Bellek	California Sözel Öğrenme [†]	5. deneme	0.002
		Öğrenme puanı	<0.001
		Semantik kümelenme	<0.001
Görsel Bellek	Rey Karmaşık Figür [†]	Anlık hatırlama	0.007
		Yanlış negatif	0.023
Örtük Bellek	Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer	Edinme tepki sayısı	<0.001
		Edinme hata sayısı	0.006

[†] Yalnızca gruplar-arası karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi ile anlamlı bulunan değişkenler gösterilmiştir, ‡: Grup analizinde karşılaştırılan tüm değişkenler, ad: Anlamlı değil.

4.3. Nöropsikolojik Testler ile Klinik Korelasyonlar

Gruplar-arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nöropsikolojik değişkenlerden başlıcaları ile ICARS total ataksi skoru ve hastalık süresi arasında korelasyon analizleri gerçekleştirildi. Örtük bağlamsal öğrenme ölçümü olarak yeni ve tekrar eden uyaranlara ait eğitim dereceleri ve ortalama reaksiyon süreleri kullanıldı.

Stroop spontan düzeltme sayısı, Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori sayısı, California sözel öğrenme testi öğrenme puanı, Rey karmaşık figür testi anlık hatırlama, Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi edinme tepki ve hata sayısı, örtük bağlamsal öğrenme testi prosedürel öğrenme (yeni uyaranlardaki reaksiyon süresi eğitim derecesi) ve bağlamsal öğrenme (tekrar eden uyaranlardaki reaksiyon süresi eğitim

derecesi) ile total ataksi ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (tüm p değerleri > 0.006).¹

Hesaplanan tüm korelasyonlar için detaylı bilgi Tablo 4-22’de verilmiştir.

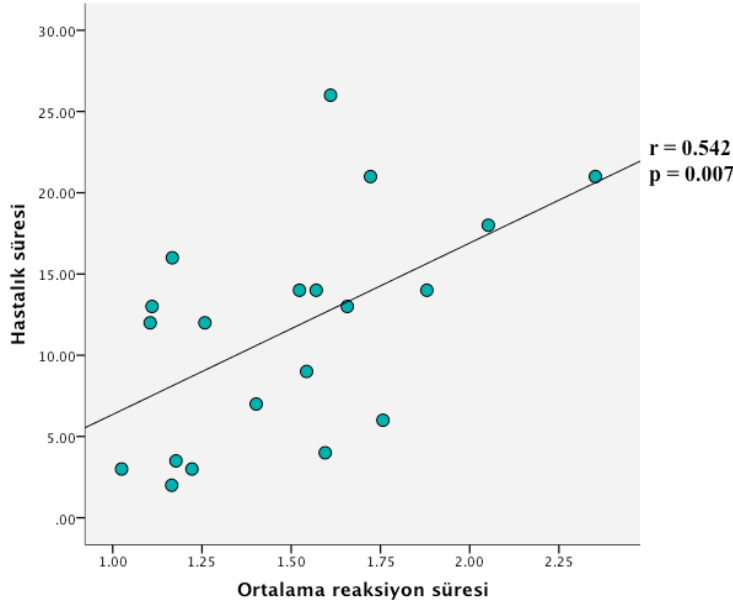
Tablo 4-22: Nöropsikolojik testler ile klinik korelasyonlar

		Total Ataksi	Hastalık Süresi
Yürütücü işlevler	Spontan düzeltme # ¹	$r_s = 0.243$ $p = 0.315$ (N=19)	$r_s = 0.020$ $p = 0.935$ (N=19)
	Tamamlanan kategori # ²	$r_s = 0.212$ $p = 0.369$ (N=20)	$r_s = -0.105$ $p = 0.661$ (N=20)
Episodik bellek	Sözel öğrenme ³	$r_s = -0.209$ $p = 0.376$ (N=20)	$r_p = -0.027$ $p = 0.910$ (N=20)
	Görsel anlık hatırlama ⁴	$r_s = -0.279$ $p = 0.234$ (N=20)	$r_p = 0.358$ $p = 0.121$ (N=20)
Örtük bellek	Edinme tepki # ⁵	$r_s = 0.142$ $p = 0.552$ (N=20)	$r_p = 0.039$ $p = 0.871$ (N=20)
	Edinme hata # ⁵	$r_s = 0.306$ $p = 0.190$ (N=20)	$r_p = -0.015$ $p = 0.951$ (N=20)
	Eğim derecesi-prosedürel ⁶	$r_s = 0.235$ $p = 0.320$ (N=20)	$r_s = 0.243$ $p = 0.303$ (N=20)
	Eğim derecesi-bağlamsal ⁶	$r_s = 0.038$ $p = 0.872$ (N=20)	$r_s = 0.0148$ $p = 0.532$ (N=20)

1. Stroop test, 2. Wisconsin kart eşleme testi, 3. California Sözel Öğrenme Testi, 4. Rey Karmaşık Figür Testi, 5. Eş zamanlı Ayrıştırma ve Transfer Görevi, 6. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi. r_p . Pearson Korelasyon, çift-kuyruklu, r_s . Spearman Korelasyon, çift-kuyruklu. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.006$. #: adet.

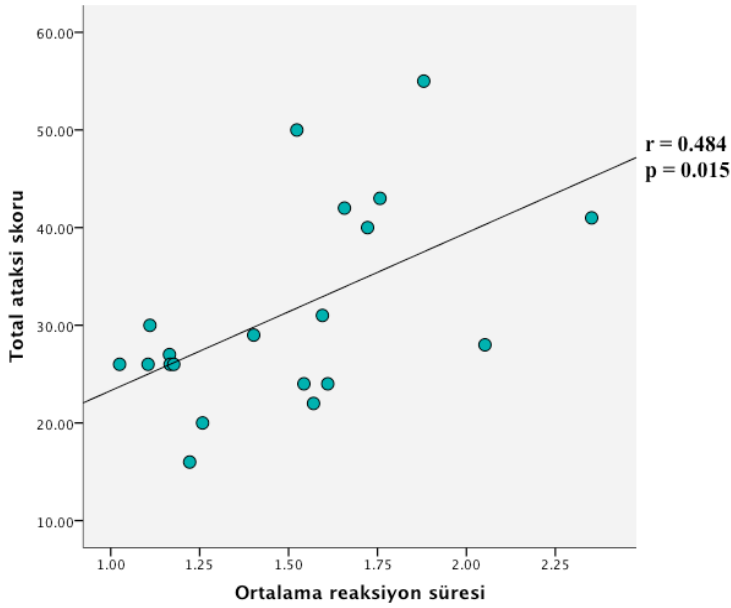
¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.006$

Öte yandan, örtük bağlamsal öğrenme testi tüm deney ortalama reaksiyon süresi (vizuomotor hız) ile klinik ölçümler arasında gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde, vizuomotor hız ile hastalık süresi (Pearson $r = 0.542$, $p = 0.007$, tek-kuyruklu) ve total ataksi skorları (Spearman $r = 0.484$, $p = 0.015$, tek-kuyruklu) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.¹ Buna göre hastalık süresi uzadıkça (Şekil 4-9) ve ataksi şiddeti arttıkça (Şekil 4-10) vizuomotor hız düşmektedir.



Şekil 4-9: Örtük bağlamsal öğrenme testi vizuomotor hız ile hastalık süresi ilişkisi

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$



Şekil 4-10: Örtük bağlamsal öğrenme testi vizuomotor hız ile ataksi şiddeti arasındaki ilişki

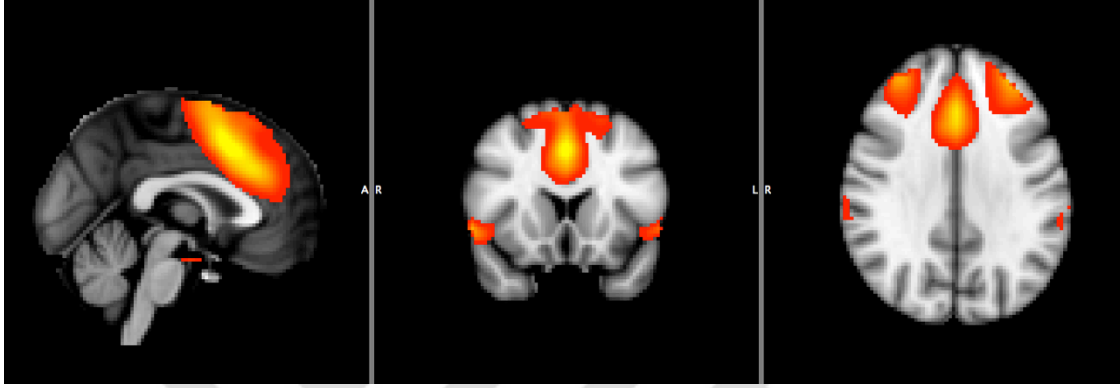
4.4. Dinlenme Durumu-Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları

4.4.1. Bağımsız Bileşen Analizi ile Tanımlanan Bileşenler

Bağımsız Bileşen Analizi'nde elde edilen 30 bileşenden 4'ü artefakt olarak değerlendirildi, geriye kalan bileşenler bilinen ICN'lere uygunluğu gözle ve atlas yardımıyla değerlendirilerek tanımlandı. Tanımlanan ICN'lerden başlıcaları aşağıda listelenmiş ve her biri sagittal, koronal ve aksiyal planlarda en iyi temsil edildikleri kesitler seçilerek radyolojik konvansiyonda gösterilmiştir (Şekil 4-11 – Şekil 4-22).

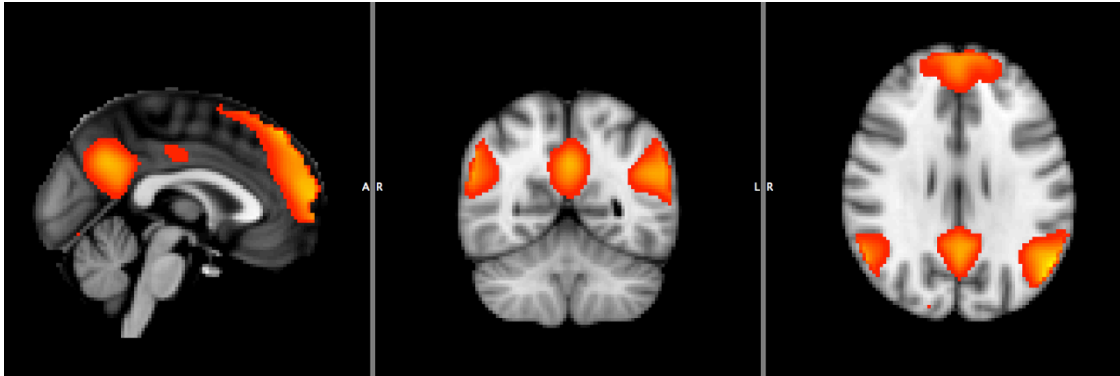
- I. Dikkat çekerlik ağı
- II. Olağan durum ağı
- III. Olağan durum ağı – medyal preforntal bileşen
- IV. Olağan durum ağı – parahippokampal bileşen
- V. Yürütücü kontrol ağı – sağ frontopariyetal bileşeni
- VI. Yürütücü kontrol ağı – sol frontopariyetal bileşeni
- VII. Dorsal dikkat ağı
- VIII. Sensorimotor ağ

- IX. Primer görsel ağ
- X. Sekonder görsel ağ
- XI. Anteriyor serebellum
- XII. Posteriyor serebellum



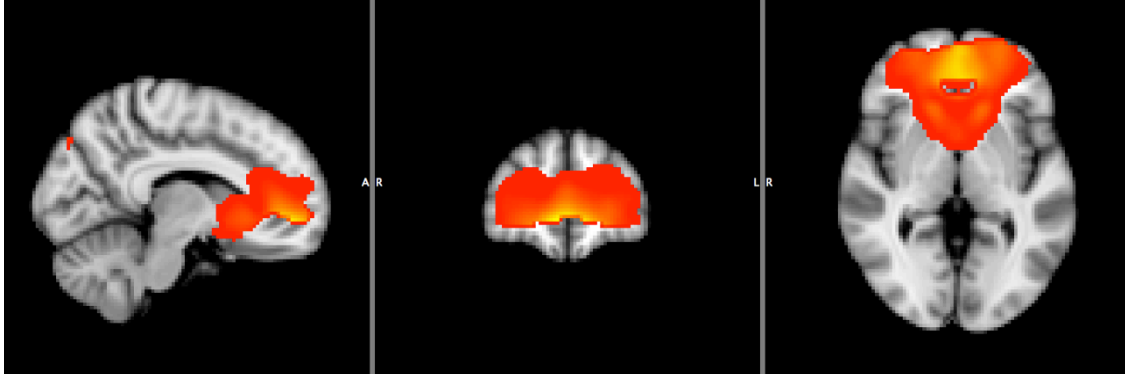
Şekil 4-11: Dikkat çekerlik ağı (salience network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x = 0$, $y = 16$, $z = 32$). A: anteriyor, L: sol, R: sağ



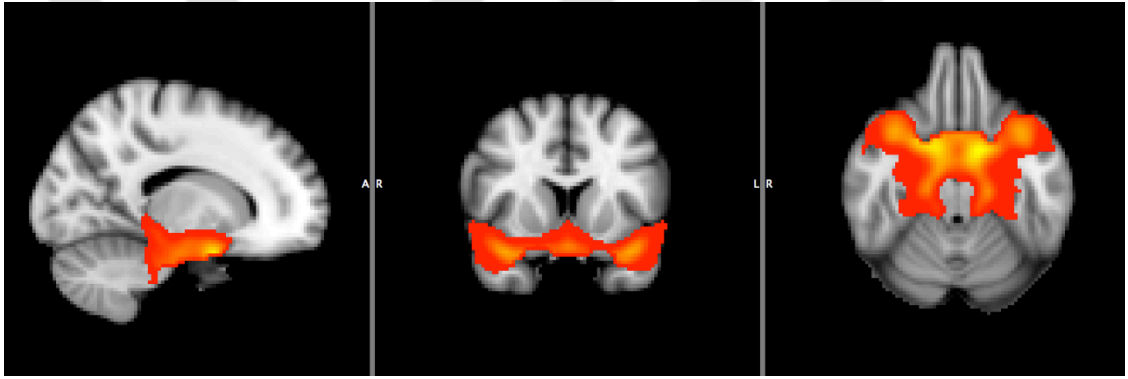
Şekil 4-12: Olağan durum ağı (default mode network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x = 0$, $y = -56$, $z = 28$). A: anteriyor, L: sol, R: sağ



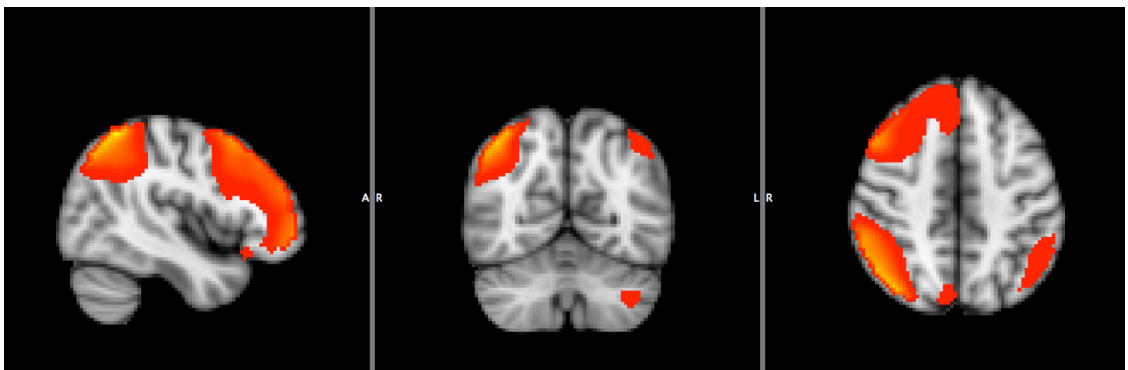
Şekil 4-13: Olağan durum ağı – medyal prefrontal bileşen.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 10$, $y = 50$, $z = 0$). A: anterior, L: sol, R: sağ



Şekil 4-14: Olağan durum ağı – parahippokampal bileşen.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 16$, $y = 12$, $z = -22$). A: anterior, L: sol, R: sağ



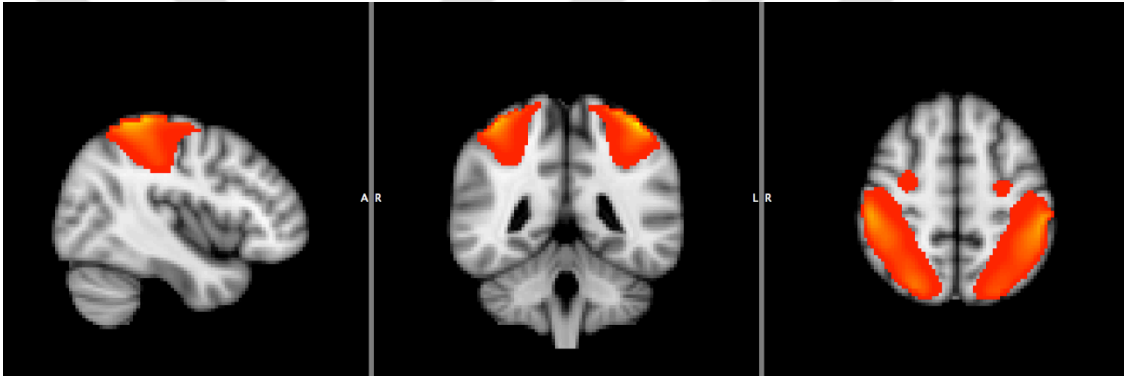
Şekil 4-15: Yürütücü kontrol ağı (executive control network) – sağ frontopariyetal bileşen.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 44$, $y = -62$, $z = 46$). A: anterior, L: sol, R: sağ



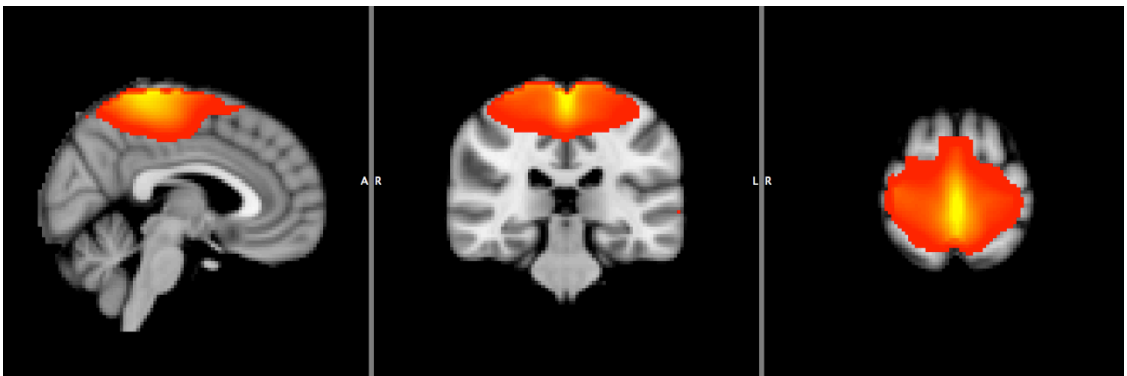
Şekil 4-16: Yürütücü kontrol ağı – sol frontopariyetal bileşen.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = -44$, $y = -62$, $z = 46$). A: anterior, L: sol, R: sağ



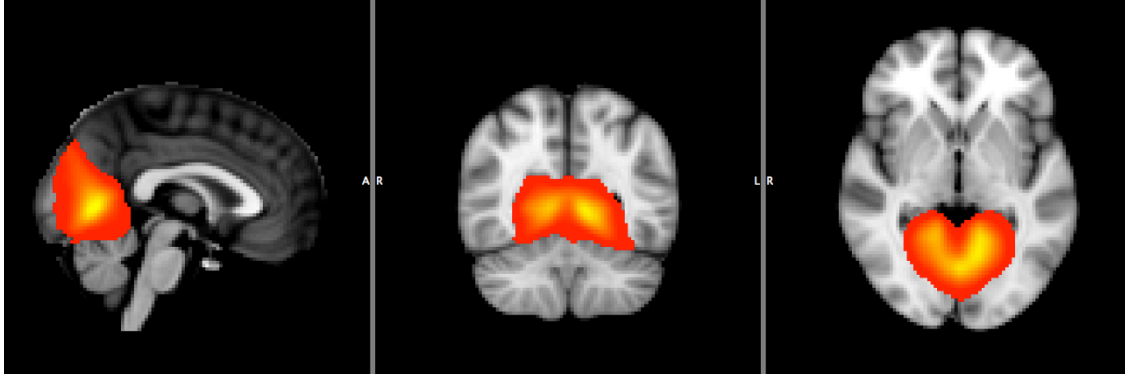
Şekil 4-17: Dorsal dikkat ağı (dorsal attention network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 42$, $y = -44$, $z = 54$). A: anterior, L: sol, R: sağ



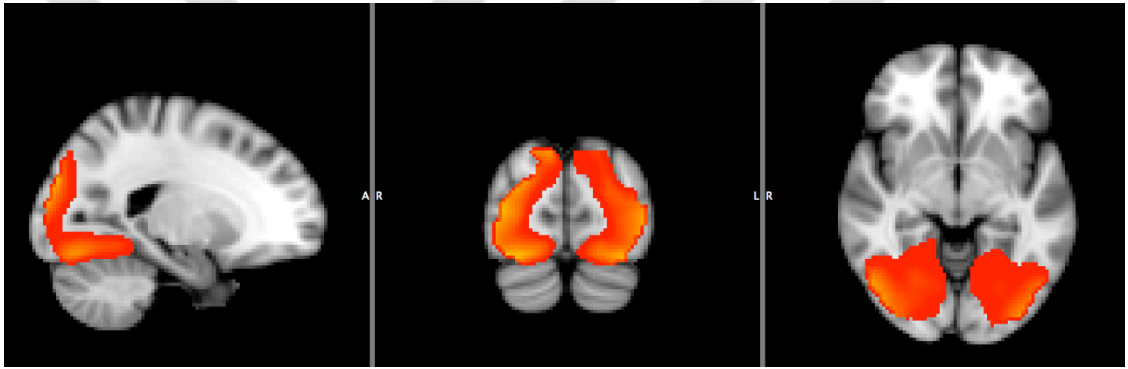
Şekil 4-18: Sensorimotor ağ (sensorimotor network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 4$, $y = -30$, $z = 66$). A: anterior, L: sol, R: sağ



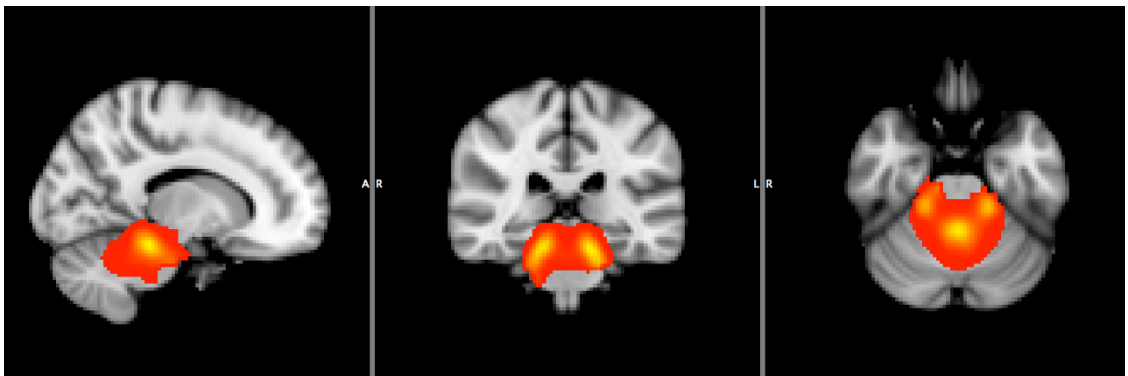
Şekil 4-19: Primer görsel ağ (primary visual network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 0$, $y = -56$, $z = -2$). A: anterior, L: sol, R: sağ



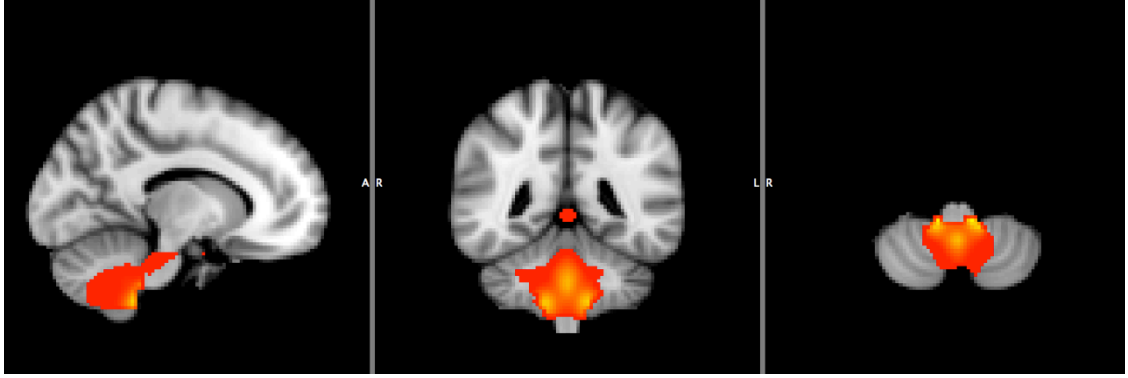
Şekil 4-20: Sekonder görsel ağ (secondary visual network).

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = -20$, $y = -82$, $z = -6$). A: anterior, L: sol, R: sağ



Şekil 4-21: Anteriyör serebellum.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = 14$, $y = -32$, $z = -28$). A: anterior, L: sol, R: sağ

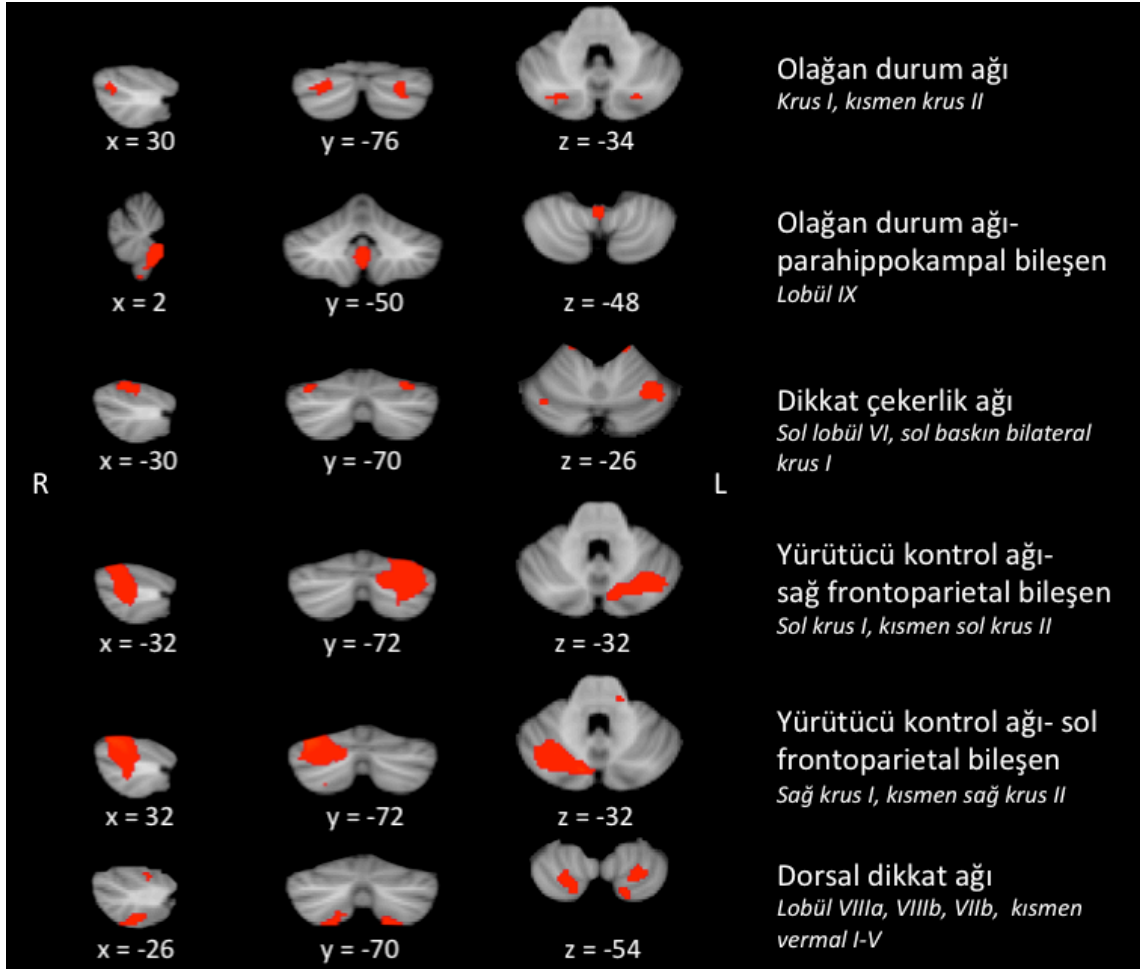


Şekil 4-22: Posteriyor serebellum.

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir ($x = -12$, $y = -44$, $z = -52$). A: anterior, L: sol, R: sağ

4.4.2. Bağımsız Bileşen Analizi ile Ayrı Serebellar Bölgelerin Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımlarının Gösterilmesi

Olağan durum ağı, bilateral krus I ve kısmen krus II ile, parahippokampal bileşeni bilateral lobül IX ile korele bulundu. Dikkat çekerlik ağı, sol lobül VI ve sol baskın bilateral krus I ve sınırlı ölçüde bilateral I-V ile korele bulundu. Yürütücü kontrol ağı – sol frontopariyetal bileşeni, başlıca sağ krus I ve kısmen sağ krus II ile, sağ frontopariyetal bileşeni ise başlıca sol krus I ve kısmen sol krus II ile korele bulundu. Dorsal dikkat ağı, bilateral VIIa, VIIb, VIIc ve kısmen vermal I-V ile korele bulundu. Ayır serebellar bölgelerin farklı ağlara katılımı Şekil 4-23'te gösterilmiştir.



Şekil 4-23: Bağımsız bileşen analizi sonucunda tanımlanmış bileşenlerde ayrı serebellar bölgelerin entrensek konnektivite ağlarına katılımları

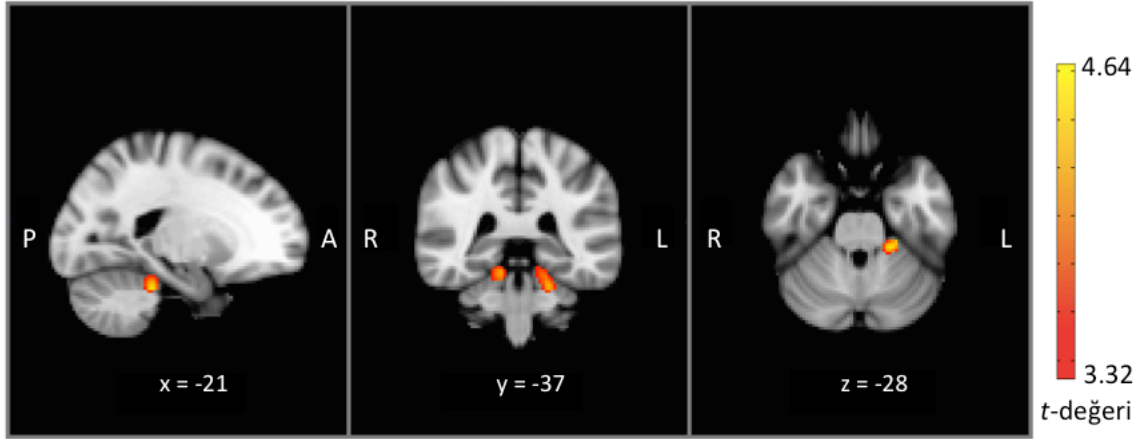
Sonuçlar radyolojik konvansiyonda gösterilmiştir. L: sol, R: sağ

4.4.3. Tüm Beyin Voksel Bazında Fonksiyonel Konnektivite Analizi Sonuçları

SPM 8 ortamında 2 örneklem t testi ile gerçekleştirilen analizlerde, serebral ICN'lerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p > 0.05$), serebellar ICN'lerde hasta grubunda artmış fonksiyonel bağlantısallık saptandı (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.05$).

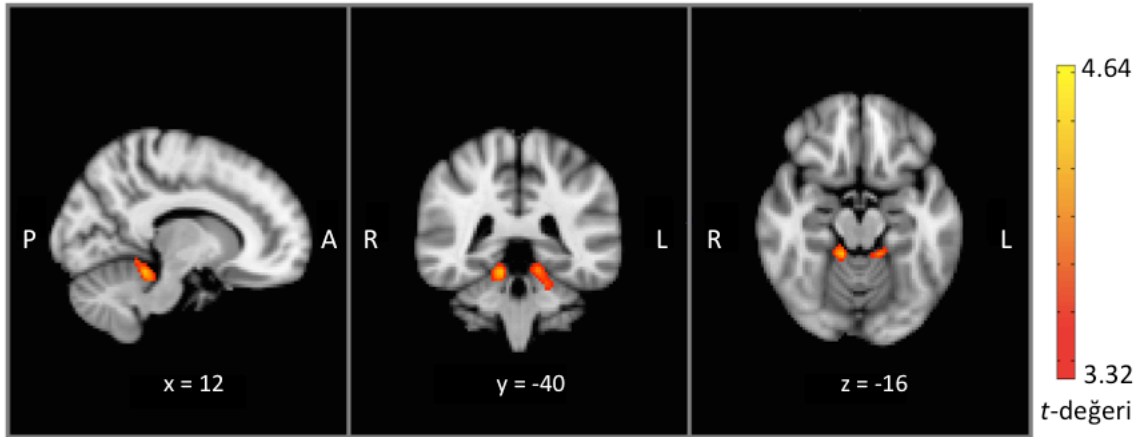
Anteriyor serebellumda gerçekleştirilen gruplar arası karşılaştırma sonucunda, hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla, bilateral serebellum lobül IV-V'i içeren sırasıyla 59 ve 40 voksellik iki kümede (sol küme: tepe koordinatlar: -21 -37 -28, $p =$

0.006; sağ küme: tepe koordinatlar: 12 -40 -16, $p = 0.015$) fonksiyonel konnektivite artışı bulundu (Şekil 4-24 ve Şekil 4-25). Detaylı bilgi Tablo 4-23'te verilmiştir.



Şekil 4-24: Anteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.

Sol serebellum lobül IV-V'te yer alan, hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış konnektivite gösteren, 59 voksellik küme (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.01$) MNI 152 2mm T1 şablonu üzerinde, kümenin tepe koordinatı baz alınarak (-21 -37 -28) soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anteriyor, L: sol, R: sağ

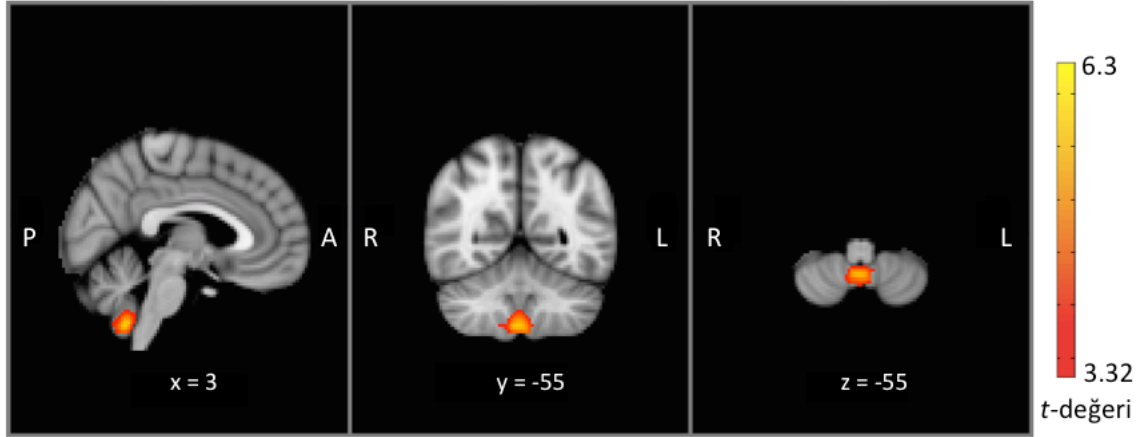


Şekil 4-25: Anteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.

Sağ serebellum lobül IV-V ve kısmen III yer alan, hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış konnektivite gösteren, 40 voksellik küme (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.05$), MNI 152 2mm T1 şablonu üzerinde, kümenin tepe koordinatı baz alınarak (12 -40 -16) soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anteriyor, L: sol, R: sağ

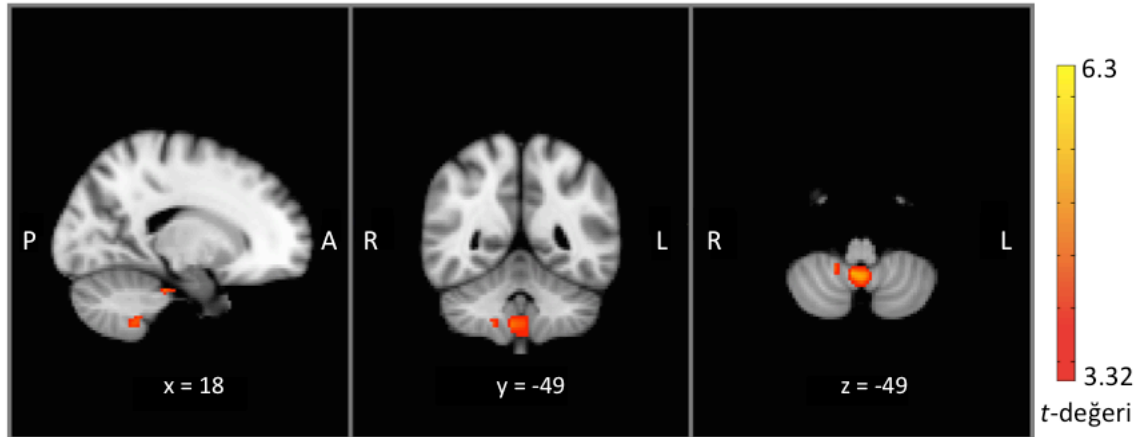
Posteriyor serebellumda gerçekleştirilen gruplar arası karşılaştırma sonucunda, hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla, serebellum lobül IX'da tepe yapan, sırasıyla

bilateral ve sağ serebellar hemisferde yerleşmiş 113 ve 14 voksellik iki kümede (sağ küme: tepe koordinatlar: 3 -55 -55, $p < 0.001$; sol küme: tepe koordinatlar: 18 -49 -49, $p = 0.045$), fonksiyonel konnektivite artışı saptanmıştır (Şekil 4-26 ve Şekil 4-27). Detaylı bilgi Tablo 4-24’te verilmiştir.



Şekil 4-26: Posteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.

Bilateral serebellum lobül IX’da yer alan, hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış konnektivite gösteren, 113 voksellik küme (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) MNI 152 2mm T1 şablonu üzerinde, kümenin tepe koordinatı baz alınarak (3 -55 -55) soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anterior, L: sol, R: sağ



Şekil 4-27: Posteriyor serebellumda, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fonksiyonel konnektivite.

Sağ serebellum lobül VIIIb ve IX’da yer alan, hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış konnektivite gösteren, 14 voksellik küme (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.05$) MNI 152 2mm T1 şablonu üzerinde, kümenin tepe koordinatı (18 -49 -49) baz alınarak soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anterior, L: sol, R: sağ

Tablo 4-23: Voksel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi anterior serebellum sonuçları (SCA > Kontrol)

Küme	Anatomik bölge	Voksel boyutu	Tepe koordinat	T	p^a
Küme 1	L serebellum lobül IV-V	59	-21 -37 -28	4.63	0.006
Küme 2	R serebellum lobül IV-V, kısmen III	40	12 -40 -16	4.28	0.015

a. Küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, çoklu karşılaştırmalar için küme-seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.05$. L: sol, R: sağ

Tablo 4-24: Voksel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi posterior serebellum sonuçları (SCA > Kontrol)

Küme	Anatomik bölge	Voksel boyutu	Tepe koordinat	T	p^a
Küme 1	Bilateral serebellum lobül IX	113	3 -55 -55	6.3	<0.001
Küme 2	R Serebellum lobül IX, kısmen R VIIIb	14	18 -49 -49	4.56	0.045

a. Küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, çoklu karşılaştırmalar için küme-seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.05$. R: sağ

4.4.4. Entrensek Konnektivite Ağlarında Veri-Güdümlü İlgi Bölgesi (ROI) Analizi Sonuçları

Anterior ve posterior serebellum bileşenlerinde gerçekleştirilen gruplar-arası voksel bazında karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunan kümeler ilgi bölgesi (region of interest, ROI) olarak belirlendi. Bu iki ROI'den elde edilen ortalama değerler ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nöropsikolojik değişkenlerden başlıcaları arasında korelasyon analizi gerçekleştirildi. Bu ROI'lerden elde edilen değerlerde normal dağılım koşulu sağlanmasına karşın, uç değerler (outlier) saptanması sebebiyle Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Sözel öğrenme puanı ile posterior serebellumun entrensek konnektivitesi arasında ($r = -0.502$, $p = 0.001$) negatif, eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi edinme tepki miktarı ile anterior serebellumun entrensek konnektivitesi arasında pozitif

korelasyon saptandı ($r = 0.527$, $p < 0.001$). Buna göre posteriyor serebellumun entrensek konnektivitesi arttıkça sözel öğrenme puanı düşmekte (Şekil 4-28), anterior serebellumun entrensek konnektivitesi arttıkça uyaran-yanıt öğrenme performansı bozulmaktadır¹ (Şekil 4-29) (Tablo 4-25).

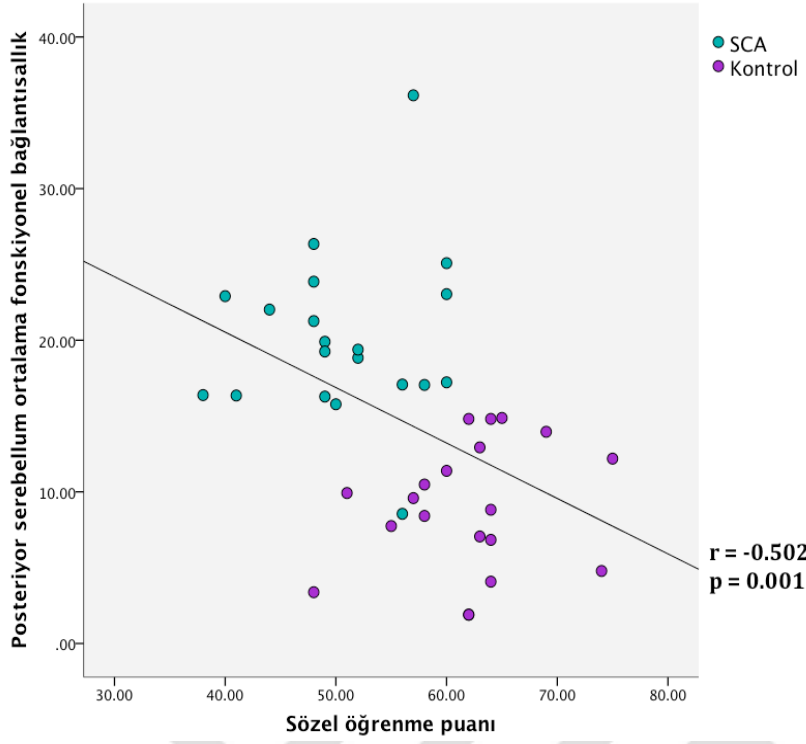
Gruplar arasında artmış fonksiyonel konnektivite gösteren, sağ ve sol lobül IV-V'te yerleşmiş iki küme bulunduğu için, anterior serebellumun örtük öğrenme açısından laterilizasyon gösterip göstermediğini incelemek amacıyla iki küme için ayrı ayrı gerçekleştirilmek üzere tekrarlanan Spearman korelasyon analizlerinde, edinme tepki sayısı ile hem sağ ($r = 0.510$, $p = 0.001$) hem de sol ($r = 0.492$, $p = 0.001$) ROI arasında anlamlı korelasyon bulunmuş olup laterilizasyon saptanmadı.

Tablo 4-25: Anterior ve posteriyor serebellumun entrensek konnektivitesi ile nöropsikolojik korelasyonlar

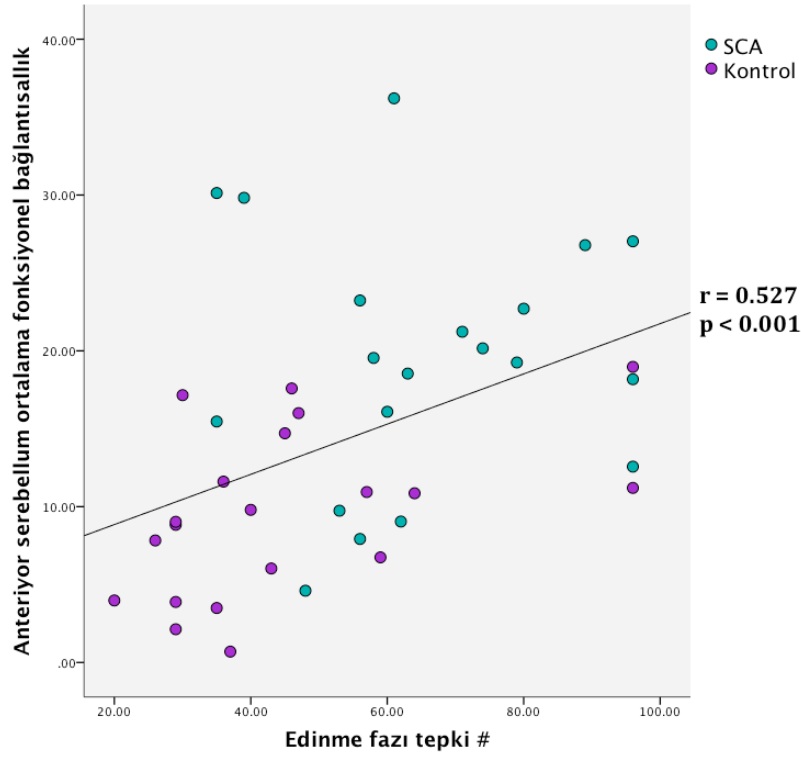
	Yürütücü işlevler	Sözel bellek	Görsel bellek	Uyaran-yanıt öğrenmesi	Örtük bağlamsal öğrenme	Yetenek öğrenme (prosedürel)
	Kategori # ¹	Öğrenme ²	Anlık hatırlama ³	Edinme tepki # ⁴	Eğim derecesi ⁵	Eğim derecesi ⁵
Anterior Serebellum	$r_s = -0.229$ $p = 0.155$ (N = 40)	$r_s = -0.388$ $p = 0.013$ (N = 40)	$r_s = -0.278$ $p = 0.083$ (N = 40)	$r_s = 0.527$ $p < \mathbf{0.001}$ (N = 40)	$r_s = 0.098$ $p = 0.549$ (N = 40)	$r_s = 0.096$ $p = 0.554$ (N = 40)
Posteriyor Serebellum	$r_s = -0.311$ $p = 0.051$ (N = 40)	$r_s = -0.502$ $p = \mathbf{0.001}$ (N = 40)	$r_s = -0.279$ $p = 0.081$ (N = 40)	$r_s = 0.306$ $p = 0.055$ (N = 40)	$r_s = 0.294$ $p = 0.066$ (N = 40)	$r_s = 0.233$ $p = 0.148$ (N = 40)

1. Wisconsin kart eşleme testi, 2. California Sözel Öğrenme Testi, 3. Rey Karmaşık Figür Testi, 4. Eş zamanlı Ayırıştırma ve Transfer Görevi, 5. Örtük Bağlamsal Öğrenme Testi. r_s . Spearman Korelasyon, çift-kuyruklu. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.008$. #: adet

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.008$



Şekil 4-28: Posterior serebellumun entrensek konnektivitesi ile sözel öğrenme becerisi arasındaki ilişki



Şekil 4-29: Anterior serebellumun entrensek konnektivitesi ile uyarın-yanıt öğrenmesi arasındaki ilişki

Öte yandan, anterior ve posterior serebellum ROI'lerinin klinik veriler ile ilişkisini değerlendirmek üzere SCA grubunda gerçekleştirilen Spearman korelasyon analizinde, total ataksi skorları ve hastalık süresi ile anterior ve posterior serebellumun entrensek konnektivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (tüm p değerleri > 0.025)¹ (Tablo 4-26).

Tablo 4-26: Anterior ve posterior serebellumun entrensek konnektivitesi ile klinik korelasyonlar

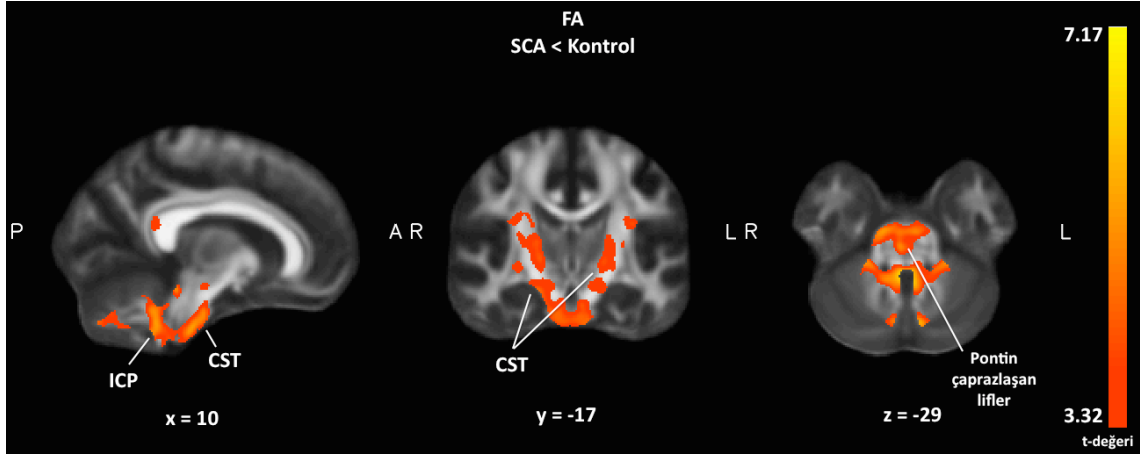
	Total ataksi puanı	Hastalık süresi
Anterior Serebellum	$r_s = 0.1, p = 0.676$ (N = 20)	$r_s = 0.384, p = 0.095$ (N = 20)
Posterior Serebellum	$r_s = -0.049, p = 0.837$ (N = 20)	$r_s = -0.205, p = 0.386$ (N = 20)

r_s , Spearman Korelasyon, çift-kuyruklu. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$)

4.5. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

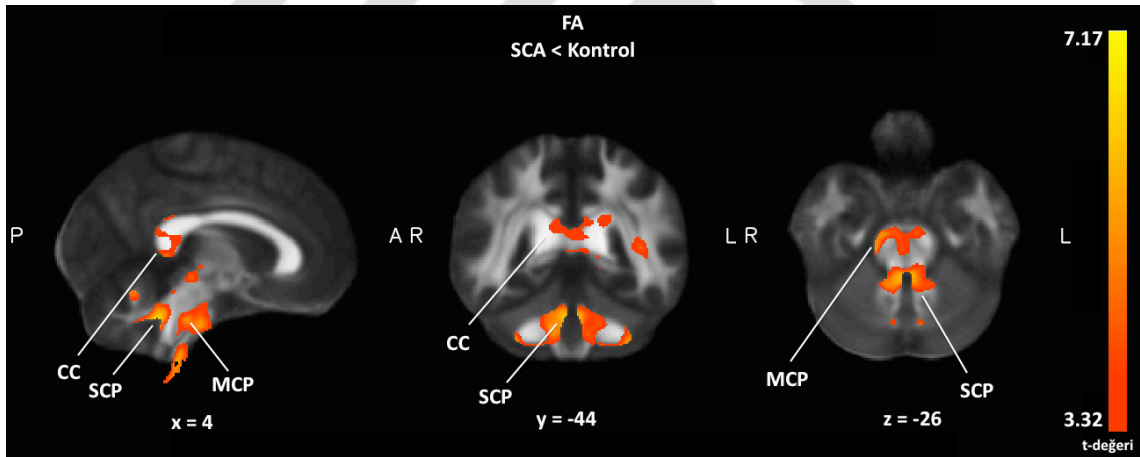
SPM 8 ortamında iki örneklem t testi ile gerçekleştirilen analizlerde, SCA'da bilateral süperiyor, orta ve inferior serebellar pedünküller, bilateral kortikospinal traktuslar, süperiyor temporal girus posterior divizyonunda süperiyor-posterior kısmı süperiyor longitudinal fasiküle (SLF), inferior kısmı inferior longitudinal fasiküle (ILF) karşılık gelen ve orta temporal girus seviyesinde ILF/inferior frontooksipital fasikül (IFOF) olarak belirlenen bölgelerde kontrollere kıyasla FA değerlerinde azalma saptanırken, FA artışı gösteren herhangi bir bölge bulunmadı (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$). Detaylı bilgi Tablo 4-27'de verilmiştir.

¹ $p < 0.05$ olmak üzere çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi: $p < 0.025$



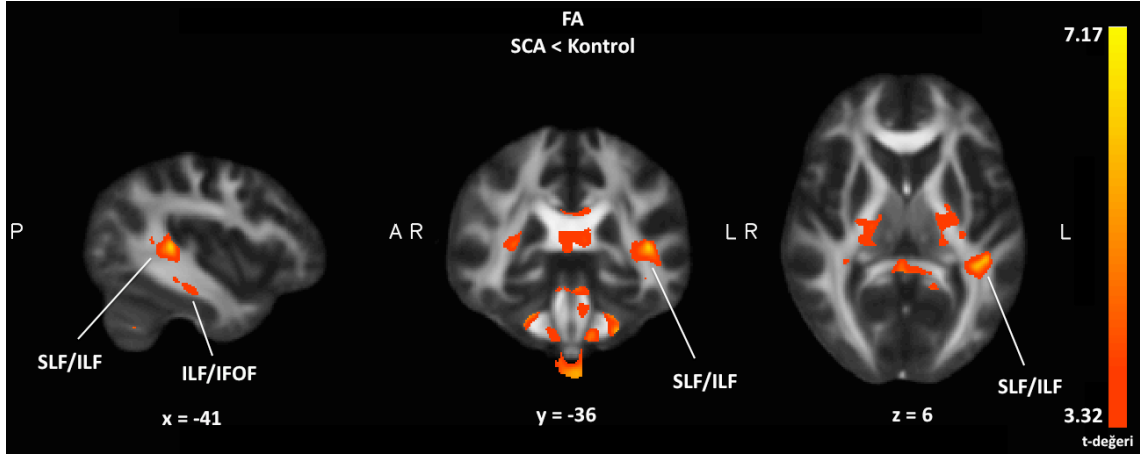
Şekil 4-30: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla bilateral ICP, kortikospinal traktuslar ve pontin çaprazlaşan liflerde azalmış fraksiyonel anizotropi

Bilateral İnferiyör serebellar pedüncül (ICP), kortikospinal traktuslar (CST) ve pontin çaprazlaşan liflerde hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış fraksiyonel anizotropi gösteren kümeler (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) MNI FMRI58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ



Şekil 4-31: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla bilateral SCP, MCP ve korpus kallozum'da azalmış fraksiyonel anizotropi

Bilateral süperiyör serebellar pedüncül (SCP), orta serebellar pedüncül (MCP) ve korpus kallozumun (CC) spleniumunda hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış fraksiyonel anizotropi gösteren kümeler (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) MNI FMRI58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ



Şekil 4-32: SCA grubunda kontrol grubuna kıyasla sol SLF/ILF ve sol ILF/IFOF'ta azalmış fraksiyonel anizotropi

Sol süperiyör longitudinal fasikül (SLF) / inferiyör longitudinal fasikül (ILF) ve sol ILF/inferiyör frontooksipital fasikülde (IFOF) hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış fraksiyonel anizotropi gösteren kümeler (küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) MNI FMRI58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterilmektedir. A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ

Tablo 4-27: Voksel bazında tüm beyin analizi, iki örneklem t testi fraksiyonel anizotropi (FA) sonuçları (SCA<Kontrol)

	Ak madde karşılıkları	Voksel boyutu	Tepe koordinat	T	p^a
Küme 1	Bilateral SCP, ICP, MCP, R kortikospinal traktus	22990	12 -51 -43 -6 -57 -15 -12 -57 -37	7.1	<0.001
Küme 2	Korpus kallozum (splenium), L SLF/ILF ve L ILF/IFOF	6365	-41 -37 8 3 -40 5 -16 -50 24	6.4	<0.001
Küme 3	L kortikospinal traktus	4407	-23 -12 -4 -21 -24 15 -19 -12 -11	4.35	<0.001

a. Küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0.001$, çoklu karşılaştırmalar için küme-seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$. IFOF: İnferiyör frontooksipital fasikül, ILF: İnferiyör longitudinal fasikül, L: sol, R: sağ, SLF: Süperiyör longitudinal fasikül

5. TARTIŞMA

Bu tez projesinde öncelikli olarak serebellumun örtük öğrenmeye katkısını araştırmak amacıyla SCA hastaları ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde örtük bağlamsal öğrenme testi ve eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi gerçekleştirildi. Bunun yanı sıra, geniş boyutlu nöropsikolojik test bataryası ile çeşitli algısal ve kognitif işlevler değerlendirilerek serebellumun bu işlevlere katkısı incelendi. Projede kullanılan örtük öğrenme testinin vizuospasyal bir görev olması sebebiyle sonuçların doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için mekansal dikkat, vizuo-spasyal algı ve çalışma belleği, dikkati odaklama ve sürdürme becerileri, vizüel episodik bellek etrafıca test edildi. Dinlenim durumu fMRG ve dMRG ile SCA’da fonksiyonel ve yapısal konnektivite değişiklikleri ve bunların örtük öğrenme ile korelasyonları incelendi. Ayrıca, serebellumun bilinen entrensek konnektivite ağlarına katılımı değerlendirildi.

SCA hastalarında yürütücü işlevler (enterferans direnci ve soyutlama), verbal öğrenme ve vizuospasyal çalışma belleğinde defisitler saptandı. Örtük bellekle ilintili olarak, yetenek öğrenmenin korunduğu ancak örtük bağlamsal öğrenme ve nonmotor örtük asosiyatif öğrenmenin bozulduğu tespit edildi. İki grup arasında, dinlenim durumu fMRG analizlerinde ICA ile saptanan serebral ICN’lerin hiç birinde farklılık saptanmazken, anterior ve posterior serebellar ICN’lerde sırasıyla örtük ve açık (episodik) bellek performansı ile korele olan fonksiyonel bağlantısallık artışı izlendi. Öte yandan bu fonksiyonel konnektivite artışı SCA’da hastalık süresi ve ataksi şiddetiyle korele bulunmadı. Nihayet yapısal bağlantısallık analizinde SCA’nın serebro-serebellar bağlantıların etkilendiği bir tür diskonneksiyon sendromu olduğuna işaret edecek şekilde bilateral üst ve orta serebellar pedünküller ve sol ILF’de FA düşüşü bulundu. Buna ek olarak bilateral kortikospinal traktuslar ve ICP’de saptanan FA düşüşü hastalığın motor bileşenlerine atfedildi.

5.1. Yürütücü İşlevler, Verbal Öğrenme ve Vizuospasyal Çalışma Belleği Defisitleri

Yapılan istatistiksel analizlerde, hasta grubunda basit dikkat ile ilinti olan ileri menzil ve çalışma belleği ile ilişkilendirilen geri menzil ölçümlerinde gerek işitsel gerekse görsel modalitede gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Stroop Test’te enterferans süresi ve yanlış sayısında fark saptanmazken, hasta grubunda spontan

düzeltilme sayısı yüksek bulundu. Bu durum, hasta grubunun uygunsuz uyarı baskılmakta tereddütüne rağmen bu güçlüğü en azından bu görevde amaca yönelik davranışı normallere göre daha fazla uzatmadığını göstermektedir. Benzer şekilde, hasta grubu Wisconsin kart eşleme testinde, kontrollere kıyasla daha az kategori tamamlamasına rağmen, perseveratif hata yüzdesi açısından performans farkları anlamlı değildi. Bu bulgu SCA grubunda zihinsel esneklikte bir bozulma olmaksızın soyutlama, akıl yürütmede güçlük şeklinde yorumlanabilir. Özetle, SCA grubunda ılımlı yürütücü işlev güçlükleri saptanmış olup bu bulgular literatürle uyum göstermektedir (Schmahmann ve Sherman 1998; Richter ve ark. 2007; Mukhopadhyay ve ark. 2008; Cooper ve ark. 2010). Thalamus ve bazal ganglia hasarı gibi, serebellar hasarların da frontal lob hasarını takiben ortaya çıkan bozukluklara benzer defisitlere yol açabildiği bilinmektedir (Mukhopadhyay ve ark. 2008; Schmahmann ve Pandya 2008). Mevcut bulgularımız, serebellumun frontal lob işlevlerine katkısını desteklemektedir.

California Sözel Öğrenme Testi bulguları, SCA grubunda, kontrol grubuna kıyasla öğrenmede bozulma gösterirken hastaların öğrenebildiği miktarda unsuru kısa ve uzun gecikme sonrasında kontrol grubu kadar hatırlayabildiğini ortaya koydu. Bu bulgu, benzer bir episodik bellek (Rey işitsel sözel öğrenme) testinde sağ taraflı serebellar lezyonu olan hastalarda kontrollere göre düşük bulunan öğrenme becerisi bildirimini (Hokkanen ve ark. 2010) tekrarlamaktadır. Benzer şekilde, Gottwald ve arkadaşları (2004), kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında serebellar lezyonu olan hastalarda WMS-R mantıksal bellek alt testinde, lezyonu sağ serebellar hemisferde yerleşmiş hastalarda ise WMS-R'ın sözel çağrışım çiftleri alt testinde güçlükler saptayarak hafif bellek defisitleri bildirmiştir. Verbal materyal kullanılan sınırlı sayıda fMRG çalışmasında da serebellumun episodik belleğe katkı sağladığı rapor edilmiştir (Otten ve ark. 2001; Morcom ve ark. 2003; Fliessbach ve ark. 2007). Lezyon ve nöro görüntüleme verilerinin yanı sıra daha önceki deneysel çalışmalar, motor ve nonmotor bölgelerden kortikopontin afferentlerinin yanı sıra, serebellumun Papez devresinin en önemli yapılarından biri olan medial mammiller cisimciklerden de girdi aldığını göstermiştir (Haines ve Dietrichs 1984; Aas ve Brodal 1988). Bu çalışmada saptanan verbal öğrenme defisiti, serebellumun episodik bellek süreçlerine öğrenme aşamasında katıldığını destekleyen literatürle uyumludur. Serebellar dejenerasyon, yüksek ihtimalle, Schmahmann ve Pandya'nın (2008) öne sürdüğü gibi serebro-serebellar bağlantıların etkilendiği bir tür diskonneksiyon sendromu ile verbal

materyalin öğrenilmesinde güçlükler sebepleri olarak episodik bellek bozukluklarına yol açmaktadır.

Rey Karmaşık Figür Testi'nde ise SCA hastalarında anlık hatırlamada etkilene izlenirken uzun gecikmeli hatırlama korunmaktadır. Bu testte, kopya tamamlandıktan hemen sonra, arada herhangi bir çeldirici verilmeksizin, anlık hatırlama değerlendirilmektedir. Dolayısıyla SCA'da bozulan anlık hatırlama performansı daha çok vizuospasyal çalışma belleği ile ilgili bir defisit düşündürmektedir. Bu bulgu, serebellar infarktların çalışma belleği defisitlerine bağlı olarak hafif dereceli kognitif değişikliklere sebep olabileceğine dair öne sürülen görüşü desteklemektedir (Hokkanen ve ark. 2006).

Bu çalışmada, Rey Karmaşık Figür Testi ve Boston Adlandırma Testi ile değerlendirilen görsel-mekansal beceriler ve dil becerileri açısından SCA ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bunun aksine, daha önce pek çok çalışmada serebellar hasarda görsel-mekansal defisitlerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Botez-Marquad ve Botez 1992; Levisohn ve ark. 2000; Scott ve ark. 2001; Gottwald ve ark. 2004; Molinari ve ark. 2004). Fakat dikkatlice incelendiğinde, bu çalışmaların tamamının lezyon çalışmaları olduğu ve serebellumda meydana gelen fokal ve sol serebellar hemisferde lateralize değişiklikler sonrasında ortaya çıkan görsel-mekansal beceri değişikliklerini gösterdikleri anlaşılmaktadır. Serebellar dejenerasyonda ise global bir atrofi mevcut olup klinik manifestasyonları serebellar arter infarktlarının ya da serebellar tümör rezeksiyonlarının yol açtığı klinik tablolardan farklılık gösterebilir. Bu çerçevede, çelişkili bulguların temelinde hasta örneklemelerinin heterojenitesinin yer aldığı düşünülmektedir.

Özetle, SCA hastalarında saptanan yürütücü işlevler, verbal öğrenme ve vizuospasyal çalışma belleği defisitleri literatür ile uyum göstermektedir. Lezyon çalışmalarında öne çıkan lateralizasyon, serebellar infaktlarda ortaya çıkan semptomlara kontralateral kortikal hemisferin aracılık ettiğini desteklemektedir. Buna göre sol serebellar infaktlar hafif düzeyli sağ hemisferik disfonksiyonlar, sağ serebellar infaktlar ise hafif düzeyli sol hemisferik disfonksiyonlar üretmektedir (Hokkanen ve ark. 2006). Yeni bakış açısıyla, serebellar hasarda ortaya çıkan bu fonksiyonel değişiklikler, fokal hasarlarla açıklanmak yerine, serebro-serebellar bağlantıların etkilendiği bir diskonneksiyon sendromu olarak değerlendirilmektedir (Schmahmann ve

Pandya 2008; Solodkin ve ark. 2011). Öte yandan, daha önceki birçok çalışma lezyon sebebi (tümör rezeksiyonu, inme vs.) ve laterizasyonu açısından heterojen hasta grupları ile gerçekleştirilmiş olup temelinde serebellumdaki fokal hasarların nöropsikolojik fonksiyonlar üzerine etkisini göstermektedir. Örneğin, Shiroma ve arkadaşları (2016) 17'si sağ serebellar hemisferde, 11'i solda olmak üzere selim serebellar tümörü olan 28 hasta ile yaptıkları çalışmada, sağ serebellar tümörü olan hastaların ileri ve geri sayı menzilin, kontrollere kıyasla, daha düşük bulunduğunu, fakat sol serebellar tümörü olan hastalarda, kontrollere kıyasla anlamlı bir fark saptamadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ise SCA grubu ile kontrol grubu arasında gerek ileri gerekse geri sayı menzilleri açısından anlamlı fark bulunmamış olması, hasta grubumuzu oluşturan örneklem hemisferik laterilizasyon gösteren fokal hasarlar ile değil anterior ve/veya posterior lobları kapsayan bilateral global atrofi tarzı ile karakterize olmasıyla açıklanabilir. Fokal serebellar lezyonlar spesifik kognitif bozukluklara yol açarken, global serebellar atrofi ile karakterize durumlarda benzer işlevler salim kalmış olabilir. Bu çerçevede, serebellar dejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır. Fakat bu çalışmaların çoğu, SCA'nın belli alt tiplerinde gerçekleştirilen ve o alt tipe spesifik kognitif bozulma tarzı arayan çalışmalardır (Bürk ve ark. 1999; Klink ve ark. 2010).

Bunun yanı sıra lezyon çalışmalarının akut veya kronik dönemde mi yapıldığı da kritiktir. Bazı serebellar bölgelerin hasarı, spesifik kognitif bozukluklarla sonuçlanabilir ancak yetişkinlerde fokal serebellar travmaya bağlı kognitif bozukluk hafif veya geçici olup akut dönemden sonra kognitif etkilenmeyi göstermek daha çok çaba ve dikkat gerektirir (Alexander ve ark. 2012). Dolayısıyla serebellumun kognitif işlevlere olan katkısını araştırmak için yalnızca lezyon lokasyonu açısından değil aynı zamanda lezyon oluşumunu takiben geçen süre açısından da homojen gruplar ile çalışmak büyük önem taşımaktadır.

Akut sendromların tersine, dejenaratif hastalıklarda ortaya çıkan tablo ilerleyicidir. Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastalık seyrindeki atrofi tarzına göre klinik tabloda değişimler gözlenmesi beklense de serebellumun algısal ve kognitif değişikliklere katkısının araştırılması için bu projede olduğu gibi SCA alt tiplerinden oluşturulmuş mümkün olduğunca homojen bir hasta grubu ile çalışılmasının daha uygun olduğu düşünülebilir.

Iowa Kumar Testi'nde hasta grubu ile kontrol grubu arasında gerek kazanç/borç gerekse avantajlı/dezavantajlı deste seçimleri ile net skorlar (avantajlı deste seçim sayısı - dezavantajlı deste seçim sayısı) açısından fark bulunmadı. Bu bulgu, serebellar dejenerasyonu olan hastaların, gittikçe dezavantajlı destelerden kaçınmayı öğrenerek kontrol grubu ile benzer performans gösterdiğini bildiren çalışma ile uyumludur (Abel ve ark. 2007, Kaynak: Cardoso ve ark. 2014). Öte yandan, aynı testin kullanıldığı diğer bir çalışmada, serebellar hasarı olan hastalar, frontal lob hasarı olan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır (Cardoso ve ark. 2014). Bu çalışmada, serebellar inmesi olanlar ve kontroller, frontal inmesi olan gruba göre daha yüksek sayıda avantajlı deste seçimi yaparken, net skorlar karşılaştırıldığında serebellar hasarlı grupta karar verme yeteneğinin, frontal lob inmesi olan hastalara göre daha iyi korunduğu, ancak kontrol grubuna göre etkilendiği bildirilmiştir. Yazarlar, aynı zamanda serebellar inme grubunda net skor dağılımının diğer gruplara kıyasla daha az homojen olduğunu rapor etmişlerdir. Mevcut bulgular, serebellar inme geçiren bazı hastaların frontal inmeli bireylerde olduğu gibi dezavantajlı karar verme gösterdiğini, bazılarının ise kontrol grubuna benzer performans gösterdiğine işaret etmektedir. Örneklem performansındaki heterojenite, sonuçlardaki bu çeşitliliği açıklayabilir. Ayrıca, serebellar lezyon yerleşiminin frontoserebellar devreye zarar verip vermemesi karar verme davranışında bozukluk bulunmasını etkileyen bir diğer faktör olabilir (Cardoso ve ark. 2014). Özetle bizim bulgumuz serebellar nörodejenerasyonun riskli durumlarda karar verme davranışını bozmadığını düşündürmektedir.

5.2. Örtük Asosiyatif ve Bağlamsal Öğrenme Defisiti

Eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevi iki evreden oluşmaktadır, ilk evre edinme evresi olup uyaran-yanıt ilişkilerinin öğrenilmesine, ikinci evre ise öğrenilen asosiyasyonların, yeniden kombine edildiği koşullara transfer edilmesine dayanır (Gluck ve ark. 2006).

Bu çalışmada SCA grubu, edinme evresini kontrol grubuna göre daha yüksek sayıda tepki ile tamamlayarak ve kontrollere göre daha fazla hata yaparak uyaran-yanıt asosiyasyonlarını öğrenme becerisinde bozulma gösterdi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, idiyopatik serebellar ataksi (Drepper ve ark. 1999) ve dejeneratif serebellar ataksi (Timmann ve ark. 2002) hastalarında motor olmayan asosiyatif

öğrenmenin etkilendiği bildirilmiştir. Bu tür asosiyatif öğrenme ödevlerinde, öğrenmenin erken aşamasına hippokampal sistemin aracılık ettiği, fakat antrenman etkisiyle, hippokampal sisteme bağımlılığın azaldığına dair komputasyonel modeller öne sürülmüştür (Gluck ve Myers 1993; Gluck ve ark. 1996). Öğrenmenin erken aşamasında ortaya çıkan hippokampal aktivasyonun zamanla azalarak yerini striatal aktivasyona bıraktığı ve sonradan gözlenen bu striatal aktivasyonun görev boyunca devam ettiği bazı fMRG çalışmalarında gösterilmiştir (Poldrack ve ark. 1999; 2001; Simon ve ark. 2012). Son zamanlarda örtük sekansiyel motor öğrenmede öne çıkan serebello-striatal bağlantılar (Tzvi ve ark. 2014; 2015), benzer şekilde non-motor örtük asosiyatif öğrenmede de kritik öneme sahip olabilir. Örtük motor sekans öğrenmede öne çıkan bazal ganglia ve serebellum arasındaki resiprokal bağlantıların non-motor fonksiyonlarda, özellikle de öğrenmede rolü olabileceği daha önce Bostan ve arkadaşları (2013) tarafından da öne sürülmüştür. Benzer şekilde, serebellar hasar serebello-striatal bağlantıların (Bostan ve ark. 2010; Pelzer ve ark. 2013) kesilmesine yol açarak asosiyatif örtük öğrenme defisitine yol açıyor olabilir.

Bu çalışmada, eş zamanlı ayırıştırma ve transfer görevinde hasta grubunda 5, kontrol grubunda 1 katılımcı maksimum 96 denemede kriter performansına ulaşamayarak edinme evresini geçemedi. Öte yandan, kontrollere kıyasla daha fazla tepki ve hata ile de olsa kritere ulaşan 15 hasta, bir kez uyarı-yanıt asosiyasyonlarını öğrenince, bu bilgileri uyarıların rekombine edilerek sunulduğu koşula transfer edebildi. Bu bulgular, SCA grubunda basit uyarı-yanıt ilişkilerinin edinilmesine dayalı asosiyatif öğrenme becerisi defisitine karşılık daha kompleks süreçlerin aracılık ettiği ve mezyal temporal lobların kritik öneme sahip olduğu (Myers ve ark. 2002; Gluck ve ark. 2006) transfer becerisinin korunduğunu göstermektedir.

Bu tez projesinde örtük belleğin araştırılmasında tercih edilen diğer test, örtük bağlamsal öğrenme testi, algı ile motor yanıt arasındaki ilişkiyi değil doğrudan örtük spasyal belleği ölçmektedir (Chun 2000; Van Asselen ve ark. 2009). En önemli avantajları, test sırasında katılımcıların bilinçli farkındalık kazanmamaları ve sadece 5-6 tekrardan sonra örtük bellek etkisinin elde edilmesinden dolayı (Chun ve Jiang 2003) kısa bir süre içinde örtük öğrenmenin erken ve geç evrelerini değerlendirebilen pratik bir ölçme aracı olmasıdır. Test, tamamen görsel materyale dayandığı için sonuçların değerlendirilmesinde gruplardaki görsel-mekansal beceriler de önem kazanmaktadır. Bu

amaçla gerçekleştirilen ölçümlerde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öte yandan örtük bağlamsal öğrenme, reaksiyon sürelerine dayalı bir ölçüm olmasına rağmen, istatistiksel analiz beceri öğrenmeye karşılık gelen yeni uyaranlardaki reaksiyon süresine karşı tekrarlanan uyaranlardaki reaksiyon sürelerini incelediği için, hasta grubunun klinik özelliklerinden kaynaklı gecikmiş yanıtları örtük bağlamsal öğrenmenin değerlendirilmesinde karıştırıcı bir rol oynamamıştır.

Örtük bağlamsal öğrenme üzerine yapılan bir fMRG çalışmasında, sol perirhinal ve entorhinal korteks, bağlama ait açık bellekten bağımsız bir şekilde, bağlamsal öğrenme ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, hippocampal ve parahippokampal korteksin deney boyunca tekrarlanan bağlamların ayırt edilmesinin gerektiği “tanıma” yani açık bellek ile ilintili olduğu rapor edilmiştir (Preston ve Gabrieli 2008). Entorhinal korteks, multimodal asosiyasyon korteksleri ile limbik sistem arasında bir arayüz gibidir. Perirhinal korteks insanda yokuş aşağı görsel asosiyasyon kortekslerinden gelen enformasyonu entorhinal kortekse sunar ve nesne tanımadan sorumlu tutulur (Kandel ve ark. 2013 p. 1445). Bu yapılar arasındaki ilişkiler, örtük bağlamsal öğrenmenin hippocampusla sınırlı hasarlarda korunmasına rağmen (Manns ve Squire 2001), anterior bölgeleri de içine alan yaygın mezyal temporal lob hasarında (Manns ve Squire 2001) bozulmasını açıklayabilir.

Öte yandan, örtük bağlamsal öğrenmenin araştırıldığı diğer bir fMRG çalışmasında yeni imgelerde, tekrarlanan imgelere kıyasla, görsel tarama performansı ile pozitif korelasyon gösteren, daha yüksek hippocampal aktivasyon bildirmiştir (Giesbrecht ve ark. 2013). Manginelli ve arkadaşları (2013) ise intraparietal sulkus aktivasyonunun bağlamsal ipuçları ile azalarak modüle olduğunu, temporoparietal bileşkede ise bağlamsal öğrenmenin büyüklüğü ile modüle olmayan fakat öğrenilen imgelere karşı artmış yanıt olduğunu saptamıştır. Manginelli ve arkadaşları (2013) bu bulgularına dayanarak, daha önce Henke (2010) tarafından ortaya atılan örtük ve açık belleğin paylaşılan süreçlere dayanabileceği görüşünü de destekleyecek şekilde, dorsal ve ventral çalışma belleği ile ilintili alanların bağlamsal öğrenmedeki farklı süreçlere aracılık ettiğini öne sürmüştür. Öte yandan, Oudman ve arkadaşları (2011) örtük bağlamsal öğrenme paradigması ile açık spasyal çalışma belleği paradigması kullandıkları çalışmalarında, örtük bağlamsal öğrenmenin spasyal çalışma belleği ile

ilintisiz olduğunu bildirmiş, örtük ve açık spasyal belleğin farklı nörokognitif temelleri olduğunu öne sürmüştür.

Bulgularımız, SCA'da korunan yetenek öğrenmeye karşı örtük bağlamsal öğrenmede bozukluk ortaya koymuştur. Dolayısıyla, SCA hastalarında gözlenen örtük bağlamsal öğrenme defisiti prosedürel öğrenmeden bağımsız bir şekilde bilinçli farkındalık olmaksızın çevredeki bağlamsal bilgiyi edinme becerisinde bozulmaya işaret etmektedir. Bu bulgular, serebellar hasarda yetenek öğrenmenin korunduğunu rapor eden literatür (Daum ve ark. 1993; Topka ve ark. 1998) ile uyumlu olup hastaların antrenmanla hız kazandığını fakat tekrarlanan maruz kalmalara rağmen bağlamdan faydalanamadıklarını göstermektedir. Buna ek olarak, mevcut bulgular serebellumun örtük motor öğrenmenin (Doyon ve ark. 1996; Tzvi ve ark. 2014; 2015) yanında non-motor öğrenmeye de önemli katkı sağladığını göstermiştir.

Bu çalışma bulgularında öne çıkan serebellar dejenerasyonun örtük bağlamsal öğrenme üzerindeki negatif etkisi nasıl açıklanabilir? Lateral serebellar hemisferler, asosiyasyon alanlarından girdi alırken, dentat çekirdeğin çıktıları motor, prefrontal, premotor ve pariyetal korteksleredir (Kandel ve ark. 2013 pp. 962-963). Parahippokampal girus, pariyetal korteksten aldığı mekansal bilgiyi entorhinal kortekse besler. Örtük bağlamsal öğrenmenin erken aşamasında mekanda dağılmış uyaranların arasında hedef aranırken mekansal dikkat ile ilişkili dorsal dikkat ağının devrede olması beklenir. Dorsal yol, dikkati nesnelere yönlendirmek için gözlere rehberlik eder (Ikkai ve ark. 2011). Ancak tekrarlanan örüntüler artık hedef için bir ipucu oluşturur duruma geldiğinde, nesne tanımayaya aracılık eden ventral yol devreye giriyor olabilir. Valyear ve arkadaşları (2006), nesne-yönelimli eylemlerin vizüel kontrolünde dorsal yolun, nesne algısında ise ventral yolun kritik öneme sahip olduğunu belirtmiştir. Ikkai ve arkadaşları (2011), hedef T ve çeldirici L harflerinden oluşan uyaranlar kullandıkları fMRG deneylerinde, değişik büyüklükte uyaran setleriyle algısal manipülasyonu, farklı renklerde uyaran setleri ile eylemi 180° ve 90° saptırarak ise eylemsel manipülasyonu araştırmışlardır. Yazarlar, algısal seçimler ile eylem seçimleri arasında açıkça fonksiyonel çifte disasosiasyon bildirmişlerdir. Buna göre algısal seçimlerde ventral oksipitotemporal bölgeler, eylem seçimlerine ise dorsal posteriyor parietal bölgeler aktive olmaktadır. Bu bulgu, örtük bağlamsal öğrenme testi sırasındaki algısal süreçlere ventral yolun aracılık etme olasılığını güçlendirmektedir. Böylece, ventral yol ile

perirhinal kortekse taşınan bilgi entorhinal kortekse beslenir. Bu görüş, Preston ve Gabrieli'nin (2008) perirhinal korteksin örtük bağlamsal öğrenme ile ilintili olduğunu öne süren fMRG bulgularını destekler niteliktedir. Bu durumda serebellum, erken öğrenme aşamasında tekrarlanan antrenmanlar ile, nesnelerin birbirilerine göre konumlarının oluşturduğu bağlamsal bilginin, bilinçli farkındalığımıza erişmeksizin, dikkatimizi yukarıdan aşağı süreçler (dorsal yol) ile söz konusu spesifik lokasyonlara yönlendirmesine katkı sağlıyor olabilir. Artan tekrarlar ile öğrenme gerçekleştikçe, ventral nesne tanıma yolu devreye girerken, serebellumun ise giderek devreden çıkıyor olabileceği düşünülebilir. Öte yandan, Bostan ve arkadaşları (2013) şimdiye kadar bilinen serebellar çıktılarının hedefi olan serebral kortekste tüm alanların da serebelluma belirgin projeksiyonları olduğunu bildirmiştir. Buna ek olarak, serebelluma önemli projeksiyonları olmayan serebral korteks alanlarının da serebellar çıktılar için majör hedefler olmadığını vurgulamıştır. Yazarlar, bu ilkelerin serebro-serebellar bağlantıların tümü için geçerli tutulabilirse serebelluma projekte olan tüm serebral korteks alanlarının aynı zamanda serebellar çıktılarının da hedefi olabileceğini öne sürmüştür. Bunlara örnek olarak parahippokampal girus, ekstrastriat ve singulat korteks gibi çeşitli alanları gösteren ekip, dentat çekirdeğin henüz tanımlanmamış kortikal hedefleri ile ilgili kısımlarının bu bölgelere projekte olabileceğini belirtmiştir. Serebellumun henüz tam olarak aydınlatılamamış bu serebral yapısal bağlantıları, örtük öğrenmeye aracılık ediyor olabilir.

Öte yandan, kontrol grubunda mevcut olmaksızın, SCA grubunda sözel bellek tanıma skorları ile örtük bellek tanıma skorları arasında saptanan pozitif korelasyon, serebellar dejenerasyonun örtük öğrenme süreçlerinde ortaya çıkardığı bozulmaya karşı, hasta grubunda bağlamsal öğrenme sırasında açık belleğin aracılık ettiği öğrenme süreçlerinin öne çıkıyor olma olasılığına işaret etmektedir.

Örtük bağlamsal öğrenme testinde öğrenmenin ölçütü olarak reaksiyon sürelerindeki değişim baz alınmakla birlikte, aynı zamanda yanlış miktarları da hesaplanır. Bu çalışmada, hasta grubu, kontrollere kıyasla daha yavaş olmanın yanı sıra aynı zamanda daha yüksek sayıda hata yaptı. Hasta grubunda saptanan bu geç reaksiyon, tarama süresinde ya da motor yanıt süresinde ortaya çıkan gecikme olarak iki farklı sebepten kaynaklanmış olabilir. Birincisi, hastalar, mekanda dağılmış uyaranlar arasında hedefi bulmak için kontrol grubuna kıyasla daha uzun süre harcamış olabilirler.

Öte yandan, görsel tarama performanslarında bir yavaşlama olmaksızın, motor yanıtların üretilmesinde gecikme söz konusu olmuş olabilir. Testin doğası gereği net bir şekilde algısal-motor ayırımına gitmek mümkün olmamakla birlikte, SCA grubu ile kontrol grubu arasında görsel-mekansal beceriler açısından fark saptanmamış olması, algısal süreçlerden kaynaklı bir gecikmedense motor süreçlerden kaynaklı gecikmeyi düşündürmekte, ayrıca hasta grubunda deney genelindeki reaksiyon süresi ile ataksi şiddeti ve hastalık süresi arasında bulunan pozitif korelasyon da bunu desteklemektedir.

Keele ve Ivry (1991) serebellumun motor ve algısal süreçlerde zamansal hesaplardan sorumlu bir “iç saat” olabileceğini öne sürmüş olup daha sonra algısal ve motor paradigmların kullanıldığı çalışmalarda serebellumun kesin zamanlama gerektiren ödevlerde rol oynadığı rapor edilmiştir (Ackermann ve ark. 1997; Kawashima ve ark. 2000; Timman ve ark. 2000). Bu çalışmada kullanılan örtük bağlamsal öğrenme paradigmasında, gerek yetenek öğrenme gerekse bağlamsal öğrenme ölçümleri reaksiyon sürelerine dayanmaktadır. Öte yandan, eğer serebellar dejenerasyon SCA grubunda zamanlamada bozulmaya yol açmış ise bu bozulmanın her iki koşulu da benzer şekilde etkilemesi ve bozucu etkinin deneyin başından sonuna kadar görülmesi beklenir. Oysa, yine reaksiyon sürelerine dayanan analizler ile SCA’da yetenek öğrenmenin korunduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, SCA’da tespit edilen örtük bağlamsal öğrenme defisitinde zamanlama becerisinde olası bir bozulmanın rol oynaması mümkün görünmemektedir.

5.3. Ayrı Serebellar Bölgelerin Entrensek Konnektivite Ağlarına Katılımı

Serebellumun ICN’lere katılımı, ICA (Habas ve ark. 2009; Sang ve ark. 2012) ve tohum temelli (Krienen ve Buckner 2009; Sang ve ark. 2012) analizlere dayalı farklı metodlar kullanılarak incelenmiştir. Bulgular özellikle yürütücü kontrol ağında oldukça tutarlılık göstermektedir. Aşağıda, ICA yönteminin kullanıldığı bu çalışma bulguları, ilgili literatür çerçevesinde tartışılmıştır. Bu tartışma, iki grup arasında söz konusu ICN’lerde anlamlı fark bulunmadığı için hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı değil, tüm katılımcılardan elde edilen ICA bileşenlerinde gerçekleştirilmiştir.

Olağan Durum Ağı

Bilateral krus I ve kısmen krus II’nin olağan durum ağı ile ilişkili olduğunu gösteren bulgularımız, ICA (Habas ve ark. 2009; Sang ve ark. 2012) ve tohum temelli (Krienen ve Buckner 2009; Sang ve ark. 2012) analiz bulguları ile çok büyük ölçüde

uyum göstermektedir. Öte yandan bu çalışma kapsamında olağan durum ağının parahippokampal bileşenine dahil bulunan lobül IX ile ilgili bulgular farklılaşmaktadır. Lobül IX'un olağan durum ağına katıldığı tohum temelli yaklaşım ile gösterilmiştir (Sang ve ark. 2012). Fakat, ICA yaklaşımı kullanan bir çalışma ile replike edilen bu bulgu (Habas ve ark. 2009), diğer bir ICA çalışmasında replike olmamıştır (Krienen ve Buckner 2009).

Dikkat Çekerlik Ağı

Bu çalışma kapsamında, sol lobül VI ve sol baskın bilateral krus I ile sınırlı ölçüde bilateral I-V dikkat çekerlik ağı ile korele bulunmuş olup bulgularımız, diğer bir ICA yaklaşımlı çalışma (Habas ve ark. 2009) bulguları ile büyük ölçüde uyumludur.

Yürütücü Kontrol Ağı

Yürütücü kontrol ağı – sol frontopariyetal bileşeni, başlıca sağ krus I ve kısmen sağ krus II ile, sağ frontopariyetal bileşeni ise başlıca sol krus I ve kısmen sol krus II ile korele bulunmuş olup bulgularımız gerek ICA (Habas ve ark. 2009) gerekse tohum temelli (Sang ve ark. 2012) yaklaşımlarla rapor edilen bulguları desteklemektedir.

Dorsal Dikkat Ağı

Bilateral VIIa, VIIb, VIIc ve kısmen vermal I-V ile dorsal dikkat ağı arasında bulunan korelasyon literatürde bildirilen ICA ve tohum temelli analiz bulguları (Sang ve ark. 2012) ile çok büyük ölçüde örtüşmektedir.

Nöropsikolojik testlerde saptanan ılımlı yürütücü işlev güçlüklerinin yürütücü kontrol ağında fonksiyonel konnektivite değişiklikleri olarak bir karşılığı bulunmamıştır. Bunun sebeplerinden biri fonksiyonel konnektivite analizlerinde kullanılan yöntem ve çoklu karşılaştırmalar için gerçekleştirilen (FWE) düzeltmeler olabilir. Öte yandan, SCA'da saptanan yürütücü işlev güçlükleri ılımlı defisitler olup ilgili ICN'de mevcut yöntemlerle tespit edilebilecek belirginlikte değişiklikler söz konusu olmayabilir. Bu sebeple, yürütücü kontrol ağında bir etkilenme olup olmadığının araştırılmasında tohum temelli yaklaşımların fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

5.4. Anteriyor ve Posteriyor Serebellumda Artmış Fonksiyonel Konnektivite

Bu çalışmada gerçekleştirilen bağımsız bileşen analizi, anteriyor ve posteriyor serebelluma karşılık gelen iki bileşen ortaya koydu. Bu disasosiyasyon, sırasıyla motor

ve kognitif işlevlere atıf yapıldığı anterior/posterior serebellum fonksiyonel ayrımını desteklemektedir (Schmahmann ve Sherman 1998; Stoodley ve Schmahmann 2009; Reetz ve ark. 2012). Bu ayrışmanın bir diğer sebebi olarak ise, serebellar dejenerasyonun beraberinde getirdiği atrofi tarzı düşünülmüştür. Daha önce, Seeley ve arkadaşları (2009) beş farklı nörodejeneratif hastalıkta görülen atrofi tarzları ile entrensek fonksiyonel konnektivite bileşenlerinin örtüştüğünü ve insan nöral ağlarının nörodejeneratif hastalıklara karşı seçici bir zaafiyet ile tanımlanabileceğini bildirmiştir.

Bu bileşenlerde, bilateral anterior serebellum lobül IV-V ve bilateral posterior serebellum lobül VIIIb ve IX'da saptanan dinlenim durumu fonksiyonel konnektivite artışı, kompensatuar bir fonksiyonel konnektivite artışı olabileceği gibi atrofiye eşlik eden bir patolojik artış da olabilir. Virüs izleme çalışmaları, motor korteksin serebellar lobül IV, V ve VI ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Kelly ve Strick 2003). fMRG çalışmalarında motor hareket (parmak vurma, İng. finger tapping) sırasında sensorimotor korteksle birlikte kontralateral serebellar lobül IV-V ve VIII aktivasyonu bildirilmiştir (Stoodley ve ark. 2012). Buna ek olarak, konnektivitesinde artış saptadığımız serebellar lobül IV-V ve ayrıca VIII'in pallidum ve putamen ile güçlü entrensek konnektivitesi olduğu bilinmektedir (Sang ve ark. 2012). Dolayısıyla, bu lobüllerdeki hiperkonnektivite bulguları, SCA'da kortiko-striato-serebellar ağın varlığının bir göstergesi olabileceği gibi pekâlâ hastalığın motor bileşenini açıklayan bir konnektivite modeli ile de örtüşebilir. Kısa zaman öncesine kadar serebro-serebellar ve serebro-striatal devreler arasındaki her türlü etkileşimin öncelikle neokortikal düzeyde ortaya çıktığı düşünülmekteyken yeni anatomik deneylerden elde edilen sonuçlar (Hoshi ve ark. 2005; Bostan ve ark. 2010) bu perspektifi sorgulamakta ve serebellumu doğrudan bazal ganglionlara bağlayan disinaptik yollar için kanıt sağlamaktadır (Caligiore ve ark. 2017). Bazal ganglionların öğrenmedeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, serebello-striatal bağlantıların örtük öğrenme süreçleri üzerinde modulatuar etkileri olabileceği düşünülebilir.

Konnektivitesinde artış saptadığımız diğer serebellar bölgeler, lobül IX ve kısmen sağ VIIIb, bazı çalışmalarda olağan durum ağına dahil bulunmuştur (Habas ve ark. 2009; Sang ve ark. 2012). Ayrıca, yine bu çalışmada hiperkonnektivite saptadığımız lobül I-V ve hemisferik VIII, IX ile hippokampus ve amigdala arasında konnektivite olduğu rapor edilmiştir (Sang ve ark. 2012). Bu çalışmada olağan durum

ağının parahippokampal bileşenine dahil olduğu saptanmış olan lobül IX, posteriyor serebellumda kontrollere göre hiperkonnektivite gösteren vokseller ile örtüşme göstermektedir.

Alzheimer hastalığı ve frontotemporal demans gibi nörodejeneratif hastalıklar, serebral korteksin farklı bölgelerinde yerleşmiş atrofi tarzları ile ilişkilidir. Elde edilen kanıtlar, bu atrofi tarzlarının sağlıklı beynin intrinsek konnektivite ağlarına benzediğini ortaya koymaktadır (Seeley ve ark. 2009). Örneğin, Alzheimer hastalığının olağan durum ağını, davranışsal varyant frontotemporal dejenerasyonun ise dikkat çekerlik ağını hedef alıyor olması (Seeley ve ark. 2009; Zhou ve ark. 2010), ilgili nöropatolojinin bağlantısallık ağları üzerinden yayılmakta olduğunu öne süren ağ-tabanlı dejenerasyon görüşünü desteklemektedir. Bu çerçevede, serebral kortekste geniş bağlantıları paylaşan serebellar devrelerin de majör nörodejeneratif hastalıklar tarafından seçici olarak hedef alınabilme olasılığı Guo ve arkadaşları (2016) tarafından araştırılmış ve Alzheimer hastalığının krus I/II'yi, davranışsal varyant frontotemporal dejenerasyonun ise lobül VI'yı hedeflediği gösterilmiştir. Bu serebellar bölgeler, sağlıklı beyinlerde sırasıyla olağan durum ağı (Krienen ve Buckner 2009; Sang ve ark. 2012) ve dikkat çekerlik ağına (Habas ve ark. 2009) dahil olduğu bildirilen alanlardır.

Görüldüğü gibi serebellum, güçlü serebral bağlantıları ile fonksiyonel konnektivite ağlarına dahil olmakta ve bu ağların primer olarak tutulduğu dejeneratif hastalıklarda da etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, bilinen fonksiyonel konnektivite ağlarında bir fark bulunmamasının yanında, anteriyor ve posteriyor serebellumda sırasıyla sensorimotor ve kognitif/asosiyatif olmak üzere fonksiyonel bir ayrışma saptanmış, lobül I-V ve lobül VIIIb, IX'un intrinsek konnektivitesi sırasıyla asosiyatif (uyaran-yanıt) öğrenme ve episodik bellek performansı ile korele bulunmuştur. Öte yandan, SCA'da motor semptomların şiddeti ve hastalık süresi ile bu bölgelerdeki mevcut konnektivite artışı arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde SCA'da saptanan gerek örtük bağlamsal öğrenme defisiti gerekse mekansal çalışma belleği ve yürütücü işlev güçlükleri fonksiyonel konnektivite değişiklikleri ile ilişkilendirilmemiştir.

5.5. Yapısal Konnektivite Değişiklikleri

Yapısal bağlantısallık analizinde bilateral süperiyor, orta ve inferiyor serebellar pedünküller, bilateral kortikospinal traktuslar ve korpus kallozumun spleniumunda SCA'da, kontrol grubuna kıyasla, FA düşüşü bulunmuş olup bu bulgular serebellar dejenerasyonda saptanan ak madde değişiklikleri ile uyumluluk göstermektedir (Mandelli ve ark. 2007; Taoka ve ark. 2007; Della Nave ve ark. 2008; Alcauter ve ark. 2010; Guimarães ve ark. 2013; Mascalchi ve ark. 2015). Ayrıca süperiyor temporal girus posteriyor divizyonunda süperiyor-posteriyor kısmı SLF'ye, inferiyor kısmı ILF'ye karşılık gelen ve orta temporal girus seviyesinde ILF ve IFOF olarak belirlenen bölgelerde SCA'da FA düşüşü saptanmıştır. Bu bulgular, daha önce SCA'da temporal lob ak maddesinde difüzyon değişiklikleri bildiren bazı çalışmalarını desteklemektedir (Alcauter ve ark. 2010; Guimarães ve ark. 2013).

Bilateral kortikospinal traktuslar ve ICP'de saptanan FA düşüşü hastalığın motor bileşenlerine atfedilirken sırasıyla serebellumun efferent ve afferent bağlantılarına aracılık eden SCP ve MCP'de bulunan düşük FA, serebro-serebellar diskonneksiyon sendromu olarak tanımlanan SCA için aksonal dejenerasyonu yansıtan yapısal bir kanıt oluşturabilir. Serebellar dejenerasyonun yalnızca serebellar çıktıları değil aynı zamanda serebellumun girdilerini de etkilediğini göstermektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında, spleniumun inferiyor bölümünün dorsal pariyetal vizüel alanlar ile pariyetal asosiyasyon alanlarını birbirine bağlayan lifleri, süperiyor-posteriyor bölümünün ise posteriyor singulat ve retrosplenial korteksleri birbirine bağlayan lifleri taşıdığı ve inferiyor-anteriyor bölümünün ventral vizüel alanlardan gelen lifleri içerdiği gösterilmiştir (Dougherty ve ark. 2005; Putnam ve ark. 2010; Saenz ve Fine 2010). Buna göre spleniumda saptanan FA düşüşü, SCA'da hem vizüel asosiyatif hem de posteriyor singulat/retrosplenial interhemisferik bağlantıların etkilendiğine işaret etmektedir.

Oksipital ve temporal lobları birbirine bağlayan ILF (Schmahmann ve ark. 2008; Latini ve ark. 2015) ile oksipitoparietal ve frontal bölgeleri birbirine bağlayan IFOF'un (Wakana ve ark. 2007; Schmahmann ve ark. 2008) yüz ve nesne tanımaya aracılık eden "ne yolu" bileşenlerini oluşturduğu düşünülmektedir (Ffytche ve ark. 2010). Ayrıca, nesne tanımının sol hemisferde lateralize olduğu bilinmektedir (Bellgowan ve ark. 2009). Dolayısıyla sol orta temporal girus seviyesinde ILF/IFOF'ta bulunan yapısal

konnektivite azalması, SCA'da ventral nesne tanıma süreçlerinin örtük bağlamsal öğrenme defisitinde rolü olabileceğine dair tartışmayı yapısal bir kanıt ile desteklemektedir.

Buna ek olarak, SCA grubunda süperiyor temporal girusun posteriyor divizyonunda SLF'de FA düşüşü saptanmıştır. Yeni nöroanatomi çalışmalarına göre SLF üç alt bileşene ayrılmakta (Schmahmann ve ark. 2008) ve geleneksel olarak SLF'ye dahil edilen arkuat fasikül artık SLF'den ayrı bir ak madde yolağı olarak değerlendirilmektedir (Schmahmann ve Pandya 2006 p. 393). Ancak bu çalışmada kullanılan atlaslarda arkuat fasikülü de dahil edecek şekilde tüm bu bileşenler SLF olarak etiketlenmektedir. Arkuat fasikül, süperiyor temporal girus ak maddesi içinde yol alarak Sylvian fissürün derinliklerine kadar uzanır ve kaudal temporal lobu dorsolateral prefrontal kortekse bağlar (Schmahmann ve ark. 2008). Bu çalışmada düşük FA gösteren ve kullanılan atlasla göre SLF olarak etiketlenen bölgenin, güncel nöroanatomi verileri göz önünde bulundurulduğunda daha çok arkuat fasiküle karşılık geldiği ortaya çıkmaktadır. Konuşma üretiminde rol oynadığı bilinen (Fridriksson ve ark. 2013) arkuat fasikülde saptanan düşük FA, SCA'da gözlenebilen konuşma bozuklukları ile ilişkili olabilir ancak bu çalışma kapsamında elde edilen diğer bulgular ile ilişkilendirilmemiştir.

5.6. Çıkarımlar

Sonuç olarak SCA'da fonksiyonel nörogörüntüleme bulgularıyla desteklenmeyen ılımlı yürütücü işlev ve vizuospatial çalışma belleği defisitleri saptanmıştır. Bunun yanı sıra, SCA'da asosiyatif ve episodik olmak üzere iki farklı bellek tipinde bozukluk bulunmuştur. Tüm katılımcıların dahil edildiği analizlerde anterior ve posteriyor serebellumun entrensek konnektivitesi, sırasıyla asosiyatif ve episodik bellek performansı ile korele olup çifte disasosiyasyon göstermektedir.

Aynı zamanda, bilateral orta ve süperiyor serebellar pedünküllerde saptanan FA düşüşü, serebellumun gerek serebral girdilerine gerekse serebral projeksiyonlarına aracılık eden ak madde yollarının mikroyapısal bütünlüğünün bozulduğuna işaret ederek serebro-serebellar diskonneksiyon tartışmasına yapısal kanıtlar sağlamaktadır. SCA'da saptanan serebellumun anormal entrensek konnektivitesi, hem giriş hem de çıkış yollarının zarar görmesine karşı gelişen, hastalık süresi ile ilişkili olmayan kompensatuar bir artışı yansıtır olabilir.

Öte yandan, sol ILF/IFOF'ta saptanan kontrollere göre düşük FA değerleri, SCA'daki örtük bağlamsal öğrenme defisitinde ventral nesne tanıma yolunda saptanan yapısal konnektivite değişimlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ulaşoğlu Yıldız ve arkadaşlarının (2017) nonmotor asosiyatif öğrenme üzerine gerçekleştirdikleri ödev temelli fMRG çalışmasında, serebellumun erken örtük asosiyatif öğrenme sürecinde aktive olmasına karşın bu aktivasyonunu antrenmanla azalttığı, tersine SCA'da geç öğrenme aşamasında dahi anormal aktivasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Gelecekte, yine SCA hastaları ile gerçekleştirilecek görev temelli fMRG çalışmaları, serebellumun bu çalışmada bozuk bulunan ancak nörogörüntüleme bulgularıyla doğrudan ilişkilendirilemeyen diğer bir örtük bellek süreci olan örtük bağlamsal öğrenmedeki etkisinin daha iyi bir şekilde anlaşılabilmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Aas, J.E. ve Brodal, P. (1988). Demonstration of topographically organized projections from the hypothalamus to the pontine nuclei: an experimental anatomical study in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **268**, 313-328.

Ackermann, H., Gräber, S., Hertrich, I. ve Daum, I. (1997). Categorical speech perception in cerebellar disorders. *Brain and Language*, **60**, 323-331.

Agam, Y., Greenberg, J.L., Isom, M., Falkenstein, M.J., Jenike, E., Wilhelm, S. ve ark. (2014). Aberrant error processing in relation to symptom severity in obsessive-compulsive disorder: A multimodal neuroimaging study. *NeuroImage: Clinical*, **5**, 141-151.

Alcauter, S., Barrios, F.A., Díaz, R. ve Fernández-Ruiz, J. (2010). Gray and white matter alterations in spinocerebellar ataxia type 7: an in vivo DTI and VBM study. *Neuroimage*, **55**, 1-7.

Alexander, A.L., Hurley, S.A., Samsonov, A.A., Adluru, N., Hosseinbor, A.P., Mossahebi, P. ve ark. (2011). Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. *Brain Connectivity*, **1**, 423-446.

Alexander, M.P., Gillingham, S., Schweizer, T. ve Stuss, D.T. (2012). Cognitive impairments due to focal cerebellar injuries in adults. *Cortex*, **48**, 980-990.

Allen, G. ve Courchesne, E. (2003). Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *American Journal of Psychiatry*, **160**, 262-273.

Allen, G., McColl, R., Barnard, H., Ringe, W.K., Fleckenstein, J. ve Cullum, C.M. (2005). Magnetic resonance imaging of cerebellar- prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*, **28**, 39-48.

Andersson, J.L.R., Jenkinson, M. ve Smith, S. (2007). Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2.

Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S. ve Hallett M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, **43**, 1536-1544.

Ayçiçeği-Dinn, A. ve Dinn, W.M. (2012). Rey Complex Figure Test Profile of Turkish Adults. *Archives of Neuropsychiatry*, **49**, 145-151.

Barnes, K.A., Howard, J.H., Howard, D.V., Gilotty, L., Kenworthy, L., Gaillard, W.D. ve ark. (2008). Intact implicit learning of spatial context and temporal sequences in childhood autism spectrum disorder. *Neuropsychology*, **22**, 563-570.

Barnes, K.A., Howard, J.H., Howard, D.V., Kenealy, L. ve Vaidya C.J. (2010). Two forms of implicit learning in childhood ADHD. *Developmental Neuropsychology*, **35**, 494-505.

Basser, P.J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J. ve Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, **44**, 625-632.

Beaudin, M., Klein, C.J., Rouleau, G.A. ve Dupré, N. (2017). Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias*, **4**:3.

Bechara, A., Damasio, A., Damasio, H. ve Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, **50**, 7-15.

Beck, A.T., Steer, R.A. ve Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, **8**, 77-100.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. ve Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561-571.

Bellgowan, P.S., Buffalo, E.A., Bodurka, J. ve Martin, A. (2009). Lateralized spatial and object memory encoding in entorhinal and perirhinal cortices. *Learning & Memory*, **16**, 433-438.

Bernard, J.A. ve Seidler, R.D. (2013). Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, 7-27.

Bernard, J.A., Seidler, R.D., Hassevoort, K.M., Benson, B.L., Welsh, R.C., Wiggins, J.L. ve ark. (2012). Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Frontiers in Neuroanatomy*, **10**, 6-31.

Biswal, B.B. (2012). Resting state fMRI: A personal history, *Neuroimage*, **62**, 938-944.

Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E.D., Manto, M. ve ark. (2015). Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum*, **15**, 369-391.

Bostan, A.C., Dum, R.P. ve Strick, P.L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **107**, 8452-8456.

Bostan, A.C., Dum, R.P. ve Strick, P.L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in Cognitive Sciences*, **17**, 241-254.

Botez-Marquard, T. ve Botez, M.I. (1992). Visual memory deficits after damage to the anterior commissure and right fornix. *Archives of neurology*, **49**, 321-324.

Bracke-Tolkmitt, R., Linden, A., Canavan, A.G.M., Rockstroh, B., Scholz, E., Wessel, K. ve ark. (1989). The cerebellum contributes to mental skills. *Behavioral Neuroscience*, **103**, 442-446.

Brodal, P. (1978). The corticopontine projection in the rhesus monkey. *Origin and principles of organization*, *Brain*, **101**, 251-283.

Buckner, R.L., Krienen, F.M., Castellanos, A., Diaz, J.C. ve Yeo, B.T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, **106**, 2322-2345.

Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Gräber, S., Abele, M., Brice, A., ve ark. (1999). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2, *Brain*, **122**, 769-777.

Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I. ve ark. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, **250**, 207-211.

Calhoun, V., Adali, T., McGinty, V., Pekar, J., Watson, T. ve Pearlson, G. (2001). fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent component analysis. *Neuroimage*, **14**, 1080-1088.

Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A.C., Strick, P.L., Doya, K. ve ark. (2017). Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar

Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *Cerebellum*, **16**, 203-229.

Cardoso, Cde O., Branco, L.D., Cotrena, C., Kristensen, C.H., Schneider Bakos D.D. ve Fonseca, R.P. (2014). The impact of frontal and cerebellar lesions on decision making: evidence from the Iowa Gambling Task. *Frontiers in Neuroscience*, **8**, 8-61.

Chun , M.M. ve Jiang, Y. (1998). Contextual cueing: Implicit learning and memory of visual context guides spatial attention. *Cognitive Psychology*, **36**, 28-71.

Chun, M.M. (2000). Contextual cueing of visual attention. *Trends in Cognitive Sciences*, **4**, 170-178.

Chun, M.M. ve Jiang, Y. (2003). Implicit, long-term spatial contextual memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. **29**, 224-234.

Chun, M.M. ve Phelps, E.A. (1999). Memory deficits for implicit contextual information in amnesic subjects with hippocampal damage. *Nature Neuroscience*, **2**, 844-847.

Clark, G.A. (1995). Emotional learning. Fear and loathing in the amygdala. *Current Biology*, **5**, 246-248.

Cohen, N. ve Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, **210**, 207-210.

Cooper, F.E., Grube, M., Elsegood, K.J., Welch, J.L., Kelly, T.P., Chinnery, P.F. ve ark. (2010). The contribution of the cerebellum to cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Behavioural neurology*, **23**, 3-15.

Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M.M., Reimold, C., Dichgans, J. ve Birbaumer, N. (1993). The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behavioral Neuroscience*, **107**, 411-419.

de Zubizaray, G.I., Williams, S.C., Wilson, S.J., Rose, S.E., Brammer, M.J., Bullmore, E.T. ve ark. (1998). Prefrontal cortex involvement in selective letter generation: a functional magnetic resonance imaging study. *Cortex*, **34**, 389-401.

Della Nave, R., Ginestroni, A., Tessa, C., Salvatore, E., Bartolomei, I., Salvi, F. ve ark. (2008). Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo

MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, **40**, 19-25.

Desmond, J.E., Gabrieli, J.D.E., Wagner, A.D., Ginier, B.L. ve Glover, G.H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *Journal of Neuroscience*, **17**, 9675-9685.

Doyon, J., Owen, A.M., Petrides, M., Sziklas, V. ve Evans, A.C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, **8**, 637-648.

Dougherty, R.F., Ben-Shachar, M., Deutsch, G., Potanina, P., Bammer, R. ve Wandell, B.A. (2005). Occipital-callosal pathways in children: Validation and atlas development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1064**, 98-112.

Döhlinger, S., Hauser, T.K., Borkert, J., Luft, A.R. ve Schulz, J.B. (2008). Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*, **7**, 204-214.

Drepper, J., Timmann, D., Kolb, F.P. ve Diener, H.C. (1999). Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain*, **122**, 87-97.

Dupré, N., Gros-Louis, F., Chrestian, N., Verreault, S., Brunet, D., de Verteuil, D. ve ark. (2007). Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1. *Annals of Neurology*, **62**, 93-98.

Ffytche, D.H., Blom, J.D. ve Catani, M. (2010). Disorders of visual perception. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **8**, 1280-1287.

Fiez, J.A., Petersen, S.E., Cheney, M.K. ve Raichle, M.E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain*, **115**, 155-178.

Fliessbach, K., Trautner, P., Quesada, C.M., Elger, C.E. ve Weber, B. (2007). Cerebellar contributions to episodic memory encoding as revealed by fMRI. *Neuroimage*, **35**, 1330-1337.

Fridriksson, J., Guo, D., Fillmore, P., Holland, A. ve Rorden, C. (2013). Damage to the anterior arcuate fasciculus predicts non-fluent speech production in aphasia. *Brain*, **136**, 3451-3460.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S. ve ark. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, **2**, 45-53.

Fujioka, S., Sundal, C. ve Wszolek, Z.K. (2013). Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **18**, 8-14.

Giesbrecht, B., Sy, J.L. ve Guerin, S.A. (2013). Both memory and attention systems contribute to visual search for targets cued by implicitly learned context. *Vision Research*, **85**, 80-89.

Gluck, M.A., Myers, C.E., Nicolle, M.M. ve Johnson, S. (2006). Computational models of the hippocampal region: implications for prediction of risk for Alzheimer's disease in non-demented elderly. *Current Alzheimer Research*, **3**, 247-257.

Gómez-Beldarrain, M., García-Moncó, J.C., Rubio, B. ve Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, **120**, 25-30.

Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z. ve Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **75**, 1524-1531.

Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A. ve Hallett, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*, **42**, 1493-1496.

Gros-Louis, F., Dupré, N., Dion, P., Fox, M.A., Laurent, S., Verreault, S. ve ark. (2007). Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nature Genetics*, **39**, 80-85.

Gruber, T. ve Muller, M.M. (2002). Effects of picture repetition on induced gamma band responses, evoked potentials, and phase synchrony in the human EEG. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, **13**, 377-392.

Guimarães, R.P., D'Abreu, A., Yasuda, C.L., França, M.C. Jr, Silva, B.H., Cappabianco, F.A. ve ark. (2013). A multimodal evaluation of microstructural white matter damage in spinocerebellar ataxia type 3. *Movement Disorders*, **28**, 1125-1132.

Guo, C.C., Tan, R., Hodges, J.R., Hu, X., Sami, S. ve Hornberger, M. (2016). Network-selective vulnerability of the human cerebellum to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, **139**, 1527-1538.

Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C.F., Menon, V. ve ark. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *Journal of Neuroscience*, **29**, 8586-8594.

Haines, D.E. ve Dietrichs, E. (1984). An HRP study of hypothalamo-cerebellar and cerebello-hypothalamic connections in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, **229**, 559-575.

Hautzel, H., Mottaghy, F.M., Specht, K., Müller, H.W. ve Krause, B.J. (2009). Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. *Neuroimage*, **47**, 2073-2082.

He, Y., Zang, Y., Jiang, T., Liang, M. ve Gong, G. (2004). Detecting functional connectivity of the cerebellum using low frequency fluctuations (LFFs). *Lecture Notes in Computer Science*, **3217**, 907-915.

Heaton, R. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

Heinrichs, R.W. (1994). Performance on tests of diencephalic-hippocampal verbal memory function in schizophrenia, Korsakoff's syndrome and personality disorder. *Schizophrenia Research*, **13**, 127-132.

Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, **11**, 523-532.

Herculano-Houzel, S. (2010). Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4-12.

Hisli, N. (1988). Beck Depresyon envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi*, **6**, 118-122.

Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi*, **7**, 3-13.

Hokkanen, L.S., Kauranen, V., Roine, R.O., Salonen, O. ve Kotila, M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *European Journal of Neurology*, **13**, 161-170.

Holmes, G. (1939). The cerebellum of man. *Brain*, **62**, 1-30.

Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P.L. ve Strick, P.L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, **8**, 1491-1493.

Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D.S. ve ark. (2008). Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*, **39**, 336-347.

İçellioğlu, S. (2008). Prefrontal yürütücü işlevlere duyarlı Iowa Gambling Testi'nin sağlıklı Türk deneklerde normatif verilerinin toplanması. Yüksek lisans tezi, İstanbul.

Ikkai, A., Jerde, T.A. ve Curtis, C.E. (2011). Perception and action selection dissociate human ventral and dorsal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **23**, 1494-1506.

Jackson, G.M., Jackson, S.R., Harrison, J., Henderson, L. ve Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia*, **33**, 577-693.

Jayadev, S. ve Bird, T.D. (2013). Hereditary ataxias: overview. *Genetics in Medicine*, **15**, 673-683.

Jiang, Y., Song, J.H. ve Rigas, A. (2005). High-capacity spatial contextual memory. *Psychonomic Bulletin and Review*, **12**, 524-529.

Kandel, E.R., Dudai, Y. ve Mayford, M.R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, **157**, 163-186.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (2013). *Principles of Neural Science* (5th ed). New York: McGraw-Hill Companies.

Kaplan, E., Goodglass, H., ve Weintraub, S. (1983). Boston Naming Test. Philadelphia: Lee & Febiger.

Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset.

Karakaş, S., Eski, R. ve Başer, E. (1997). Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu. Bilnot bataryası. 32. ulusal nöroloji kongresi kitabı, Türk nöroloji dergisi. İstanbul.

Kawashima, R., Okuda, J., Umetsu, A., Sugiura, M., Inoue, K., Suzuki, K. ve ark. (2000). Human cerebellum plays an important role in memory-timed finger movement: an fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, **83**, 1079-1087.

Kelly, R.M. ve Strick, P.L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of Neuroscience*, **23**, 8432-8444.

Kessels, R.P., van Loon, E. ve Vester, A.J. (2007). Route learning in amnesia: a comparison of trial-and-error and errorless learning in patients with the Korsakoff syndrome. *Clinical Rehabilitation*, **21**, 905-911.

Kim, Y., Jeong, K.S., Song, H.J., Lee, J.J., Seo, J.H., Kim, G.C. ve ark. (2011). Altered white matter microstructural integrity revealed by voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging in welders with manganese exposure. *Neurotoxicology*, **32**, 100-109.

Kim, J.S. ve Cho, J.W. (2015). Hereditary Cerebellar Ataxias: A Korean Perspective. *Journal of Movement Disorders*, **8**, 67-75.

Kim, Y., Kondo, M., Sunami, Y., Kawata, A., Komori, T. Oyanagi, K. ve ark. (2014). MRI Findings in Spinocerebellar Ataxias. *Journal of Neurological Disorders and Stroke*, **2**, 1072.

Kirschen, M.P., Chen, S.H., Schraedley-Desomnd, P. ve Desmond, J.E. (2005). Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory an fMRI study. *Neuroimage*, **24**, 462-472.

Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hübsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wüllner, U. ve ark. (2010). Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum*, **9**, 433-442.

Koziol, L.F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H. ve ark. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, **13**, 151-177.

Kramer, J.H. ve Delis, D.C. (1991). Interference Effects on the California Verbal Learning Test: A Construct Validation Study. *Psychological Assessment*, **3**, 299-302.

Krienen, F.M. ve Buckner, R.L. (2009). Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral Cortex*, **19**, 2485-2497.

Latini, F. (2015). New insights in the limbic modulation of visual inputs: the role of the inferior longitudinal fasciculus and the Li-Am bundle. *Neurosurgical Review*, **38**, 179-189.

Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.F., Pélégriani-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. ve ark. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **102**, 12566-12571.

Levisohn, L., Cronin-Golomb, A. ve Schmahmann, J. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, **123**, 1041-1050.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assesment* (3th ed). New York: Oxford University Press.

Li, L., Miller, E.K. ve Desimone, R. (1993). The representation of stimulus familiarity in anterior inferior temporal cortex. *Journal of Neurophysiology*, **69**, 1918-1929.

MacLeod, C.M. (1992). The stroop task: the 'gold standard' of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology:General*, **121**, 12-14.

Mandelli, M.L., De Simone, T., Minati, L., Bruzzone, M.G., Mariotti, C., Fancellu, R. ve ark. (2007). Diffusion tensor imaging of spinocerebellar ataxias types 1 and 2. *American Journal of Neuroradiology*, **28**, 1996-2000.

Manginelli, A.A., Baumgartner, F. ve Pollmann, S. (2013). Dorsal and ventral working memory-related brain areas support distinct processes in contextual cueing. *Neuroimage*, **67**, 363-374.

Manns, J.R. ve Squire, L.R. (2001). Perceptual learning, awareness, and the hippocampus. *Hippocampus*, **11**, 776-782.

Manto, M. ve Marmolino, D. (2009). Cerebellar ataxias. *Current Opinion in Neurology*, **22**, 419-429.

Manto, M., Bower, J.M., Conforto, A.B., Delgado-García, J.M., da Guarda, S.N., Gerwig, M., ve ark. (2012). Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, **11**, 457-487.

Mascalchi, M., Toschi, N., Giannelli, M., Ginestroni, A., Della Nave, R., Nicolai, E. ve ark. (2015). Progression of microstructural damage in spinocerebellar ataxia type 2: a longitudinal DTI study. *American Journal of Neuroradiology*, **36**, 1096-1101.

Menghini, D., Di Paola, M., Murri, R., Costanzo, F., Caltagirone, C., Vicari, S. ve ark. (2013). Cerebellar vermis abnormalities and cognitive functions in individuals with Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, **34**, 2118-2126.

Mesulam, M-M. (Ed. İ. Hakan Gürvit). (2004). *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. (2nd ed). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık.

Meyers, J.E. ve Meyers, K.R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

Middleton, F.A. ve Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, **266**, 458-461.

Middleton, F.A. ve Strick, P.L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *Journal of Neuroscience*, **21**, 700-712.

Miller, E.K. ve Desimone, R. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*, **263**, 520-522.

Moldakarimov, S., Bazhenov, M. ve Sejnowski, T.J. (2010). Perceptual priming leads to reduction of gamma frequency oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, **107**, 5640-5645.

Molinari, M., Leggio, M.G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M.C., ve ark. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, **120**, 1753-1762.

Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S. ve Leggio, M. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **75**, 235-240.

Mollahasanoğlu, A. (2002). Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul.

Morcom, A.M., Good, C.D., Frackowiak, R.S. ve Rugg, M.D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, **126**, 213-229.

Mukhopadhyay, P., Dutt, A., Kumar Das, S., Basu, A., Hazra, A., Dhibar, T. ve ark. (2008). Identification of neuroanatomical substrates of set-shifting ability: evidence from patients with focal brain lesions. *Progress in brain research*, **168**, 95-104.

Müller, H.P., Gorges, M., Grön, G., Kassubek, J., Landwehrmeyer, G.B., Süßmuth, S., D. ve ark. (2016). Motor network structure and function are associated with motor performance in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, **263**, 539-549.

Myers, C.E., Kluger, A., Golomb, J., Ferris, S., de Leon, M.J., Schnirman, G. Ve ark. (2002). Hippocampal atrophy disrupts transfer generalization in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **15**, 82-90.

Negash, S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Smith, G.E., Knopman, D.S., Ivnik, R.J., ve ark. (2007b). Implicit learning of sequential regularities and spatial contexts in corticobasal syndrome. *Neurocase*, **13**, 133-143.

Negash, S., Kliot, D., Howard, D.V., Howard, J.H., Das, S.R., Yushkevich, P.A. ve ark. (2015). Relationship of contextual cueing and hippocampal volume in amnesic mild cognitive impairment patients and cognitively normal older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **21**, 285-296.

Negash, S., Petersen, L.E., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Smith, G.E. ve ark. (2007a). Effects of ApoE genotype and mild cognitive impairment on implicit learning. *Neurobiology of Aging*, **28**, 885-893.

Netter, F.H., Craig J.A., Perkins J., Hansen J.T. ve Koeppen B.M. (2002). *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. USA: Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations, Icon Custom Communications.

Olivito, G., Cercignani, M., Lupo, M., Iacobacci, C., Clausi, S., Romano, S. ve ark. (2017). Neural substrates of motor and cognitive dysfunctions in SCA2 patients: A network based statistics analysis. *NeuroImage: Clinical*, **14**, 719-725.

O'Reilly, J.X., Beckmann, C.F., Tomassini, V., Ramnani, N. ve Johansen-Berg, H. (2010). Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cerebral Cortex*, **20**, 953-965.

Otten, L.J., Henson, R.N. ve Rugg, M.D. (2001). Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain*, **124**, 399-412.

Oudman, E., Van der Stigchel, S., Wester, A.J., Kessels, R.P. ve Postma, A. (2011). Intact memory for implicit contextual information in Korsakoff's amnesia. *Neuropsychologia*, **49**, 2848-2855.

Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J.S. ve ark. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, **34**, 594-602.

Paulson, H.L. (2009). The spinocerebellar ataxias. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **29**, 227-237.

Pelzer, E.A., Hintzen, A., Goldau, M., von Cramon, D.Y., Timmermann, L. ve Tittgemeyer, M. (2013). Cerebellar networks with basal ganglia: feasibility for tracking cerebello-pallidal and subthalamo-cerebellar projections in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, **38**, 3106-3114.

Pollack, I.F., Polinko, P., Albright, A.L., Towbin, R. ve Fitz, C. (1995). Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery*, **37**, 885-893.

Prakash, N., Hageman, N., Hua, X., Toga, A.W., Perlman, S.L. ve Salamon, N. (2009). Patterns of fractional anisotropy changes in white matter of cerebellar peduncles distinguish spinocerebellar ataxia-1 from multiple system atrophy and other ataxia syndromes. *Neuroimage*, **47**, (Suppl 2) T72-T81.

Preston, A.R. ve Gabrieli, J.D. (2008). Dissociation between explicit memory and configural memory in the human medial temporal lobe. *Cerebral Cortex*, **18**, 2192-2207.

Putnam, M.C., Steven, M.S., Doron, K.W., Riggall, A.C. ve Gazzaniga, M.S. (2010). Cortical projection topography of the human splenium: hemispheric asymmetry and individual differences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **22**, 1662-1669.

Quintero-Gallego, E.A., Gómez, C.M., Vaquero Casares, E., Márquez, J. ve Pérez-Santamaría, F.J. (2006). Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions*, **15**, 2-9.

Reetz, K., Dogan, I., Rolfs, A., Binkofski, F., Schulz, J.B., Laird, A.R. ve ark. (2012). Investigating function and connectivity of morphometric findings--exemplified on cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Neuroimage*, **62**, 1354-1366.

Richter, S., Gerwig, M., Aslan, B., Wilhelm, H., Schoch, B., Dimitrova, A. ve ark. (2007). Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology*, **254**, 1193-1203.

Riva, D. ve Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours, *Brain*, **123**, 1051-1061.

Saenz, M. ve Fine, I. (2010). Topographic organization of V1 projections through the corpus callosum in humans. *Neuroimage*, **52**, 1224-1229.

Sang, L., Qin, W., Liu, Y., Han, W., Zhang, Y., Jiang, T. ve ark. (2012). Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *Neuroimage*, **61**, 1213-1225.

Schacter, D.L. ve Buckner, R.L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20, 185-195.

Schlerf, J., Wiestler, T., Verstynen, T ve Diedrichsen, J. (2014). Publisher: InTech, ISBN 978-953-51-1203-7.

Schlösser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J. ve ark. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 492-498.

Schmahmann, J.D. ve Pandya, D.N. (1992). Course of the fiber pathways to pons from parasensory association areas in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 326, 159-179.

Schmahmann, J.D. (1996). From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping*, 4, 174-198.

Schmahmann J.D. ve Pandya, D.N. (1997). Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, 17, 438-458.

Schmahmann, J.D. ve Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579.

Schmahmann, J.D., Ko, R. ve MacMore J. (2004a). The human basis pontis: Motor syndromes and topographic organization. *Brain*, 127, 1269-1291.

Schmahmann, J.D., Rosene, D.L. ve Pandya, D.N. (2004b). Motor projections to the basis pontis in rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 478, 248-268.

Schmahmann, J.D. ve Pandya, D.N. (2006). Fiber Pathways of the Brain. New York: Oxford University Press.

Schmahmann, J.D., Smith, E.E., Eichler, F.S. ve Filley, C.M. (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 266-309.

Schmahmann, J.D. ve Pandya, D.N. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, 44, 1037-1066.

Scott, R.B., Stoodley, C.J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J.F., Sugden, E.M. ve ark. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **43**, 685-691.

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**, 42-52.

Seidler, R.D., Purushotham, A., Kim, S.G., Ugurbil, K., Willingham, D. ve Ashe, J. (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Experimental Brain Research*, **165**, 114-124.

Shakkottai, V.G. ve Fogel, B.L. (2013). Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurologic Clinics*, **31**, 987-1007.

Shin, J.C. ve Ivry, R.B. (2003). Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **15**, 1232-1243.

Shiroma, A., Nishimura, M., Nagamine, H., Miyagi, T., Hokama, Y., Watanabe T. ve ark. (2016). Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits. *Cerebellum*, **15**, 645-662.

Shohamy, D., Myers, C.E., Geghman, K.D., Sage, J. ve Gluck, M.A. (2006). l-dopa impairs learning, but spares generalization, in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, **44**, 774-784.

Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E. ve ark. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, **31**, 1487-1505.

Solodkin, A., Peri, E., Chen, E.E., Ben-Jacob, E. ve Gomez, C.M. (2011). Loss of intrinsic organization of cerebellar networks in spinocerebellar ataxia type 1: correlates with disease severity and duration. *Cerebellum*, **10**, 218-232.

Stanovich, K.E. ve West, R.F. (1983). On priming by a sentence context. *Journal of Experimental Psychology: General*, **112**, 1-36.

Steele, C.J. ve Penhune, V.B. (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *Journal of Neuroscience*, **30**, 8332-8341.

Stoodley, C.J. ve Schmahmann, D. (2009) Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, **44**, 489-501.

Stoodley, C.J. ve Schmahmann, J.D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, **46**, 831-844.

Stoodley, C.J., Valera, E.M. ve Schmahmann, J.D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage*, **59**, 1560-1570.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, General*, **18**, 643-662.

Sun, Y.M., Lu, C. ve Wu, Z.Y. (2016). Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clinical Genetics*, **90**, 305-314.

Sunderland, S. (1940). The projection of the cerebral cortex on the pons and cerebellum in the macaque monkey, *Journal of Anatomy*, **74**, 201-226.

Taoka, T., Kin, T., Nakagawa, H., Hirano, M., Sakamoto, M., Wada, T. ve ark. (2007). Diffusivity and diffusion anisotropy of cerebellar peduncles in cases of spinocerebellar degenerative disease. *Neuroimage*, **37**, 387-393.

Taylor, D.G. ve Bushell, M.C. (1985). The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Physics in Medicine and Biology*, **30**, 345-349.

Timmann, D., Watts, S. ve Hore, J. (2000). Causes of left-right ball inaccuracy in overarm throws made by cerebellar patients. *Experimental Brain Research*, **130**, 441-452.

Timmann, D., Drepper, J., Maschke, M., Kolb, F.P., Bötting, D., Thilmann, A.F. ve ark. (2002). Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients. *Neuropsychologia*, **40**, 788-800.

Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M. ve ark. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*, **46**, 845-857.

Timmann, D. ve Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research, *Cerebellum*, **6**, 159-162.

Tomlinson, S.P., Davis, N.J. ve Bracewell, R.M. (2013). Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **37**, 766-789.

Topka, H., Massaquoi, S.G., Benda, N. ve Hallett, M. (1998). Motor skill learning in patients with cerebellar degeneration. *Journal of Neurological Sciences*, **158**, 164-172.

Torralva, T., Kipps, C.M., Hodges, J.R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M. ve ark. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, **45**, 342-349.

Tran, G. ve Shi, Y. (2015) Fiber Orientation and Compartment Parameter Estimation From Multi-Shell Diffusion Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **34**, 2320-2332.

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallet, M., Currier, R.D., Subramony, S.H., Wessel, K. ve ark. (1997). International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, **145**, 205-211.

Tulving, E. ve Schacter, D.L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, **247**, 301-306.

Tzvi, E., Münte, T.F. ve Krämer, U.M. (2014). Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning. *Neuroimage*, **94**, 222-230.

Tzvi, E., Stoldt, A., Witt, K. ve Krämer, U.M. (2015). Striatal-cerebellar networks mediate consolidation in a motor sequence learning task: An fMRI study using dynamic causal modelling. *Neuroimage*, **122**, 52-64.

Ulaşoğlu Yıldız, Ç., Eryürek, K., Karaaslan, Z., Demirtaş Tatlıdede, A., Bilgiç, B., Hanağası, H. ve ark. (2017). Implicit associative learning deficit in spinocerebellar

ataxia: a functional MR imaging study. *An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy*, 11(Suppl 1), 67.

Valyear, K.F., Culham, J.C., Sharif, N., Westwood, D. ve Goodale, M.A. (2006). A double dissociation between sensitivity to changes in object identity and object orientation in the ventral and dorsal visual streams: a human fMRI study. *Neuropsychologia*, 44, 218-228.

van Asselen, M., Almeida, I., Andre, R., Januário, C., Gonçalves, A.F. ve Castelo-Branco, M. (2009). The role of the basal ganglia in implicit contextual learning: a study of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47, 1269-1273.

van Asselen, M., Almeida, I., Júlio, F., Januário, C., Campos, E.B., Simões, M. ve ark. (2012). Implicit contextual learning in prodromal and early stage Huntington's disease patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 689-696.

van de Warrenburg, B.P., Sinke, R.J., Verschuuren-Bemelmans, C.C., Scheffer, H., Brunt, E.R., Ippel, P.F. ve ark. (2002). Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*, 58, 702-708.

Varan, E., Tanör, Ö. ve Gürvit, H. (2007). Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): Norm Determination Study on Turkish Adult Sample. *Turkish Journal of Neurology*, 13, 387-394.

Wallesch, C.W. ve Horn, A. (1990). Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions, *Brain and Cognition*, 14, 19-25.

Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M.M., Fallon, J.H., Perry, M., Gollub, R.L., ve ark. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36, 630-644.

Wig, G.S., Grafton, S.T., Demos, K.E. ve Kelley, W.M. (2005). Reductions in neural activity underlie behavioral components of repetition priming. *Nature Neuroscience*, 8, 1228-1233.

Wolpert, D.M., Miall, R.C. ve Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 338-347.

Zhou, J., Greicius, M.D., Gennatas, E.D., Growdon, M.E., Jang, J.Y., Rabinovici, G.D. ve ark. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, **133**, 1352-1367.

<http://www.eneurosurgery.com/cerebellum.html>, *E neurosurgery essential information for the budding neurosurgeon*. Eriřim 18.04.2017.



ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 1756

Tarih : 20.11.2014

Konu : Prof. Dr. Hakan GÜRVİT

Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT
Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgi :Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsünün 07/11/2014 gün ve 257 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Çiğdem ULAŞOĞLU'nun yürüteceği 2014/1705 dosya numaralı "Spinocerebellar Ataksili Hastalarda Örtük Bellek Süreçleri İle Yapısal Ve Fonksiyonel Konnektivite Korelasyonları: Kombine Difüzyon Tensör Görüntüleme Ve İstirahat Durumu-Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması" başlıklı çalışma kurumumuzun 14/11/2014 tarih ve 19 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

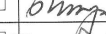
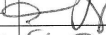
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	ifetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Spinocerebellar Ataksili Hastalarda Örtük Bellek Süreçleri İle Yapısal Ve Fonksiyonel Konnektivite Korelasyonları: Kombine Difüzyon Tensör Görüntüleme Ve İstirahat Durumu-Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hakan GÜRVİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar 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 ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Spinocerebellar Ataksili Hastalarda Örtük Bellek Süreçleri İle Yapısal Ve Fonksiyonel Konnektivite Korelasyonları: Kombine Difüzyon Tensör Görüntüleme Ve İstirahat Durumu-Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10/11/2014		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	■		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	■		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	■	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:19	Tarih: 14/11/2014				
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde görevli Prof. Dr. Hakan GÜRVİT 'in sorumluluğunda ve Çiğdem ULAŞOĞLU'nun 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 ilişkisi *		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 izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığının iznine tabi değildir.