



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA VE
SAĞLIKLI BİREYLERDE ZAMAN ALGISININ BEYİNDEKİ
ÖDÜL SİSTEMİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İŞLEVSEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
İNCELENMESİ**

Nihal APAYDIN

**DİSİPLİNLERARASI SİNİRBİLİMLERİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Metehan ÇİÇEK**

**ANKARA
2015**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA VE
SAĞLIKLI BİREYLERDE ZAMAN ALGISININ BEYİNDEKİ
ÖDÜL SİSTEMİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İŞLEVSEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
İNCELENMESİ**

Nihal APAYDIN

**DİSİPLİNLERARASI SİNİRBİLİMLERİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Metehan ÇİÇEK**

**Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü Tarafından
12B6055001 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
2015**

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nihal APAYDIN

Tarih: 30.12.2015

İmza:



Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Anabilim Dalı'nda Nihal APAYDIN tarafından hazırlanan "MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE ZAMAN ALGISININ BEYİNDEKİ ÖDÜL SİSTEMİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İŞLEVSEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30. 12. 2015



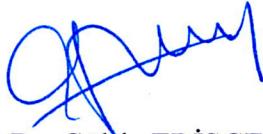
Prof. Dr. Aysun UZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Metehan ÇİÇEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye



Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye



Prof. Dr. Gülriz ERİŞGEN
TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye



Doç. Dr. İlkey ULUSOY
ODTÜ Mühendislik Fakültesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. K. Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simge ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xi
Çizelgeler	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Zaman Algısı Nedir?	1
1.1.1.2. Zaman Algısının Beyindeki Organizasyonu	7
1.1.1.2.1. Lezyon ve Transkranial Manyetik Stimulasyon Çalışmaları	8
1.1.1.2.2. Nörofizyolojik Çalışmalar	12
1.1.1.2.3. Görüntüleme Çalışmaları	13
1.1.1.3. Zamanın Nasıl Algılandığı ile İlgili Geliştirilmiş Temel Modeller	17
1.1.1.3.1. İç Saat Modelleri	18
1.1.1.3.2. Nöral Ağ Modelleri	21
1.1.1.4. Zaman Algısı ile İlgili Yapılan Görüntüleme Çalışmalarında Kullanılan Deneysel Dizaynları	22
1.1.2. Ödül ve Motivasyon Nedir?	25
1.1.2.1. Beyindeki Ödül Sisteminin Organizasyonu	28
1.1.3. Zaman Algısı ve Ödül Sisteminin İlişkisi	31
1.1.4. Major Depresif Bozukluk	35
1.1.4.1. Major Depresyonun Tanımı	35
1.1.4.2. Major Depresyonun Tanı Ölçekleri	38
1.1.4.3. Major Depresif Bozukluğu Olan Bireylerde Zaman Algısı ve Ödül Sistemi	40
1.1.5. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme	42
1.1.6. Difüzyon Tensör Görüntüleme	47
1.2. Çalışmanın Amacı	49
1.3. Çalışmanın Hipotezleri	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Denekler	50
2.1.1. Deneklerin Çalışmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri	51
2.2. Veri Toplama	51
2.2.1. Sosyodemografik Bilgilerin Edinilmesi	52
2.2.2. El Tercihi Anketi	52

2.2.3. Hamilton Depresyon Ölçeği	53
2.2.4. Deney Görevi	53
2.2.5. Davranışsal Öndeneyley	55
2.2.6. İMRG Çekimi	56
2.2.7. DTG Çekimi	59
2.3. Etik Yaklaşım	60
2.4. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi	60
2.4.1. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Önışlemelesi	60
2.4.2. İstatistiksel Analizler	64
2.4.2.1. Davranış Deneyi Analizleri	64
2.4.2.2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizleri	64
2.4.2.3. Grup Analizi	66
2.4.2.4. ROI Analizi	66
2.4.3 DTG Analizi	67
3. BULGULAR	69
3.1. Davranış Deneyi Verileri	69
3.1.1. Sağlıklı Bireylerde Davranış Deneyi Verileri	70
3.1.2. Hasta Grubunda Davranış Deneyi Verileri	71
3.2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri	73
3.2.1. Sağlıklı Bireylerde İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri	73
3.2.2. Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri	81
3.2.3. Grup Analizi Sonuçları (Voksel Tabanlı Analiz)	90
3.2.4. Grup Analizi Sonuçları (ROI analizi)	94
3.2.5. DTG Analizi Bulguları	99
4. TARTIŞMA	102
4.1. Sağlıklı Bireylerde Zaman Algısı	102
4.2. Sağlıklı Bireylerde Ödül Sistemi	106
4.3. Sağlıklı Bireylerde Zaman Algısı Ödül Sistemi İlişkisi	109
4.4. Hasta Grubunun Sağlıklı Bireylerden Davranışsal Sonuçlar ve FMRG Analizi Açısından Farklılıkları	111
4.5. Hasta Grubun Sağlıklı Bireylerden Farklılıkların DTG ve FMRG Analizi Sonucu Açısından Farklılıkları	123
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	125
ÖZET	127
SUMMARY	129
KAYNAKLAR	131
EKLER	
EK 1. Sosyodemografik Bilgi Formu	149
EK 2. El Tercihi Anketi	151

EK 3. Hamilton Depresyon Ölçeği	152
EK 4. Ankara Üniversitesi Etik Kurul İzin Formu	159
EK 5. Sağlıklı Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	161
EK 6. Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	163
ÖZGEçMİş	165

ÖNSÖZ

İnsan beyninin zamanı nasıl algıladığı pek çok bilim adamı ve araştırmacının merak konusu olmuştur. Zaman kavramı günlük hayatımızın da merkezinde bulunmaktadır. Günlük koşturmacıların içinde kimi an gelir, zamanın nasıl hızlı geçtiğini fark bile edemeyiz; kimi an ise zaman geçmek bilmiyor gibi hissederiz. Bazen zamanı geriye çevirmek isteriz, bazen de içinde bulunduğumuz anın biran önce geçip bitmesini dileriz. Zaman Einstein'a göre görelidir; bir uzay yolculuğu yapıp geldiğimizde belki dünyadaki zaman değişmiş; 10 yaşında bıraktığımız bir çocuk 60 yaşına gelmiştir. Kuantum fiziği bakış açısıyla zaman olay ufkunda boyut değiştirir; bazı felsefecilere göre ise zaman uzayın içinde kaybolan bir boyuttur. Sinirbilimciler açısından da asıl merak edilen zamanı insan beyninin nasıl algıladığıdır.

Biz de bu tez çalışmasıyla zaman algısının beyinde nasıl organize edildiğini, ödül sistemi ile bir ilişkisinin olup olmadığını ve depresyon hastalarında zaman algısının ne açıdan farklılıklar gösterdiğini araştırmayı ve bulgularımızla mevcut bilinenlerin üzerine bir satır eklemeyi amaçladık. Tezimiz “Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi” tarafından desteklenmeseydi gerçekleştirilmesi mümkün olmayacaktı.

Tezin yürütülmesi aşamasında yaşadığımız teknik problemlerden ötürü beklentimizden çok veri kaybımız oldu. Özellikle kriterlere uygun olarak belirlediğimiz hastaların son anda veya çalışma sırasında çalışmaya katılmaktan vazgeçmeleri, UMRAM'daki MR cihazında ve diğer ekipmanlarda zaman zaman meydana gelen teknik problemler gibi nedenlerle denek sayımızı sınırlı tutmak zorunda kaldık. Yine de mevcut verilerimizle tatmin edici sonuçlar elde ettiğimizi düşünüyoruz.

Bu tez çalışmasında asıl fikir babası olan; bilimsel kişiliği ile pek çok araştırmacının örnek alması gerektiğini düşündüğüm, akademik bilgi birikimi ve tecrübesini her zaman istekle paylaşan, Sinirbilimlerindeki doktora eğitimim süresince kendisinden onun tahmininden çok şey öğrendiğim, tezin çeşitli aşamalarında karşılaşılan çeşitli zorluk ve problemler karşısında bir an bile hoşgörülü ve iyimser tavrını değiştirmeyen, tezin planlanmasından, yürütülmesi ve yazılması aşamasına kadar her basamakta her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Metehan Çiçek'e;

Beni sinirbilimleri alanında doktora yapmam konusunda ilk motive eden kişi olan Sinirbilimleri Anabilim Dalı'nın mevcut başkanı Prof. Dr. Aysun Uz'a;

Tezin planlanması, deney dizaynının oluşturulması ve hasta deneklerin bulunması konusundaki önerileri, katkıları ve yardımlarından ötürü Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven'e;

UMRAM'daki MRG cihazını uygun olduğumuz her zaman kullanmamıza izin veren ve konforlu bir şekilde çalışmamız için araştırma merkezini ve ekibini seferber eden Prof. Dr. Ergin Atalar'a;

Hasta deneklerin bulunması ve uygun kriterlere göre seçilmesi konusunda samimi gayretlerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Bora Baskak ve Doç. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl'a;

UMRAM'daki MRG cihazında ve ekipmanlarında meydana gelen arızaların biran önce çözüme kavuşması için yoğun gayret gösteren Aydan Ercingöz'e;

Sağlıklı bireyler ve hasta denekler üzerinde WAIS testlerini uygulayan Işıl Karaboğan'a;

DTG analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Arzu Ceylan Has'a;

Uzun yıllardır Anatomi'de olduğu gibi Sinirbilimleri çalışmalarında da yanımda olan, sınırsız desteği ve verdiği moralle güç bulduğum arkadaşım Uz. Dr. Simel Kendir'e,

Onları tanıdığım ilk andan itibaren gösterdikleri samimi gayretleri, güler yüzleri, içten arkadaşlıkları ve ayrıca tezin planlanması, deney dizaynının oluşturulması, MR çekimlerinin ve istatistiksel analizlerinin yapılması konusunda ellerinden gelen her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Uz. H. Emre Kale, İpek Çelikağ ve Sertaç Üstün'e;

Sadece tezimin yapılması ve yazılması aşamalarında değil, tüm akademik hayatım boyunca beni destekleyen, farklı adımlar atmam konusunda yüreklendiren, kararsız olduğum durumlarda beni iyiye yönlendiren; kötü zamanlarımda moral bulduğum, arkamda gücünü her zaman hissetmekten gurur duyduğum, sevgili eşim Burak Apaydın'a;

Bana zamanın nasıl hızlı geçtiğini hissettiren; aslında hayatın dünya üzerinde geçirdiğimiz mucivezi bir zaman diliminden ibaret olduğunu anlamamı sağlayan; birlikte yaşadığımız anların ve anıların çoğalması için tezimin bitmesini sabırla bekleyen biricik sevgili kızım Aylin Apaydın'a;

Teşekkür ederim....

SİMGELER VE KISALTMALAR

DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
BOLD	Kan oksijenlenme seviyesi bağımlı (Blood oxygenation level dependent)
GLM	Genel Lineer Model (General Linear Model)
HDY	Hemodinamik Yanıt
İMRG	İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
MD	Mean Diffusibility (Ortalama Difüzite)
MDB	Majör Depresif Bozukluk
MNI	Montreal Neurological Institute
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	Region of Interest (İlgi Alanı)
TMS	Transkraniyel manyetik stimülasyon
UMRAM	Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi
ZAT	Zaman aralığı tayini

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Dört farklı zaman ölçeği arasında zamansal işleme	3
Şekil 1.2. İç saat modeli	19
Şekil 1.3. Sayıl bekleyiş kuramı modeli	21
Şekil 1.4. Ödül sistemi içinde yer alan temel yapılar ve aralarındaki bağlantıların şematik gösterimi	31
Şekil 1.5. (A) Dopamin agonist (DA_{ag}) ve dopamin antagonistlerinin zaman algısındaki eşik değere etkisi. (B) Parkinson hastalarında yükselen eşik değerinin kısa dönem modülasyonu	33
Şekil 1.6. (A) Manyetik alan yokken protonların kendi eksenleri etrafında rastgele hareketi. (B) Manyetik alan uygulandığında protonların birbirine paralel eksenlerde hareketi	42
Şekil 1.7. Presesyon	43
Şekil 1.8. (A) Dikey manyetizasyon geri kazanım eğrisi (T_1 zaman sabiti) ile (B) yatay manyetizasyon düşme eğrisi (T_2 zaman sabiti)	44
Şekil 1.9. Nöral aktivite sonrası gözlemlenen beyin kan akımı (BKA), beyin kan hacmi (BKH) ile BOLD sinyalinin arasındaki ilişki	46
Şekil 1.10. Bir nöral aktivite oluşumunu izleyen 1-2 saniye içinde oluşan hemodinamik yanıt	46
Şekil 2.1. Görev durumu; deneklerin kutunun ilerleme hızına göre cevap vermesi gerekmektedir	54
Şekil 2.2. Kontrol durumu; deneklerin kutunun renginin değişip değişmediğine karar vermesi gerekmektedir. Bu şekilde örnek olarak kutucuğun rengi koyulaşmıştır.	55
Şekil 2.3. Deneyin akış şeması.	58
Şekil 2.4: İMRG ön işlemlerinde kullanılan basamaklar	61
Şekil 3.1. Deneklerde yüzde doğruluk açısından görev ve kontrol	69

durumu arasındaki ödüllü ve ödüksüz oturumlardaki veriler	
Şekil 3.2. Deneklerde reaksiyon zamanı açısından görev ve kontrol durumu arasındaki ödüllü ve ödüksüz oturumlardaki veriler	70
Şekil 3.3. Hasta ve sağlıklı grupta doğruluk yüzdeleri açısından görev durumları arasındaki etkileşim	72
Şekil 3.4. Hasta ve sağlıklı grupta reaksiyon zamanı açısından görev durumları arasındaki etkileşim	72
Şekil 3.5. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sağ ve (B) sol middle frontal girus	74
Şekil 3.6. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sağ ve (B) sol inferior pariyetal lobül	74
Şekil 3.7. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol middle temporal girus	75
Şekil 3.8. Sağlıklı bireylerde sol middle frontal girusta zaman görevi sırasında ödüllü ve ödüksüz oturumlarda görülen yüzde sinyal değişikliği (<i>percent signal change</i>).	76
Şekil 3.9. Sağlıklı bireylerde ödüllü oturumlarda ödüksüz oturuma kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol kaudat çekirdek (<i>corpus nuclei caudati</i>)	77
Şekil 3.10. Sağlıklı bireylerde nucleus caudatus'ta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (<i>percent signal change</i>)	78
Şekil 3.11. Sağlıklı bireylerde etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sol insula (B) posterior singulat korteks	
Şekil 3.12. Sağlıklı bireylerde sol insula'da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (<i>percent signal change</i>)	80
Şekil 3.13. Sağlıklı bireylerde posterior singulate kortekste ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (<i>percent signal change</i>).	80
Şekil 3.14. Hasta grubunda zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ inferior	81

paryetal lobül

- Şekil 3.15.** Hastalarda sağ inferior paryetal lobül’de zaman görevi sırasında ödüllü ve ödüksüz oturumlarda görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 82
- Şekil 3.16.** Hasta grubunda ödüllü oturumlarda ödüksüz oturuma kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol parahippokampal girus 83
- Şekil 3.17.** Hastalarda sol parahippokampal girus’da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 84
- Şekil 3.18.** Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ insula 85
- Şekil 3.19.** Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ parahippokampal girus 86
- Şekil 3.20.** Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ fuziform girus 86
- Şekil 3.21.** Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; serebellum (posterior lob ve pyramis vermis çevresi) 87
- Şekil 3.22.** Hastalarda sağ insula’da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 88
- Şekil 3.23.** Hastalarda sağ parahippokampal girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 88
- Şekil 3.24.** Hastalarda sağ fuziform girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 89
- Şekil 3.25.** Hastalarda sol serebellum’da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değışikliği (*percent signal change*). 89
- Şekil 3.26.** Hasta ve sağlıklı gruplarda ödül ana etkisi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sağ middle orbito-frontal girus, (B) sağ middle temporal girus 90
- Şekil 3.27.** Hasta ve sağlıklı gruplarda görev ana etkisi açısından 92

anlamli aktivasyon gosteren bolgeler; sag inferior paryetal lobul	
Şekil 3.28. Hasta ve saglikli gruplarda grup-odul etkilesimi acısından anlamli aktivasyon gosteren bolgeler; sag inferior orbitofrontal girus ve sag middle frontal girus	92
Şekil 3.29. Hasta ve saglikli gruplarda grup-gorev etkilesimi acısından anlamli aktivasyon gosteren bolgeler; (A) sag middle frontal girus, (B) sag anterior singulat korteks	93
Şekil 3.30. Hasta ve saglikli gruplarda grup-odul-gorev etkilesimi acısından anlamli aktivasyon gosteren bolgeler; (A) sol middle frontal girus, (B) sol inferior frontal girus	93
Şekil 3.31. Her iki grupta inferior paryetal lobul'de odullu ve odulsuz oturumlarda zaman gorevi ve kontrol durumu sırasında gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	94
Şekil 3.32. Her iki grupta sag temporal girusta zaman gorevi ve kontrol durumunda odullu ve odulsuz oturumlar sırasında gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	95
Şekil 3.33. Her iki grupta sag orbitofrontal girusta odullu ve odulsuz oturumlarda zaman gorevi ve kontrol durumu sırasında gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	96
Şekil 3.34. Sag middle frontal girusta zaman gorevi ve kontrol durumunda hasta ve saglikli grupta gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	97
Şekil 3.35. Hastalarda sol orbitofrontal girusta odullu ve odulsuz oturumlarda zaman gorevi ve kontrol durumu sırasında gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	98
Şekil 3.36. Saglikli grupta sol orbitofrontal girusta odullu ve odulsuz oturumlarda zaman gorevi ve kontrol durumu sırasında gorulen yuzde sinyal degisikligi (<i>percent signal change</i>).	98
Şekil 3.37. Saglikli kontrol grubuna gore hasta grupta istatistiksel anlamli beyaz cevher degisikliklerinin gosterildiği FA haritasi	101

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Çalışmamıza katılan bireylere ait özellikler	50
Çizelge 3.1. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) zaman ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler	73
Çizelge 3.2. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) ödül ana etkisinde anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler	76
Çizelge 3.3. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) ödül ve görev arasında etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler	78
Çizelge 3.4. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) zaman ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler	81
Çizelge 3.5. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) ödül ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler	83
Çizelge 3.6. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) ödül ve görev arasında etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler	85
Çizelge 3.7. Hasta ve sağlıklı grup üzerinde yapılan grup analizi sonucunda ana etki ve etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren beyin bölgeleri	91
Çizelge 3.8. Hasta ve sağlıklı gruba ait ortalama FA ve MD değerleri	100

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Zaman Algısı Nedir?

Genel olarak algı, reseptörler aracılığıyla duyu organlarına gelen uyarının sinirsel yollarla kodlanarak organize edilmesi, anlamlandırılması ve yorumlanmasını sağlayan karmaşık bir süreç şeklinde tanımlanabilir (Pomerantz, 2006). Duyu organlarımızla görüp, duyup, tadıp, koklayıp, dokunduğumuz nesnelere hissedebiliyoruz; yani algılayabiliyoruz. Bu algılama sürecinde ışık, ses, koku gibi uyarılar ilgili organların reseptörlerinde sinirsel bir ateşlemeye yol açar. Reseptörlerin oluşturduğu bu nöral sinyal beyinde işlenir ve bu işlemin sonunda algılama ortaya çıkar. Örneğin; ışık, gözün retina tabakasında bulunan fotoreseptörlerde sinirsel bir ateşleme olan aksiyon potansiyelini oluşturarak, oluşan uyarının beyindeki görme alanına kadar taşınmasına ve sonucunda görme duyusunun oluşmasına neden olur. Benzer şekilde; ses, iç kulaktaki özelleşmiş reseptörlerde; dokunma, derideki mekanoreseptörlerde aktivasyona neden olur. (Goldstein, 2009). Ancak algılamanın sadece uyarı ve duyuların bir işlevi olmadığı, algılanan objenin niteliklerinin yanında, bireyin geçmiş deneyimleri, değer yargıları, gereksinimleri, davranışları, beklentileri, duygusal ve motivasyonel durumunun da algılamayı etkilediği yönünde görüşler de bulunmaktadır (Morval, 1985).

Ancak zaman, elbette ki, sinir sistemimizin yanıt vereceği kimyasal ya da fiziksel bir uyarı niteliği taşımamaktadır. Örneğin, zaman duyusunu harekete geçirecek herhangi bir çevresel zaman uyarısı veya zamanı algılayabileceğimiz bir reseptörümüz henüz bulunmamıştır. Buna rağmen şu da bir gerçek ki yaşadığımız fiziksel olaylar zihnimizde mutlaka bir zaman kavramı içinde değerlendirilmektedir. Öyleyse, kimi çevresel olayların içeriklerinde zaman bilgisi de taşıdıkları çıkarımına varabiliriz. Güneşin gökyüzündeki konumu ve çevremizde olup biten sosyal aktiviteler bizlere günün hangi diliminde olduğumuz konusunda kabaca bir bilgi

verebilir. Fakat zaman algısı dediğimizde, böylesi ipuçlarından elde ettiğimiz çıkarımlardan ziyade aslında herhangi bir sürecin dolaysız ve net farkındalığından bahsetmek daha yerinde olacaktır. Bu da beynimizde zamanı algılayan devrelerin var olduğunu düşündürmektedir. Aslında zaman algısı; görme, işitme gibi bilinen reseptörleri olmasa da, bir nesnenin rengini, bir müzik aletinin sesini algılamak gibi bariz dikkat süreçlerini içerir (Coull ve ark., 2010).

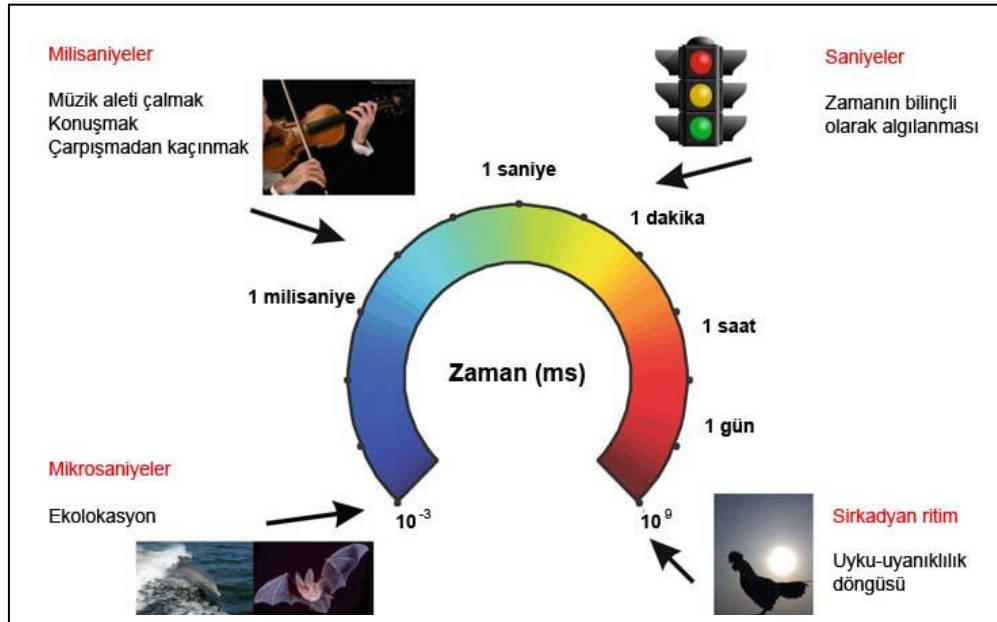
Zaman algısının diğer algılardan daha farklı olmasının bir diğer nedeni de diğer algılara göre çok daha geniş bir spektrumunun olmasıdır. Örneğin sadece belirli bir frekans aralığındaki sesleri duyabilmemize, benzer şekilde sadece belirli bir spektrumdaki ışınların dalga boyunu algılayabilmemize karşın, zamanı mikrosaniyelerden 24 saate, hatta haftalara kadar çok daha geniş bir perspektifte algılayabiliriz (Buhusi ve Meck, 2005).

Zaman, genel olarak olay serilerinin sıralanışını ifade etmek için kullanılır. Aslında zaman kavramının temelinde maddenin hareketi, yani uzaysal olarak yer değiştirmesi bulunmaktadır (Audi, 1995; Buhusi ve Meck, 2005; Rosenthal ve Yudin, 1972). Bu özellik pek çok hayvan tarafından kendilerinin ve çevresindeki nesnelerin uzaysal konumlarını tespit etmek için kullanılır. Örneğin yarasa, baykuş ve yunus gibi hayvanlar ses dalgaları arasındaki zaman farkını algılayarak uzaysal konum bilgilerini tanımlayabilirler. Bu hayvanlar yakın çevrelerindeki hedefleri saptamak, tanımak ve lokalizasyonu algılamak için bir ses yayar ve ardından bu sesin yansımalarını dinlerler. Ekolokasyon veya biosonar olarak da tanımlanan bu etkin işitsel ve zamansal işlem uzaysal algının önemli bir parçasıdır (Buhusi ve Meck, 2005; Merchant ve ark. 2013).

Zamanın tanımı felsefe, psikoloji, sosyoloji ve kuantum fiziği gibi farklı bilim dallarının bakış açısına göre değişebilir. Fizyolojik olarak “zaman”, olayların süreçlerinin ya da iki olay arasındaki sürecin ölçümü olarak tanımlanabilir (Poidevin, 2004). Başka bir deyişle, zaman algısıyla bir olayın “ne zaman” başladığı ile “ne kadar sürdüğünü” saptamak mümkündür. İnsanlar bir olayın ne kadar zamandan beri

sürdüğünün ya da iki olay arasında ne kadar süre geçtiğinin farkındadır. Yani; insan beyni, zamanı sürekli olarak algılamaktadır. Ayrıca bir insan, tenis topuna tam zamanında isabetli bir şekilde vurmak gibi milisaniye düzeyinde ve çok yüksek doğrulukta zamanlama gerektiren karmaşık motor hareketler yapabilmekte, zamansal açıdan karmaşık bir çözümleme gerektiren bir konuşmayı ya da müziği anlayabilmektedir (Lewis ve Walsh, 2005).

İnsanlardaki zaman algısı yeteneği, uyku-uyanıklık döngüsü, konuşma, müzik aleti çalma, spor yapma gibi günlük aktiviteler için de kritik öneme sahiptir. İnsanın yanısıra, birçok canlı milisaniyeden günlere kadar uzayan farklı büyüklüklerdeki zamanı algılayabilmek için farklı mekanizmalar geliştirmiştir. Geliştirilen bu mekanizmalar insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da uyku-uyanıklık döngüsü, avlanma, av olmaktan kaçma gibi canlının hayatta kalmasını sağlayan, olmazsa olmaz temel mekanizmalardandır. Farklı zaman ölçeklerinde zamansal işlemlerin farklı beyin devreleri tarafından kontrol edildiği ileri sürülmektedir (Hinton ve Meck, 1997; Buhusi ve Meck, 2005, Merchant ve ark. 2013) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Dört farklı zaman ölçeği arasında zamansal işleme (Merchant ve de Lafuente, 2014'den Türkçe'ye çevrilerek ve değiştirilerek alınmıştır).

Mikrosaniye düzeyinde zaman algısı

Mikrosaniye düzeyinde zamanlamaya verilebilecek en iyi örnek işittiğimiz sesin lokalizasyonunu algılamaktır. Ses dalgaları sesin geldiği taraftaki kulağa diğerinden yaklaşık 600-700 µs önce gelir. Buna “interaural (kulaklararası) zaman farkı” denir. Bu zaman farkı sayesinde sesin hangi taraftan geldiğini anlayabiliriz (Schnupp ve Carr, 2009). Benzer şekilde biraz önce örneği verilen ekolokasyon (biosonar) 100-200 µs arası zamansal farklılıkların algılanmasıyla mümkün olup, hayvanlardaki mikrosaniye düzeyindeki zamanlamaya iyi bir örnektir.

Milisaniye düzeyinde zaman algısı

Yüzler ile bin milisaniye aralığında ifade edilebilecek zaman aralıklarında ardışık ve karmaşık motor aktivitelerin dahil olduğu çok geniş bir yelpazede etkinlikte bulunabiliriz. Dans etmek, sportif bir aktivitede bulunmak, müzik aleti çalmak, çarpışmadan kaçınmak, konuşmak, konuşulanı anlamak gibi pek çok ince motor hareketlerin koordinasyonu bu zaman aralıklarında mümkündür. Bu aralıktaki zamansal işleme çevresel etmenlerden etkilenebilir ve beyinde çok karmaşık süreçlerle kontrol edildiği düşünülebilir. Nöral işleme anlamında en çok bilinmeyen nokta bu zaman aralığındaki algımıza aittir (Grondin, 2010; Merchant ve de Lafuente, 2014).

Saniyeler ve dakikalar düzeyinde zaman algısı

Pek çok yazar ve araştırmacı tarafından saniye-dakika genişliğinde süreçler için zaman aralığı tayini (interval timing) terimini kullanılır (Meck ve Benson, 2001). Birçok hayvanda ve insanda gösterilmiş olan zaman aralığı tayini (ZAT); yemek arama, karar verme, bilinçli zaman aralığı tahmininde bulunma gibi birçok davranışı gerçekleştirmeyi sağlayan bir süreçtir. Dolayısıyla ZAT davranışın dış dünyaya göre

düzenlendiği bağlamsal bir çerçeve oluşturur. Bu zaman aralığındaki işleme, dikkat, bellek ve karar verme süreçlerinden etkilenmektedir. Bu zaman aralığındaki algı bilişsel süreçlerle sürekli etkileşim içinde olduğundan, zaman algısına dahil olan nöral devreleri diğer bilişsel süreçlere dahil olan devrelerden ayırmak oldukça güçtür.

24 saat düzeyinde zaman algısı (Sirkadyan ritim)

Canlı organizmalarda aynı olayların her günün yaklaşık aynı zamanında tekrarlanmasını sağlayan biyolojik zamanlama sistemine sirkadyan ritim denir. Sirkadyan ritim, 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü ile düzenlenen, uyku ve uyanıklığı, iştahı ve pek çok açıdan metabolizmayı etkileyen (sıcaklık, kan basıncı, hormonlar) bir zaman algısı aralığıdır (Hinton ve Meck, 1997; Czeisler ve ark., 1999). Sirkadyan ritmin iki majör fonksiyonu vardır: (1) çevresel değişiklikleri gün boyu takip ederek farklı biyolojik aktivitelerin düzenlenmesinde zamansal bilgileri en uygun şekilde getirmek, (2) uyumak ve yemek yemek gibi birbiriyile zıt olan biyolojik aktiviteleri birbirinden ayırmak (Barclay ve ark., 2012). Bu zaman döngüsünde esas düzenleyici hypothalamus'un suprachiasmatic çekirdeğidir (nucleus suprachiasmaticus). Bu çekirdek dış ortamdaki ışık-karanlık döngüsüne ait bilgiyi beyindeki pek çok çekirdeği uyarak merkezi sinir sistemi içinde ilgili diğer bölümlere aktarır ve fizyolojik süreçleri 24 saatlik döngüler içinde yürütmemizi sağlar (Hankins ve ark., 2008; Mohawk ve ark., 2012).

Zaman algısının beyindeki fonksiyonel ve anatomik organizasyonu ile ilgili mevcut bilimiz farklı davranış süreçlerinde, hangi olası kuralların zamansal bilginin işlenmesinde geçerli olduğu hakkında önemli ipuçları vermektedir. Dolayısıyla bazı yazarlar zaman algısının işlevsel olarak sınıflandırılmasını da önermektedirler (Merchant ve de Lafuente, 2014). Bu işlevsel sınıflandırma sistemine göre de zaman algısını 3 ana başlık altında incelemek mümkündür:

- **Duyusal zamanlama:** Daha önceden bahsedildiği gibi canlı organizmalar zaman için tanımlanmış duyuşal bir organ veya reseptöre sahip olmamasına rağmen, tüm duyuşal süreçlerden zamansal çıkarım yapabilmektedirler. Ancak duyuşal bilginin işlemlendiği hiyerarşik düzende algısal veya motor fonksiyonları yerine getirmek için zamansal bilginin hangi aşamada süreç dahil olduğu hala bilinmemektedir. Örneğin; görsel, işitsel ve somatoduyusal sistemlerde zamansal bilgi birkaç yüz milisaniye aralığında işlemlenmektedir. Duyusal sistemlerde duyuşal reseptörlerde başlatılan aksiyon potansiyelleri ile iletilen fiziksel bilgi thalamus'ta bulunan çekirdekler aracılığıyla serebral kortekste ilgili duyuşal modaliteye ait merkeze iletilir. Kortikal ve subkortikal devrelere aktarılan bu duyuşal girdi sonra algı, öğrenme ve bellek süreçlerinin ve istemli motor hareketlerin organizasyonu için daha üst merkezlerce işlemlenir. Buradan yola çıkarak, zaman bilgisinin uyarının fiziksel özelliklerinin ilk duyuşal merkezlere iletimi aşamasında ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Merchant ve de Lafuente, 2014).
- **Algısal zamanlama:** Farklı duyuşal süreçler arasındaki geçen süreye ait bilgi posterior parietal korteks, superior temporal sulcus ve dorsal medial superior temporal alanlarda entegre edilir (Fetsch ve ark. 2012). Zamansal bilginin multimodal entegrasyonu zaman algısı sürecinde ara bir basamaktır. Sonraki aşamalarda geçen zaman ile ilgili duyunun tanımlanması ve yorumlanmasıyla istemli hareketlerin net bir zamanlamada gerçekleştirilmesi gibi pek çok görev yerine getirilir. Zamansal bilginin daha üst merkezlerce işlemlenerek algısal süreçler ile öğrenme ve bellek süreçlerinde parietal, temporal ve frontal lobları, ayrıca bazal ganglia ile serebellum'u da içine alan daha kompleks kortikal ağların rol oynadığı öne sürülmektedir. Zamansal mekanizmalar ile ilgili merkezler bu yaygın ağların içinde bulunabilir. Birbiriyle etkileşim içinde çalışan bu bölgelerin zaman aralığına özgü algısal süreçlerde merkezi ya da birbiriyle örtüşen görevleri olduğu görüşü de algısal zamanlama işlevi ile açıklama bulmaktadır. Yani farklı merkezlerin, farklı zaman aralıklarındaki algı süreçlerinden sorumlu olduğu söylenebilir (Jantzen ve ark 2005; Merchant ve de Lafuente, 2014).

- **Motor Zamanlama:** Motor zamanlamaya ait verilebilecek en iyi örneklerden birisi müzik eşliğinde dans etmektir. Müzik ve dans algısal ve motor zamanlamanın birbiriyle örtüşen bir şekilde senkronizasyonunu gerektiren karmaşık bir faaliyettir (Janata ve Grafton, 2003). Dahası pekçok fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışması ile de algısal ve motor zamanlamada aynı beyin bölgelerinin aktivasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bölgeler arasında suplementar ile pre-suplementar motor alanlar, globus pallidus ve thalamusu içeren bölgeler bulunmaktadır. Bu kortiko-bazal ganglia-thalamo-kortikal ağ, zaman aralığı algılandığı ve motor hareketlerin zamanlanmasının yapıldığı her an aktive olmaktadır (Schubotz ve ark. 2000, Coull ve ark. 2008).

1.1.1.2. Zaman Algısının Beyindeki Organizasyonu

Zaman algısının beyindeki organizasyonu nörobiyoloji çalışmaları için anlaşılması ve değerlendirmesi en güç kavramlardan birisidir. Çünkü zaman algısı soyuttur, subjektiftir, görecelidir ve bilinen bir reseptörü yoktur. Aslında bir elmanın rengini, bir müzik aletinin sesini algılamak gibi dikkat isteyen bir süreçtir (Coull ve ark., 2010). Bununla birlikte, zaman algısı ile ilgili çok geniş bir yelpazede çalışmalar yapılmaktadır çünkü zaman algısı, canlı davranışının neredeyse her noktasında bulunmaktadır (Grondin, 2010).

Lezyon çalışmaları ve nörofizyolojik çalışmalar zamanın beyinde nasıl organize edildiğine dair temel bilgiler edinmemizde çok faydalı olmuştur. Çeşitli tekniklerin ortaya çıkması ve son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte beyinde zaman algısını temsil eden bölgeler daha etkin bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi zaman algısı ile ilgili bilinmeyen pek çok noktanın ortaya çıkmasına aracı olmuştur.

1.1.1.2.1. Lezyon ve Transkranyal Manyetik Stimulasyon alışmaları

Lezyon çalışmalarının belirgin limitlerine karşın, zaman algısı da dahil olmak üzere insan beyni ve kognitif süreçler ile ilgili bilgi birikimimize büyük katkılar sağlamıştır (Rorden ve Karnath, 2004). İnsan beyninin belirli bölgelerinde meydana gelen lezyonlar sonucunda oluşan patolojik davranış ya da bilişsel süreçlerden yola çıkararak, lezyonlu beyin bölgesinin o davranış ya da bilişsel sürecin temsil edildiği yerlerden biri olduğu çıkarımına gidilir. Lezyon alışmaları kapsamında bir hayvan modelinde lezyon yaratılarak zaman algısının davranışsal veya bilişsel sürecinde nasıl bir değişlik meydana geldiğini incelemek de mümkündür.

Erken dönemlerde yapılan lezyon çalışmaları serebellum (beyincik) korteksinin zaman algısında önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Serebellum ve korteks lezyonları bulunan Parkinson hasta grupları karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada, iki hasta grubu arasında verilen ses sinyalindeki şiddet farkını ayırt edebilme yeteneği açısından fark bulunmadığı halde, beyincik hasarı olan hasta grubunun motor zamanlama ve algısal zamanlama görevlerini daha az doğrulukla yapabildiği görülmüştür. Yazarlar, bulgulara dayanarak serebellumun zaman algısında bir role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (Ivry ve Keele, 1989).

Başka bir çalışmada serebellum hasarı bulunan bireyler ile sağlıklı kontrol grubunun zaman algıları, zaman aralığı karşılaştırma yöntemi kullanılarak 4 farklı zaman aralığı büyüklüğünde incelenmiştir. Sonuçlar, serebellum dejenerasyonu olan bireylerin zaman aralıklarını karşılaştırmada sorunlu olduğunu göstermiştir. Bu bulgulardan, serebellum'un zaman algısındaki görevinin sadece motor zamanlama ile sınırlı olmadığı, algısal zamanlamada da görev aldığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca aynı çalışmada serebellum lezyonun oluşturduğu bozukluk uzun zaman aralıklarında görülmezken kısa aralıklarda ortaya çıkmıştır (Nichelli ve ark., 1995).

Pek çok çalışma serebellum korteksinin ardışık gelen olaylar arasında keskin bir zamanlama sağladığını göstermektedir. Örneğin, göz kırpma koşullanmasının olduğu çalışmalardan elde edilen bulgular koşullu cevabın, koşullu olmayan uyarıdan hemen önce gerçekleştiğini göstermektedir. Serebellum hasarı sonrasında ise koşullu cevabın bozulduğu gösterilmiştir (Gerwig ve ark., 2003). Serebellum hasarı olan hastaların kas aktiviteleri arasındaki zamanlamada kusur bulunmaktadır. Örneğin bu hastalar bir şeyi fırlatamazlar. Çünkü ellerinin açılması gereken zaman ile kollarının rotasyonu arasında zamanlama farkı vardır (Timmann ve ark. 1999, McNaughton ve ark. 2004).

Serebellum göz kırpma olayındaki koşullu ve koşulsuz uyarılara cevap vermede olduğu gibi ritmik olayların sıralamasını düzenler. Serebellum hasarı olan hastalarda belirli bir hedefe yönelik ritmik hareketler (bir pedala basmak gibi) arasında zamansal olarak büyük bir değişkenlik vardır. Ancak süreklilik gerektiren ve yumuşak hareketlerde bir aksama yoktur (Spencer ve ark. 2003). Göz kırpma koşullaması test edilen hastalarda superior serebellum hasarı olan hastalarda inferior serebellum hasarı olanlara göre daha fazla bozulma gözlenmiştir (Gerwig ve ark. 2004). Serebellumun lateral kısımlarında lezyon olan bireylerde, medial ya da vermise yakın cerebellar lezyonu olan bireylere göre daha fazla zamanlama bozukluğu olduğu ortaya çıkmıştır (Malapani ve ark., 1998).

Lezyon çalışmaları aynı zamanda bazal gangliaların rolünü de ortaya koymuştur. Parkinson hastalığında substantia nigrada bulunan ve dorsal striatuma projekte olan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu söz konusu olduğundan, bu hastalığa sahip bireyler bazal ganglia çalışmaları için iyi bir örnek grubudur (Coull ve ark., 2011). Parkinson hastalarından dopaminerjik tedavisi kesilen ve kesilmeyen iki grupta yapılan bir çalışmada, tedavisi kesilen grupta dokunsal, görsel ve işitsel zaman algısı bozuklukları görülmüştür (Artieda ve ark., 1992). Ayrıca hastalarda yapılan motor zamanlama çalışmaları 'göç etkisi' denilen bir olguyu ortaya çıkarmıştır. İlacı kesilmiş hastalarda zaman aralığını yeniden üretme görevi kullanılarak yapılan çalışmada hastaların önceden öğrendikleri kısa süreleri (8sn) olduğundan uzun; uzun süreleri (21sn) olduğundan kısa anlamaya eğilimli oldukları

görülmüş, tahminlerin ortak, merkezi bir değere doğru göç ediyor olduğu sonucuna varılmıştır (Malapani ve ark., 1998).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda her ne kadar serebellum ve bazal gangliolar üzerine yoğunlaşmış olsa da zamanlamada kortikal işlemin varlığı göz ardı edilmemelidir. Sağ veya sol hemisferinde lezyonu olan hastalarda zamansal algının değiştiği veya hemisferlerin bilgiyi farklı zamanlarda işlemedikleri hakkında çeşitli kanıtlar bulunmaktadır (Kagerer ve ark. 2002). Sağ ve sol prefrontal kortekslerinde fokal lezyonu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların belirli zaman aralıklarını tahmin etmesi beklenen görevler verilmiştir. Hastalara iki uyaran arası süresinin 1 sn olduğu, 300 ve 600 milisaniye arasında süren ses dinletilmiş ve ikinci olarak dinletilen sesin (tekrarlayan ses) ilkinden (standart ses) daha uzun mu yoksa kısa mı olduğunu tahmin etmesi beklenmiştir. Çalışmanın sonucunda sadece sağ prefrontal korteksinde lezyon olan hastalarda zamanlamada kusur gösterilmiştir. Bu kusurun zamanlama işaretlerinin çalışma belleğine (*working memory*) ulaşmasındaki aksaklıktan kaynaklandığı yorumu yapılmıştır (Harrington ve ark. 1998). Benzer şekilde uzaysal ve zamansal görevlerin verildiği bir başka deney sonucunda, sağ prefrontal korteksinde lezyon olan hastaların yaptıkları uzaysal görevde, sağlıklılarla arasında bir fark bulunmazken, zamansal görevlerde belirgin kusur gösterilmiştir (Meck ve Benson, 2001)

Lezyon çalışmalarında ortaya çıkan bir başka sonuç ise prefrontal korteks hasarı bulunan bireylerde zamanlama bozuklukları dikkat ya da bellek yükleriyle daha kötü hale gelirken serebellum lezyonu olan bireylerdeki zamanlama bozukluklarının bu yüklerden etkilenmemesidir. Bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile prefrontal korteks ve serebellum hasarı bulunan bireyler zaman aralığı karşılaştırılma yöntemi kullanılarak 2 farklı seviyede dikkat yükü kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki ses arasında (standart ses ve tekrarlayan ses) karşılaştırma yapmaları istenen deneklerden seslerin frekansına, süresine ya da iki özelliğine birden dikkat etmeleri ve tekrarlayan sesin bu özellikler açısından standart sesteki farklı olup olmadığını tahmin etmeleri istenmiştir. İki özelliğine birden dikkat etmeleri gereken durumda prefrontal korteks hasarı bulunan grupta bozukluk

görülürken serebellum hasarı olan grupta anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Casini ve Ivry, 1997). Yazarlar bunun nedeninin serebellumun kısa zaman aralıklarıyla ilgili olması ve kısa zaman aralıklarının, uzun aralıklara oranla daha az miktarda dikkat ya da bellek süreçlerine ihtiyaç duymasından kaynaklanabileceğini söylemişlerdir.

Benzer şekilde prefrontal korteksine sürekli transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) yapılan sağlıklı kişilerde 5-15 sn zaman aralıklarını tahmin etmede aksaklıklar saptanmıştır (Koch ve ark. 2003). TMS çalışmaları, lezyon çalışmalarının daha güncel örneklerini sunmakta ve beyindeki süreçlerle ilgili pek çok bilinmeyenini araştırmada kullanımı yaygınlaşmaktadır. TMS elektromanyetik indüksiyon prensiplerini kullanarak beynin işlevlerini değiştirebilen invaziv olmayan ve acısız bir uyarı olarak ilk olarak 1985 yılında Anthony Barker ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. TMS uygulaması, manyetik alanı belirli bir bölgeye göndermeyi sağlayacak şekilde tasarlanmış bir bobin yardımıyla, kafanın dışından birkaç teslalık güçlü bir manyetik alan yaratarak beyindeki bir bölgenin işlevini geçici bir süre için değiştirme esasına dayanır. TMS, motor kontrol, hareket bozuklukları, yutma, görme, konuşma, epilepsi, depresyon gibi konularda yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar pek çok bilinmeyenini aydınlanmasını sağlamıştır (O'Shea ve Walsh, 2007).

Sağlıklı gönüllülerde özellikle serebellum ve dorsolateral prefrontal kortekse yapılan TMS uygulamasının zaman algısında bozukluklara yol açtığı gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı deneklerin serebellum ve sağ dorsolateral prefrontal kortekslerine TMS uygulanmasından hemen sonra, katılımcılardan kısa ve uzun zaman aralıklarını yeniden üretmeleri istenmiştir. Serebellumun lateral bölgelerine yapılan TMS uygulaması kısa zaman aralıklarını; dorsolateral prefrontal kortekse uygulama ise uzun zaman aralıklarını yeniden üretme görevlerinde bozukluğa yol açmıştır (Koch ve ark., 2007). Başka bir çalışmada serebelluma uygulanan TMS sırasında, katılımcılardan saniye üstü ve saniye altı zaman aralıklarında karşılaştırma görevleri yapmaları istenmiştir. Serebelluma TMS uygulaması sadece saniye altı zaman aralıkları görevinde bozukluğa yol açmıştır

(Lee ve ark., 2007). Dolayısıyla serebellumun kısa zaman aralıklarıyla, prefrontal korteksin ise uzun zaman aralıklarıyla ilgili olduğu bilgisi doğrulanmıştır.

1.1.1.2.2. Nörofizyolojik Çalışmalar

Lezyon çalışmalarından elde edilen bulgular zaman algısı ile ilgili merak edilen soruların cevap bulması için nörofizyolojik çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir. Bu deneysel çalışmalarla özellikle serebellumun zamanlama mekanizmalarındaki rolü anlaşılmaya çalışılmıştır. Örneğin göz kırpma koşullamasının olduğu nörofizyolojik çalışmalarda zaman-bağımlı davranışlarla ilgili detaylı analizler yapılmış ve serebellum'un koşullu cevaptaki zamanlamadan çok değişen zamansal bilgi girdilerine adapte olmada rolünün daha baskın olduğu ortaya konulmuştur. Böylece lezyon çalışmalarından elde edilen bulgular geliştirilmiştir (Kotani ve ark., 2003; Koekkoek ve ark., 2003; Ohyama ve ark., 2003).

Göz kırpma koşullamasının olduğu deneylerde sesli bir uyarı (koşullu uyarıcı) işaretinden sonra hayvanların gözüne genellikle hava püskürtme şeklinde bir uyarıcı (koşulsuz uyarıcı) verilir ve hayvanın gözünü kırpması sağlanır (koşullu cevap). Sesli uyarıcı ile hava püskürtme arasında geçen süre değiştirilerek, hayvanın göz kırpma cevabı ile aralarındaki ilişkinin değerlendirildiği bu deneylerde uyarıcılar arasındaki süre çok kısa olduğu zaman (örneğin 100 ms) hayvanların çok kısa sürede cevap verdikleri, ancak uyarıcılar arasındaki süre uzatıldığı zaman (2-3 sn'den az olmak şartıyla) cevabın öğrenilmesinin zorlaştığı ve verilen cevabın yavaşladığı gözlemlenmiştir (Buonomano ve Mauk, 1994). Kotani ve ark. (2003) serebellumdan tek nöron kaydı aldıkları guinea domuzlarında yaptıkları göz kırpma koşullama deneyinde, koşullu uyarıcı ve koşulsuz uyarıcı arasına önce 250 ms ve sonra 400 ms süre atamışlar ve çoğu hücrenin koşullu uyarıcıya karşı zaman-bağımlı yanıt verdiklerini kaydetmişlerdir. Bu cevabın, inhibitör, eksitatör veya kompleks olabilmesine rağmen, uyarıcılar arası süre (ISI) ile ilişkisiz olduğunu not etmişlerdir. Böylece yeni zamanlamanın öğrenilmesi için serebellum'un içindeki farklı nöral popülasyonların seçilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (Kotani ve ark., 2003).

Koekkoek ve ark. (2003) ise protein kinaz C'nin (PKC) inhibisyonuyla paralel lifler ile Purkinje sinaps aralığındaki uzun dönem baskılama ("long term depression", LTD) bozulduğu transgenik L7-PKCi knockout sıçan serisinde yaptıkları göz kırpmaya koşullama deneyinde, hayvanların birkaç gün süren eğitimden sonra koşullu uyarana cevap verebildiklerini ancak koşullu uyarana ile koşulsuz uyarana arasındaki süre değiştirildiğinde değişen zamana adapte olamadıklarını gözlemlemiştirlerdir (Koekkoek ve ark., 2003).

Başka bir çalışmada maymunlar görsel bir uyarının süresini tahmin etmek için eğitilmiştir. Maymunlara 300 ms ve 800 ms süren görsel uyarılar sunulmuş ve hangisinin daha uzun veya kısa sürdüğünü göz kırparak cevaplamaları öğretilmiştir. Deney sırasında maymunların inferior parietal korteksteki nöral aktiviteleri kaydedilmiş nöranların basitçe sadece cevap verirken değil, uyarana gösterildiği andan itibaren aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Bu durum, parietal korteksteki nöronların pek çok fizyolojik süreçte olduğu gibi zamansal bilginin depolanması ve ilişkili karar verme işlevlerinde görevli olduğu görüşünü desteklemektedir (Leon ve Shalden, 2003).

1.1.1.2.3. Görüntüleme Çalışmaları

Literatürde kısıtlı olan lezyon çalışmalarıyla kıyaslandığında, özellikle son yıllarda zaman algısı ile ilgili görüntüleme çalışmalarında belirgin artış görülmektedir ve bu çalışmalarda sonuçlar, lezyon ve TMS çalışmalarından elde edilen bulgularla çoğunlukla benzerlik göstermektedir. Görüntüleme çalışmaları daha çok İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) tekniği ile yapılmaktadır. fMRG, beyinde aktivite artışı olan bölgeye daha fazla kan akımı olmasından yararlanan ve manyetik alanları kullanarak bu aktivasyonu ölçen bir görüntüleme tekniğidir (Buxton, 2009). fMRG tekniği son yıllarda bilişsel sinirbilimlerinde görüntüleme çalışmalarının başlıca dayanağı haline gelmiştir (Logothetis, 2008). fMRG hakkında ayrıntılı bilgiler veren bölümlerde verilecektir.

Görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgularla bazal ganglionlar, serebellum ve yaygın kortikal bir ağın zaman algısından sorumlu olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak deneklere verilen görevler ve deney paradigmalarına göre bu bölgelerde görülen aktivasyonlar her zaman tutarlı olmamaktadır. Bu tutarsızlık da zaman algısının çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabilir. Örneğin, bir çalışmada deneklerden görsel bir uyarının parlaklığı ve süresi ile ilgili tahminlerde bulunmaları istenmiş ve süre tahminin yapıldığı durumda bilateral prefrontal, temporal ve inferior pariyetal korteksin yanısıra suplemer motor alan, sol premotor alan ve sağ insulada aktivasyon artışı görülmüştür. Bazal gangliyalardaki artmış aktivasyonlar ise sadece putamen’de anlamlı bulunmuştur. Her iki görevde de serebellum’un vermiş bölgesinde gözlemlenen aktivasyon, bu bölgenin zaman algısına özgü olmadığını düşündürmekle birlikte, putamen’in zaman algısı durumunda belirgin aktivasyon göstermesi bu deney paradigmasıyla sınırlı bir durumdan kaynaklanabileceği de düşündürmüştür (Nenadic ve ark., 2003). Bu çalışmadan çıkartılacak bir sonuç, zamanlama gerektiren deney paradigmalarında kontrol durumunun düzenlenmesinin zor olduğudur. Kontrol durumunun zamansal bilgi içerdiği durumlarda beyinde zaman algısından sorumlu bölgeler net bir şekilde ayırt edilemez.

Zaman algısı ile yapılan bir seri İMRG çalışmasının sonuçlarına göre, bazal gangliyanın zaman algısında modaliteden bağımsız bir görevi olduğu ileri sürülebilir. Motor ve algısal zamanlamada; öğrenilmiş, öğrenilmemiş zaman aralıklarında; saniye altı ve saniye üstü zaman aralıklarında; görsel ve işitsel zaman algısı görevlerinde bazal gangliyanın sürekli aktive olduğu görülmüştür (Coull ve Nobre, 2008). Buradan hareketle bazal gangliyanın merkezi, içerikten bağımsız ve modaliteler üstü bir göreve sahip olduğu düşünülmüştür (Coull ve Nobre, 2010).

Bazal gangliyanın bu içerikten bağımsız zaman algısı görevine karşın, bazal ganglia çekirdeklerinde fonksiyonel bir özelleşme bulunmaktadır. Zaman algısı görevlerinde yaygın olarak aktive olan alanlar arasında putamen ve nucleus caudatus bulunmaktadır. Zaman algısı görevinin motor zamanlama ve algısal zamanlama oluşuna göre bu çekirdeklerde bir özelleşme bulunmaktadır. Motor zamanlama

görevleri putamen baskın olmak üzere bazal ganglianın daha lateral bölgerinde aktivasyona yol açarken; algısal zamanlama görevleri nucleus caudatus ve globus pallidus kapsayan daha medial alanlarda aktivasyona yol açmıştır (Bueti ve ark., 2008b).

Bazal ganglialar daha uzun süreli aralıklarla ilişkili olarak özelleşmiş zamanlama sistemi içinde değerlendirilmektedir. Özelleşmiş bir sistem çerçevesinde serebellum da net zamanlama gerektiren çeşitli görevlerle ilişkilidir. Serebellumun motor sekans öğrenme, ritmik parmak vuru, zaman aralığı tahmini gibi görev verilen süreçlerde aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bazal ganglialar ile ne açıdan farklı oldukları çok kesinlik kazanmamıştır. Çünkü bazal gangliaların kısa aralıkları zamanlamadaki rolü lezyon ve görüntüleme çalışmalarında farklılıklar göstermektedir. Serebellum ve bazal ganglia lezyonu olan hastalarda zaman algısı ile ilgili benzer sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu farklılığı daha net bir biçimde ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalarda bazal ganglianın aksine serebellum için içerik bağımlı bir görev önerilmiştir. Serebellumun sadece motor zamanlama görevlerinde aktivite gösterdiğine dair bulgular sunulsa da son çalışmalar algısal zamanlama görevlerinde de serebellumda aktivite olduğunu ortaya koymuştur (O'Reilly ve ark. 2008).

İMRG çalışmalarında serebellum ve bazal gangliadan başka geniş kortikal bir ağ aktivitesi bulunmuştur. Baskın olarak sağa lateralize prefrontal, paryetal, suplementer motor alan gibi beyin bölgelerinde aktivasyonlar gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada katılımcılara iki görsel uyaranla ilgili zaman aralığı tahmini ile zaman aralığını yeniden üretme görevleri verilmiştir. Katılımcılara bu görevler sırasında uygulanan İMRG çekimi, kontrol durumu ile kıyaslanmıştır. Serebellum ve bazal ganglia, hem zaman aralığının tahmini görevinde, hem de yeniden üretme görevinde aktive olmuştur. Yeniden üretme görevinde bu iki alandan başka geniş bir kortikal ağda aktivasyon gözlenmiştir. Bu aktivasyonlardan en öne çıkan bölgeler sağ presuplementer motor alan ve sağ inferior paryetal korteks olmuştur. Bununla birlikte sol orta frontal girus, sol premotor korteks, sol fuziform girus ve sağ ekstrasitriat görme alanında (V5/MT) aktivasyonlar ortaya çıkmıştır. Yazarlar bu bulgulardan

hareketle paryetal korteksin duyuşal ve motor zaman algısı süreçlerinde; ekstrasriat korteksin de görsel uyanarların ve hareketin zamanının işlenmesinde rolü olabileceğini tartışmıştır (Bueti ve ark., 2008b).

Lewis ve Miall (2003) deneklere görsel bir uyanarın fiziksel uzunluğu ve ekranda ne kadar süre görüldüğü ile ilgili karar vermeleri gereken bir görev hazırlamışlardır. Uyanarın ekranda kalış süresi 0,6 ve 3 saniye arasında değişmekteydi. Araştırmacılar, uzunluk tahminine göre zamanla ilgili karar vermeleri gereken durumda deneklerin prefrontal korteks, insula ve premotor alanlar (lateral ve suplementer motor alanlar) ve paryetal kortekslerinde aktivasyon artışı gözlemlenmişlerdir. Buna ilaveten beyin aktivasyonlarının 0,6 saniyelik zaman tahmininin olduğu durumlarda sağ temporal lob ve serebellum'a; 3 saniyelik zaman tahmininin olduğu durumlarda da sol paryetal korteks ve posterior singulat kortekse özgün olduğunu rapor etmişlerdir. Bir saniyelik zaman aralığı tahmininin sorgulandığı başka bir çalışmada sağ prefrontal korteks, sağ suplementer motor alan ve sol serebellum'da artmış aktivasyonlar gözlemlenmiştir (Smith ve ark., 2003).

Uzaysal ve zamansal dikkatin farklılıkları üzerinde durulan başka bir çalışmada elde edilen PET ve İMRG bulguları birbirine benzemektedir. Burada dikkate değer başka bir bulgu uzaysal ve zamansal dikkatin lateralizasyonudur. Birbirini destekleyen PET ve FMRI bulguları ile uzaysal dikkatin sağ paryetal alan, zamansal dikkatin sol paryetal alanda lokalize olduğu gösterilmiştir (Coull ve Nobre 1998; Coull ve Nobre 2008).

Zaman algısı ile yapılan başka bir İMRG çalışmasında katılımcılardan görsel bir uyanarın parlaklık şiddeti ve süresinin uzunluğu hakkında karar vermeleri istenmiştir. Bu çalışmada uyanarın süresini karşılaştırmanın, parlaklık şiddetini karşılaştırmadan farklı olarak aktive ettiği geniş bir beyin bölgesi bulunmuştur. Uyanar süresini karşılaştırma görevi, bazal ganglia, suplementer motor alan (SMA), ventrolateral prefrontal korteks, inferior paryetal korteks ve temporal kortekste aktivasyona yol açmıştır. Yazarlar, bazal ganglia ve suplementer motor alanın,

beyinde algılanan zamanı tutan mekanizmaları içerdiğini; frontal-paryetal ağın ise zaman algısına dahil olan dikkat ve bellek süreçleri ile ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Ferrandez ve ark., 2003).

Zaman algısını araştıran İMRG çalışmaları sonuçlarındaki geniş nöral ağın aslında tamamen zaman algısı ile ilgili olmadığı da öne sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen araştırmacılara göre, görevlerde aktive olan çok sayıda beyin bölgesinden bir kısmı zaman algısında temel bir role sahipken diğer bölgeler zaman algısı ile birlikte görev alan bellek, dikkat ve karar verme süreçleri ile ilgili olabilir. Bu hipotezi test etmek için pek çok çalışma düzenlenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, zaman algısı görevinin kontrol görevine göre zorluk farkı iki farklı seviyede ayarlanmıştır. Kontrol görevi olarak, deneklerden uyarının renginin ayırt edilmesi istenmiştir. İlk deneyde kontrol görevi, zaman algısına göre biraz daha zor olacak şekilde hazırlanmıştır. İkinci deneyde ise, zaman algısı görevi kontrol görevine göre daha kolaydır. Birinci deneyde, prefrontal korteks, serebellum, inferior paryetal korteks ve striatumda aktivasyon gözlenirken; ikinci deneyde bazı aktivasyonlar yok olmuştur. Inferior frontal girusun küçük bir kısmı, bilateral anterior insula, sol supramarginal girusun küçük bir kısmı ve putamen ikinci görevde aktive olmuştur. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak, çalışmadan çıkan bu nispeten az sayıda ve küçük bölgelerin zaman algısıyla ilgili diğer süreçlerle değil, sadece zaman algısıyla ilgili olabileceğini ortaya atmışlardır (Paus ve ark., 1998).

1.1.1.3. Zamanın Nasıl Algılandığı ile İlgili Geliştirilmiş Temel Modeller

Kuşkusuz hepimizin ortak deneyimidir; mutlu zamanlarımız çabucak tükeniyorken, stres dolu bekleyişlerimiz yorar, bir türlü geçip bitmez. Örneğin, geleceğimize yön verecek bir sınavın sonuçlarının açıklanmasına birkaç saat kaldıysa, o birkaç saat bize birkaç gün gibi bile gelebilir. Ancak yıllardır görmediğimiz yakın bir arkadaşımızla yaptığımız keyifli bir akşam sohbeti, sanki dakikalara sığırvermiştir. Zaman algısındaki bu kişisel ve ansal farklılıkların nedeni zaman algısı çalışmalarında çözülmeyi bekleyen sorulardan olmuştur. Peki, eğer ki

zamanı tahmin gücümüz, duygu durumu ve beklentilerimizle bu denli etkileşim içindeyse, acaba sabit bir zaman duyusuna sahip olabilir miyiz? Sabit bir zaman duyusuna sahipsek, bu duyudan sabit bir beyin bölgesi mi sorumludur? Sözüne ettiğimiz bu soru, uzun zamandır araştırmacıların aklını kurcalamış ve zaman algısının beyinde nasıl organize olduğuna dair çeşitli modeller ileri sürülmesine neden olmuştur.

Zaman aralığı tayininin nöral temelleriyle ilgili iki başlıca görüş vardır. Birincisine göre zaman aralığı tayininin “iç saat” olarak tanımlanabilecek belirli bir sistem tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir (Coull ve ark, 2004). İkinci görüşe göre, zaman aralığı tayininin değişik yapılara dağılmış bir sistem tarafından yönlendirildiği, nöral ağ dinamiklerindeki duruma bağlı değişikliklerin zaman aralığı tayinini sağladığı düşünülmektedir (Mauk ve Buonomano, 2004). Her iki modelin de birbirinden farklı yanları bulunsa da, sinirbilim araştırmacıları tarafından günümüzde hala tek bir model üzerinde ortak fikre varılamamıştır. Bu durum zaman algısının pek çok alt bileşeni olmasından kaynaklanıyor olabilir.

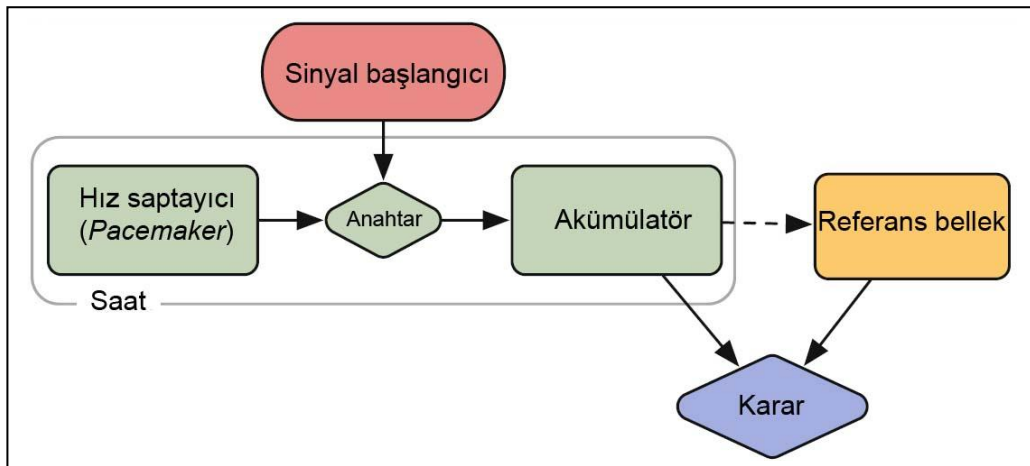
1.1.1.3.1. İç Saat Modelleri

İnsan beyninin zamanı nasıl algılayabildiğini açıklamaya çalışan çeşitli teorik yaklaşımlarda önerilen modellerin büyük çoğunluğunda, zamanın algılanmasında bir iç saat mekanizmasının varlığından bahsedilmiştir.

İç saat fikri ilk kez Michel Treisman tarafından ortaya atılıp, daha sonra da John Gibbon tarafından geliştirilmiştir. İç saat modelinin ilk şekli bir ritm üretici (pacemaker), bir sayaç ve bir karşılaştırma mekanizması içeriyordu (Treisman, 1963). Treisman’ın modeline göre ritm üretici düzenli atımlar üretir. Sayaç, bu atımları kaydeder ve karşılaştırma mekanizması da bu atım sayısını önceki atımlarla karşılaştırarak zamanın algılanması sağlar. Modelin daha sonraki şekillerinde, benzer mekanizmaya ek olarak bir kalibrasyon mekanizması eklenmiştir. Buna göre, üretilen atım sayısının sabit olduğu fikri değiştirilmiş ve bu sayının uyarılma ile

birlikte değişebileceği önerilmiştir (Treisman, 1990). Treisman'ın iç saat modeli her ne kadar desteklense de karmaşık zaman algısı mekanizmasını, algının bellek yükleriyle ve dikkat yönelimleriyle değişmesini açıklamakta yetersiz kalmıştır.

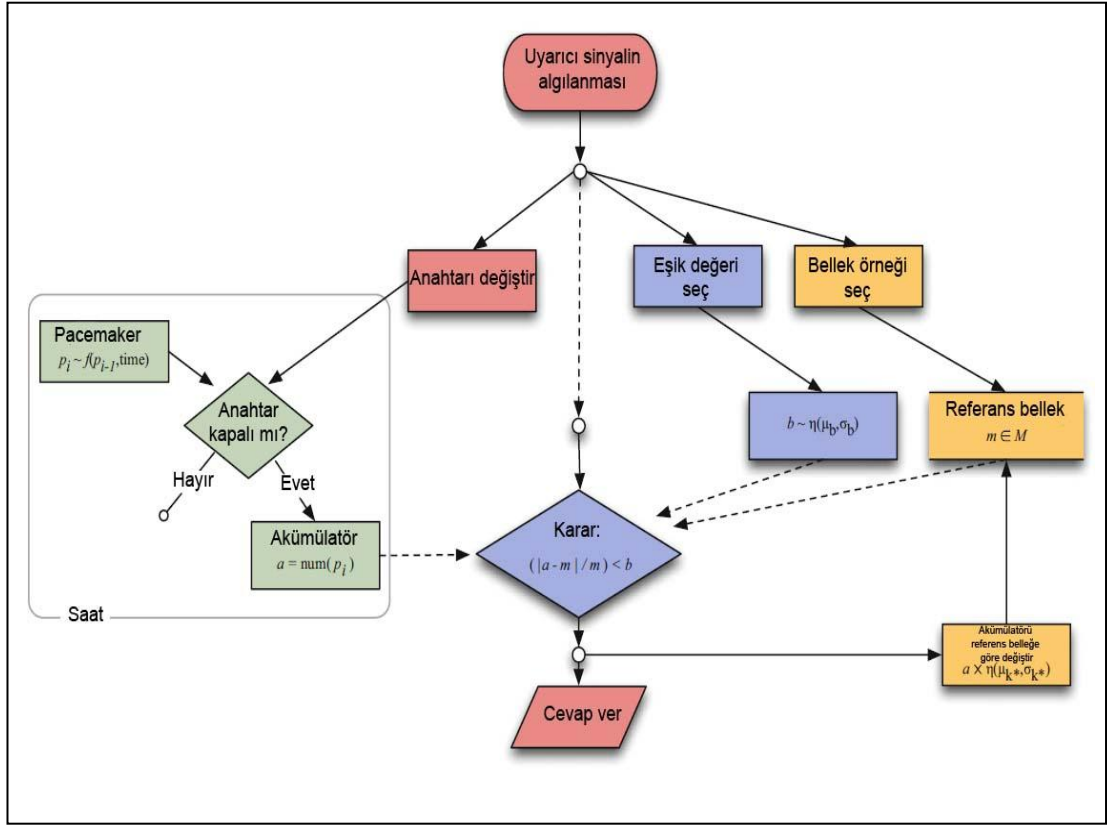
İlk iç saat modeli temel bir zaman algısı sürecini açıklasa da karmaşık bir süreç olan zaman algısı davranışı için basit bir saat mekanizmasından fazlası gereklidir. İlk olarak modele referans zaman aralıklarını depolayabilecek bir bellek, ayrıca referans zaman aralıklarının karşılık gelmediği zaman aralıkları için bir karar verme mekanizması gerekmektedir (Wearden, 2005). Bunlara dayanarak, John Gibbon, Treisman'ın iç saat modelinin içerdieği atım üretici (*pacemaker*) - sayaç (akümülatör) mekanizmasını geliştirerek, Sayıl Bekleyiş Kuramı'nı (Scalar Expectancy Theory, SET) ileri sürmüştür (Gibbon ve ark., 1984). Bu modele göre, sürekli atım üreten bir iç atım üretici (*pacemaker*) ve bu atımları kaydedebilecek olan bir akümülatör bulunmaktadır. Bir duyuşsal uyarın (örneğin zaman algısı görevlerinde, algılanacak zamanın başladığını haber veren görsel), atım üretici (*pacemaker*) ile akümülatör arasındaki anahtarın kapanmasına neden olur. Atımlar, akümülatörde depolanmaya başlar. Algılanmak istenen zamanın sonuna gelindiğinde anahtar açılır. Bu süre boyunca akümülatörde belli sayıda atım depolanmış olur. Bu depolanmış atım çalışma belleği yardımıyla referans bellekteki önceki deneyimlerde toplanmış atım sayıları ile karşılaştırılır. Referans bellekte depolanan atım ile eşleşen bir atım varsa karar verme sürecinden sonra yanıt oluşturulur (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. İç saat modeli (Merchant ve de Lafuente, 2014’den değiştirilerek alınmıştır).

Sayı Bekleyiş Kuramı, zaman algısı ile ilgili birçok fenomeni açıklayabildiği için yaygın olarak kabul görmüştür. Bu fenomenlerden en iyi bilineni, günlük hayatta sıkça karşılaşılan zamanın iyi vakit geçirirken hızlı geçtiği illüzyonudur. Bu illüzyon Sayı Bekleyiş Kuramına yapılan bir ekleme ile [“Dikkat ile İlişkili Kapı Modeli” (Attentional Gate Model, AGM)], açıklanmaya çalışılmıştır. Bu model Sayı Bekleyiş Kuramı’na *pacemaker* ile akümülatör arasında dikkat tarafından yönetilen bir bilişsel mekanizma ekler (Zakay ve Block, 1994; Zakay ve Block, 1996). Modele göre, dikkatle ilgili nöral kaynaklar sınırlı olduğundan, zamanın geçişinden başka bir sürece dikkatimizi veriyorsak kapı kapalı tutulur, diğer bir deyişle akümülatörün kaydettiği *pacemaker* atım sayısı azalır. Normalden daha az atım kaydedilmesi, karar verme sürecinde zamanın olduğundan daha kısa algılanmasına neden olur. Ters durumda, dikkatimizi yönelteceğimiz ikinci bir süreç yokken, bütün dikkatimizi zamanın geçişini yönlendiririz. Bu kapının açık kalmasına, diğer bir deyişle akümülatörün daha fazla atım kaydetmesine yol açar. Normalden daha fazla atım kaydedilmesi, zamanın olduğundan daha uzun algılanmasına yol açar.

Sayı Bekleyiş Kuramı, zaman algısına etkisi olduğu gösterilmiş diğer durumları da açıklar. Birçok faktörün dikkat ve *pacemaker* ile ilgili süreçleri değiştirerek zaman algısını etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda duygudurumun zaman algısına etki ettiği gösterilmiştir (Droit-Volet ve Meck, 2007). Uyarılma seviyesinin de zaman algısına etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır (Schwarz ve ark., 2013). Ayrıca zaman algısının yaşla birlikte bozulmasının Sayı Bekleyiş Kuramı çerçevesinde, bellek ve dikkat süreçlerindeki değişimlerle birlikte gerçekleştiği düşünülmektedir (Lustig, 2003) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Sayıl bekleyiş kuramı modeli. İç saat yapıları yeşil, girdi ve çıktıların işleme kızı, bellek süreçleri sarı ve karar bileşenleri kırmızı renk ile gösterilmiştir (Merchant ve de Lafuente, 2014'den değiştirilerek alınmıştır).

1.1.1.3.2. Nöral Ağ Modelleri

Zaman algısı için bir iç saat mekanizmasını öneren birçok yazara karşın, zaman algısını açıklamak için bir iç saate gereksinim duyulmadığını iddia eden yazarlar da vardır. Zaman algısının nöral ağlar tarafından gerçekleştirildiğini öne süren bu teorilere göre, özellikle uzun zaman aralıklarının algılanması dikkat ve bellek süreçleri ile açıklanabilmektedir (Ornstein, 1969). Daha kısa zaman aralıklarında gerçekleşen motor hareketlerin zamanlaması için de hareketlerin kendi dinamiklerinin zaman algısını sağladığı düşünülmüştür. Özellikle zaman aralığı tayininde, zamanın iç saat modelinde olduğu gibi geçen zaman birimlerinin sayılabileceği bir lineer ölçütü olmadığı ve zamansal bilginin yüksek işleme gücü

bulunan lokal beyin devreleri tarafından işleme tabi tutulduğu ifade edilmektedir (Karmarkar ve Buonomano, 2007).

Son yapılan çalışmalar ile ortaya atılan bir model örneği olarak Durum-Bağımlı Ağ (State Dependent Network) verilebilir. Bu modele göre, kortikal ağlarda zaman ile birlikte değişen sinaptik ve hücrel özellikler zamanın algılanmasını sağlar. Çeşitli duyuşal olaylarla birlikte ateşlenen nöronlar da bu sinaptik ve hücrel özelliklerin değişimini kontrol eder. Bu nedenle durum-bağımlı ağ modeline göre zaman algısı için merkezi bölgelerden bahsedilemez, algı korteksteki çeşitli süreçlerle birlikte oluşur (Karmarkar ve Buonomano, 2007).

1.1.1.4. Zaman Algısı ile İlgili Yapılan Görüntüleme Çalışmalarında Kullanılan Deneş Dizaynları

Canlı davranışının neredeyse her noktasında zaman algısı bulunmaktadır. Dolayısıyla zaman algısı ile ilgili çok geniş bir yelpazede çalışmalar yapılabilir. Zaman algısı her ne kadar soyut olması ve belirli bir reseptöre sahip olmamasından dolayı diğer duylardan farklı olsa da, zaman algısını deneylerle sınamak çok zor değildir. Deneş modellerinin en yaygınında katılımcılar, fiziksel ya da kognitif olarak gerçekleştirdikleri çeşitli davranışlar sonunda ne kadar süre geçmiş olabileceğini sözle dile getirirler. Daha açık bir deyişle, eyleme başladıklarından itibaren ne kadar zaman geçmiş olabileceğine dair tahminlerde bulunurlar. Uygulama ve test tasarımı bu denli basit ve kolay bir alanda kuramsal açıklamaların yetersizliği ve bulanıklığıysa zaman algısının başlı başına karmaşık bir yapıya sahip olduğundan kaynaklanmaktadır (Grondin, 2010).

Zaman algısı ile yapılan görüntüleme çalışmalarında genellikle katılımcılara görsel ya da işitsel bir uyaran verilir ve zamanla ilgili çeşitli tahminlerde bulunulması beklenir. Tahmin edilmesi beklenen zaman aralığı 100 milisaniyeden birkaç saniyeye kadar değişebilir. Çünkü, motor kontrol, konuşma, konuşulanı anlama, müziği

anlama ve benzeri insan davranışları bu zaman aralıklarında gerçekleşmektedir. Benzer şekilde, zamansal dikkatimizin 2-3 sn içerisinde daha yoğun olduğu belirtilmektedir. Daha kısa süren zamansal dikkat “otomatik”tir, becerikli hareketlerin üretilmesi ile ilgilidir. Daha uzun zamana ise “bilişsel” süreçlerde gereksinim duyarız. Bu süreç hem dikkat hem de çalışma belleğinin birlikte çalışmasını gerektirir (Fraisse, 1984).

Zaman algısı çalışmaları en temelde algısal zamanlama ve motor zamanlama olarak ayrılmaktadır. Motor zamanlama için yaygın olarak kullanılan görevlerden biri parmak vuru testidir. Parmak vuru testinde denekler düzenli zamansal bir ritme sahip duyuşsal bir uyarana ile senkronize bir biçimde parmaklarını vururken, duyuşsal uyarana kesilir ve denegin duyuşsal uyarana yokluğunda öğrendiğı zamansal düzeni motor cevapla (parmak vurusu ile) tekrarlamaş istenir. Algısal zamanlamayı ölçen deney dizaynlarında ise deneklerin zaman aralıklarıyla ilgili çeşitli görevlerde karar vermeleri gerekir (Coull ve ark., 2011).

Algısal zamanlamayı ölçebilmek için geliştirilmiş deney dizaynlarında zamanla ilgili görev ileriye dönük (prospective timing) ve geriye dönük (retrospective timing) olarak sunulabilir. İleriye dönük zamanlama paradigmlarında denekler, görev ile ilgili olarak algılamaları gereken zaman dilimi konusunda önceden bilgilendirilirler ve daha sonra bu zaman dilimi ile ilgili olarak bir karara varırlar. Geriye dönük zamanlama paradigmlarında ise denekler önceden bilgilendirilmezler (Brown, 1985). Deneklerden geçmiş bir zaman dilimi hakkında karara varmaları istenir. Geriye dönük zamanlama, geçmişteki bir zaman aralığını hatırlamayı gerektirdiğinden bellek süreçleri ile daha yakından ilişkilidir (Zakay ve Block, 1997). İleriye dönük zamanlama paradigmları sıklıkla kısa zaman aralıkları ile ilgilenirken (birkaç saniyeye kadar), geriye dönük zamanlama paradigmlarında genel olarak uzun zaman aralıkları kullanılır (Grondin ve Plourde, 2007).

İleriye dönük zamanlama paradigmlarında 4 temel yöntem kullanılmıştır.

- *Zaman aralığı tahmini yöntemi (duration estimation method):* Denekler bir uyarının süresi hakkında karar verir, bu süreyi zaman ile ilgili terimleri (saniye, dakika) kullanarak sözlü olarak söylerler. Katılımcılar, yanıtlarını sözlü olarak söylediklerinden yöntem sözel tahmin yöntemi (verbal estimation method) olarak da adlandırılır.
- *Zaman aralığı üretme yöntemi (duration production method):* Deneklere zaman ile ilgili terimler kullanılarak bir zaman dilimi uzunluğu söylenir ve deneklerden bu zaman dilimini oluşturması istenir. Denek sıklıkla bir butona başlangıç ve bitiş olacak şekilde iki kere basarak ya da süre boyunca sürekli olacak şekilde bir kere basarak istenen zaman dilimine eşit olduğunu düşündüğü bir zaman aralığı oluşturur.
- *Zaman aralığını yeniden üretme yöntemi (duration reproduction method):* Deneklere belirli sürede bir uyarın verilir ve denekler zaman aralığı üretme yönteminde açıklandığı şekilde bu uyarının süresine eşit bir uyarını kendileri oluşturur.
- *Zaman aralığını karşılaştırma yöntemi (duration comparison method):* Deneklere birden fazla uyarın verilir ve deneklerden bu uyarınların sürelerini birbirlerine göre uzun ya da kısa şeklinde değerlendirmeleri yani karşılaştırmaları istenir. Zaman algısı çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerdendir ve çok sayıda paradigma ile test edilebilir. Yöntemde genel olarak sabit bir zaman aralığı ilk uyarın olarak verilir ve bundan sonraki zaman aralıklarının bu ilk uyarın ile karşılaştırılmaları istenir (Grondin, 2010). Sunulan tez çalışmasında kullanılan deney dizaynı bu yöntem başlığı altında sınıflandırılabilir.

1.1.2. Ödül ve Motivasyon Nedir?

Davranış genel olarak bir dizi motor hareket gerçekleştirmemizle meydana gelir. En ilkel düzeyde, bilinçsiz reflekslerimiz duyuşal bir uyararla başlar. Örneğın, ortamdaki ışın miktarı azaldığı zaman gözbebeğımız genişler. En yüksek düzeyde ise biliçli yapılan hareketler frontal lobdaki nöronlar tarafından başlatılır. Örneğın bilgisayarda bir yazı yazarken parmaklarımızı bilgisayarın klavyesindeki tuşlara basmamız gibi. İstemli davranışlar bir ihtiyacımızı karşılamak üzere harekete geçirilir; yani motive edilirler. Motivasyon, ılık ve esintili bir yaz günü tekneyle dolaşmaya gitmeye yönelik olduğı gibi çok “soyut” ya da, mesanemizın dolduğı zaman tuvalate gitme güdüsünde olduğı gibi çok da “somut” olabilir (Atkinson ve Shiffrin, 1968; Bear ve ark., 2012).

Motivasyon genel olarak davranışlarımızın yürütücü gücü olarak tanımlanabilir. Söz konusu insan davranışı olunca, bir davranışın gerçekleştirilme olasılığı ve gerçekleştirilme şeklinin o davranışın gerçekleştirilmesi için gereken yürütücü gücün seviyesine bağı olduğı söylenebilir. Motivasyon, bir davranışın gerçekleştirilmesi için gerekli olsa da, o davranışın sonunda mutlaka yapılacağı anlamına gelmez. Çünkü her ne kadar bir davranışı yapmaya motive olsak da, hedef çıkarlarımız bizi başka bir davranış gerçekleştirmeye yönlendirebilir. Örneğın, ılık ve esintili bir yaz günü bilgisayar başında yazı yazmamız gerekiyorsa, tekneyle dolaşmaya motive olduğumuz halde bundan vazgeçebiliriz (Bear ve ark., 2012).

Canlılar, vücut dengelerini koruyacak, yani homeostazlarını belirli fizyolojik aralıklar içinde tutacak davranışlara yönelirler. Sinir sistemi içinde homeostaz çok seviyede kontrol edilse de hypothalamus vücut ısının, sıvı ve enerji dengesinin korunmasında temel role sahiptir. Örneğın üşüdüğümüz, susuz ve aç kaldığımız zamanda hypothalamus aracılığıyla devreye giren hormonal ve visseromotor yanıtlardan birisi vücut ısısını korumak için kan dolaşımının vücut yüzeyinden çekilmesi ve idrar üretiminin çok azalmasıdır. Bunun gibi otonom cevapların yanısıra, homeostazı bozan durumları düzeltmek için somatik motor sistem de

devreye girerek bizi yiyecek ve su aramaya, hareket ederek ısınmaya yönlendirir, yani “motive eder”. Bu çerçevede ele alındığında “motivasyonun” çok geniş bir pencereye sahip olduğu görülmektedir. Motivasyonun temellerini anlamaya yönelik yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan modelleri daha çok yeme-içme davranışı üzerinden kurgulanmıştır. Acıkınca yeme davranışına motive oluruz ancak bu davranışın farklı bir boyutu da bulunmaktadır. Sadece acıktığımız yani ihtiyacımız olduğu için değil, yemekten hoşlandığımız için de yeriz. Yiyeceğin görüntüsünden, kokusundan ve tadından hoşlanırsınız ve genelde hoşlandığımız yiyeceklere karşı açlık duyarız. Dolayısıyla davranışsal boyutta “istemek” ve “hoşlanmak” benzer bir durumun farklı iki yönüdür. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda “istemenin” ve “hoşlanmanın” beyinde farklı nöronal devrelerle kontrol edildiğini göstermektedir (Bear ve ark., 2012; Wise, 2004).

Motivasyonun önemli bir parçası olan ödül, teşvik temelli öğrenme, uyarılara uygun cevap verme ve amaca yönelik davranışların geliştirilmesi için verilen hoşça gidecek bir “güdü” olarak tanımlanabilir. Dış kaynaklı güdülerde, ödül kişiye dışardan gelir, davranışla doğrudan ilgisi yoktur (ödevini bitiren çocuğa çikolata vermek gibi). İçsel güdülerde de ödül davranışın kendi içinde barınır ve davranışla doğrudan ilişkilidir (başarı güdüsü, gurur gibi) (Baddeley ve Hitch, 1974).

Çevresel uyarılara uygun bir davranışsal yanıt geliştirmek ve arzu edilen hedefleri elde etmek için, motivasyon ve ödül ile ilgili bilgilerin bir strateji ve eylem planı içinde birleştirilmesi gerekmektedir. Örneğin, bir kart oyununu kazanmak için “istemek” yeterli değildir. Kazanmak için oyunun kurallarını iyi anlamak, öğrenmek, oyun sırasında kartları takip etmek, sahip olunan kartlara göre bir strateji geliştirmek gerekir. Oyun stratejileri arasında kartları oyuna sürme arzusunun bastırarak uygun zamanı beklemek, yani “isteği” ertelemek de gerekebilir. Dolayısıyla hedeflenen amaca ulaşmak için ödül işlemlenmesinde, bilişsel planlama ve motor kontrolün olduğu karmaşık bir eylem planından bahsedebiliriz. Bu yüzden, ödül tek başına değerlendirilebilecek bir süreç değildir; ödülle ilgili devreler motor planlamayı etkileyecek bilişsel fonksiyonları kontrol eden devreler ile birlikte bir

sistem içerisinde yürütülür. Bu yüzden beyinde bir ödül sisteminin varlığından bahsetmek yerinde olacaktır. Bu sistem içinde etkinliği gösterilmiş olan en önemli nörotransmitterlerden birisi de dopamindir (Bear ve ark. 2002; Wise, 2004).

Dopaminin ödül sistemindeki yeri

Günümüze kadar yapılmış olan lezyon çalışmaları ve nörofizyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında, substantia nigra ve ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların ödül bağımlı davranışlardan sorumlu olduğu iyi bilinmektedir (Hollerman ve Shultz W, 1998). Ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlardan elde edilen mikroelettrot kayıtlarından hayvanların duyuşsal uyarana ile ödül arasındaki bağlantıyı öğrendikleri gösterilmiştir. Bu araştırmada sadece ışıklar açıldığında ödül olarak yiyecek alabilen hayvanların ventral tegmental alandaki nöronlarının bir süre sonra ışıklar açılır açılmaz eksite olduğu yani ödül beklentisi içinde olduğu gösterilmiştir (Schultz, 2002). Benzer şekilde bir uyarının ödül ile eşleştirildiği diğere çalışmalarda da ödül beklenen uyarana deneklere sunulduğu zaman verilen mezolimbik nöral yanıtların beklenen ödülün büyüklüğü ve olasılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hollerman ve Shultz W, 1998; O'Doherty ve ark. 2003; Wittmann ve ark. 2005; Knutson ve Cooper 2005; D'Ardenne ve ark. 2008; Schott ve ark. 2008). Dolayısıyla dopaminin ödül sistemi içinde başrol oynayan bir nörotransmitter olduğunu söyleyebiliriz.

Berridge (2009) dopaminin motivasyondaki rolünün sadece "istemek" ile sınırlı olduğunu öne sürmektedir. Araştırmacı, hypothalamus'un lateral bölgesinden çıkan dopaminerjik aksonları hasarladığı deneyde, hayvanların yemek yemeyi bıraktığı, yani yemek istemediği halde, yemek yedikleri zaman yemekten zevk aldıklarını gözlemlemiştir. Benzer şekilde lateral hypothalamus'u uyarılan hayvanlar şiddetli bir biçimde yemek ararken, yemek yerken aldıkları zevkte normale göre bir artış gözlemlenmemiştir. İnsanlarda da madde ve alkol bağımlılığı üzerine yapılan çalışmalar benzer sonuçlar göstermektedir (Wise, 2004).

1.1.2.1. Beyindeki Ödül Sisteminin Organizasyonu

Beyinde ödül sisteminin nerede bulunduğunu anlamaya yönelik ilk çalışmalar 1950’li yılların başında James Olds ve Peter Milner isimli araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar geliştirdikleri deney dizaynında bir sıçanın beynine elektrod yerleştirmişler ve böylece beynin istedikleri zaman uyarılmasını sağlamışlardır. Bir kutu içine alınan sıçana kutunun belirli bir bölgesine gittiği zaman elektrot aracılığıyla elektriksel uyarı verilmiş ve böylece beyninin uyarılması sağlanmıştır. Özellikle belirli beyin bölgelerinin elektrodla uyarıldığı deneylerde araştırmacılar, ilk uyarıdan sonra kutunun başka yerlerine de giden sıçanın hemen dönüp tekrar aynı köşeye geldiğini ve aynı uyarıyı aldıktan sonra bundan hoşlanıp uyarıyı tekrar tekrar alabilmek için artık o köşeden ayrılmadığını gözlemlemişlerdir. Bunun üzerine araştırmacılar düzeneklerini geliştirip, uyarıyı sıçanın kendi basabileceği bir pedal üzerine aktarmışlardır. Bu sefer sıçanın tesadüfen pedala basıp aynı uyarıyı alınca, pedala sürekli basma davranışı geliştirdiğini gözlemleyen araştırmacılar bu davranışı “kendi kendini elektriksel olarak uyarma” olarak tanımlamışlardır. Sıçan uyarıdan o kadar zevk almıştır ki, yeme ve içme davranışını bile bırakıp enerjisi tükenip bitkin düşünceye kadar pedala basmıştır. Şüphesiz ki pedala basma sıçanda davranışını belirli bir yönde geliştirecek “ödül” cevabı oluşturmuştur. Araştırmacılar sıçanın beyindeki elektrotu sistematik olarak beyinde farklı yerlere yerleştirerek en etkin cevabın hangi beyin bölgesi uyarıldığı zaman oluştuğunu test etmişler ve sonunda ventral tegmental alandan çıkıp önbeyne projekte olan dopaminerjik nöronların yayıldığı beyin bölgelerinin bu deney düzenğinde en etkin şekilde cevap verdiğini ortaya çıkarmışlardır (Olds ve Milner, 1954). Bu ilk deneylerden sonra benzer şekilde planlanan araştırmalarda sıçanlara pedala basınca elektriksel uyarı yerine kendi kendine dopaminerjik bir ilaç olan amfetamini enjekte edebileceği bir düzenek oluşturulmuş ve sıçanın yine pedala basma davranışını geliştirdiklerini gözlemlemişlerdir. Başka araştırmalarda dopamin antagonisti verilen sıçanların aç oldukları halde yiyecek arama davranışından vazgeçtikleri de görülmüştür. Bu araştırmalar sonucunda edinilen temel bilgilerle ödüllendirmenin belirli davranışları teşvik ettirdiği söylenebilir.

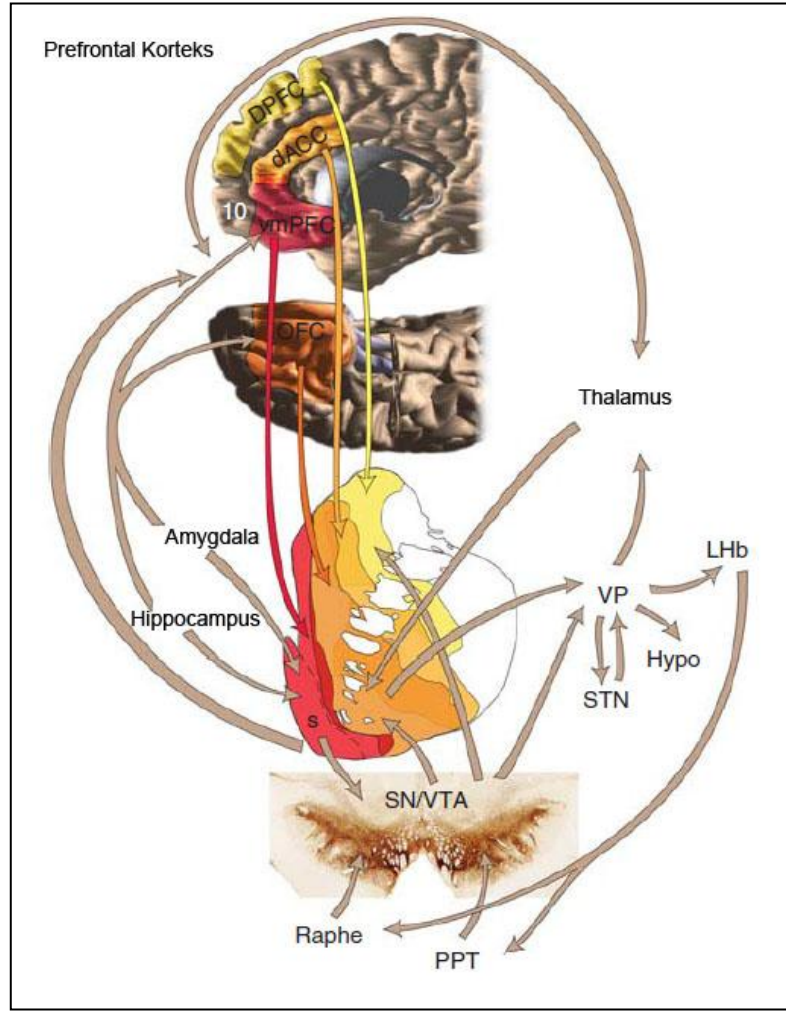
Ödül ve cezalandırmanın gelecekteki kararlarımız üzerine etkili olduğu iyi bilinmektedir. Ödülün öğrenmeyi teşvik ettiği ve kolaylaştırdığı hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlarla ve insanlarda lezyon çalışmalarıyla desteklenmiştir. Kendi-kendini uyarma deneylerinden ve farmakolojik, fizyolojik ve davranışsal çalışmalardan elde edilen bulgulardan beyindeki ödül sisteminin içinde pekçok alan gösterilmiş olsa da ventral tegmental alan ve nucleus accumbens'den başlayıp kortekse dağılan dopaminerjik projeksiyonun ödül sisteminin ana iskeleti olduğu öne çıkmaktadır (Krebs ve ark., 2012; Wise, 2004). Özellikle son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar ışığında ödül sistemi içine dahil olan diğer beyin bölgeleri arasında ventromedial prefrontal korteks (orbitofrontal ve medial prefrontal bölgeler), anterior singulate, amigdala, hipokampus, talamus, striatum bölgeleri sayılabilir (Ernst ve ark., 2004; Kirsch ve ark., 2003; O'Doherty ve ark., 2002; Wittmann ve ark., 2005).

Primatlarda yapılan çalışmalarda beklenmedik bir zamanda ödül almanın veya ödül alınacağına dair bir ipucu gösterilmesinin ventral striatum'a uzanan dopaminerjik projeksiyonda fazik aktivasyona yol açtığı gösterilmiştir (Schultz ve ark., 1997). Benzer bulgular insanlarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında da elde edilmiştir. Bu çalışmalara katılan deneklerde ventral striatum'un özellikle kompleks paradigmalarda para ödülü beklentisi karşısında güçlü bir şekilde aktive olduğu belirtilmektedir (Delgado ve ark., 2000; Knutson ve ark. 2000; Zald ve ark., 2004). Birlikte yapılan fMRI ve PET çalışmalarında ventral striatum'daki aktivasyonun dopamin salınımı ve sentezi kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Schlagenhauf ve ark. 2013; Schott ve ark. 2008).

Primatlar üzerinde yapılan tek nöron kayıtları, özellikle uyarının ödül derecesinin değerlendirilmesinde orbitofrontal korteksin önemli rolü olduğunu göstermektedir (Critchley ve Rolls, 1996). Bu bölgedeki nöronlar özellikle hayvan açken belirli bir yiyeceğin kokusu ve tadı alındığı zaman aktifleşirken, tokken yiyecek uyarınına karşı cevap vermezler. İnsanlarda da yapılan nörogörüntüleme çalışmaları orbitofrontal korteksin yiyecek, koku ve para gibi ödül değeri olan çeşitli uyarınlar karşısında aktive olduğunu göstermiştir (Elliot ve ark., 2003; Gottfried ve

ark., 2002; O'Doherty ve ark., 2001; Small ve ark., 2003). Bunun yanısıra hayvanlarda yapılan bir çalışmada orbitofrontal korteksin özellikle ödülün tahmin edilen değil de, beklenmedik zamanda verildiğinde aktive olduğu, ödül verilmediğinde ise bu bölgede hiçbir cevap oluşmadığı gösterilmiştir (Tremblay ve Schultz, 2000).

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan bu temel çalışmalar göstermektedir ki, rasyonel karar verme ve hedefe uygun davranışları düzenlemede ödülün değerini ve öngörülebilirliğini ve karşılığında bir risk olup olmayacağını değerlendirmek anahtar rolü olan mekanizmalardan birisidir. Bu bilginin işlenmesi ve farklı seçenekler arasında olası sonuçları değerlendirerek en uygun kararın doğru zamanda verilmesini sağlayan ödül sistemi çok karmaşık devrelerden oluşmaktadır. İnsanlarda bu sistem daha da karmaşıktır çünkü insanlar birincil ihtiyaçlarının yanısıra para, güç, meydan okuma, gurur gibi ikincil ödülleri hedefleyen kararlar verirler. Her ne kadar ödül beklentisi veya ödülün değeri gibi ödülün farklı özellikleri karşısında farklı hücreler görev alıyor olsa da bu sistemin merkezi kortiko-ventral bazal ganglia devresidir. Bu devrenin içinde bulunan temel yapılar arasında da orbitofrontal korteks, anterior singulate korteks, ventral pallidum ve mesencephalon'daki dopaminerjik nöronlar sayılabilir. Ventral striatum; mesencephalon, orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteksten yoğun dopaminerjik girdi alır ve buradan çıkan nöronlar da temel olarak ventral pallidum, ventral tegmental alan ve substantia nigra ile thalamus'un mediodorsal çekirdeği aracılığıyla yine geri prefrontal kortekse projekte olurlar. Bu devre ödül sistemi içindeki kortiko-bazal ganglia devresinin temel iskeletidir. Buna ilaveten amygdala, hippocampus, lateral habenular nucleus ve diğer özelleşmiş beyin sapı yapılarının da (pedunculo-pontin nucleus, raphe nucleus) ödül sistemini düzenleyen anahtar yapılar olduğu söylenebilir. Diğer bölgeler daha çok bilişsel ve motor kontrol ile ilişkili olarak uygun amaca yönelik eylemler gerçekleştirmek için ödül sistemi ile birlikte çalışan bölgelerdir (Haber ve ark. 2010) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Ödül sistemi içinde yer alan temel yapılar ve aralarındaki bağlantıların şematik gösterimi (dACC: dorsal anterior singulat korteks, dPFC: dorsal prefrontal korteks, Hypo: hypothalamus, LHb: lateral habenula, OFC: orbitofrontal korteks, PPT: nucleus pedunculopontinus, S: *shell* (kabuk), SN: substantia nigra, STN: nucleus subthalamicus, vmPFC: ventromedial prefrontal korteks, VP: ventral pallidum, VTA: ventral tegmental alan, (Haber ve ark. 2010'dan değiştirilerek alınmıştır).

1.1.3. Zaman Algısı ve Ödül Sisteminin İlişkisi

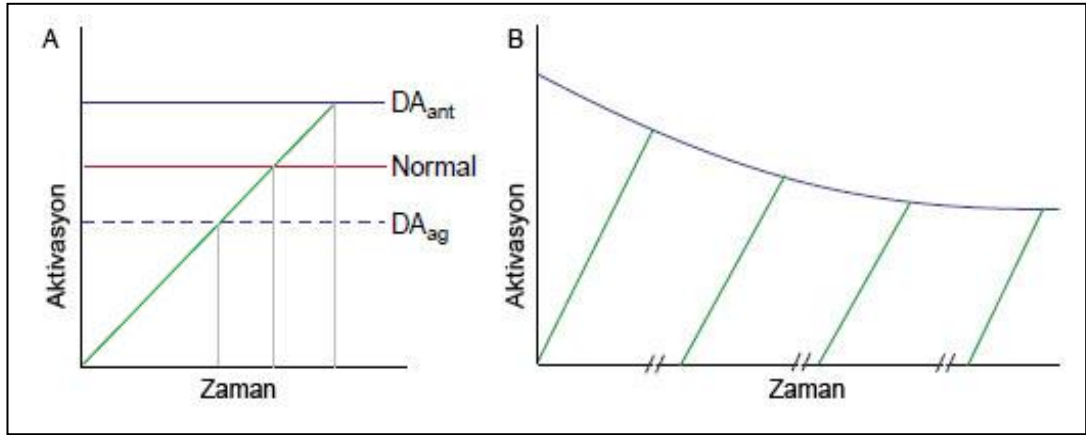
Motivasyon ve ödül sisteminin daha iyi anlaşılmasına yönelik yapılan nörofizyolojik ve nörofarmakolojik çalışmaların sonucunda deneklere deneysel olarak dopamin agonistleri ve antagonistleri verildikten sonra hayvanların zaman aralığı fonksiyonlarında aksaklıklar tespit edilmiştir. Bu durum araştırmacılarda

beyindeki zaman algısından sorumlu olan bölgeler ile ödül sistemi içinde bulunan bölgelerin fizyolojik olarak benzer bilgi işleme süreçlerine sahip olduğunu düşündürmüştür (Meck, 1988; Meck ve Benson, 2002). Benzer şekilde başka araştırmacılar da maymun deneylerinde ödüllendirmeye verilen yanıtlar ile zaman algısını ilişkili bulmuştur. Bu işlevlerde rol alan dopaminerjik nöronlar ödülün olup olmaması ve ne zaman verildiğine bağlı olarak farklı paternde ateşleme göstermiştir (Hollerman ve Schultz, 1998; Waelti, 2001). Deneysel olarak striatum lezyonu oluşturulan sıçanlarda yapılan bir çalışmada, lezyonlu sıçanların normal sıçanlara göre beklenen zamandan daha önce pedala basıp ödül aldıkları gözlenmiştir (Matell ve ark. 2003). İlâveten, dopaminerjik ajanlar da zamanlama gerektiren cevaplarda sistematik olarak bozulmaya sebep olmuşlardır. Dopamin agonistleri algılanan zamanın kısalmasına, antagonistleri ise artmasına yol açmıştır (Ivry ve Spencer 2004).

Hem ödül sistemi içinde yer alan, hem de zamansal bilgi işlemlerinde karar verme sürecinin tamamlayıcı bir kısmı olan bazal gangliaların yürütülen pek çok işlev için bir “eşik” mekanizması olarak çalıştığı söylenebilir. Bazal ganglialara gelen eylem sinyallerinden sadece bu eşik değerini geçenler yerine getirilir (Berns ve, Sejnowski, 1996). Farklı kararlar için olan aktivasyon fonksiyonları hedefler, duyuşal girdiler ve bağlamsal bilgiler gibi çok çeşitli faktörleri yansıtır. Bu faktörlerin hepsi bilişsel kontrol mekanizmalarının hangisinin yürütüleceğine dair karar vermek için rekabetçi bir süreçte iç içe geçmiştir. Bu bakış açısıyla, uyarının oluşturduğu yanıtı uygulamak veya çalışma belleğinin güncellenmesini sağlamak ancak belirli bir aktivasyon eşikğine ulaşıldıktan sonra mümkün olmaktadır. Bu eşik ayarı, striatuma gelen dopaminerjik girdiler tarafından kontrol edilir. Pekiştirilmiş eylemlerin eşik değeri düşürülür ve böylece yerine getirilme olasılığı artırılır.

Örneğin birkaç saniyelik sıralı olayların süresinin tahmin edilmeye çalışıldığı bir görevde, geçen sürenin tahmini dikkat mekanizmalarının kontrolünü, başka bir deyişle “zamanın bilişsel kontrolünü” gerektirir. Zamanın bu şekilde tahmin edilmesi için, akümülator modelinde olduğu gibi, çalışma belleğine kodlanan yeni güncellemelerin sayısının takip edilmesi gerekir. Ödül sisteminde de önemli rolü

olan dopaminin seviyelerindeki değişiklik zaman algısını değiştirebilir. Eşik modeline göre, dopamin agonistlerinin bazal ganglialardaki eşiği düşürdüğü ve çalışma belleğine kodlanan yeni güncellemelerin daha sık yapıldığı dolayısıyla eşik değere ulaşmak için gereken kritik güncelleme sayısına daha erken ulaşıldığı iddia edilmektedir Benzer şekilde, dopamin antagonistleri verildiğinde eşik değer yükseleceği için zaman algımız da uzamış olur (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. (A) Dopamin agonist (DA_{ag}) ve dopamin antagonistlerinin zaman algısındaki eşik değere etkisi. (B) Parkinson hastalarında yükselen eşik değerin kısa dönem modülasyonu (Ivry ve Spencer, 2004'den değiştirilerek alınmıştır).

Dopamin hipotezi, bazal gangliaların zaman algısındaki direk rolünün doğru olduğunu varsaymasak bile kısa aralıklı zamanların algılandığı modeller üzerine oturtulabilir. Dopaminerjik ajanlar yine de algılanan zamanda değişikliğe neden olmaktadır. Örneğin Rammsayer (1990) milisaniye düzeyinde zaman algısını sağlıklı bireyler ve şizofreni hastaları, majör depresyon hastaları ve distimik bozukluğu olan hasta grupları arasında karşılaştırmış ve şizofreni grubu ile depresyon grubundaki hastaların zaman algısında anlamlı kusur tespit etmiştir. Çalışmanın sonuçları iç saat modeli temelinde yorumlanmış ve saatin hızının sağlıklı kişilerde en yüksek olduğu, dolayısıyla zamansal tahminlerin en iyi bu grupta yapıldığı; ancak hasta grupta saatin hızı azaldığı için zamansal çözünürlüğün azaldığı ve geçen zamanın daha yavaş algılandığı belirtilmiştir. Saatin hızının ise dopamin tarafından düzenlendiği, bu grup psikiyatrik hastalarda da dopaminerjik aktivitenin kusurlu olduğu için zaman algısında bozulmalara yol açtığı önerilmiştir (Rammsayer, 1990). Benzer sonuçlar

substantia nigra, nucleus caudatus-putamen ve nucleus accumbens bölgelerine 6-hydroxydopamine mikroenjeksiyonu yapılan dopamin-kusurlu hayvan modellerinde de görülmüştür (Meck, 2006).

Bu hipotezle benzer bir mekanizma Parkinson hastalığındaki akinezinin nedenlerinden de birisi olabilir. Bu hastalar harekete başlamada güçlük çekerler. Çünkü dopamin yokluğunda, harekete başlamak için gerekli olan eşik değer çok yükselecek ve harekete başlamak için gereken zaman uzayacaktır. Ancak bu basit model, parkinson hastalarının kısa zaman aralıklarını tahmin etmedeki kusuru açıklamada yetersizdir. Çünkü uyarının süresi ile ilgili tahminlerde serebellumun da rolü olduğu iyi bilinmektedir. Burada dopamin eksikliğinin sadece eşik değeri değiştirmekten çok bu düzenlemeler üzerine ilave bir gürültü etkisi gösterdiğini ileri sürmek daha mantıklı olabilir (Harrington ve ark., 1998). Bu eşik modeli, Parkinson hastalarının tekrarlayan hareketleri daha hızlı yapmalarının nedenini de açıklayabilir (Elsinger ve ark., 2003; Ivry ve Keele, 1989). Ancak bu iç saat modeline göre bir tezat oluşturmaktadır. Dopaminin eşik değerleri uzun dönemde değiştirdiğini varsayıyoruz. Kısa dönemde ise eşik değer çevresel etkilere hassas olacaktır. Kısa dönemde daha önceden belirlenen eşik değer zamanla aşağı çekilebilir. Sonuç olarak bir döngü içerisindeki tekrarlanan olaylarda, input sabit olsa da zamanla döngünün hızı azalacaktır.

Bütün bu çalışmalar düşündürmektedir ki; korteks, limbik sistem ve bazal ganglia yapıları gibi beynin pek çok bölgesinde dağılmış olan dopaminerjik nöronların, uygun davranışların ayarlanmasında motivasyon, zaman algısı, öğrenme ve bellek gibi temel mekanizmalar üzerinde bütünleştirici bir rolü vardır. Dopaminerjik yollarda meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik bu mekanizmalarda da değişikliğe yol açar.

1.1.4. Majör Depresif Bozukluk

1.1.4.1. Majör Depresyonun Tanımı

Majör depresyon pek çok doğal, eğitim ve öğretimle kazanılan ve çevresel etkenlerin etkisiyle oluşan, genellikle olumsuz hayat olaylarıyla tetiklenen, bazen bunlardan birisinin diğerlerinin önüne geçtiği, biyolojik yatkınlığın önemli rol oynadığı bir duygudurum bozukluğudur (Özer, 2007, Aydemir 2011).

Depresyon, kelimesinin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir ve sözlük anlamıyla çökkünlük olarak tanımlanmaktadır. Depresyon, etiolojik olarak heterojen; bilişsel, psikomotor ve duygusal işlevlerde değişiklikler ortaya çıkaran, geniş bir semptomlar kümesi ile karakterize beyin bozukluklar grubunu oluşturan, ciddi morbidite ve mortaliteye sahip sendromal bir hastalıktır. Depresyon başlığı altında tek bir hastalıktan değil, birçok alt gruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz edilmektedir. Majör depresif bozukluk, dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-IV'e göre depresyonun alt grubu içerisinde değerlendirilir.

DSM-IV'e göre majör depresif epizodun temel belirtileri arasında depresif duygudurum, tüm aktivitelere karşı ilgi kaybı ve zevk alamama bulunmaktadır. Depresyon tanısı için bu bulgular hergün olmalı ve 2 haftadan uzun sürmelidir. Depresyonun diğer bulguları arasında, iştah ve uyku bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, yorgunluk, enerji yitimi, değersizlik ya da uygunsuz suçluluk duyguları, yineleyici ölüm düşünceleri gibi belirtiler bulunmaktadır (Sadock ve ark., 2005).

Duygudurum bozuklukları arasında önemli bir yer tutan majör depresif bozukluk, yaşamın herhangi bir döneminde toplumun yaklaşık %17'sini, hatta kadınlarda da %25'ini etkileyen, önemli sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan ciddi

bir hastalıktır. Her yıl ise toplumun %6'sını etkilemektedir. Yaygınlığı en yüksek ruhsal bozukluk olan depresyon, gelişmiş ülkelerde yetiyitimi oluşturan nedenler içinde ilk sırada gelmektedir ve tüm dünyada ise dördüncü sıradadır (Murray ve Lopez, 1997a). 2020 yılında majör depresif bozukluğun tüm dünyada en önemli ikinci yetiyitimi nedeni olacağı tahmin edilmektedir (Murray ve Lopez, 1997b). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yetiyitimiyle ayarlanmış yaşam yıllarının (*disability-adjusted life years; DALY*) hesaplandığı çalışmasında depresyon %4.4 ile dördüncü sırada bulunmakta ve ölümcül olmayan yetiyitimi nedenleri arasında %12 ile ilk sırada yer almaktadır (Üstün ve ark., 2000). Majör depresyon hastaların yaklaşık %17'sinde kroniktir ve süreklilik gösterir ancak epizodları genellikle 2 yıldan uzun sürmez. Tanı konup tedavi edilmediği takdirde vakaların %50'sinde tekrarlar, 3 veya daha fazla epizoddan sonra rekürrens %90'a çıkar (Bear ve ark., 2015).

Ülkemizde Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü tarafından Başkent Üniversitesi'ne yaptırılan Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi kapsamında yapılan araştırmalar sonucunda üretken çağ olan 15-59 yaş aralığında yeti yitimi yaratan hastalıklar arasında tek uçlu depresif bozukluğun ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir (Aydemir, 2011'den alınmıştır). Görüldüğü üzere, majör depresif bozukluk yaşam kalitesinde yarattığı olumsuz etkiyle pek çok kronik tıbbi hastalığın önünde gelmektedir. Bununla beraber kişinin hastalığı nedeniyle yol açtığı iş gücü kaybı kendisinin ve ülkelerin genel bütçesine de önemli bir yük getirmektedir. Majör depresif bozukluğun engellenmesi, erken tanı konması ve tedavisinde öncelikle hastalığın etiolojisinin anlaşılması gerekmektedir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan moleküler, genetik ve nörogörüntüleme çalışmalarıyla edinilen destekleyici bilgilerle hastalığın etiolojisinin anlaşılmasında önemli adımlar atılmıştır.

Majör depresif bozukluğun etiolojisinde çoğunlukla limbik sistem, bazal ganglia, hipotalamus ve prefrontal kortikal nöronal devrelerden oluşan ağ boyunca yaygın olarak dağılan norepinefrin ve serotonin gibi monoaminerjik nörotransmitter seviyeleri ve ilgili sistemler üzerinde odaklanılmıştır. Ancak normal seviyelerde nörotransmitter veya reseptör bulunduğu durumlarda bile majör depresif bozukluğun

görülmesi bu teorinin hastalığın etiolojisini aydınlatmada yeterli olmadığını göstermektedir. Bu yüzden hastalığı, monoaminerjik nöronlarda sinyal iletiminde azalmanın olduğu bir durum olarak tanımlamak daha uygun olacaktır. Yeni çalışmalarla hastalığın limbik-kortikal ağlar içerisindeki nöroplastiklik ve nöral sağ kalım sürecinin bozukluğundan kaynaklanabileceği ve antidepresan ilaçların bu devredeki işlevsel ve yapısal plastikliği geri döndürdüğü öne sürülmektedir. Ancak yapısal plastiklikteki aksamanın neden, sonuç mu ya da sadece depresyonla ilişkili bir durum mu olduğunu ayırt etmek mümkün değildir. Ayrıca postmortem çalışmalarda prefrontal ve orbitofrontal kortekste glial hücre sayısı ve büyüklüklerinde, kortikal kalınlıkta ve bazal ganglia hacminde azalma bulunduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten, çeşitli yatkınlık veya koruyucu genlerin varlığı ve çevresel faktörlerin etkileşimine ilişkin yeni kuramlar bulunmaktadır (Sadock ve ark., 2005; Özer, 2007).

Majör depresyonun ana bulguları arasında keder, üzüntü, hoşça gidilecek aktivitelere olan istek ve enerji kaybı ve uyku bozuklukları sayılabilir. Buna ilaveten depresyonlu hastalarda çoğunlukla dikkatin sürdürülmesi gereken bilişsel ve yürütücü işlevlerde kayıp, öğrenme ve bellek kusurları gözükmektedir (Sadock, 2005; Marquand, 2008). Bu ve bunun gibi semptomların nörobiyolojik ve fonksiyonel bozukluklarının aydınlatılmasını sağlamak üzere yapılan görüntüleme çalışmaları depresyonun nöroanatomik temelleri ile ilgili bazı bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar bulunsa da en tutarlı bulgular prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalanın büyüklüğünde ya da işlevinde değişikliklerdir (Sheline, 2002; Özer, 2007; Marquand, 2008). Sheline ve arkadaşları (2002), depresyonlu hastaların hipokampus hacminde azalma olduğu ve bu bulgunun hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun tedavi sonrası düzeldiği ancak tekrarlayan nöbetlerle hacim kaybının ilerlediği saptanmıştır. Yine de bu bulgu hacim kaybının hastalığın etiolojisiyle mi yoksa sonucuyla mı ilişkili olabileceğine dair yeterli kanıt sağlamamaktadır (Sheline, 2002; Özer, 2007).

Majör depresyon hastalarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarıyla elde edilen bir başka bulgu da, dinlenim durumunda anterior singulat

korteksde artmış aktivite görülmesidir. Anterior singulat korteks, frontal korteks, hippocampus, amygdala, hypothalamus ve beyin sapı bölgelerini birbirine bağlayan geniş ağ içinde bir “düğüm (nod)” olarak değerlendirilebilir. Anterior singulat korteksin disfonksiyonunun depresyonun majör bulgularından sorumlu olduğu hipotezi bazı çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda hastalara tanı konulduğu anda edinilen fMRI verileri, hastaların anterior singulat korteksindeki aktivitenin üzücü bir olay hatırladıklarında arttığını ancak bu aktivitenin tedavi sonrasında azaldığını göstermektedir. Bu bulgular anterior singulat korteksin içinde bulunan emosyonel durum ile hypothalamik-pituiter-adrenal (HPA) sistemi ilişkilendiriyor olduğunu da desteklemektedir (Bear ve ark., 2015).

1.1.4.2. Majör Depresyonun Tanı Ölçekleri

Depresyonun değerlendirilmesi ve şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ilk ölçeklerden birisi olan Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, depresyonun tedavisinde giderek yaygınlaşan trisiklik antidepresanların etkinliğinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir. O dönemden bu yana ölçeklerin geliştirilmesi ve kullanıma sunulması uygulamayı zenginleştirmiştir. Depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan ölçekler arasında Türkçeye uyarlanan Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, CES-Depresyon Ölçeği bulunmaktadır. Türkçeye uyarlanmamış diğer ölçekler arasında ise en yaygın kullanılanı Depresif Belirti Envanteri ve Seri Depresif Belirti Envanteri (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) bulunmaktadır.

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği:

İlk kez 1960 yılında Hamilton (Hamilton, 1960) tarafından geliştirilen ölçek dilimize Akdemir ve ark. (1996) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin ilk geliştirilme amacı o dönemde yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepresanların etkilerinin ölçülmesidir. Bu amaçla önerilen ölçeğin kullanımı giderek yaygınlaşmış ve özellikle

ilaç araştırmalarında Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği en çok kullanılan referans ölçek haline gelmiştir. İlaça yanıt için ölçek puanında %50 azalma ve düzelme için ise 7 puan ve altına düşme ölçüt olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak bu puanların belirlenmesi çeşitli meta-analizler sonucu önerilmiştir (Zimmermann ve ark. 2004).

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu ölçeğin DSMIV ölçütlerine karşılık gelmediğini, tarama ölçeği gibi kullanılmasının uygun olmadığını, atipik depresif belirtilere duyarsız olduğunu, bazı maddelerde birden fazla belirtiyi tek maddede sorguladığını (örneğin anksiyete ve irritabilite aynı maddede yer almaktadır), bazı belirtilerin de birden fazla maddede yer aldığını (örneğin uyku) belirtmişler ve örneğin çökkün duygudurum ölçümünde puanlar arası ayrımların net olmadığını belirttik ölçeğin kullanımını eleştirmişlerdir (Zimmermann ve ark., 2005). Böylece aynı amaçla başka ölçeklerin arayışına girişilmiş ve başka ölçekler de geliştirilmiştir. Geliştirilen her ölçeğin de kendine has avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Geliştirilen ölçekler arasında yine de Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği yaygın bir şekilde kullanılmakta ve çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını olanaklı kılmaktadır. Ölçeğin, majör depresif dönemde çekirdek depresyon belirtileri dışında yaygın olarak bulunan bedensel ve anksiyete belirtilerine de oldukça duyarlı olması ve ölçekten elde edilen puanların karşılaştırılabilir olması büyük avantaj sağlamaktadır. O yüzden çalışmamızda hastaların değerlendirilmesinde ölçüt olarak Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği kullanılmıştır.

1.1.4.3. Majör Depresif Bozukluğu Olan Bireylerde Zaman Algısı ve Ödül Sistemi

Depresyonlu kişilerde zaman algısında bozukluk olduğu klinik gözlemlerle ve bazı davranışsal çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenmiştir (Sévigny ve ark., 2003; Gil ve ark., 2009; Gallagher, 2012; Msetfi ve ark., 2012; Ratcliffe, 2012). Özellikle majör depresyonu olan kişiler zamanın çok yavaş geçtiğini hatta kimi zaman durduğunu söylerler. Erken zamanlarda yapılmış bir çalışmada Hoffer ve Osmond kartlara yazılmış cümleleri depresyon hastalarına göstermiş ve bu cümlelerden hangilerinin kendileri ile en ilişkili olan cümle olduğunu sormuşlardır. Çoğu depresyon hastası “günler çok yavaş geçiyor” ve “dünyadaki zaman benim için değişmiyor” cümlelerinin kendileri ile en ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Droit-Volet, 2013’den). Ratcliff ise derlemesinde depresyon hastalarının zamanı “zaman sanki akıyor, bir gün bir yıl gibi geçiyor” şeklinde değerlendirdiklerini belirtmiştir (Ratcliffe, 2012). Hastaların ifadelerinden zamanla ilgili algılarında değişiklik olduğu açıktır. Ancak sorulması gereken soru, depresyonu olan kişilerin yaşadığı bu deneyimin zaman algısı ile ilgili gerçek mekanizmalarda bir değişikliğe karşılık gelip gelmediği, yani beyinde zaman algısı ile ilgili devrelerde bir değişiklik olup olmadığıdır. Bazı yazarlar hastaların geçen zamanla ilgili hissettiği bu değişikliğin aslında hayatlarında yanlış giden şeylerin olduğu bilincinde olmalarından kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir. Bu yazarlar yaptıkları anket çalışmalarında depresyonlu hastaların geçmişlerini sorguladıkları ve gelecekleri ile ilgili bir umutları, beklentileri veya hedefleri olmadığını vurgulayarak kişilerin ilgisini çekecek başka bir şey olmadığı için geçen zamana daha çok odaklandıklarını, bu yüzden geçen zamanı daha uzun algıladıklarını ifade etmişlerdir (Wyrick and Wyrick, 1977; Ghaemi, 2007). Dolayısıyla hastaların deneyimlediği bu değişikliğin zamanın açık farkındalığından mı yoksa zaman algısında doğrudan meydana gelen değişiklikten mi kaynaklandığının iyi ayırt edilmesi gerekmektedir. Lamotte ve ark. (2012) depresyonlu hastalarda yaptıkları bir ikili-görev paradigmasında hastaların dikkatlerini başka bir yöne verdikleri durumda, zaman tahmini ile ilgili görevi daha doğru yaptıklarını gözlemlemişlerdir.

Primatlar ve sıçanlarla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar temel alındığında dopaminin ödülünden hedonik zevki almaktan çok, “ödülü istemek” aşamasındaki motivasyonu düzenlediği söylenebilir (Robinson ve Berridge, 1993). Bu ve benzeri çalışmalarda dopamin salınımının pozitif duygudurum ve ödül isteği ile ilişkili olduğu, dopamin disfonksiyonunun olduğu durumların ise zevk almada kusurdan (anhedoni) çok, motivasyonu azalttığı (apati) iddia edilmektedir (Drevets ve ark. 2001; Heinz ve ark. 1998; Schmidt ve ark. 2001).

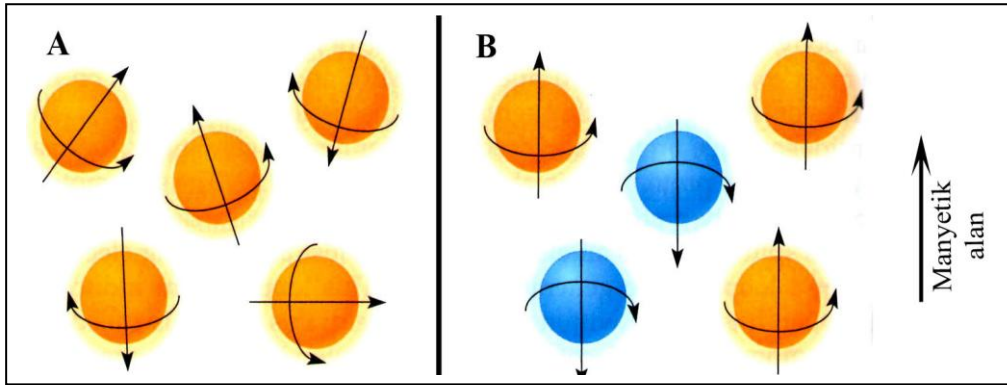
Anhedoni ve apati depresyonun temel belirtileri arasında yer almaktadır. Bazı davranışsal çalışmaların sonucuna göre majör depresif bozukluğu olan hastaların ödüle karşı duyarsız oldukları ve bu durumun kendi belirttikleri anhedoni düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Henriques ve Davidson, 2000; Pizzagalli ve ark., 2008). Benzer şekilde majör depresif bozukluğu olan hastalarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında ödülle ilişkili olduğu bilinen bölgelerde; özellikle ventral striatum, nucleus caudatus ve putamen’de beklenen aktivite artışının olmadığı, hatta bu bölgelerin hipoaktivasyon gösterdiği, bu aktivasyon azalmasının da depresyondaki diğer belirtilerden daha çok anhedoninin derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Pizzagalli ve ark., 2009; Knutson ve ark., 2008; Keedweel ve ark., 2005). Bu durum majör depresif bozukluğu olan hastalarda bulunan dopaminerjik disfonksiyonun motivasyon ve duygudurumunu etkilemesine, bunun sonucunda da hastaların ödül isteğinin azalmasına bağlanabilir.

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında ödül kazanılan deney görevlerinde majör depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre frontostriatal aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Hatta aktivitedeki azalma düzeyi hastalardaki anhedoni düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (Forbes ve ark. 2009; Smoski ve ark. 2011).

1.1.5. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyolojik dokuların görüntülerini oluşturabilmek için güçlü manyetik alanlar kullanan görüntüleme sistemine verilen isimdir (Huettel ve ark., 2008). MRG, 1895 yılında Conrad Röntgen'in X ışınlarını görüntülemeye kullanmasından bu yana görüntüleme alanında en önemli gelişme sayılabilir (Logothetis, 2008).

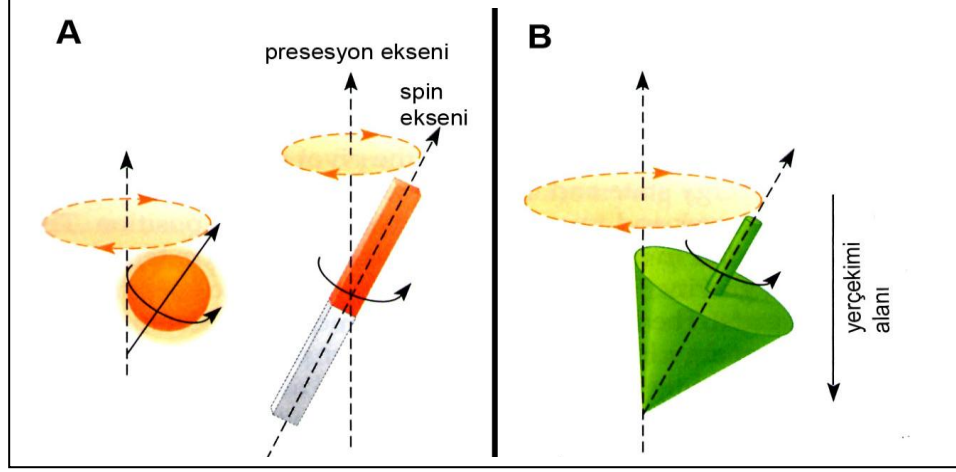
MRG sinyali beyin dokusundaki protonlar tarafından üretilmektedir. Proton hidrojen atomunun çekirdeğidir ve kendi eksenleri etrafında dönerek kendi dipolü olan bir küçük mıknatıs gibi davranır. Dipol, iki yük (pozitif veya negatif) arasında oluşan potansiyel farkıdır. Normalde protonların yönelimleri rastgeledir dolayısıyla dokunun net bir dipolü olmaz, fakat manyetik bir alan içine koyulduklarında protonlar hizaya geçer (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. (A) Manyetik alan yokken protonların kendi eksenleri etrafında rastgele hareketi. (B) Manyetik alan uygulandığında protonların birbirine paralel eksenlerde hareketi (Huettel ve ark. 2008'den değiştirilerek alınmıştır)

Bir radyo frekans (RF) atımı tarafında oluşturulan ikinci bir manyetik alan dokuya uygulandığında protonlar kendi aksları etrafında yalpalamaya başlarlar (Şekil 1.7). Bu yalpalamaya presesyon denir. Presesyon zaman içinde değişen rotasyon yapan bir manyetik alan oluşturur. Oluşan bu manyetik alan elektriksel bir akım oluşumuna yol açar. MRG'de bu akım ölçülür. RF atımı söndürülürse birlikte rotasyon yapan protonların senkronizasyonu bozulur, presesyonları azalır ve aksları

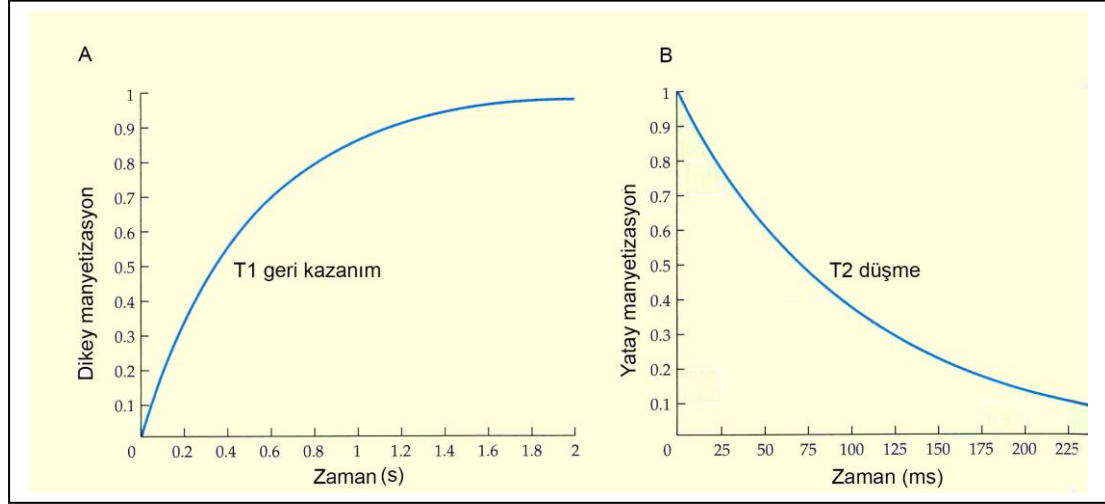
orijinal manyetik alanla aynı hizaya gelir. Buna ise relaksasyon denir (Huettel ve ark., 2008).



Şekil 1.7. Presesyon. Manyetik alanda (A) dönen bir protonun hareketi, yerküredeki çekim alanında (B) dönen bir topaçımkine benzerdir (Huettel ve ark. 2008'den değiştirilerek alınmıştır).

RF atımından sonra, manyetik dipol momentin, z eksenindeki büyüklüğü maksimuma ulaşırken, x ve y eksenlerindeki büyüklükleri sıfıra iner. Dipol moment, devinim hareketiyle eski haline dönerken z eksenindeki büyüklüğü yavaşça artmaya; x ve y eksenlerindeki büyüklüğü ise azalmaya başlar. Dipol momentin z eksenindeki hareketi T1 relaksasyonu; x ve y eksenlerindeki hareketi T2 relaksasyonu olarak adlandırılır. Farklı dokuların farklı T1 ve T2 relaksasyon oranları vardır. MRG, T₁ ve T₂ zaman sabitleriyle belirlenen iki relaksasyon sürecinin hızını ölçer (Şekil 1.8). Dokuda bu değişiklikler RF atımı söndürüldükten sonra uyarılmış protonlar eski düşük enerji düzeylerine gevşerken ortaya çıkar. T₁ ağırlıklı görüntülerde gevşemenin protonların aksının dikleşmesi yönü ölçülür. T₂ ağırlıklı görüntüleme ise yalpalayan veya rotasyon yapan protonların senkronizasyonu kaybetmeleri veya defaze olmaları önde gözlenir. Farklı dokuların farklı T1 ve T2 relaksasyon oranları vardır (Uludağ ve ark., 2006). Yukarıda anlatılan süreç, bir MRG çekimi sırasında çok defa tekrarlanır. Manyetik dipol momentin z ekseninin maksimize olduğu sırada alınan MR sinyali T1 ağırlıklı sinyal; x ve y eksenlerinin maksimize olduğu sırada

alınan MR sinyali T2 ağırlıklı sinyal olarak adlandırılır (De Haan ve Rorden, 2003; Uludağ ve ark., 2006).



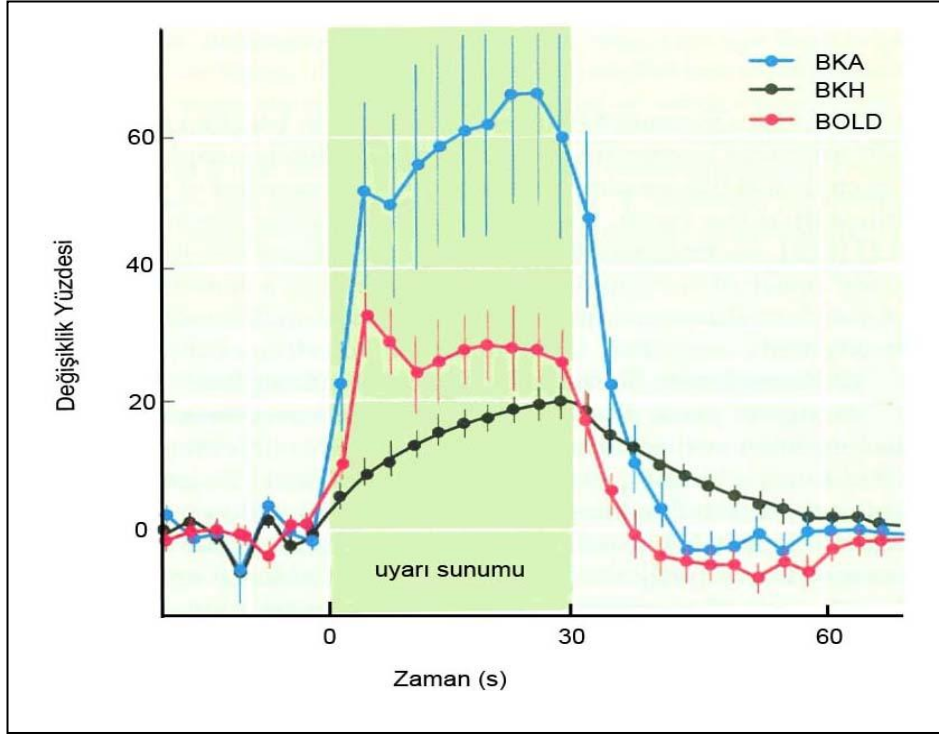
Şekil 1.8. (A) Dikey manyetizasyon geri kazanım eğrisi (T_1 zaman sabiti) ile (B) yatay manyetizasyon düşme eğrisi (T_2 zaman sabiti) (Huettel ve ark. 2008'den değiştirilerek alınmıştır)

MRG sisteminde gerçekleşen en büyük gelişmelerden biri, yöntemin, beyinde meydana gelen metabolik değişimleri ölçebilecek hale getirilmiş olmasıdır. İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (İMRG), beyin kan akımındaki değişimlerden yararlanarak beyinde oluşan aktiviteyi ölçebilmeyi sağlayan MRG prosedürüdür. İlk olarak Seiji Ogawa ve arkadaşları 1990'da kanın oksijen düzeyinin T_2 ağırlıklı görüntülerde kan damarlarının görünümünü etkileyebileceğini gösterdiler. Elde ettikleri sonuçlar deoksijene hemoglobince zengin kanın T_2 ağırlıklı görüntülerde MR sinyalini azalttığını gösterdi. Bu kan oksijenasyon düzeyine bağlı İMRG'nin (BOLD fMRI: Blood-oxygenation-level dependent functional magnetic resonance imaging) temelini oluşturmuştur (Huettel ve ark., 2008).

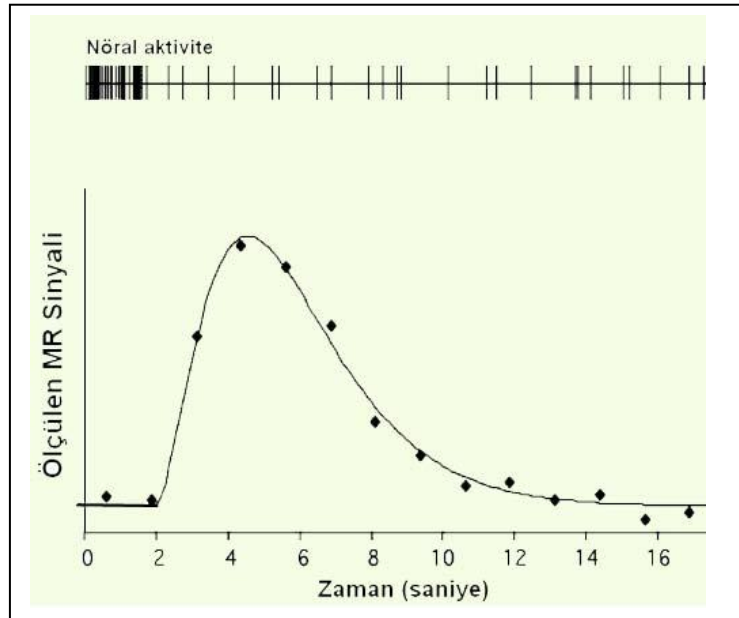
1890'lı yıllardan beri, kan akımı artışı ve kanın oksijenlenmesinin, nöral aktivite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Kuşkusuz beyin duyuşsal, motor ve bilişsel işlevleri nöronlarda enerji gereksinimi doğuracaktır. Bu enerjinin % 75'e yakın bölümü postsinaptik potansiyellerin oluşumuyla ilişkili olarak kullanılmaktadır. Beyinde enerji depolanmadığından, gerektiği anda glikozun

oksidasyonu ile elde edilen ATP molekülünden sağlanmaktadır. Bu ise artan kan akımı ile sağlanan glikoz ve oksijen ile olanaklıdır. Nöronal aktivite için gerekli olan ATP, glukozdan üretilir. Nöronlar aktif olarak çalıştıkça, enerji tüketirler ve harcanan enerjinin yerine yenisinin konulması için o bölgeye glukoz taşınması gerekir. Bu taşınma, o bölgeye gelen kan akımında çeşitli mekanizmalarla gerçekleşen artış sayesinde olur. Kan, glukoz kadar, glukozun ATP'ye çevrilmesi için gereken oksijen bakımından da zengindir. Oksijen, eritrositlerin içindeki hemoglobin adı verilen proteinler tarafından taşınır. Oksijen taşıyan hemoglobin proteinleri (oksihemoglobin) diamanyetik yani manyetik alandan etkilenmeyen özelliğe sahipken; öte yandan, oksijenini dokuya bırakmış hemoglobin molekülü (deoksihemoglobin) paramanyetik yani manyetik alan içerisinde geçici olarak manyetik özellik kazanan bir moleküldür. Normal bir beyinde venöz dolaşımda yüksek oranda deoksihemoglobin bulunur. Beyinde bir bölge aktif olduğunda, bu bölgeye gerektiğinden fazla miktarda oksijenize kan gelir ve venöz dolaşımdaki deoksihemoglobin miktarında azalma görülür. Deoksihemoglobin azalışı, T2 relaksasyonunun uzamasına yol açar. Bu da sinyal artışına neden olur (Huettel ve ark., 2008b; Huettel ve ark., 2008c).

Logothetis ve ark. (2001) tarafından yapılan ve maymunlarda aynı anda intrakortikal nöron kaydı ve İMRG uygulanan bir çalışmada, BOLD yanıtının bir uyarana verilen nöronal yanıtı yansıttığı ve sinaptik aktivite sonucu oluşan yerel alan potansiyellerine bağlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 1.9). Nöral aktivite tarafından tetiklenen MR sinyalindeki değişime hemodinamik yanıt (HDY) denir. Duyusal bir uyarana izleyen onlu milisaniyeler içinde kortikal nöronların yanıtları görülürken, İMRG'de ölçülen ilk HDY ancak 1-2 saniye içinde gözlemlenebilir (Şekil 1.10). MR sinyali 10-12 saniye kadar süren bir sinyaldir. Fakat İMRG ile uygun deney dizaynı ve yeterli hızda görüntü kaydı ile beyin aktivitesinde 1 saniyenin altındaki değişimler hakkında veri elde edilebilir. Şekil 1.9'da gözlenen hemodinamik yanıt blok şeklinde verilen çoklu uyarı sonrası (blok dizayn), Şekil 1.10'da gözlenen ise çok kısa süreli verilen bir uyarı sonrası (olaya ilişkin dizayn "*event related design*") gözlenen yanıtıdır.



Şekil 1.9. Nöral aktivite sonrası gözlemlenen beyin kan akımı (BKA), beyin kan hacmi (BKH) ile BOLD sinyalinin arasındaki ilişki (Huettel ve ark. 2008'den değiştirilerek alınmıştır).



Şekil 1.10. Bir nöral aktivite oluşumunu izleyen 1-2 saniye içinde oluşan hemodinamik yanıt (Huettel ve ark. 2008'den değiştirilerek alınmıştır).

Her araştırma yöntemi için olduğu gibi yanıt bulunmak istenen soruya yönelik uygun bir deney dizaynı İMRG için önemlidir. Genel olarak olaya ilişkin (kısa süreli uyaranlar içeren görevler içeren) ve blok (bir dizi benzer uyaranın bir blok halinde verildiği görevler) ve bu ikisinin karışımı kullanılan deney dizaynlarıdır. Arzu edilen bilişsel işleve yönelik görsel, işitsel vb bir görev ön deneylerle laboratuvar ortamında oluşturulur. Deneklere önceden öğretilen görev MR cihazı içinde görüntü alımı ile zamansal senkronizasyon içinde verilir ve eş zamanlı olarak deneğin verdiği yanıtlar kaydedilir. Saniyeler düzeyinde olan zamansal çözünürlüğü; beynin işleyişi göz önüne alındığında uzun bir zaman olsa da İMRG yönteminin diğer beyin görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmiş olduğu söylenebilir (Çiçek ve ark., 2012).

1.1.6. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) suyun dokulardaki sınırlı difüzyonunu ölçen ve bu verilerdeki kesitsel görüntülerde pikseller bazında kontrast ya da renk atayarak nöral traktları görüntüleyen bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. Ayrıca, kalp kası da dahil olmak üzere, kaslar hatta prostat gibi diğer dokular hakkında da yapısal bilgi sağlar. DTG beyaz cevheri oluşturan lifleri non-invaziv olarak görüntüleyebilen ve bütünlüğünü in-vivo ölçebilen ilk ve şu ana kadar ki en etkili görüntüleme yöntemidir (Melonakos ve ark. 2011).

DTG esas olarak su moleküllerinin difüzyonunu değerlendirmeyi sağlar. Difüzyon temel olarak moleküllerin termal enerji nedeniyle rastgele hareketleridir. Moleküller sıfır olmayan mutlak sıcaklığın ($-273C^{\circ}$) üstünde sürekli hareket halindedirler. Robert Brown tarafından ilk kez tanımlanması nedeniyle Brownian Hareketi olarak tanımlanan bu durum Albert Einstein tarafından formüle edilmiştir (Smith ve ark., 2006). Beyinde su moleküllerinin difüzyonu boş bir kaptaki gibi her yöne eşit (izotropi) değil, belli doğrultularda yönlendirilmiş, kısıtlanmıştır (anizotropi). DTG verilerinin değerlendirilmesinde kullanılan fraksiyonel anizotropi (FA) difüzyonun ne ölçüde kısıtlandığını göstermektedir. Beyin omurilik sıvısında difüzyonun her yöne eşit olması beklenmektedir ve FA değerleri sıfıra (0) yakındır

yani difüzyon kısıtlanmamaktadır. Yapısal bağlantıların yoğun olduğu büyük beyaz madde yolaklarında FA değerleri en yüksek (en yüksek teorik değer 1), gri maddede ise daha düşük olarak ölçülmektedir. Su molekülünün rastgele hareketi hücre membranı, hücre iskeleti ve makromoleküller gibi kısıtlayıcı faktörlerden etkilenir. Su moleküllerinin rastgele hareketlerinin anizotropi derecesiyle ölçümü hücrel bütünlük ve hücrel patoloji hakkında bilgi sağlar (Le Bihan ve ark., 2001; Rugg-Gunn ve ark., 2001; Eriksson ve ark., 2002). Fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon (Mean diffusivity [MD]) dokuların yapısal bütünlüğü ile ilgili belirteçlerdir. MD ortalama difüzyon ölçümüdür. Beyaz maddedeki MD su içeriğine ve su moleküllerinin hareket kabiliyetine bağlıdır. FA ise akson yoğunluğu ve bütünlüğü, hücre membranının suya geçirgenliği, dokunun su içeriği ve miyelinizasyon gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Basser ve Jones, 2002; Beaulieu ve ark., 2002). Genç beyinlerde yaşla birlikte gelişen miyelinizasyona bağlı olarak anizotropi artar, MD azalır (Neil ve ark. 2002). Sağlıklı yaşlı bireylerde ise yaşla birlikte MD artar ve anizotropi düşer (Pfefferbaum ve Sullivan 2003). Genellikle FA'daki düşme sinir liflerindeki yoğunluğun azalması veya bütünlüğün azalması yani beyaz madde yolaklarında bozulma ile görülürken, MD'daki artış bu bölgelerdeki yapılanmadaki gecikme, dejenerasyon ve yıkım sonucu görülmektedir.

DTG görüntülerinin işlenmesi ve analizinde farklı ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar ilgi alanı analizi (*region of interest "ROI" analysis*) ve voksel tabanlı analiz (*voxel based analysis*) yöntemleridir. İlgi alanının (ROI) kullanıldığı çalışmalarda araştırmacılar bir hipotez çerçevesinde elle işaretledikleri ya da otomatik olarak seçilmiş bir ya da birkaç bölgeye odaklanmaktadırlar. Bu yöntem seçilen bölge için güvenilir bilgiyi vermektedir (Kitiş ve ark., 2011). Ancak sonuçlar seçilen bölge ile kısıtlı kaldığı için başka bölgelerde değişiklik olup olmadığı değerlendirilememektedir. Voksel temelli çalışmalarda ise gruplar arasındaki farkları bulmak için bütün beyin araştırmaya dahil edilmektedir ve ilgi alanı temelli çalışmalara göre daha kolay ve göreceli olarak daha hızlıdır. Tüm beyin değerlendirilmeye alındığından araştırmacıya bağlı oluşan yanlılıkların önüne geçilebilir. Karşılaştırmalı gruba dahil edilen bireyler arasında mevcut yaş, hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyet gibi farklılıklardan kaynaklanabilecek yapısal

değişiklikleri göstermede voksel tabanlı analizler daha çok tercih edilmektedir. Ancak çalışmanın bizim çalışmamızda olduğu gibi özgün bir soruya cevap aranan bir hipotezi varsa, araştırma hipotezine göre sadece belirli bölgelerdeki beyaz cevher yollarında değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılacak en güvenilir yöntem ilgi alanı yöntemine göre (ROI analizi) yapılacak analizdir. Bu yöntem daha detaylı analiz imkanları sunmakta ve araştırmacının merak ettiği soruya yönelik cevap bulmada daha fazla tercih edilen bir yöntem olarak kullanım bulmaktadır (Kakeda ve Korogi 2010, Melonakos ve ark. 2011). Biz de bu yüzden çalışmamızda ROI analizi yapmayı tercih ettik.

1.2. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı beyindeki farklı bölgelerin hangi süreçlerde zaman algısının işlenmesine katıldığını ve majör depresiv bozukluğu olan bireylerde zaman algısının normal bireylerden farklı olup olmadığını; farklıysa hangi nöral devreler üzerinden bu farklılığın kaynaklandığını araştırmaktır. Araştırmada elde edeceğimiz bulgularla zaman algısının ve ödüllendirmenin fonksiyonel ve yapısal bir ilişkisinin olup olmadığını ve ödüllendirmenin zaman algısının çözünürlüğünü artırıp artırmadığının da araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın amaçları arasında majör depresiv bozukluğu olan hastalarda ödüllendirmenin zaman algısını değiştirip değiştirmediğini araştırmak da bulunmaktadır.

1.3. Çalışmanın Hipotezleri

- i. Zaman algısı bir nöral ağ tarafından kontrol edilmektedir. Ancak farklı bölgeler farklı süreçlerde zaman algısının işlenmesine katılmaktadır.
- ii. Sağlıklı bireylerde ödüllendirmeye zaman algısının çözünürlüğü artacaktır.
- iii. Depresyon hastalarında zaman algısı sağlıklı bireylere göre daha bozuktur.
- iv. Depresyon hastalarında ödüllendirme zaman algısı ile ilgili nöral ağlarda aktivasyon farkı yaratmayacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Çalışmamıza, dahil olma kriterlerine uygun olduğu görülüp, aydınlatılmış onamı alındıktan sonra yaşları 18-45 arasında değişen 23 sağlıklı ile 17 majör depresyon hastası olan gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Ancak 3 sağlıklı birey MR çekimi sırasında oluşan teknik problemler nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Kriterlere uygun olarak seçilen ve aydınlatılmış onamı alınan 3 hasta ödeneyler sırasında beklenen başarıyı gösteremedikleri için çalışmadan çıkartılmıştır. Ödeneyler sırasında başarılı olan 14 hastadan 2 tanesi son anda MR çekirtmekten vazgeçtiği, 1 tanesi MR çekimi sırasında anksiyete geliştirdiği, 4 tanesi de MR çekimi sırasında oluşan teknik problemler nedeniyle çalışmamızın İMRG aşamasından dışlanmak zorunda kalmıştır. MR çekimi sırasında oluşan teknik problemlerden 3 tanesi çekimi cihazla ilgili genel sorundan kaynaklanmaktayken, 1 tanesi kumanda tuş takımı ile ilgiliydi. Dolayısıyla tuş takımındaki problem DTG çekimlerini etkilemediği için DTG çekimi ve analizi 8 hasta, İMRG çekimi ve analizini yapmak 7 hastada mümkün olmuştur. Sağlıklı bireylerden 3 tanesinin çekimi sırasında MR cihazının DTG çekiminde oluşan teknik problemler nedeniyle bu 3 kişiye ait DTG elde edilememiştir. Sonuç olarak çalışmamızın İMRG aşamasına 20 sağlıklı (onüçü kadın) ve 7 hasta (dördü kadın) gönüllü birey, DTG aşamasına 17 sağlıklı (onbiri kadın), 8 hasta (beşi kadın) gönüllü birey katılmıştır. Çalışmamıza katılan bireylere ait özellikler Çizelge 2.1’de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. Çalışmamıza katılan bireylere ait özellikler

	Hasta	Kontrol
Yaş (yıl±SD)	28,6±6,2	26,2±5,8
El tercihi skoru (±SD)	13,9±0,6	13,7±0,5
Hamilton skoru (±SD)	22±1,2	-

2.1.1. Deneklerin Çalışmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- 18-45 yaş arası kadın veya erkek olmak,
- En az 8 yıllık bir eğitim kurumu mezunu olmak,
- Sağ el kullanmak,
- MR çekilmesine engel bir durumu bulunmamak (klostrofobi, kalp pili, kalıcı protez)
- Zeka düzeyi 70'den büyük olmak

Hasta grubu için ayrıca;

- SCID-I kriterlerine göre majör depresyon tanısı olmak,
- Hamilton skorunun 21'den büyük olması,

Çalışmaya dahil olmama ölçütleri:

- Bilişsel işlevleri etkilemesi beklenen ağır, kronik sistemik hastalığı olmak,
- Herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmak,
- Bilinç kaybıyla seyreden kafa travması öyküsü bulunmak,
- Alkol/madde kötüye kullanım veya bağımlılığı tanısı olmak,
- Son 1 yıl içinde EKT almış olmak,
- Son 6 aydır NDRI, AP grubu veya psikostimulan ilaç kullanmış olmak,

Hasta grubu için ayrıca;

- Majör depresyon dışında ek bir psikiyatrik tanısı bulunmak

2.2. Veri Toplama

Aydınlatılmış onamı alınan gönüllü deneklerin öncelikle dahil olma kriterlerine uygun olup olmadıklarını belirlemek için bir sosyodemografik bilgi formu dolduruldu (EK 1). Daha sonra sağlıklı olduklarını doğrulamak amacıyla el tercihi anketi uygulandı (EK 2). Katılımcıların zeka düzeyi (IQ) WAIS-R testi ile ölçüldü. Hastalar için klinik değerlendirme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh

Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Depresyon hastalarının tanısı uzman bir psikiyatrist tarafından SCID-I kriterlerine göre konuldu ve ardından Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı (EK 3). Bu ölçeğe göre skoru 21'den büyük olan hastalar seçildi. Ön değerlendirmelerden sonra katılımcılara paradigma izah edilerek deneklerin ön deneyi en az %60 doğrulukla yapmasının hedeflendiği açıklandı. Ön deneyi en az %60 doğrulukla yapan deneklerin işlevsel MR görüntüleri çekildi.

2.2.1. Sosyodemografik Bilgilerin Edinilmesi

Sosyodemografik bilgi formunda katılımcıların eğitim süresi, tıbbi açıdan özgeçmiş ve soygeçmişleri ile geçmişte kullandıkları ve halen kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulanmıştır (EK1). Bu sorgu sonrasında dahil olma kriterlerine uygun olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

2.2.2. El Tercih Anketi

El tercihi anketi olarak Chapman ve Chapman'ın (1987 Türkçe'ye uyarlanmış şekli kullanılmıştır (Nalçacı ve ark., 2002). El tercihi anketi elle yapılan çeşitli işler sırasında hangi elin tercih edildiğini sorgulayan 13 sorudan oluşmaktadır (EK 2). Ankette “sağ el” yanıtına 1 puan, “sol el” yanıtına 3 puan, “her iki el” yanıtına 2 puan verilmektedir. Buna göre el tercihi 13-39 puan arasında belirlenmektedir. Toplama göre 13-17 arası puan alan bireyler “sağlak”, 18-32 puan alan bireyler “iki eli”, 33-39 puan alan bireyler “solak” olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda uygulanan bu anketin sonucuna göre sağlak olduğu belirlenen bireyler katılımcı olarak kabul edilmiştir. Solak olanlar dışlanmıştır.

2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğine göre depresyon hastalarının son 7 gün içerisindeki duygudurumları, iş ve etkinliklere katılımlarındaki motivasyon ve ilgileri, cinsel ilgileri, iştahları, uyku düzenleri, bedensel şikayetleri, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri gibi durumları sorgulanmakta ve sorgulanan herbir durumun derecesi 0-2 ya da 0-4 arası puanlanmaktadır (EK 3). Çalışmamıza bu ölçeğe göre 21 ve üzeri puan alan majör depresyon hastaları dahil edilmiştir.

2.2.4. Deney Görevi

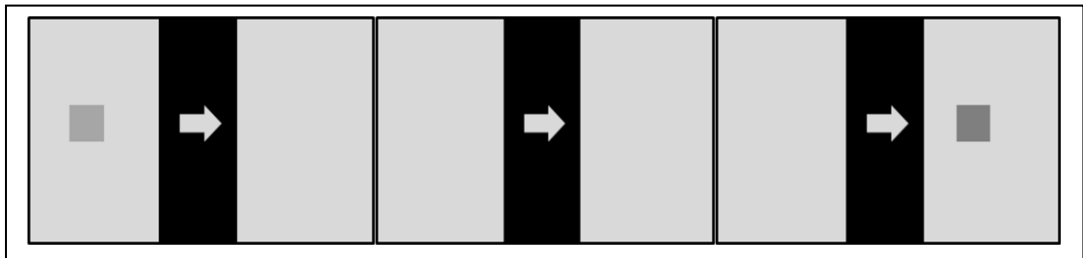
Çalışmamızın temel amacına yönelik olarak, beyindeki farklı bölgelerin hangi süreçlerde zaman algısının işlenmesine katıldığını test etmek için katılımcılara görsel görevlerin yapılmasının istendiği bir paradigma hazırlanmıştır. Bu paradigma “Presentation®” yazılım programı kullanılarak geliştirilmiştir. Presentation® programı sinirbilimleri deneyleri geliştirmek üzere tasarlanmış bir uyarı oluşturucu ve denek kontrol programıdır. Kullanım hakkı lisanslıdır. Projede önerilen paradigma üzerinde, ön deneylerin sonuçları göz önüne alınarak değişiklikler yapılmış ve projenin hipotezlerini ölçmeye daha uygun hale getirilmiştir. Buna yönelik geliştirdiğimiz deney tasarımında ödüllü durum ve ödüksüz durum olmak üzere iki durum planlanmıştır. Ödüllü durum deneğin verilen görevi doğru yapması durumunda ödül alacağı, yanlış yapması durumunda da ödül almayacağı biçimindeydi. Ödüksüz durumda deneğe deneyi doğru ya da yanlış yaptığına dair herhangi bir geri bildirim verilmeyecek şekilde düzenlenmiştir.

Denekler öncelikle bilgisayar ekranında açık-gri zemin üzerinde siyah bir barla bölünmüş ekran gördüler (Şekil 2.1 ve 2.2). Bu bar üzerinde deneğin yapacağı görevle ilgili bir ipucu bulunmaktaydı. Daha sonra ekranın solunda zeminden daha koyu renkli bir kutucuk sabit bir hızla siyah barın arkasında görünmez olacak şekilde ilerliyordu. Kutucuğun barın arkasındaki ilerleme hızı hızlanacak veya yavaşlayacak şekilde ayarlandı. Aynı şekilde kutucuk barın arkasında ilerlerken rengi daha koyu ya

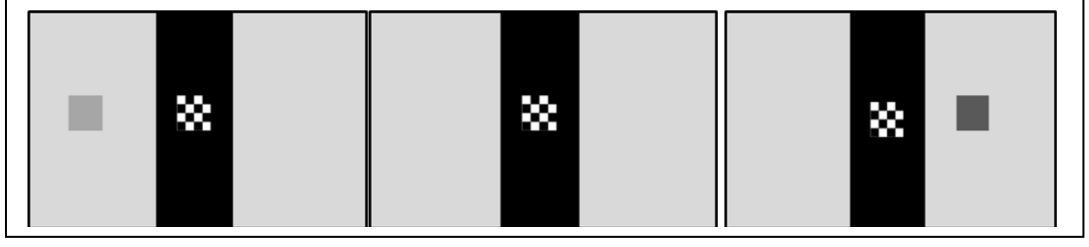
da daha açık gri tona değişecek şekilde ayarlandı. Bu şekilde ilerledikten sonra kutucuk barın sağ kenarında tekrar belirip başlangıç hızıyla ilerleyecek ve kısa bir süre sonra kaybolacaktı.

Denekler, deneyin “görev” (veya zaman algısı) durumunda, uyarının siyah barın arkasında öncesine göre “daha hızlı mı yoksa daha yavaş mı” ilerlediği konusunda karar verdiler. Deneklerden kutucuğun başlangıç hızına göre daha hızlandığı, yani siyah barın arkasından beklediklerinden daha kısa sürede çıktığını düşündükleri zaman bilgisayarın sağ ok tuşuna, tersi durumda ise sol ok tuşuna mümkün olduğunca çabuk basmaları istendi. Bu durumun geldiğini belirten ipucu deneklere siyah barın üzerinde gri tonda gösterilen ucu sağa doğru yönelmiş bir oktu (şekil 2.1). Deneklerin kutunun başlangıç hızına alışıp ezbere cevap vermemeleri için başlangıç hızı 2 farklı hız şeklinde seğıildi. Bu farklı hızlı durumlar deneklere randomize bir şekilde gösterildi. Denekler, deneyin “kontrol (renk algısı)” durumunda ise “kutucuğun renginin başlangıca göre daha açık mı, yoksa daha koyu mu?” olduğu konusunda karar verdiler. Deneklerden kutucuğun başlangıç rengine göre renginin açıklaştığını düşündükleri zaman bilgisayarın sağ ok tuşuna, tersi durumda ise sol ok tuşuna mümkün olduğunca çabuk basmaları istendi. Kutucuğun hızına dikkat etmemeleri, sadece rengini değerlendirmeleri gerektiği vurgulandı. Bu durumun geldiğini gösteren ipucu siyah barın üzerinde gösterilen bir dama tahtasıydı (şekil 2.2).

Deneklerden her durumda mümkün olduğunca hızlı cevap vermeleri istendi ancak testi doğru bir şekilde yapmalarının daha da önemli olduğu belirtildi.



şekil 2.1. Görev durumu: Deneklerin kutunun ilerleme hızına göre cevap vermesi gerekmektedir.



Şekil 2.2. Kontrol durumu: Deneklerin kutunun renginin değişip değişmediğine karar vermesi gerekmektedir. Bu şekilde örnek olarak kutucuğun rengi koyulaşmıştır.

Deney sırasında görev durumu ve kontrol durumu randomize gelecek şekilde ayarlandı. Buna göre herbir oturumda 32 adet görev durumu, 32 adet kontrol durumu bulunmaktaydı. Her bir durum arasında süreleri yine randomize olacak şekilde değişen aralıkta 2, 4, 6 ms sürelik “+” işareti fiksasyon noktası yerleştirildi. Oturumlar arasında da bir sonraki oturumun ödüllü mü ödüksüz mü olacağı ekrana yazıldı. Ödüllü oturumlarda katılımcılar herbir duruma cevap verdikten sonra doğru yaptılar ise ekranda “+1 TL”, yanlış yaptılar veya kaçırdıysa “0 TL” yazısı görecektir. Böylece katılımcıların doğru yapıp yapmadıkları konusunda geribildirim almaları amaçlandı. Ancak ödüksüz oturumlarda geri bildirim için herhangi bir görsel sunum yapılmadı. Deneyin sonunda katılımcıların doğruluk yüzdelerine göre para ödülü verildi. Örneğin bir denek deneyi %80 doğruluk oranında tamamladıysa 80 TL para ödülü kazandı. Verilecek ödül miktarı hakkında deneklere önceden bilgi verildi.

2.2.5. Davranışsal Ön Deneyler

Görevlerin geliştirilmesi sırasında paradigmanın geçerliliğini doğrulamak, eksikliklerini görmek amacıyla 50 gönüllü katılımcı ile ön deney gerçekleştirildi. Ön deneylerde katılımcılara 2 tanesi ödüllü, 2 tanesi ödüksüz olmak üzere toplam 4 oturum uygulandı. Oturumların sırası “ödüllü-ödüksüz-ödüksüz-ödüllü” ya da “ödüksüz-ödüllü-ödüllü-ödüksüz” olacak şekilde pseudorandomize olacak şekilde düzenlendi. Her bir oturumda 16 görev, 16 kontrol durumu bulunmaktaydı. Öndenede katılımcılara görevin tamamını doğru yaptıklarında “50 TL” para ödülü

kazanacakları, kazanacakları para miktarının doğruluk yüzdelerine göre hesaplanacağı belirtildi. Ön deneylerden doğruluk yüzdesi ve tepki süresi şeklinde iki grup veri toplandı. Ön deney sonuçlarına göre görev ve kontrol durumu arasında reaksiyon zamanı ve doğruluk yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p<0,05$). Aynı zamanda ödül ana etkisi de doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanları için anlamlı değildi ($p<0,05$). Bu veri setleri üzerinde yapılan istatistiksel analizler ve katılımcıların paradigma hakkındaki fikirleri ile paradigmanın geçerliliği görüldükten sonra çalışmanın İMRG çekimi aşamasına geçildi. Ön deneye katılan deneklerden hiçbirisi İMRG çekimine alınmadı veya davranış testlerinin sonuçları çalışmamızın sonuçlarına dahil edilmedi.

2.2.6. İMRG Çekimi

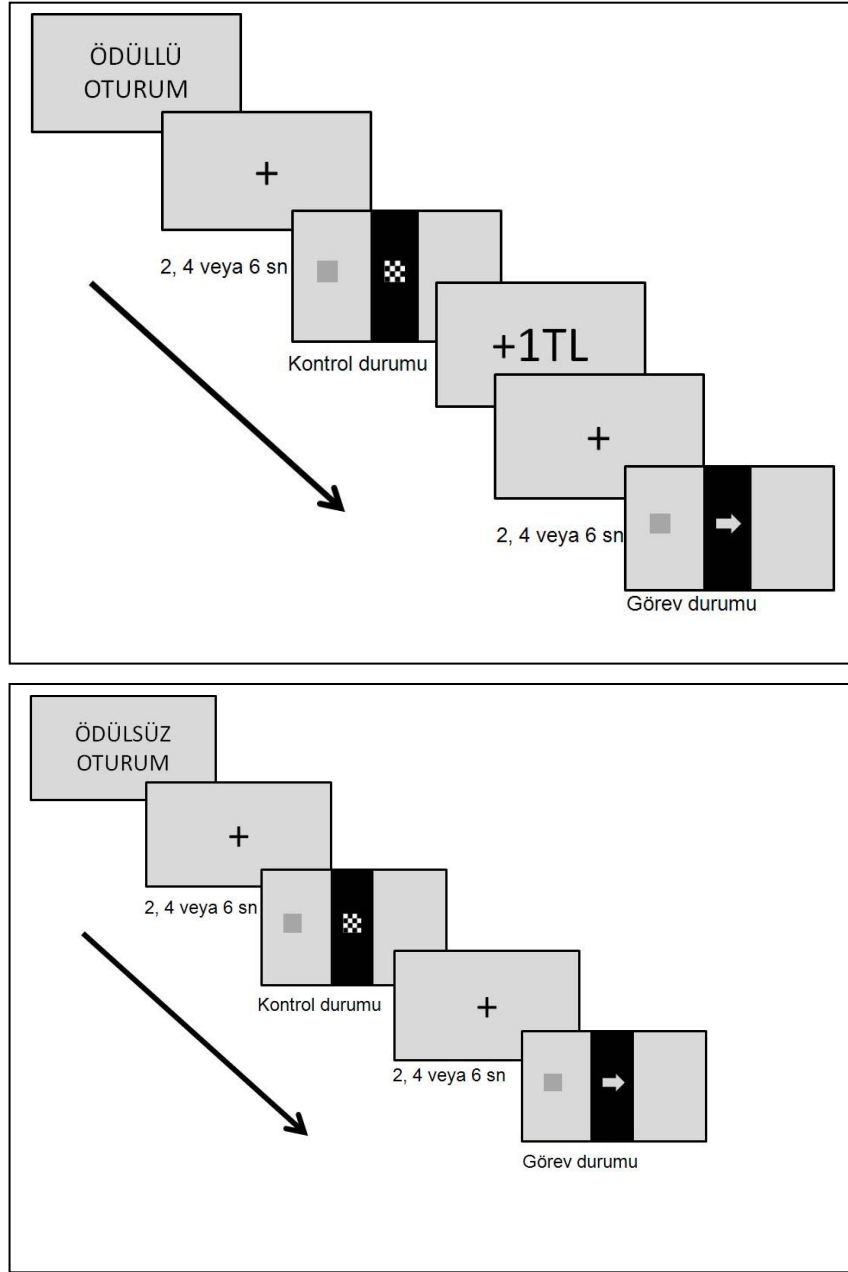
Esas olarak çalışmamıza katılan denekler İMRG çekiminden önce Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Merkezi'ne getirildi. Burada katılımcıların deneye dâhil olma kriterlerine uyup uymadıkları tespit edildi. Bunun için katılımcılara sosyodemografik bilgi formu ve El Tercihi Anket'i dolduruldu. Dâhil olma kriterlerini sağlayan deneklere İMRG çekimi sırasında yapacakları görev ayrıntılı olarak anlatıldı. İMRG çekimi sırasında yanıt vermek için kullanacakları tuşlar öğretildi. Görevin tamamen anlaşıldığından emin olduktan sonra deneklere 1 oturumluk deney uygulandı. Bu uygulama esnasında %60'lık doğruluk yüzdesini geçen denekler çalışmaya katılmaya hak kazandı.

Bu pratik aşamasından sonra deneklerle birlikte Bilkent Üniversitesi Cyberpark'ta bulunan Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi'ne (UMRAM) gidildi. MR odasına girmeden önce deneklere MR güvenlik kuralları anlatıldı. Güvenlik kuralları gereğince hazırlanan denekler MR çekimine alındı. Çekime başlamadan önce deneklere klavyedeki sağ ok ve sol ok tuşlarına karşılık gelen MR uyumlu cevap tuşları gösterildi ve hangi durumda hangi tuşa basmaları gerektiği tekrar hatırlatıldı. Gözlük kullanan katılımcılara kırma kusuru derecelerine uyan MR uyumlu gözlük verildi. Daha sonra deneklere bu tuş takımını denemeleri ve MR

ortamında da pratik yaparak paradigmaya alışmaları amacıyla 10 denemeden oluşan ve yaklaşık olarak 1 dakika süren kısa bir görev uygulandı. Deneklerin tuş takımı ve ekranı görmeleri ile ilgili bir sorunları olmadığı ve deneyi MR ortamında da yapabilecekleri doğrulandıktan sonra MR çekimine geçildi. Her katılımcıya öncelikle yaklaşık 5 dakika süren, yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı anatomik MR çekimi yapıldı. Daha sonra işlevsel MR çekimine geçildi. Deneklere 4 oturumdan oluşan görev, 4 kere tekrarlanan ve herbir oturumun yaklaşık 6 dakika sürdüğü işlevsel MR çekimiyle eşzamanlı olarak uygulandı. Deneklere 2 oturumluk görev yaptıktan sonra “dinlenme durumu (resting state)” çekimi de yapıldı. Bu çekim sırasında işlevsel çekimler sırasında kullandığımız protokolün aynısı uygulandı ancak deneklerden sadece ekranda gösterilen fiksasyon noktasına bakmaları bunun haricinde hiçbirşey düşünmemeleri istendiği açıklandı. İşlevsel çekimlere ait tüm oturumlar tamamlandıktan sonra, son olarak yaklaşık 8 dakika süren DTG çekimi yapıldı. Bu çekimler sırasında deneklere herhangi bir görev verilmedi, serbest bir şekilde dinlenebilecekleri söylendi. Herbir oturum arasında hastalarla iletişime geçerek hem kendilerini nasıl hissettikleri soruldu, hem de bir sonraki oturumda ne yapmaları gerektiği hatırlatıldı. Çekimler başlamadan önce oturumun nasıl bir oturum olacağı bilgisi (ödüllü ya da ödüksüz) ekranda da yazılı olarak gösterildi.

İşlevsel MR görüntüsü çekimi sırasında deney 2 “ödüllü” ve 2 “ödüksüz” olmak üzere ayrı oturumlarda fakat her oturum hem “görev” hem de “kontrol” durumlarını içerecek şekilde verildi. Oturumların sırası ön deneylerde olduğu gibi “ödüllü-ödüksüz-ödüksüz-ödüllü” ya da “ödüksüz-ödüllü-ödüllü-ödüksüz” olacak şekilde pseudorandomize olacak şekilde düzenlendi. Denekler her oturumda toplam 16 adet “görev”, 16 adet “kontrol” durumunun randomize bir şekilde gösterildiği toplam 32 adet deneme (trial) yaptılar. Böylece dört oturumda toplam 32 adet “ödüllü görev”, 32 adet “ödüksüz görev”, 32 adet “ödüllü kontrol”, 32 adet “ödüksüz kontrol” olarak isimlendirilebilecek durumlar deneklere verilmiş oldu. Ayrıca fMRI deney tasarımına uygun bir şekilde deneyler arasında deneklere sadece ekranın ortasında 2, 4 veya 6 sn süren “+” işareti (fixation) gösterildi. Bu süreler de randomize bir şekilde gösterilecek şekilde planlandı. Denekler ekranda bu işaret

varken hiçbir şey yapmadan ekrana baktılar. Deneyin akışı Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Deneyin akış şeması. Fiksasyon süreleri, görev ve kontrol durumlarının ve oturumların sırası deneklere rastgele (“*pseudo-randomised*”) olarak verilmiştir.

Beyin görüntülemelerinin kaydı, Bilkent Üniversitesi, Cyberpark, C Blok, 2. katta bulunan ve sadece bilimsel araştırmalar için kurulmuş olan Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi’nde (UMRAM) bulunan 3 Tesla, Siemens Magnetom Trio marka manyetik rezonans cihazı ile 32 kanallı bir headcoil kullanılarak

yapılmıştır. Bu cihazda, işlevsel ve yapısal MR çekme özellikleri bulunmaktadır. Cihazın bu özellikleri kullanılarak katılımcıların yapısal ve işlevsel görüntüleri yanısıra difüzyon tensor görüntüleri de elde edilmiştir.

İşlevsel MR çekimlerinden önce yüksek çözünürlüklü ve T1 ağırlıklı anatomik çekim yapılmaktadır. Bu anatomik görüntüler işlevsel görüntülemelerin ön işleme sırasında katılımcıların beyinlerinin anatomik yapılarıyla bağdaştırılabilmeleri (coregistration) için kullanılır. Buna göre çalışmamızda T1 ağırlıklı anatomik çekimler için TR: 2600, TE: 3,02, FOV: 256 milimetre ve dilim kalınlığı: 1.00 milimetre olacak şekilde ayarlanmıştır. T2 ağırlıklı işlevsel çekimin özellikleri ise TR: 2600, TE: 28, matriks büyüklüğü: 64 x 64, FOV: 192 milimetre, dilim sayısı: 46, dilim kalınlığı: 3.0 milimetre olacak şekilde ayarlanmıştır. Böylece işlevsel kayıt sırasında voksel boyutları 3 x 3 x 3 milimetre şeklinde olmuştur. Katılımcılar MR çekimi esnasında görevi, MR cihazında bulunan bir yansıtma sistemi ile izlemiştir. Görsel uyarı sistemi, NEC NP125 projektör, NuView 489MCZ900 long-throw lens, 2 x first reflectance ayna (DaLite), yarı saydam geri yansıtmalı ekran içermektedir. Katılımcıların yanıtları MR uyumlu butonlar içeren bir yanıt cihazı ile alınmıştır. Deney sırasında ipucunun ve uyarının her aşamasının gösterildiği süreler (kutucuğun görülme zamanı, kutucuğun ortadaki barın içine giriş ve çıkış süreleri gibi), deneğin reaksiyon zamanı ve verdiği cevaplar uyarı bilgisayarı kaydedilmiştir.

2.2.7. DTG çekimi

DTG çekimleri fonksiyonel çekimler tamamlandıktan sonra son oturum olarak yapılmıştır. DTG çekimleri sırasında TR/TE =5814 /98 ms, maksimum b değeri: 1000s/mm², 64 yön, FOV=230x230 mm, matriks=128x128 olarak seçilmiş ve 3 mm kalınlığında kesitler arasında mesafesi bulunmayan 25 kesit içeren tüm beyin çalışması yapılmıştır.

2.3. Etik Yaklaşım

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra başlanmıştır (EK 3). Ayrıca sağlıklı ve hasta gönüllü deneklerden katılacakları çalışma ve MR çekimi ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek imzalı onamları alınmıştır (EK 4 ve EK 5).

2.4. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Deney sonuçlarının değerlendirmesi aşamasında öncelikle İMRG önişleme ve ardından istatistiksel analizler yapılmıştır. Hasta ve sağlıklı deneklerin DTG görüntülerini karşılaştırmak amacıyla da DTG analizi yapılmıştır.

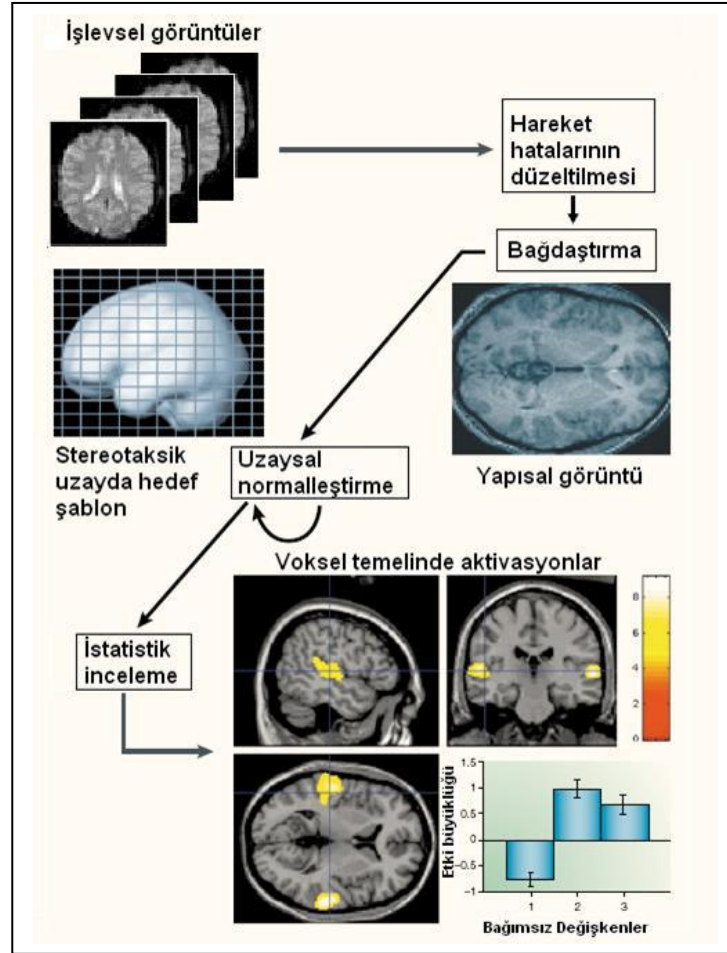
2.4.1. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Önişlemesi

Tipik bir İMRG çekimi, beyin 3 boyutlu görüntülerinin tekrarlayan ölçümlerini içerir. Zaman çözünürlüğünü de belirleyen süre içinde (TR=repetition time) alınan beyin görüntüsü, birkaç milimetre kalınlığında dilimlerden oluşur ve her dilim 3 boyutlu vokseller içerir. Her bir voksel, bulunduğu noktadaki hemodinamik yanıt hakkında bilgi içermektedir. Vokselin boyutları ise görüntünün uzaysal çözünürlüğünü belirler.

Deney oturumları sırasında her biri 2 saniye süren (TR=2000 ms) 160 adet 3x3x3 mm voksel boyuntunda üç boyutlu görüntü elde edilmiştir. Ancak bunların ilk 5 tanesi MR sinyalinin stabil olmadığı süreyi kapsadığı için atılmış ve 155 görüntü analize alınmıştır. Her denek görevi İMRG çekimiyle eşzamanlı olarak 4 oturumda gerçekleştirdiği için toplam 620 görüntü analize alınmıştır.

İMRG ön işleme, MATLAB ile birlikte çalışan ücretsiz bir yazılım olan SPM8 kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme İMRG görüntüleri üzerinde istatistik incelemelerden önce yapılan bir seri işlemsel prosedürü gerektirir. Bunu yapmaktaki amaç ilgilenilmeyen değişkenliği verilerden çıkarmak ve veriyi istatistik incelemeye hazırlamaktır. Uygun yapıldığı takdirde İMRG deneyinin işlevsel çözünürlüğünü artırır.

Ön işleme basamaklarını hareket hatalarının düzeltilmesi için kullanılan yeniden hizalama (realignment), bağdaştırma (coregistration), dilim zamanlama (slice timing), bölütleme (segmentation), normalleştirme (normalization) ve pürüzsüzleştirme (smoothing) adı verilen bir dizi işlem oluşturmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: İMRG ön işleminde kullanılan basamaklar (Çiçek, 2008'den değiştirilerek alınmıştır).

Yeniden hizalama (Realignment): Bu ön işleme basamağı, İMRG görüntülerini uzaysal olarak yeniden hizalayarak, hareket kaynaklı gürültüyü ortadan kaldırır. MR içerisinde katılımcıların kafa hareketlerini önlemek için önlemler alınsa da ufak hareketler görülmektedir. Kafa hareketi; bir vokselin, farklı bir zamanda beynin aynı noktasını temsil etmemesine yol açar. İstatistiksel analizler, aynı vokselin her zaman için beynin aynı noktasını temsil ettiği kabulü üzerinden gerçekleştirilir. Kafa hareketleri, gerçekte olmadığı halde MR sinyalinde artış görülmesine neden olabilir. Kafa hareketlerinden kaynaklanan hataları düzeltmek için, her deneğin verileri ayrı olarak uzaysal yeniden hizalamaya tabii tutulmalıdır. Bu işlem için bir beyin görüntüsü (genellikle ilk çekilen görüntü) referans kabul edilir ve diğer bütün çekimler, bu görüntüyle aynı pozisyona gelecek şekilde ayarlanır. Bu ayarlama işlemi için, görüntüler 3 düzlem ve 3 açıda hareket ettirilir. Yeniden hizalamada beynin büyüklüğü ya da şekli değişime uğramaz, sadece pozisyonu değiştirilir.

Bağdaştırma (Coregistration): Bu işlem yeniden hizalanmış görüntüler üzerine uygulanır. Bağdaştırma, farklı İMRG modalitelerden alınmış görüntülerin yeniden hizalanmasıdır. Çalışmada, işlevsel çekimden elde edilen T2 ağırlıklı, düşük çözünürlüklü görüntülerin, yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler ile yeniden hizalanması bağdaştırma işlemi ile gerçekleştirilmiştir.

Dilim zamanlama (Slice timing): Bu ön işlem basamağı, MR görüntülerini zamansal olarak yeniden hizalar. İMRG çekimi sırasında elde edilen 3 boyutlu dilimlerin hepsi küçük bir farkla da olsa birbirlerinden farklı zamanlarda çekilmişlerdir. İstatistiksel analizler, bütün beyin görüntüsünün tek bir anda elde edildiği kabulü üzerinden gerçekleştirilir. Bu nedenle, verileri analiz edebilmek için, elde edilen her bir dilim, zamansal olarak düzeltilmelidir. Farklı zamanlarda elde edilen dilimlerin, zamansal olarak aynı anda elde edilmiş şekle getirilmesi işlemine dilim zamanlama denir. Bu işlem ile hemodinamik yanıt, bütün dilimlerde aynı anda başlamış ve bitmiş olarak ayarlanır. Bu işlem için genellikle ilk dilim ya da en ortadaki dilim zaman bakımından referans olacak şekilde seçilebilir. Çalışmada, ortadaki dilim, referans dilim olarak seçilmiştir.

Bölütleme (Segmentation): Bu ön işleme basamağı, İMRG görüntülerini gri madde, beyaz madde, beyin omurilik sıvısı ve diğer başka formlara bölütleyebilmeyi sağlar. Buradan elde edilen parametreler bir sonraki normalleştirme basamağında kullanılmaktadır.

Normalleştirme (Normalization): Bir İMRG deneyi boyunca, veriler birden fazla katılımcıdan toplanır. Her katılımcının beyni, farklı şekil ve büyüklüğe sahip olduğu gibi, MR içerisinde farklı noktalara konumlandırılmış olabilir. Buradan kaynaklanabilecek hataları önlemek için, her bir katılımcının beyni, standart bir beynin şekline, büyüklüğüne ve konumuna göre ayarlanır. Bunun yapılmasının nedeni, her bir denek için belirli bir noktanın aynı anatomik bölgeye denk gelmesini sağlamak ve farklı çalışma grupları arasında anatomik konum bakımından bir uzlaşım yakalayabilmektir. Katılımcıların beyinlerinin standart bir beyne göre düzenlenmesi işlemine normalleştirme adı verilir. Tez çalışmasında görüntüler SPM8 programınca sağlanan MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarına getirilmektedir.

Pürüzsüzleştirme (Smoothing): İMRG görüntüleri istatistiksel analizden önce bulanıklaştırılır. Görüntülerin bulanıklaştırılması, uzaysal keskinliği yok etse de belirgin avantajlar sağlar. İMRG'nin ölçtüğü kan akımı değişiminin oluşturduğu sinyal düşük uzaysal frekansa sahipken, gürültü genelde yüksek uzaysal frekanslıdır. Pürüzsüzleştirme ilk olarak yüksek uzaysal frekansa sahip gürültüyü azaltarak, sinyal/gürültü oranını yükseltir. İkinci olarak, küçük uzaysal frekans farklılıklarını azaltarak bireyler arasında karşılaştırma yapmayı kolaylaştırır. Ayrıca, pürüzsüzleştirme, verileri normal dağılıma yaklaştırır.

Çalışmada İMRG çekimi sırasında alınan verilere yukarıda bahsedilen ön işleme basamakları uygulanmıştır. Bundan sonra görev esnasında hangi beyin bölgelerindeki aktivite değişimleri olduğu yine SPM8 programı kapsamında istatistiksel incelemeyle belirlenmiştir (De Haan ve Rorden, 2006; Uludağ ve ark., 2006; Çiçek, 2008).

2.4.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler davranış deneyi analizleri ve İMRG verilerinin analizleri olarak gerçekleştirilmiştir. İMRG analizlerinde 1., 2. ve 3. seviye analizler ile “ilgili bölge analizi” [“*region of interest*” (ROI)] yapılmıştır. Bu basamaklar ile ilgili detaylı bilgi ilerleyen bölümlerde anlatılmaktadır.

2.4.2.1. Davranış Deneyi Analizleri

Her deneğin verdikleri yanıtların ortalama doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanları hesaplandı. Görev ve kontrol durumlarından elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı ayrıca doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanları açısından hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark olup olmadığı tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılması için kullanılan ANOVA testi ile değerlendirildi. Bunun için SPSS 15.0 istatistiksel analiz paketi kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ alındı.

2.4.2.2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizleri

İMRG verilerinin analizi, bir çoklu regresyon analiz yöntemi olan genel lineer model (GLM) kullanılarak SPM8 programı yardımıyla gerçekleştirildi. GLM, her vokselin zamandaki hemodinamik değişimlerini ayrı incelemeyi sağlayan bir analiz yöntemidir. Bu analizde bağımlı değişken MR sinyalinin kendisidir. Elde edilen görüntüler öncelikle yukarıda anlatılan ön-işleme basamaklarından geçirildi. Bu aşamadan sonra görev esnasında hangi beyin bölgelerindeki aktivite değişimleri olduğu yine SPM8 programı kapsamında bir çoklu regresyon analiz yöntemi olan genel lineer model (GLM) kullanılarak istatistiksel incelemeyle belirlenmiştir. İstatistiksel analizin ilk basamağı, alınan verilerle ilgili tahmini bir model

yaratmaktadır. GLM yönteminde, bu tahmin lineer regresyon formülüne göre oluşturulur:

$$Y = X \cdot \beta + \varepsilon$$

Bu modelde, Y, sütunu voksellere, satırı her bir İMRG taramasına karşılık gelecek bir matristir. X ise dizayn matristir. Dizayn matrisi deney dizaynındaki görev durumları ve bunları deneklerin ne zaman yaptıklarına dair bilgiyi içerir. Matrisin bir satırı taramalara (TR), sütünü ise predictor değişkenlere (deney durumu) karşılık gelir. β , parametre matrisine (her bir durumun sinyale ne kadar etkisi olduğuna dair büyüklük); ε ise hatalara karşılık gelir. Bu istatistiksel yöntemde iki seviye analiz yapılır. Analizlerin 1. seviyesinde bireylere ait işlevsel görüntüler ayrı ayrı analiz edilir. Analizlerin 2. seviyesinde ise aynı gruba ait bireylerin (sağlıklı ya da kontrol) görüntülerinin analizlerinin ortalaması hesaplanarak, gruba ait aktivasyonlar değerlendirilir. Analizlere sadece deneklerin doğru cevap yaptığı zaman kaydedilen görüntüler dahil edilmiştir.

Verilerde binlerce vokselle ilgili istatistik analiz yapılmaktadır ve bu bir istatistiksel düzeltmeye ihtiyaç doğurur. Bu nedenle anlamlı aktivasyonlar çoklu karşılaştırmalarda kullanılarak düzeltilmiş “p değeri” hesaplanarak verilir. Buna göre bireylerin analizi sonrasında yapılan grup analizinde çoklu karşılaştırmalar için düzeltmede eşik değeri $p < 0.05$ olacak şekilde belirlendi. Bu eşik değeri ele alındığında, sağlıklı bireyler için en az 180 vokselle kümesinin birlikte aktive olduğu aktivasyonlar anlamlı kabul edildi. Hastalarda ise bu vokselle sayısı 60 olarak hesaplandı. Bu parametrelerin hesaplanması için Linux tabanlı AlphaSim programı ile çalışan Monte Carlo simülasyonu kullanıldı. Tablolarda anlamlılık düzeylerinin kolay anlaşılması açısından z değerleri ile birlikte aktivasyonun yer kapladığı toplam vokselle sayısı ve MNI atlasına göre x, y ve z koordinatları verildi.

2.4.2.3. Grup Analizi

Gruplar arasındaki (hasta ve sağlıklı kontrol) aktivasyon farklılıklarını değerlendirmek için ek analiz metodlarına ihtiyaç vardır. Çünkü SPM8 programı bu analizin yapılmasına imkan sağlamamaktadır. Tezimizde bu analizin yapılması için GLM Flex2 programı kullanıldı. GLM Flex2 programı iki grup arasındaki tekrarlayan ölçümlerin analizlerinin karşılaştırılmasına olanak sağlayan 3. basamak bir istatistiksel analiz yöntemidir. Bu program da SPM8 gibi Matlab tabanında çalışır. Bu tezde kullanılan GLM Flex2 programı internet üzerinden bedava olarak indirildi (erişim: <http://mrtools.mgh.harvard.edu/>). GLM Flex programını kullanmak için programın şablon kodu üzerinde kendi çalışmamıza ait parametreler girildi ve hesaplamalar “ödül ana etkisi”, “görev ana etkisi”, “grup ana etkisi”, “grup-ödül etkileşim”, “grup-görev etkileşim”, “grup-ödül-görev etkileşim” başlıkları altında yapıldı.

2.4.2.4. ROI Analizi

Çalışmamıza katılan tüm bireylerde ayrıca aktivasyon haritalarının arkasındaki sinyal değişimlerinin anlaşılması amacıyla “ilgili bölge analizi” [*“region of interest”* (ROI) analizi] yapıldı. Bunun için zaman ana etkisi, ödül ana etkisi ve etkileşim ile istatistiksel olarak daha anlamlı aktivasyon gösteren voksel kümeleri SPM8 yazılımının ara yüzünde bulunan MARSBAR toolbox ile belirlendi. MARSBAR Toolbox yardımı ile herbir birey için önceden her bir grup (sağlıklı ve hasta) için grup ortalamalarının analiz sonucunu yansıtan 2. seviye analiz sonucu anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler ile grup karşılaştırmasının yapıldığı 3. seviye analiz sonucu aktivasyon gösteren bölgeler ROI bölgeleri olarak tanımlandı. Tanımlanan her ROI bölgesindeki ortalama yüzde sinyal değişikliği (percent signal change) herbir oturum için ayrı ayrı hesaplandı ve aktivasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı, tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılması için kullanılan ANOVA testi ile değerlendirildi. Yüzde sinyal değişikliği değerlerinin

değerlendirilmesi için, SPSS 15.0 istatistiksel analiz paketi kullanıldı. İstatistiksel anlamlık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

2.4.3 DTG Analizi

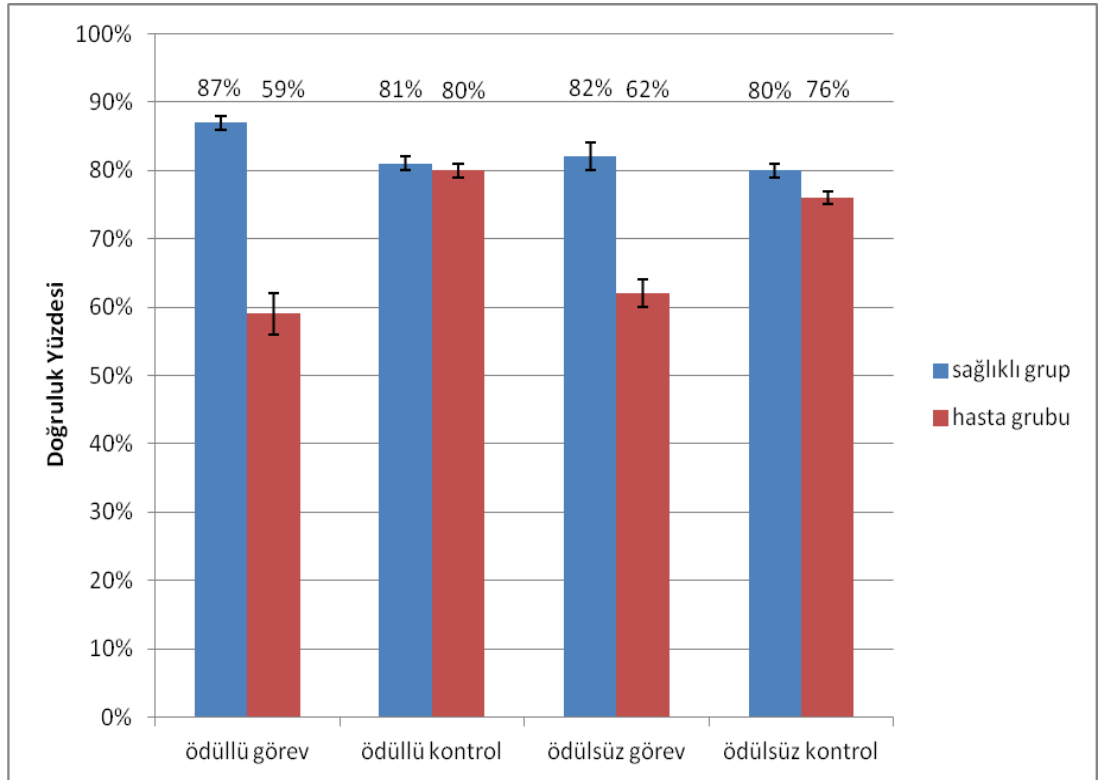
DTG, bir önceki bölümde de anlatıldığı gibi her bir vokselde efektif difüzyon tensörünü ölçen, analizini yapan ve bu bilgileri gösteren metod olarak tanımlanır ve difüzyonel anizotropinin hem yaygınlığını hem de yönünü gösterir. Bizim çalışmamızda da beyaz cevher bütünlüğünün göstergesi olarak “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “mean diffusibility” (MD) değerleri kullanılmıştır. FA ve MD haritalarının istatistiksel analizi, FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) yazılım paketinin bir parçası olan Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) ile yapılmıştır. TBSS, permutasyon yöntemi kullanarak istatistiksel analiz yapan bir programdır. “Randomizasyon metodu” olarak da bilinen permutasyon yöntemlerinde, bilinmeyen istatistiksel haritalarda eşik ayarı için sıfır dağılımı kullanılır. Verideki gürültünün basit bir dağılımı takip etmediği ya da standart olmayan istatistiklerde veri özetleri kullanıldığı için sıfır dağılımı bilinmemektedir. Randomizasyon, modelleme ve çıkarım sağlayan basit bir permutasyon programıdır. Bu programda “voksel-wise” ve “cluster-based” testleri uygulanarak varyansların farklı testlerle düzgünleştirilmesine olanak sağlanır. Ortalama FA ve MD iskeleti üzerinde voksele dayalı istatistiksel analizde p değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilip $p < 0.05$ ve t eşik değeri 1.5 olarak ayarlandıktan sonra, 500 permutasyon uygulanmış ve “family wise error (FWE)” ile düzeltilmiş “cluster” haritaları elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlı FA değerleri izlenen beyaz cevher yollarının niceliksel değerleri programın içinde bulunan “MR Görüntüleme Beyaz Cevher Atlası” kullanılarak ilgi alanları (“Region of Interest” [ROI]) üzerinde hesaplanmıştır. ROI olarak sağlıklı deneklerde İMRG analizi sonrası anlamlı aktivasyon gösteren bölgelere en yakın beyaz cevher yolları seçilmiştir. Buna göre 19 adet ROI bölgesi belirlenmiştir: sağ ve sol superior frontal girus, sağ ve sol superior parietal lobül, sol uncinat fasikül, sağ ve sol corona radiata, sağ ve sol forniks, sağ capsula externa, sağ capsula interna (posterior bölüm “limbus posterior”), sağ ve sol corona radiata (superior bölüm), sağ ve sol superior

longitudinal fasikül (fasciculus longitudinalis superior), sağ ve sol singulum, sağ ve sol premotor korteks. Hesaplamalar sonucu 17 sağlıklı birey ve 8 hasta bireye ait FA ve MD haritaları ayrı ayrı oluşturulmuş ve her ROI bölgesine ait ortalama FA ve MD değerleri ile Montreal Neurological Insitute (MNI) standart atlas görüntüsü üzerindeki x, y ve z koordinatları hesaplanmıştır.

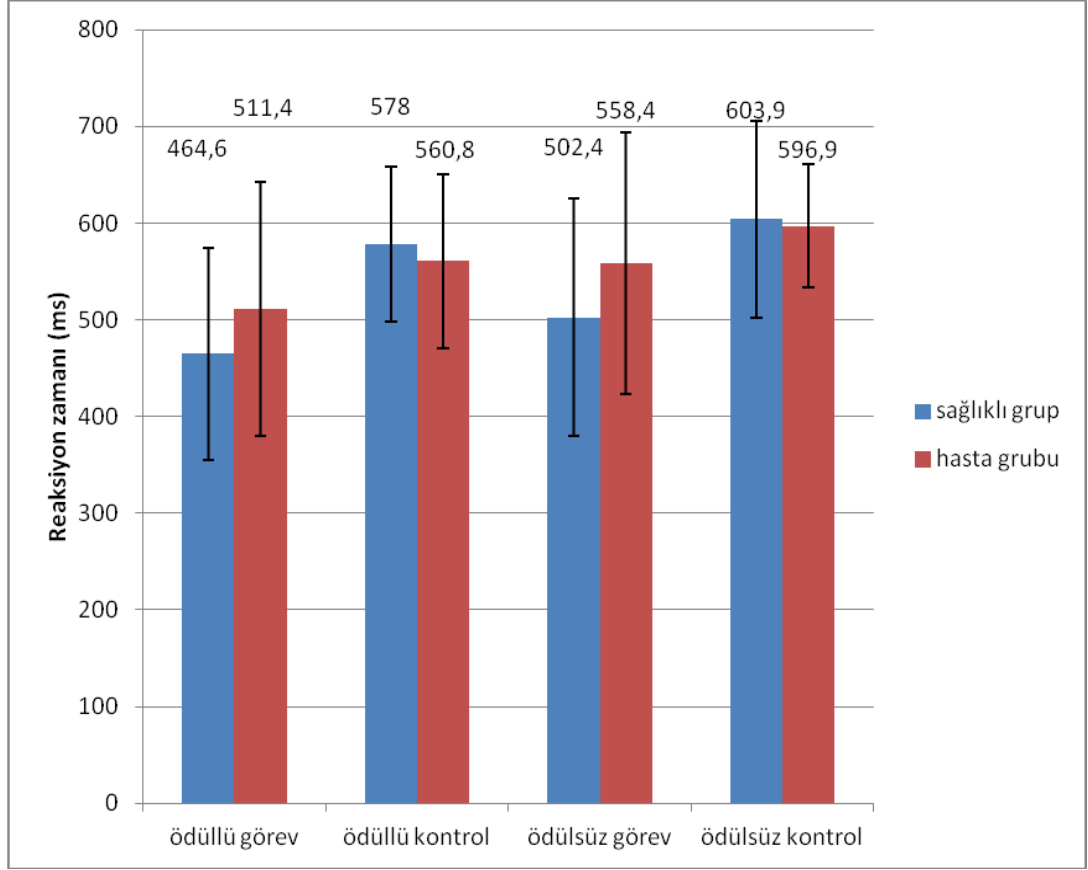
3. BULGULAR

3.1. Davranış Deneyi Verileri

Her deneğin verdiği cevap (doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanları) oluşturulan dört durum (ödüllü görev, ödüllü kontrol, ödüksüz görev, ödüksüz kontrol) için gruplandırıldı ve sonuçlar tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılması için kullanılan ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testinde 2x2 dizayn oluşturuldu. Buna göre faktörler ödül ve görev durumu olarak belirlendi. Davranış verileri üzerinde gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre oluşturulan bu dört durum için yüzde doğruluk (Şekil 3.1) ve reaksiyon zamanlarının ortalaması (Şekil 3.2) aşağıdaki şekillerde verilmiştir.



Şekil 3.1. Deneklerde yüzde doğruluk açısından görev ve kontrol durumu arasındaki ödüllü ve ödüksüz oturumlardaki veriler



Şekil 3.2. Deneklerde reaksiyon zamanı açısından görev ve kontrol durumu arasındaki ödüllü ve ödüksüz oturumlardaki veriler

3.1.1. Sağlıklı Bireylerde Davranış Deneyi Verileri

ANOVA sonucuna göre, sağlıklı bireylerde görev ana etkisi doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanı açısından anlamlı değildi ($p > 0,05$). Bu görev ve kontrol durumu arasında reaksiyon zamanı ve doğruluk yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir. Bu görev zorluğu açısından durumlar arasında fark bulunmadığını düşündürür ki bu olumludur. Bu sonuç kontrol durumunun uygun bir şekilde oluşturulduğu anlamına gelmektedir.

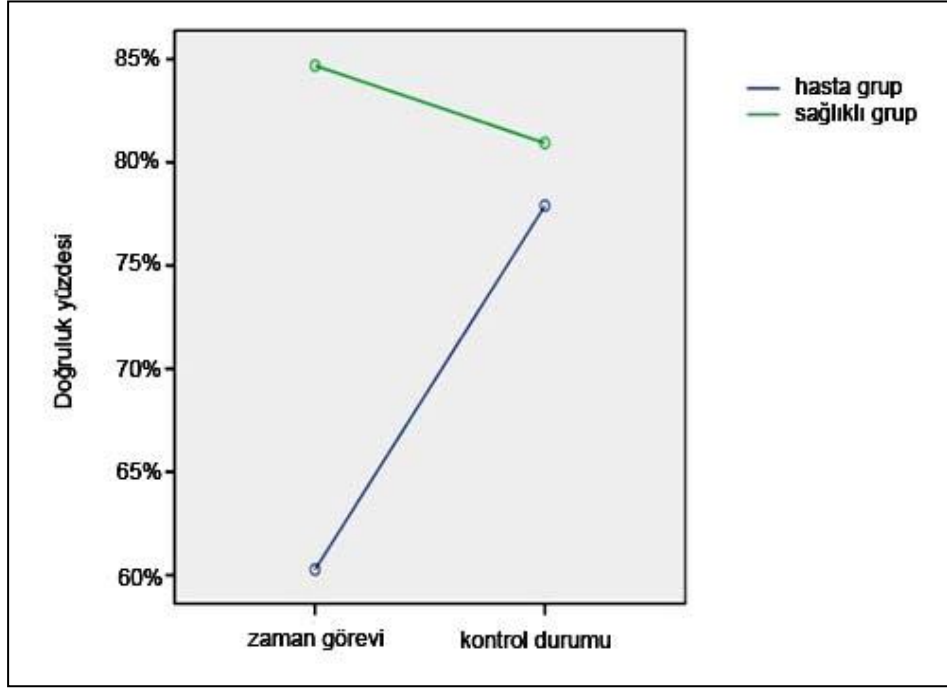
Ödül ana etkisi de doğruluk yüzdeleri açısından anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ancak ödül ana etkisi reaksiyon zamanları için anlamlıydı. Reaksiyon zamanları ödüllü oturumda, ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha kısaydı ($p \leq 0,001$). Bu durum ödülün denekleri deneyi daha hızlı yapmak için teşvik edici gücü olduğunu

düşündürmektedir. Her iki davranış parametrelerinde ödül ve verilen görev arasında anlamlı etkileşim bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

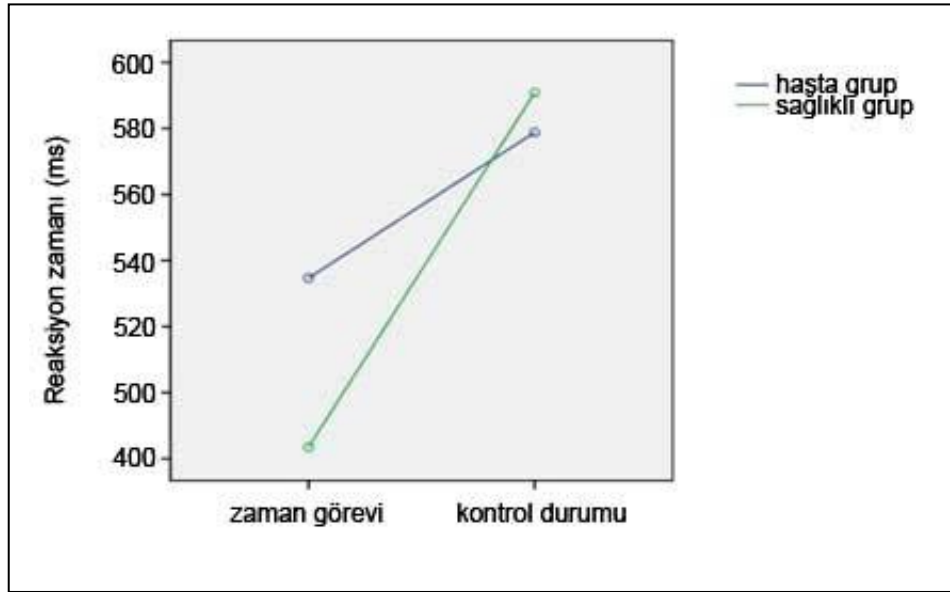
3.1.2. Hasta Grubunda Davranış Deneyi Verileri

Hasta grubunda da sağlıklı bireylerde olduğu gibi zaman ve kontrol durumunda doğruluk yüzdeleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Sağlıklı bireylerden farklı olarak hasta grubunda ayrıca reaksiyon zamanları açısından da zaman görevi ile kontrol durumu arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Ancak hasta grubunda, sağlıklı bireylerde olduğu gibi reaksiyon zamanları ödüllü oturumda, ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha kısaydı ($p\leq 0,01$).

İstatistiksel analizde grup faktörünün de analize dahil edildiği durumda ($2\times 2\times 2$ dizayn) doğruluk yüzdeleri açısından grup görev etkileşimi anlamlıydı ($p<0,05$). Doğruluk yüzdeleri zaman görevi sırasında sağlıklı ve hasta grup arasında anlamlı bir fark gösterdi ($p<0,05$). Ancak kontrol durumunda her iki grup deneyi benzer doğruluk oranında yaptılar ($p>0,05$). Bu sonuç, hastaların zaman görevinde sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde daha başarısız olduğunu göstermektedir. Doğruluk yüzdeleri açısından her iki grup arasında bu belirgin fark bulunmaktayken (Şekil 3.3), reaksiyon zamanları açısından anlamlı bir fark veya etkileşim bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.4)



Şekil 3.3. Hasta ve sağlıklı grupta doğruluk yüzdeleri açısından görev durumları arasındaki etkileşim



Şekil 3.4. Hasta ve sağlıklı grupta reaksiyon zamanı açısından görev durumları arasındaki etkileşim

3.2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri

Yapılan analiz sonuçlarına ortaya çıkan anlamlı aktivasyonlar sağlıklı ve hasta grup için önce ayrı olarak sunulmuştur. Daha sonra gruplar arasındaki farkı gösterebilmek amacıyla yapılan gruplar arası analizin sonuçları da “grup analizi sonuçları” başlığı altındaki bölümde verilmiştir.

3.2.1. Sağlıklı Bireylerde İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri

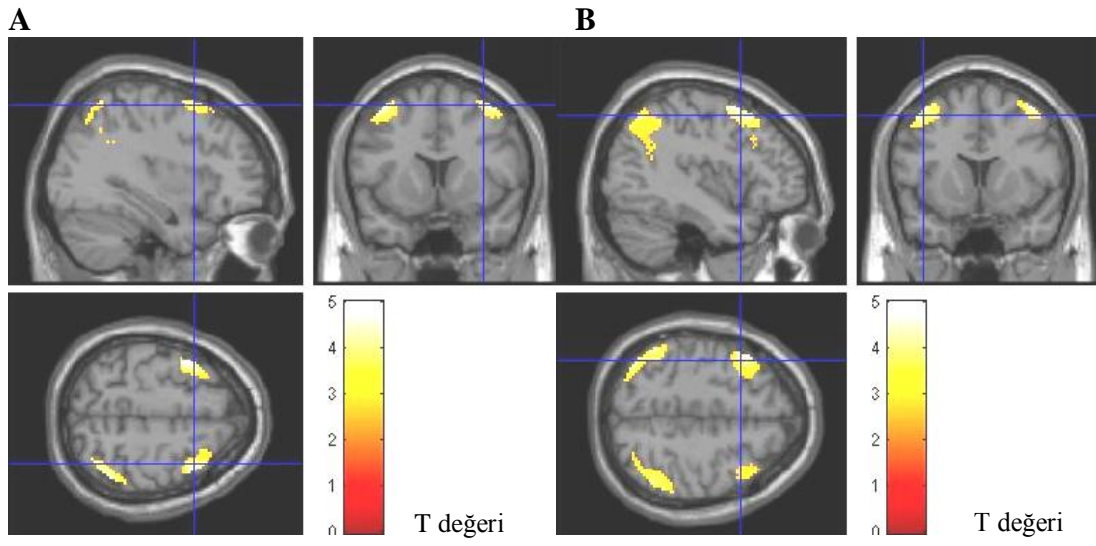
Sağlıklı Bireylerde Zaman Ana Etkisi (Voksel Tabanlı Analiz)

Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) zaman ana etkisi iki taraflı prefrontal korteks (middle frontal girus), inferior parietal lob ve sol middle temporal girus aktivitesi göstermiştir (Çizelge 3.1; Şekil 3.5, 3.6, 3.7). Monte Carlo simülasyonuna göre $p \leq 0,005$ düzeltmede 180 voksel kümesinin aktivasyonu anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.1. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) zaman ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel Sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Middle frontal girus (Şekil 3.5A)	296	Sağ	40	12	58	4,54
			30	16	62	3,14
			32	24	56	2,73
Middle frontal girus (Şekil 3.5B)	680	Sol	-40	6	58	4,54
			-44	16	50	4,24
			-54	20	34	4,09
Inferior parietal lobül (Şekil 3.6A)	796	Sağ	48	-50	56	4,49
			42	-56	58	4,09
			54	-44	50	3,67
Inferior parietal lobül (Şekil 3.6B)	1007	Sol	-50	-54	46	3,89
			-34	-68	52	3,81
			-44	-62	46	3,61
Middle temporal girus (Şekil 3.7)	182	Sol	-60	-44	-4	3,54

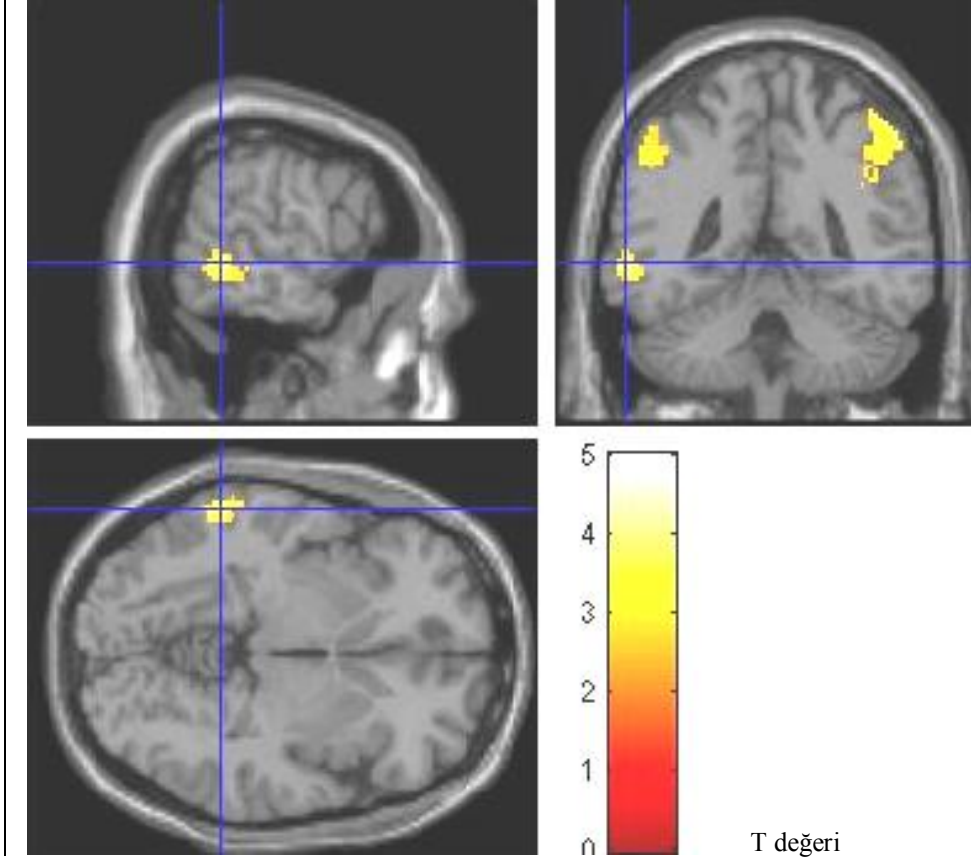
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



Şekil 3.5. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; **(A)** sağ ve **(B)** sol middle frontal girus



Şekil 3.6. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; **(A)** sağ ve **(B)** sol inferior paryetal lobül

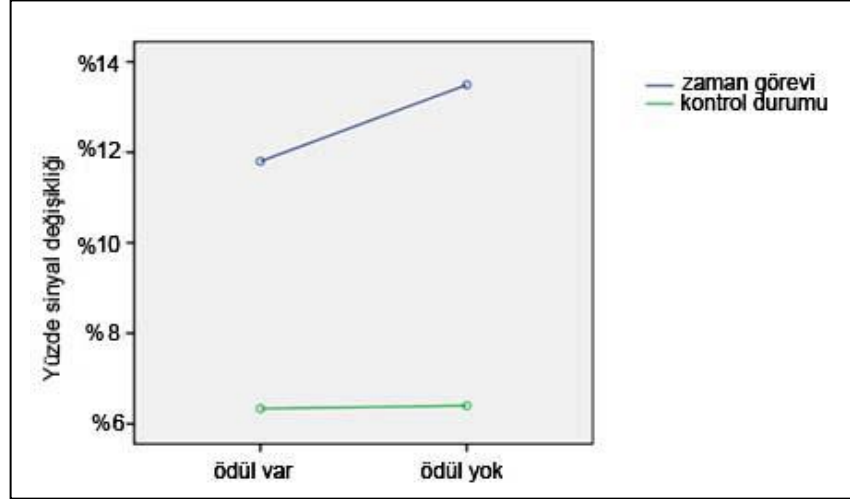


Şekil 3.7. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol middle temporal girus

Sağlıklı Bireylerde Zaman Ana Etkisi (ROI Analizi)

Sağlıklı bireylerde yapılan ROI analizi sonucunda zaman ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği voksellerdeki sinyallerin, oturumlarda zaman görevi verildiği durumlarda kontrol durumuna göre anlamlı derecede artış gösterdiği görülmüştür ($p \leq 0,001$). Dolayısıyla SPM analizi ile elde edilen anlamlı beyin aktivasyon farkının zaman görevi sırasında kontrole göre artmış beyin aktivitesiyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Şekil 3.8’de sol middle frontal girusta zaman görevi sırasında ödüllü ve ödüksüz oturumlarda görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*) örnek olarak verilmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi zaman görevi sırasında ilgili ROI bölgesinde sinyal değişikliği %12-%14 arasında iken, kontrol durumunda % 6 civarındadır. Zaman algısı ile anlamlı aktivasyon gösteren ROI bölgelerindeki yüzde sinyal değişikliği verileri benzerlik göstermektedir ve zaman

görevinde aktive olan bütün bölgelerin (sağ ve sol middle frontal girus, sağ ve sol inferior parietal lob ve sol middle temporal girus) grafik gösterimleri de birbirine benzerdir.



Şekil 3.8. Sağlıklı bireylerde sol middle frontal girusta zaman görevi sırasında ödüllü ve ödüksüz oturumlarda görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

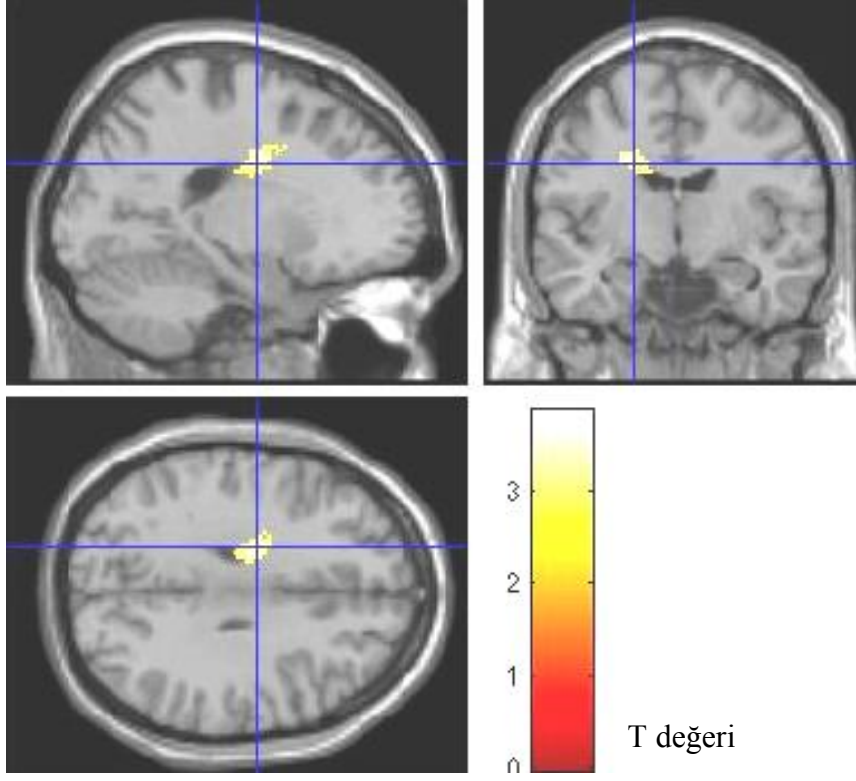
Sağlıklı Bireylerde Ödül Ana Etkisi (Voksel Tabanlı Analiz)

Sağlıklı bireylerde ödül ana etkisi sol nucleus caudatus'ta anlamlı aktivite artışı göstermiştir (Çizelge 3.2; Şekil 3.9).

Çizelge 3.2. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) ödül ana etkisinde anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel Sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Kaudat çekirdek (<i>Nucleus caudatus</i>) (Şekil 3.9)	201	Sol	-24	-8	34	3,62
			-16	-10	30	3,49
			-20	4	38	2,86

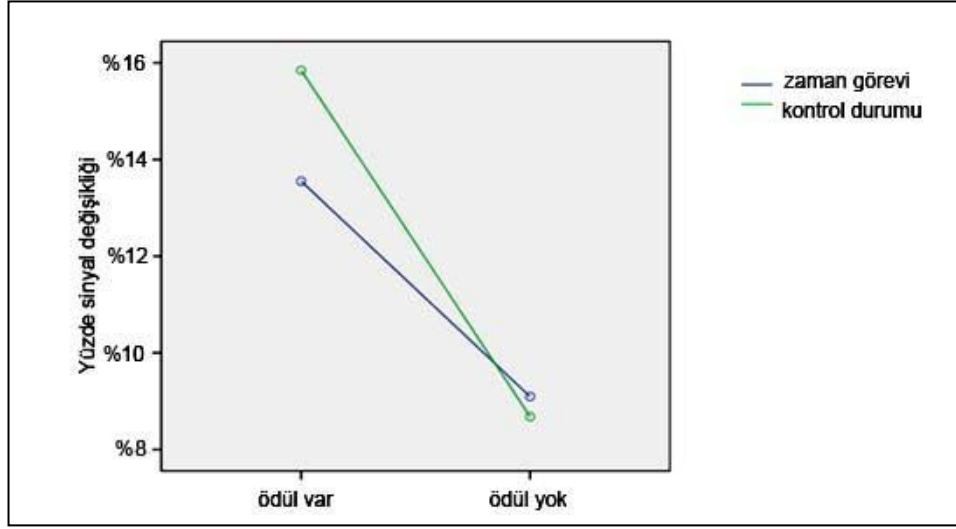
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



Şekil 3.9. Sağlıklı bireylerde ödüllü oturumlarda ödüksüz oturuma kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol kaudat çekirdek (*corpus nuclei caudati*)

Sağlıklı Bireylerde Ödül Ana Etkisi (ROI Analizi)

Sağlıklı bireylerde yapılan ROI analizi sonucunda sağlıklı bireylerde ödül ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği kaudat çekirdekteki sinyalin ödüllü durumda ödüksüz duruma göre anlamlı derecede artış gösterdiği görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca ödül ve görev arasında anlamlı etkileşim olduğu da görülmektedir ($p\leq 0.05$) (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Sağlıklı bireylerde nucleus caudatus'ta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*)

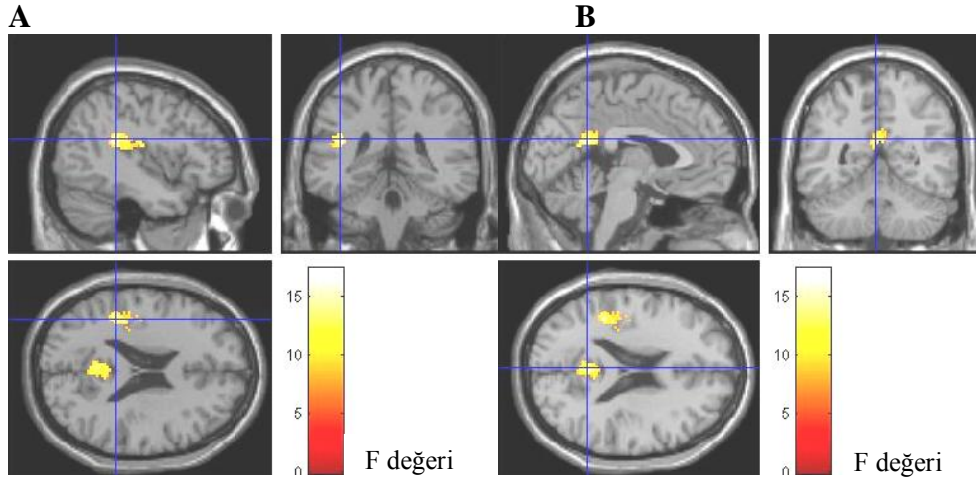
Sağlıklı Bireylerde Ödül-Zaman Etkileşimi (Voksel Tabanlı Analiz)

Sağlıklı bireylerde yapılan İMRG analizi sonucunda sol insula ve bilateral posterior singulat kortekste ödül ve zaman arasında anlamlı etkileşim görülmüştür (Çizelge 3.3; Şekil 3.11).

Çizelge 3.3. Sağlıklı bireylerde (kontrol grubu) ödül ve görev arasında etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Insula (Şekil 3.11A)	266	Sol	-42	-38	22	3,71
			-42	24	30	3,23
			-34	-26	20	3,13
Posterior singulat korteks (Şekil 3.11B)	257	Bilateral	-2	-52	18	3,49
			0	-46	24	3,27
			4	-54	26	3,02

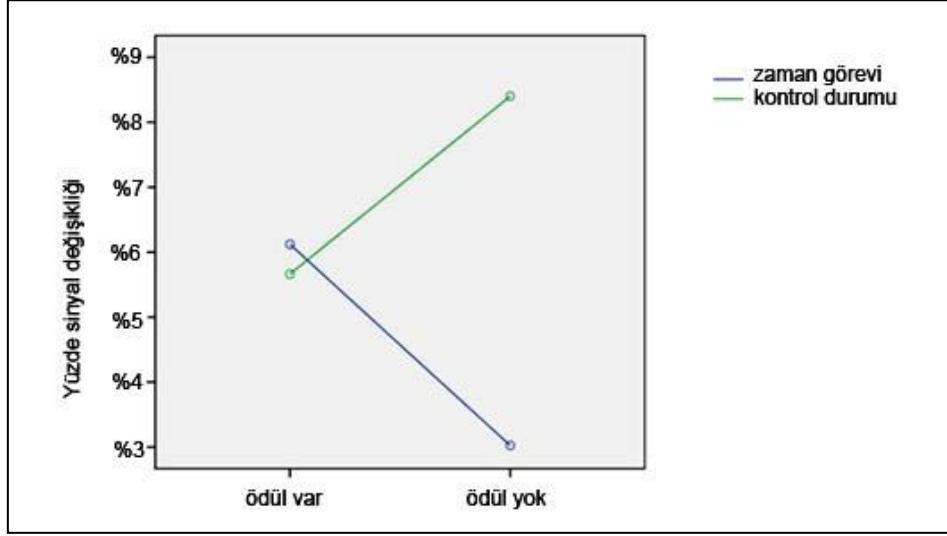
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



Şekil 3.11. Sağlıklı bireylerde etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sol insula (B) posterior singulat korteks

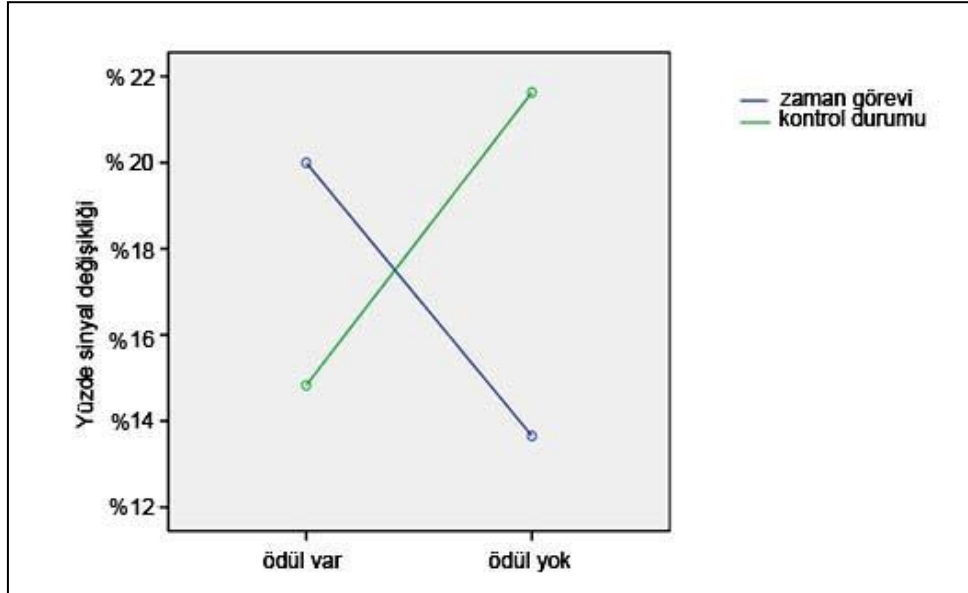
Sağlıklı Bireylerde Ödül-Zaman Etkileşimi (ROI Analizi)

Ödül ve görev etkileşimin anlamlı aktivasyon gösterdiği sol insula'da yapılan ROI analizi sonucunda ödüllü oturumda zaman görevi sırasındaki aktivasyon artışının ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla oranda olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Şekil 3.12). Bu istatistiksel olarak anlamlı bulgular zaman görevi sırasında beyinde sol insula'nın ödül etkisi altında daha fazla aktive olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 3.12. Sağlıklı bireylerde sol insula'da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

Etkileşimin anlamlı aktivasyon gösterdiği bir diğer bölge olan posterior singulat kortekste yapılan ROI analizi sonucunda ödüllü oturumda zaman görevi sırasındaki aktivasyon artışının ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla oranda olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Sağlıklı bireylerde posterior singulate kortekste ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

3.2.2. Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri

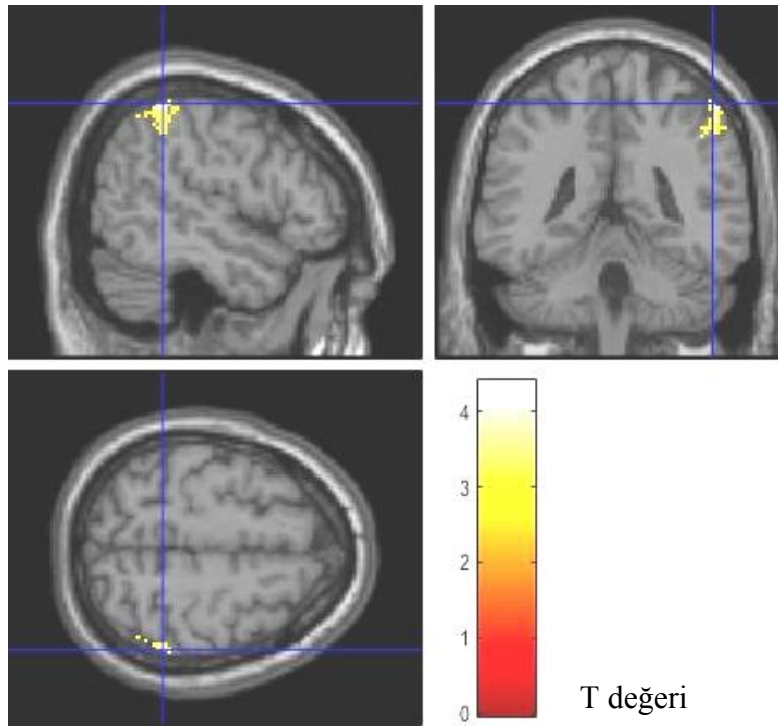
MDB Olan Hastalarda Zaman Ana Etkisi (Voksel Tabanlı Analiz)

MDB olan hastalarda zaman ana etkisi sağ intraparyetal sulkusu da içine alan sağ inferior paryetal lobül aktivitesi göstermiştir (Çizelge 3.4; Şekil 3.14).

Çizelge 3.4. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) zaman ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Inferior paryetal lobül (Şekil 3.14)	148	Sağ	52	-42	58	3,57
			42	-52	42	3,09
			54	-34	54	3,02

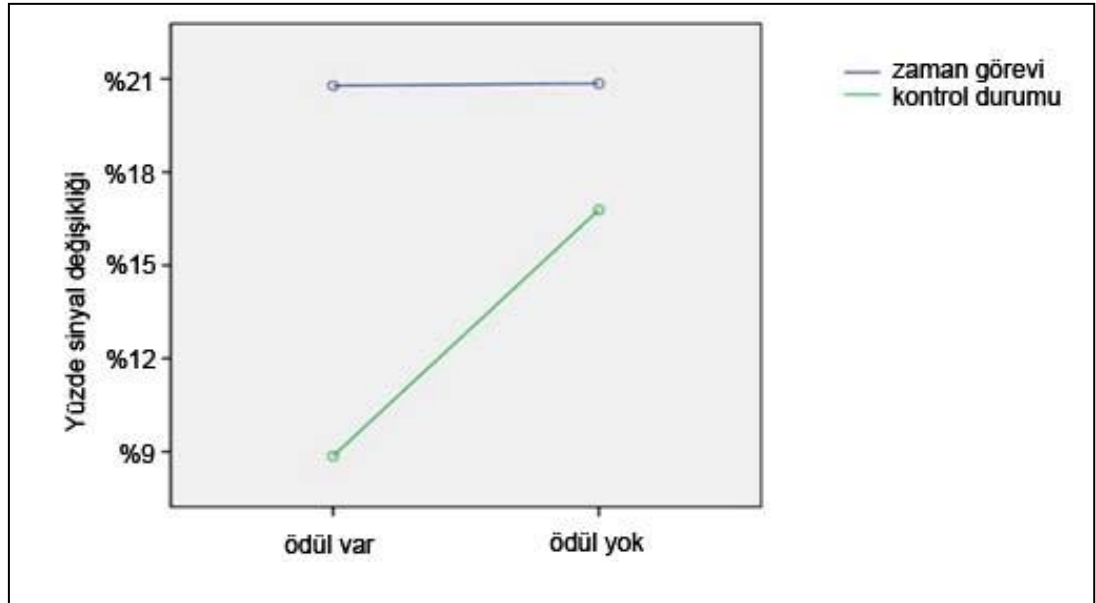
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



Şekil 3.14. Hasta grubunda zaman algısı görevinde kontrol durumuna kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ inferior paryetal lobül

MDB Olan Hastalarda Zaman Ana Etkisi (ROI analizi)

Hasta grubunda yapılan ROI analizi sonucunda zaman ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği inferior parietal lobda sinyalin, zaman görevi verildiği durumda kontrol durumuna göre anlamlı derecede artış gösterdiği görülmüştür ($p<0.05$). Dolayısı ile SPM analizi ile elde edilen inferior parietal lobül'de görülen aktivasyonun zaman görevine ait olduğu görülmüştür (Şekil 3.15). Bu şekilde görüldüğü gibi zaman görevi sırasında ilgili ROI bölgelerinde sinyal değişikliği %21 arasında iken, kontrol durumunda %9-15 civarındadır. Burada dikkati çeken başka bir nokta zaman görevi sırasında aktive olan inferior parietal lobül'deki yüzde sinyal değişikliğinin ödüllü ve ödüksüz oturumda benzerlik göstermesidir. Yani ödül almak zaman görevi sırasında daha fazla aktivasyona neden olmamıştır. İstatistiksel analiz sonucu ödül ve zaman görevi arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 3.15. Hastalarda sağ inferior parietal lobül'de zaman görevi sırasında ödüllü ve ödüksüz oturumlarda görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

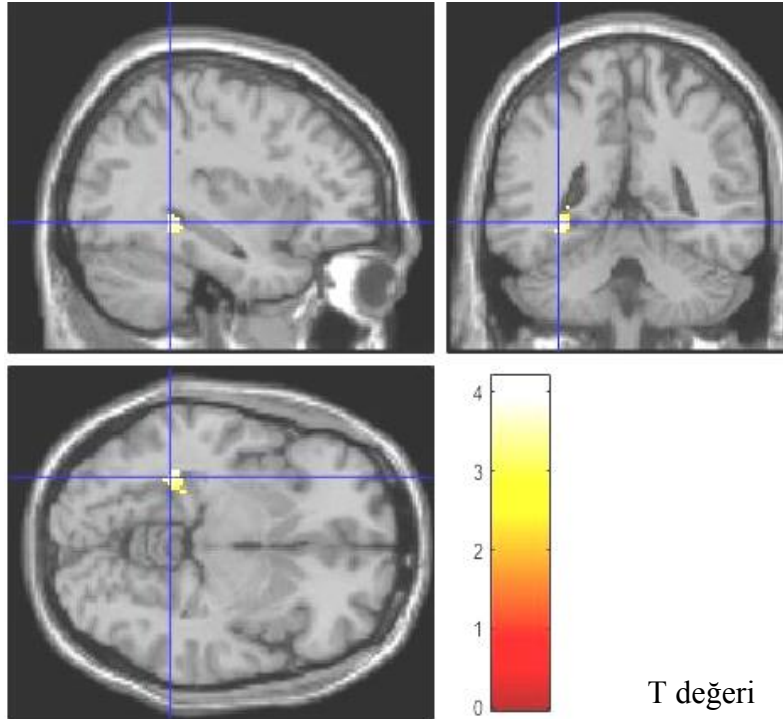
MDB Olan Hastalarda Ödül Ana Etkisi (Voksel Tabanlı Analiz)

Yine MDB olan hasta bireylerde yapılan İMRG analizi sonucunda ödül ana etkisi sol parahipokampal girusta anlamlı aktivite artışı göstermiştir (Çizelge 3.5; Şekil 3.16).

Çizelge 3.5. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) ödül ana etkisinde anlamlı olarak aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Parahipokampal girus (Şekil 3.16)	116	Sol	-34	-44	-6	3,44
			-24	-36	6	3,31
			-28	-36	-4	2,88

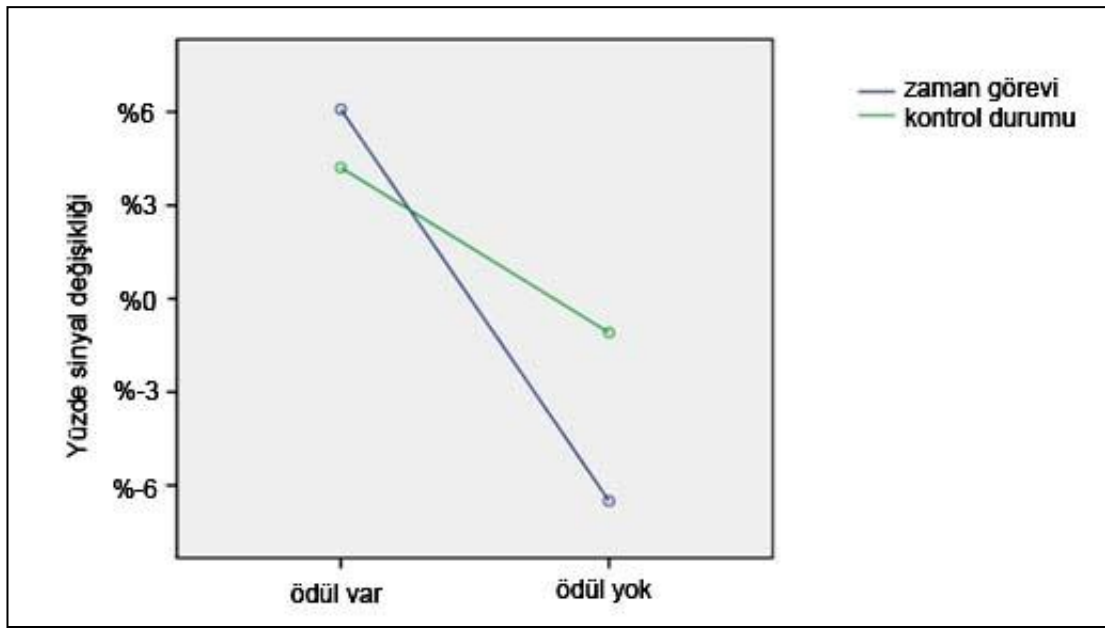
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



Şekil 3.16. Hasta grubunda ödüllü oturumlarda ödüksüz oturuma kıyasla daha anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sol parahipokampal girus

MDB Olan Hastalarda Ödül Ana Etkisi (ROI analizi)

Hastalarda ROI analizi sonucunda ödül ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği sol parahippokampal girusta ödüllü oturumlarda ödülsüz oturumlara göre anlamlı derecede artmış sinyal görülmüştür ($p \leq 0.01$). Ayrıca ödül ve görev arasında anlamlı etkileşim olduğu da görülmektedir ($p < 0.01$) (Şekil 3.17). Yani ödül almak hastalarda sol parahippokampal girus'u aktive etmiş, ancak bu aktivasyon zaman görevi sırasında anlamlı derecede daha fazla olmuştur.



Şekil 3.17. Hastalarda sol parahippokampal girus'da ödüllü ve ödülsüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

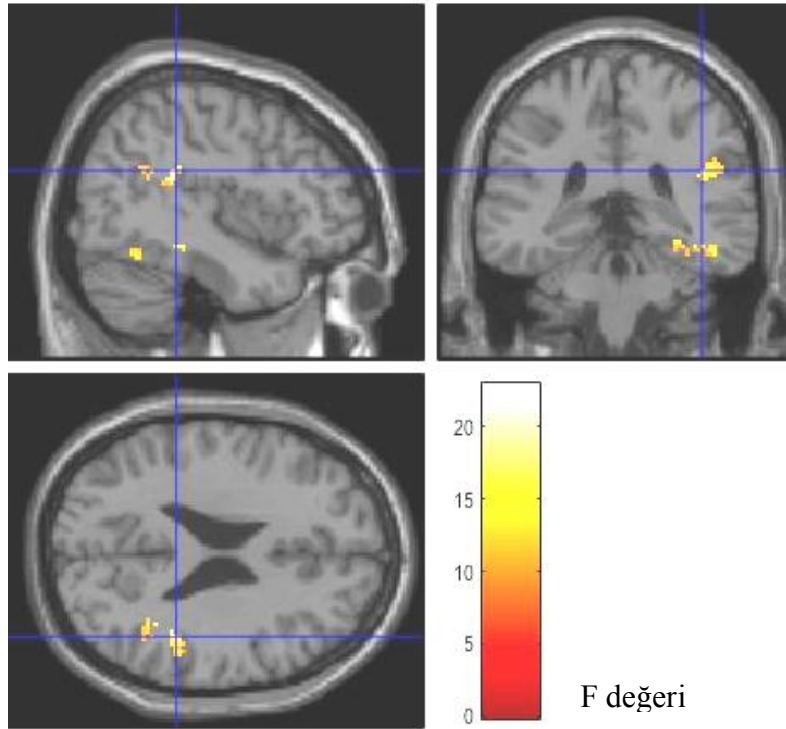
MDB Olan Hastalarda Ödül-Zaman Etkileşimi (voksel tabanlı analiz)

MDB olan hastalarda yapılan İMRG analiz sonucunda sağ insula, sağ parahippokampal girus, sağ fuziform girus ve sol serebellumda (posterior lob ve pyramis vermis çevresinde olmak üzere) ödül ve zaman arasında anlamlı etkileşim görülmüştür (Çizelge 3.6; Şekil 3.18, 3.19, 3.20, 3.21).

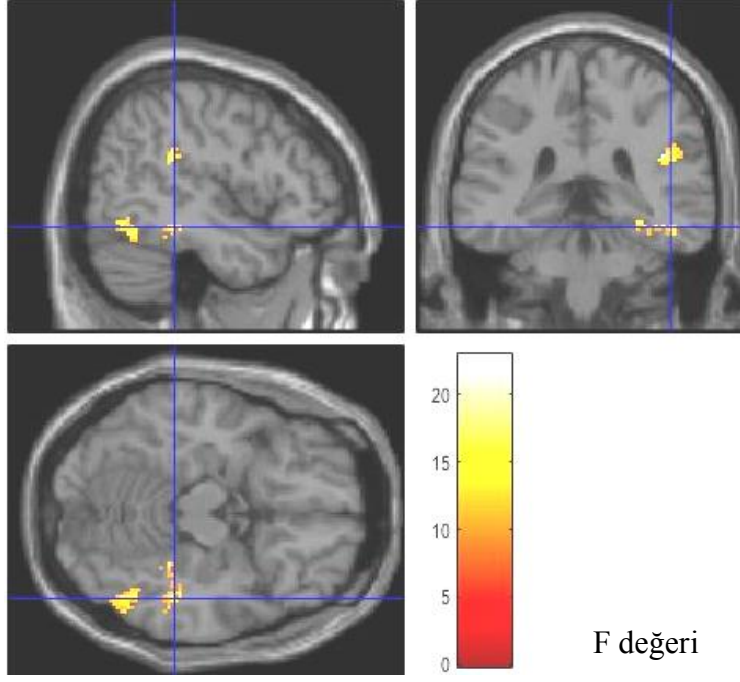
Çizelge 3.6. Major depresyon hastalarında (hasta grubu) ödül ve görev arasında etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler

Beyin Bölgesi	Voksel sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	Z skoru
Insula (Şekil 3.18)	140	Sağ	44	-36	24	3,61
			42	-48	20	3,39
			42	-54	26	2,89
Parahipokampal girus (Şekil 3.19)	82	Sağ	44	-32	-14	3,43
			30	-38	-16	3,18
			54	-38	-16	2,82
Fusifrom girus (Şekil 3.20)	117	Sağ	48	-58	-18	3,28
			50	-62	-10	3,24
			54	-68	-14	3,05
Serebellum (Şekil 3.21)	68		0	-70	-40	3,19
			-2	-64	-32	3,13

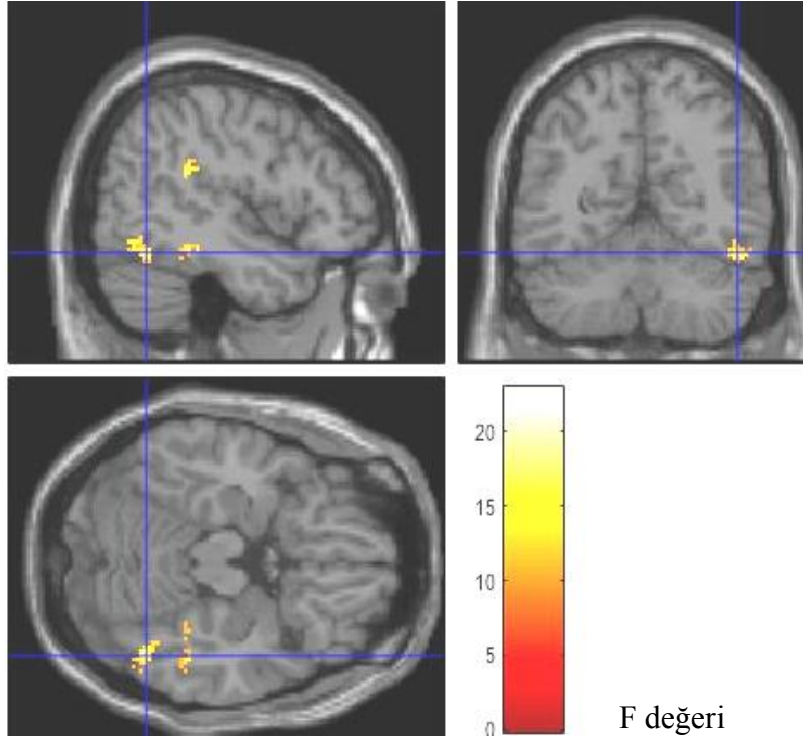
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



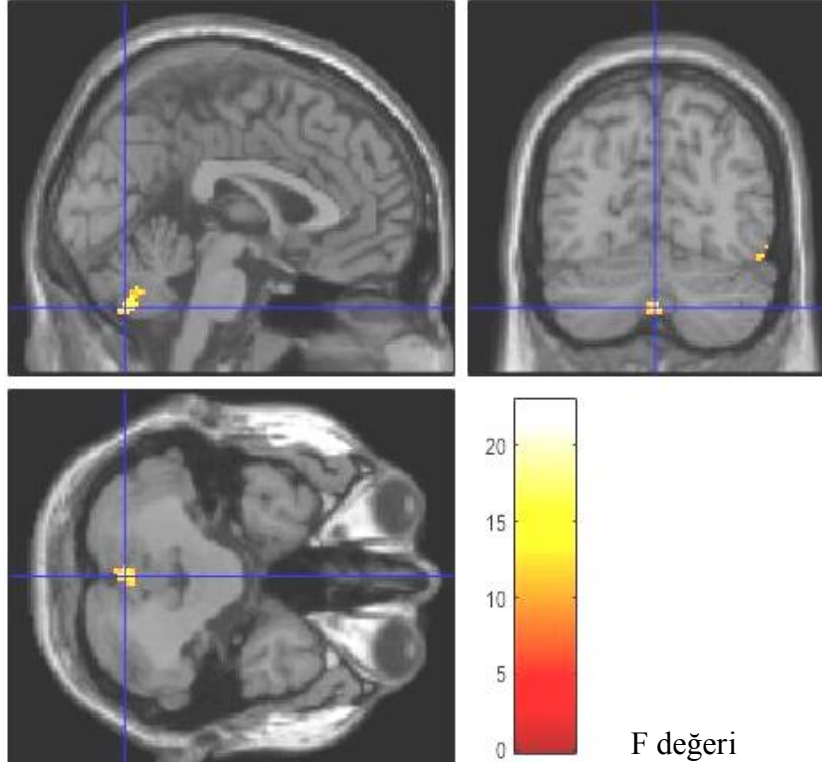
Şekil 3.18. Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ insula



Şekil 3.19. Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ parahippokampal girus



Şekil 3.20. Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ fuziform girus

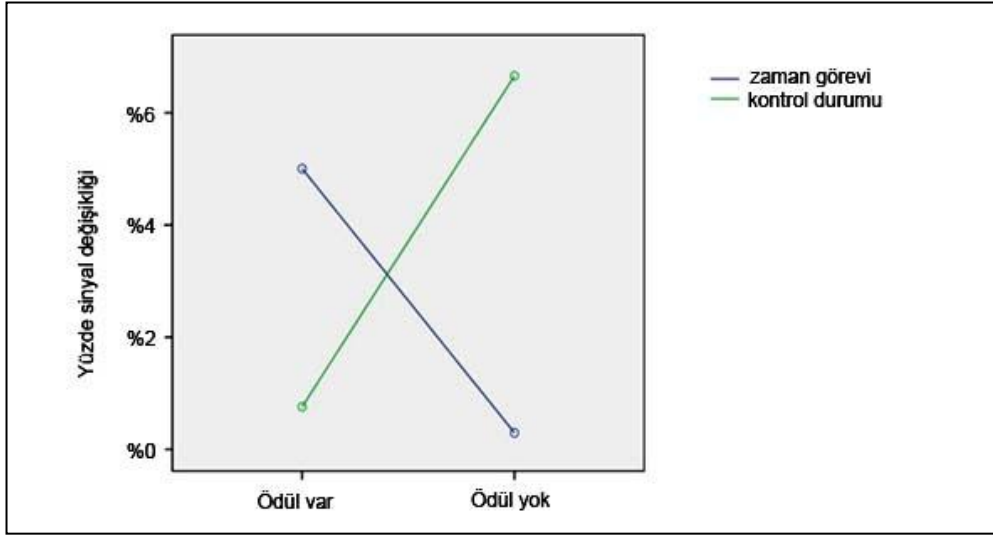


Şekil 3.21. Hasta grubunda etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; serebellum (posterior lob ve pyramis vermis çevresi)

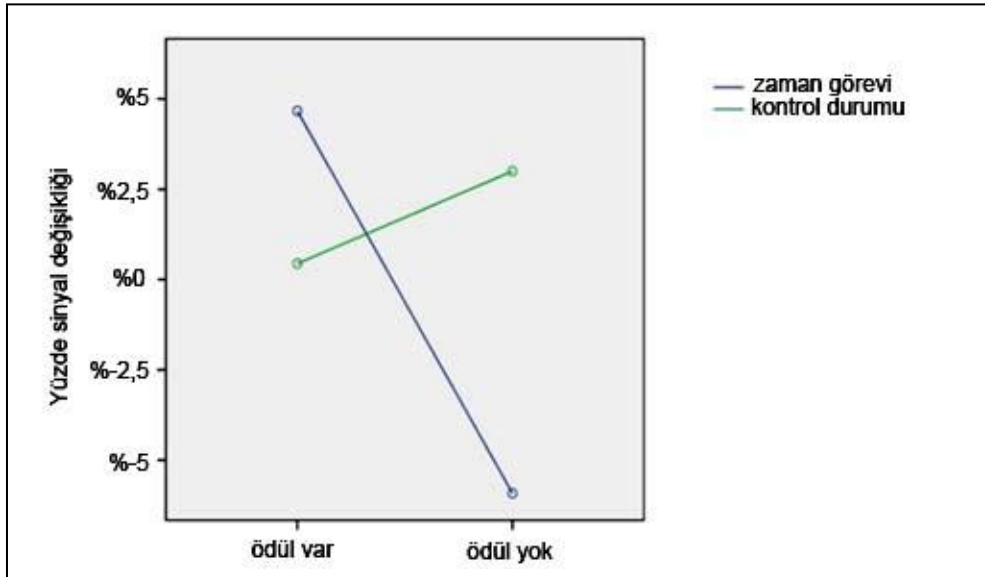
MDB Olan Hastalarda Ödül-Zaman Etkileşimi (ROI analizi)

Hastalarda ödül ve görev etkileşiminin anlamlı aktivasyon gösterdiği bölgelerde (sağ insula, sağ parahipokampal girus, sağ fuziform girus ve sol serebellum) yapılan ROI analizi sonucunda ödüllü oturumda zaman görevi sırasındaki aktivasyon artışının ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Bölgelerde tek tek yapılan istatistiksel analiz sonucunda sağ insula'daki yüzde sinyal değişikliği açısından ödül ve görev arasında anlamlı etkileşim bulunmaktadır ($p \leq 0.01$) (Şekil 3.22). Etkileşimin anlamlı aktivasyon gösterdiği bir diğer bölge olan sağ parahipokampal girusta yapılan ROI analizi sonucunda ödül-görev etkileşimi anlamlıdır ($p \leq 0.001$). Bu bölgede ayrıca görev ana etkisi de anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Yani ödüllü oturumda zaman görevi sırasındaki aktivasyon artışının ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Hatta zaman görevi sırasında ödüksüz oturumlarda aktivasyonu daha

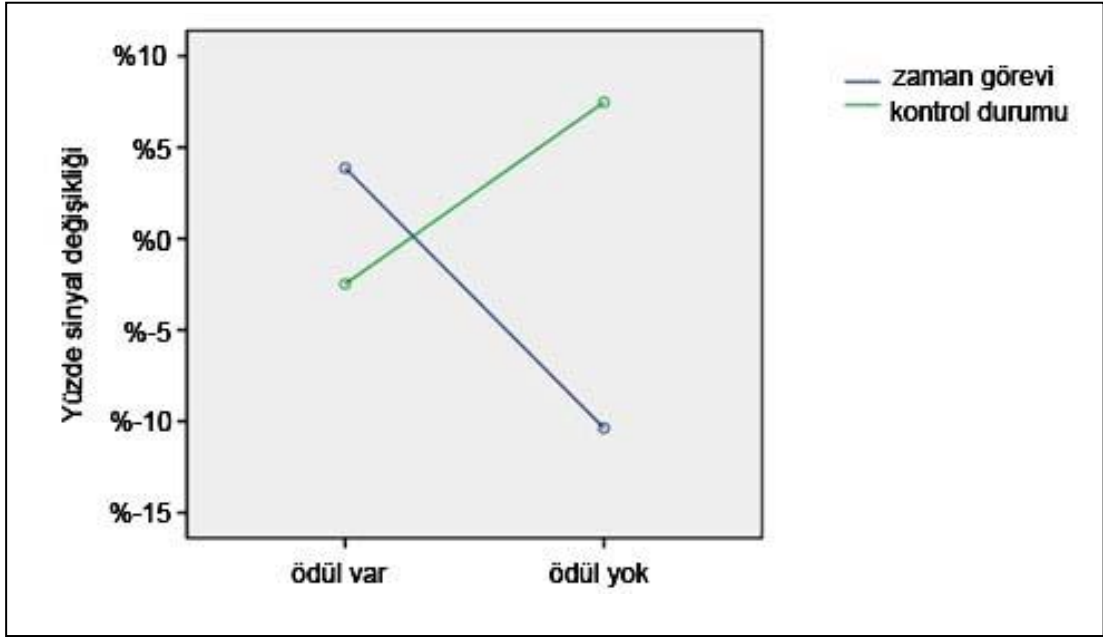
düşük olan bu bölgenin (ortalama yüzde sinyal değişikliği: % -6) ödül etkisi altında aktive olduğu söylenebilir (ortalama yüzde sinyal değişikliği: % 4) (Şekil 3.23). Benzer şekilde etkileşimin anlamlı olduğu diğer ROI bölgeleri sağ fuziform girus ($p<0.005$) (Şekil 3.24) ve serebellumda (Şekil 3.25) yapılan analiz sonucu ödül-görev etkileşiminin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.005$). Bu istatistiksel olarak anlamlı bulgular zaman görevi sırasında beyinde bazı bölgelerin ödül etkisi altında daha fazla aktive olduğunu düşündürmektedir.



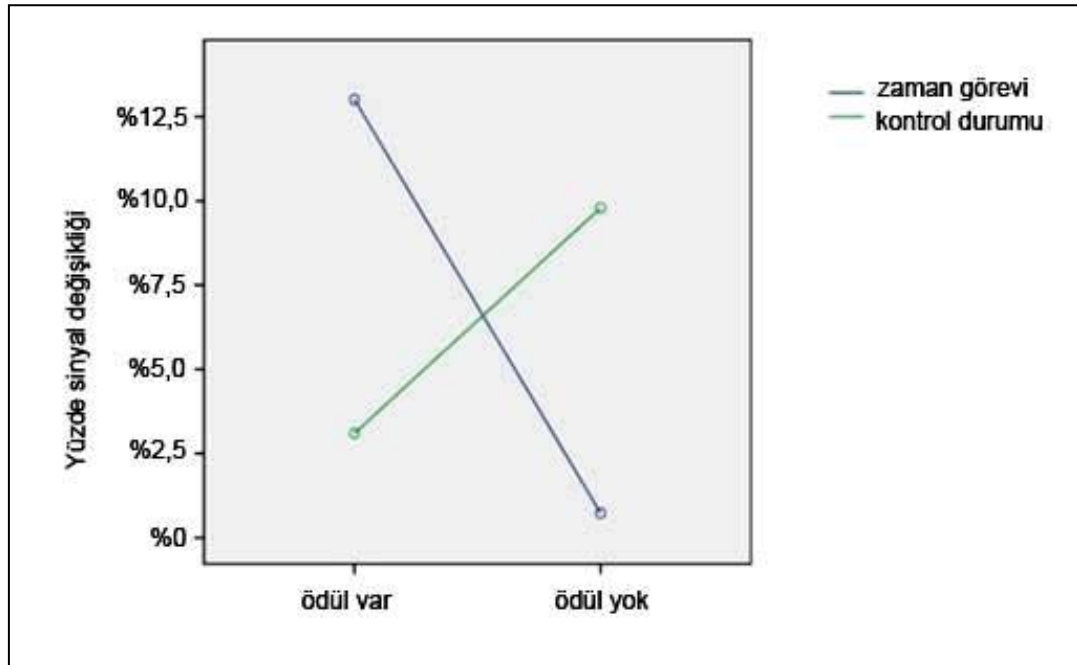
Şekil 3.22. Hastalarda sağ insula'da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).



Şekil 3.23. Hastalarda sağ parahipokampal girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).



Şekil 3.24. Hastalarda sağ fuzifom girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

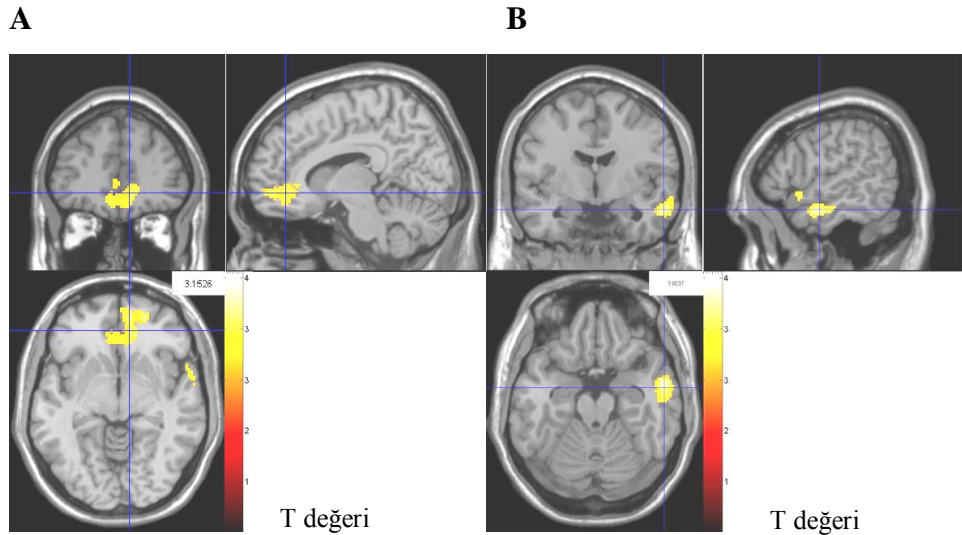


Şekil 3.25. Hastalarda sol serebellum'da ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

3.2.3. Grup Analizi Sonuçları (Voksel Tabanlı Analiz)

Hasta ve sağlıklı gruplar birlikte ele alındığında yapılan GLM Flex analizi sonucunda ana etkiler ve etkileşim etkilerine ait elde edilen aktivasyon bölgelerinin voksel sayıları ve koordinatları aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Çizelge 3.7).

Hasta ve sağlıklı gruplar birlikte ele alındığında yapılan GLM Flex analizi sonucunda her iki grupta da ödül ana etkisi sağ middle orbitofrontal girus ile sağ middle temporal girus aktivitesi göstermiştir (Şekil 3.26). Yine iki grup birlikte değerlendirildiğinde zaman görevinin anlamlı olarak aktivasyon gösterdiği bölge sağ inferior pariyetal lobul olarak tespit edilmiştir (Şekil 3.27). Ayrıca sağ inferior ve medial orbitofrontal girusta hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül etkileşimi anlamlı olarak görülmüştür (Şekil 3.28). Bu alan superior orbitofrontal girus'u da içine almaktadır. Sağ middle frontal girus ile sağ anterior singulat'da ise hasta ve sağlıklı gruplar arasında zaman görevinde anlamlı aktivasyon görülmüştür (Şekil 3.29). Yine hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül ve görevin birlikte etkileşim gösterdiği beyin bölgeleri sol middle ve inferior frontal girus olup bu aktivasyon orbitofrontal girus'a kadar uzanmaktadır (Şekil 3.30).

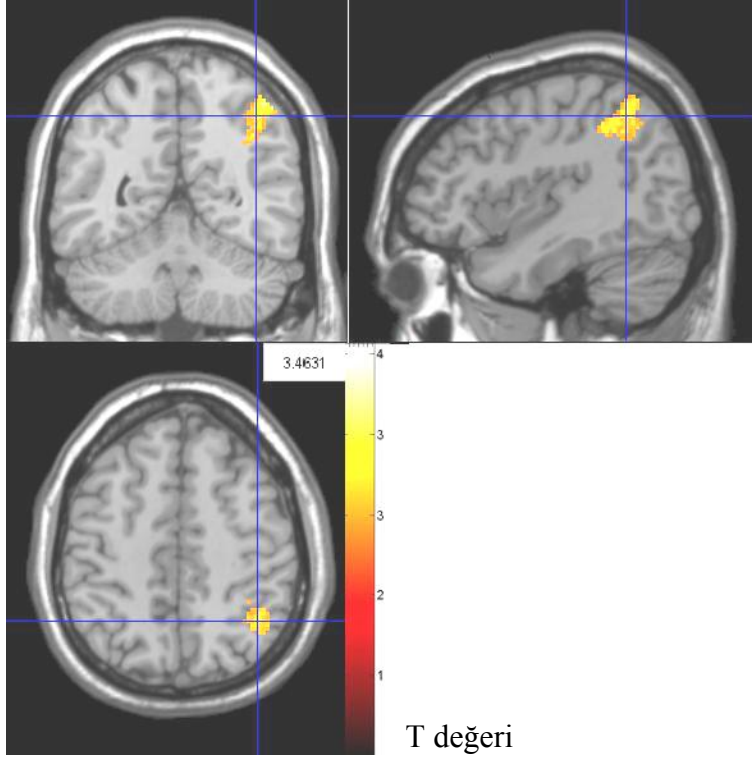


Şekil 3.26. Hasta ve sağlıklı gruplarda ödül ana etkisi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sağ middle orbito-frontal girus, (B) sağ middle temporal girus

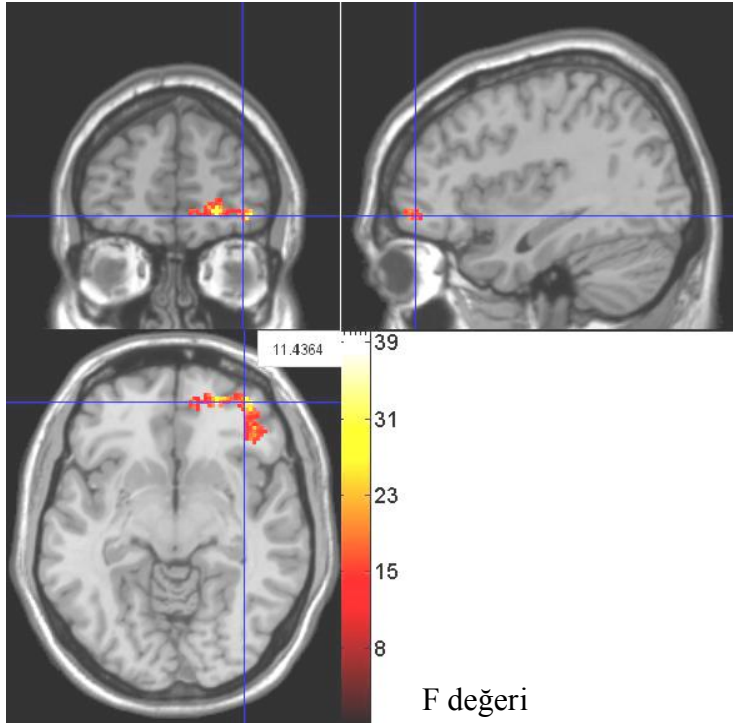
Çizelge 3.7. Hasta ve sağlıklı grup üzerinde yapılan grup analizi sonucunda ana etki ve etkileşim açısından anlamlı aktivasyon gösteren beyin bölgeleri

Görülen Etki	Beyin Bölgesi	Voksel sayısı	Taraf	X*	Y*	Z*	T/F -Stat
Ödül Ana Etkisi (Şekil 3.26)	Middle orbitofrontal girus	822	Sağ	9	52	-6	3,9
				13	37	-6	3,7
				8	41	-14	3,6
	Anterior singulat korteks		Sol	-6	36	-8	3,5
				-11	37	-1	3,0
				-4	44	2	3,1
Superior temporal girus	Sağ	64	-2	-12	3,3		
		54	12	-10	3,7		
		60	-10	-7	3,5		
Görev Ana Etkisi (Şekil 3.27)	Inferior paryetal lobül	351	Sağ	46	-56	54	4,9
				42	-44	42	4,0
				41	-54	48	3,6
Grup-Ödül Etkileşim Etkisi (Şekil 3.28)	Inferior orbitofrontal girus	350	Sağ	43	37	-10	16,4
				10	50	-8	12,3
	Middle orbitofrontal girus		Sağ	37	52	-8	20,1
				21	59	3	16,2
	Superior orbitofrontal girus		Sağ	24	54	-7	23,9
Grup-Görev Etkileşim Etkisi (Şekil 3.29)	Middle frontal girus	315	Sağ	38	36	44	21,7
				34	42	38	19,2
	Anterior singulat korteks		Sağ	22	41	1	24,3
Grup-Ödül-Görev Etkileşim Etkisi (Şekil 2.30)	Inferior orbitofrontal girus	540	Sol	-41	45	-12	15,6
				-44	36	14	13,8
	Middle frontal girus		Sol	-31	41	5	21,3
				-46	48	0	11,1
	Superior orbitofrontal girus		Sol	-14	58	-8	17,1
				-20	52	-10	15,9

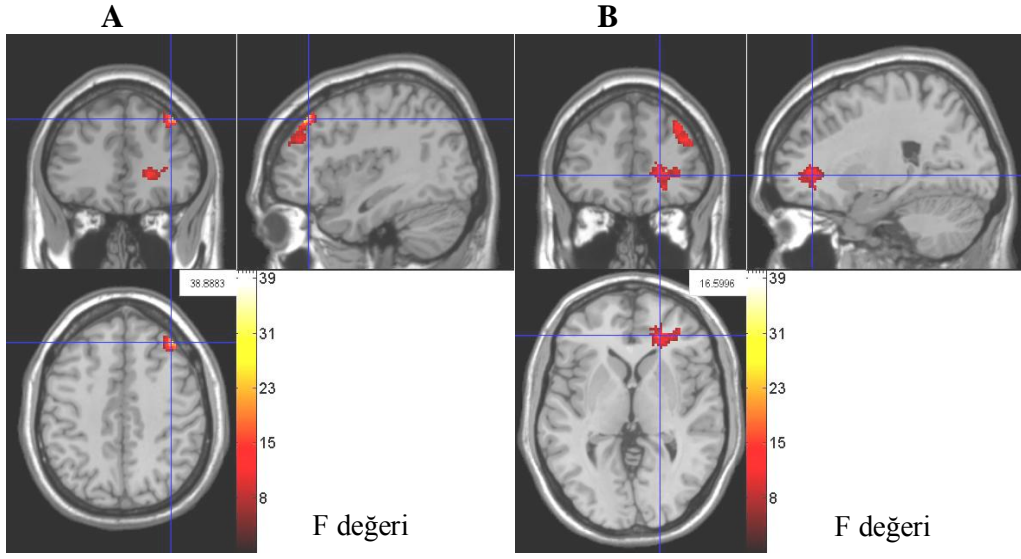
*X, Y ve Z değerleri, manyetik rezonans görüntüleri üzerinde MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatlarını vermektedir.



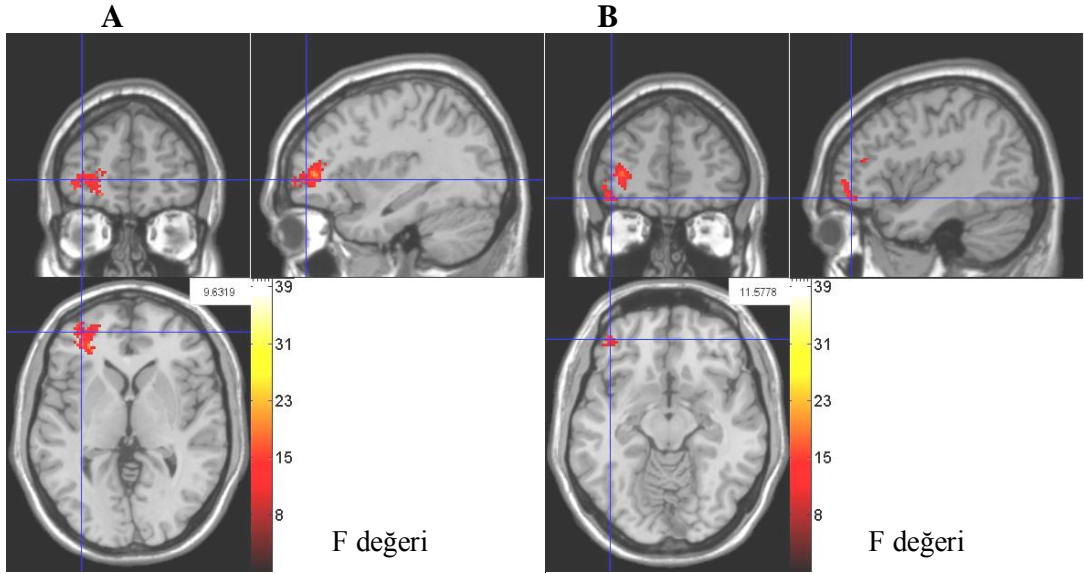
Şekil 3.27. Hasta ve sağlıklı gruplarda görev ana etkisi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ inferior pariyetal lobül



Şekil 3.28. Hasta ve sağlıklı gruplarda grup-ödül etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; sağ inferior orbitofrontal girus ve sağ middle frontal girus



Şekil 3.29. Hasta ve sağlıklı gruplarda grup-görev etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sağ middle frontal girus, (B) sağ anterior singulat korteks



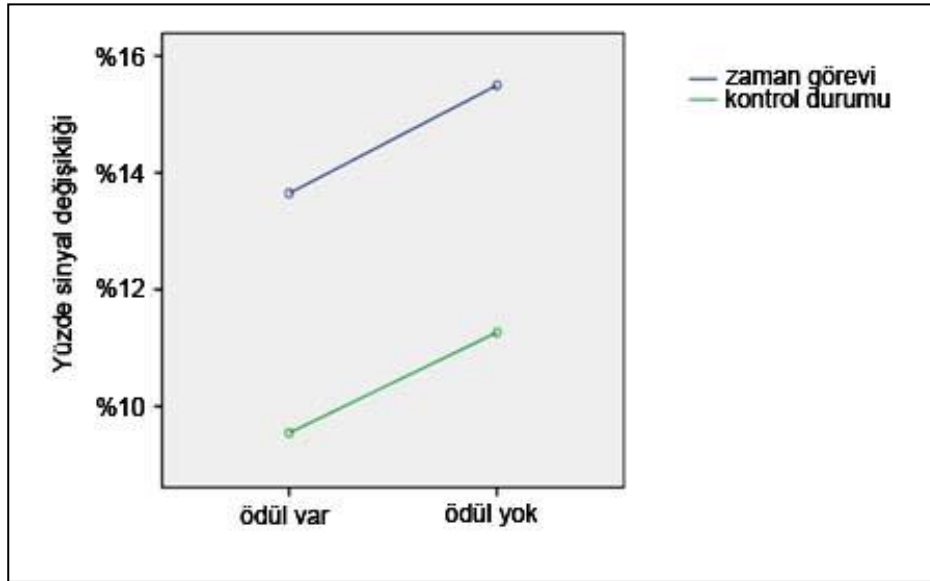
Şekil 3.30. Hasta ve sağlıklı gruplarda grup-ödül-görev etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler; (A) sol middle frontal girus, (B) sol inferior frontal girus

3.2.4. Grup Analizi Sonuçları (ROI analizi)

Önceki bölümde anlatıldığı gibi hasta ve sağlıklı bireylerin grup analizi GLM Flex ile yapıldı. Bu analiz sonucunda anlamlı aktivasyon gösteren bölgelerin hepsi ROI bölgeleri olarak seçildi. Bu bölgelerdeki yüzde sinyal değişikliği hesaplandıktan sonra, bu değişikliğin oturumlar (ödüllü ve ödüksüz oturum) ve verilen görevler (zaman görevi ve kontrol durumu) arasında anlamlı bir fark gösterip göstermediği ANOVA ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ seçildi.

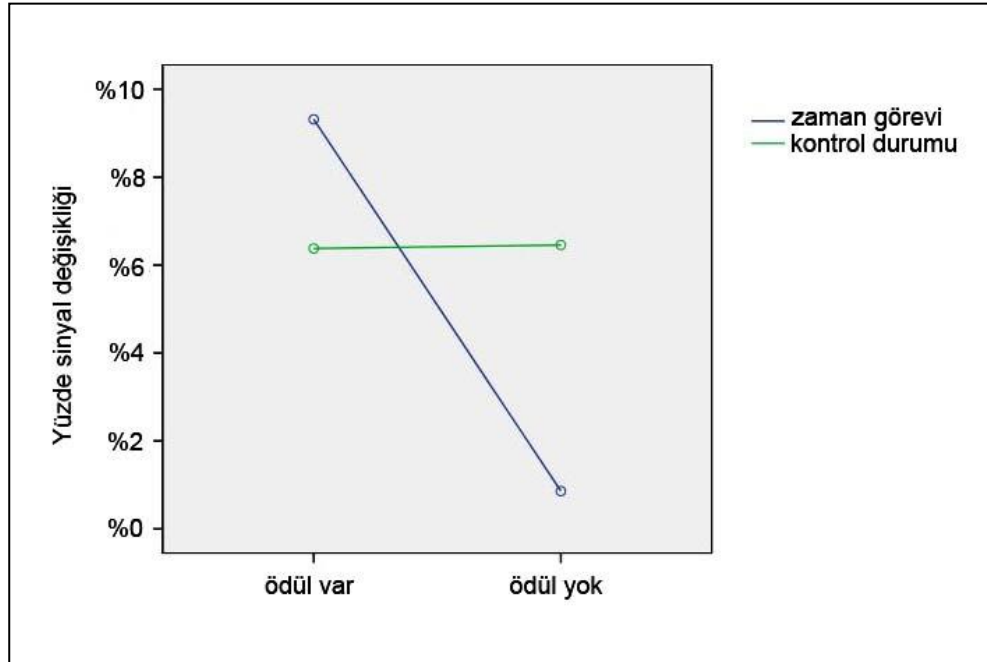
Bu analiz sonuçlarına göre anlamlı çıkan etkiler aşağıdaki gibidir:

I. Zaman ana etkisi: Hasta ve sağlıklı gruplar arasında yapılan ROI analizi sonucunda zaman ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği bölgenin (her iki grupta zaman görevi sırasında aktive olan bölge) sağ inferior pariyetal lobül olduğu görülmüştü. Bu bölgedeki voksel kümelerinde yüzde sinyal değişikliğinin zaman görevi verildiği durumlarda kontrol durumuna göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Dolayısı ile GLM Flex analizi ile elde edilen inferior pariyetal lobül'deki aktivasyonlarının zaman görevine ait olduğu söylenebilir (Şekil 3.31).



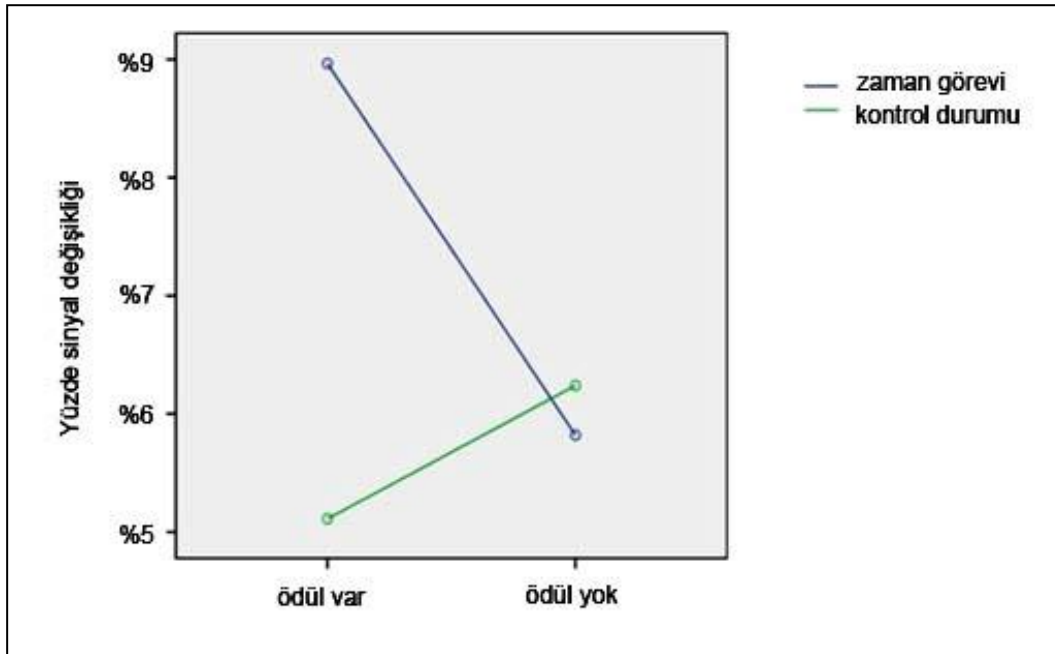
Şekil 3.31. Her iki grupta inferior pariyetal lobül'de ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

II. Ödül Ana Etkisi: Hasta ve sağlıklı gruplar arasında yapılan ROI analizi sonucunda ödül ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği bölgelerin (her iki grupta zaman görevi sırasında aktive olan bölgeler) sağ middle orbitofrontal girus ile sağ superior temporal girus olduğu görülmüştü. Ancak sağ middle orbitofrontal girustaki ($p=0,06$) ve sağ superior temporal girustaki ($p>0,05$) voksel kümelerinde yüzde sinyal değişikliğinin ödül görevi verildiği durumlarda kontrol durumuna göre anlamlı derecede değişiklik göstermediği görüldü. Ancak sağ superior temporal girusta ödül-görev etkileşimi anlamlıydı ($p<0,005$) (Şekil 3.32). Yani çalışmamıza katılan tüm denekler sağ temporal girus'larında ödüllü oturum sırasında zaman görevini yaparken ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla aktivasyon artışı gösterdiler. Ancak kontrol durumuna baktığımızda ödüllü oturum ile ödüksüz oturum arasında sinyal değişikliği açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Bu durum ödülün zaman görevine daha çok etki ettiğini ama kontrol durumuna etmediği şeklinde yorumlanabilir.



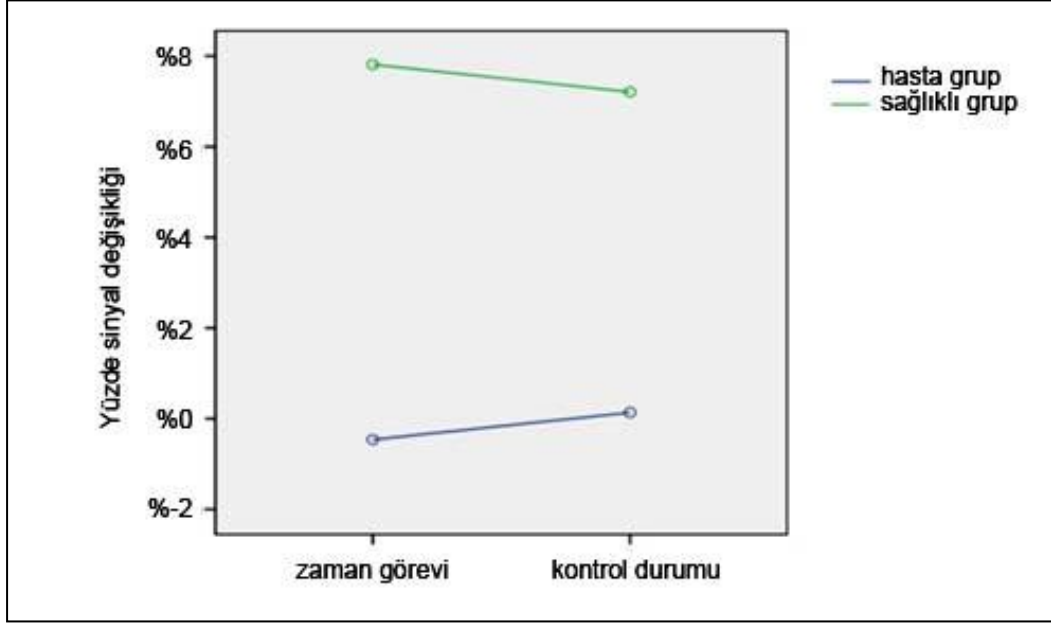
Şekil 3.32. Her iki grupta sağ temporal girusta zaman görevi ve kontrol durumunda ödüllü ve ödüksüz oturumlar sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

III. Grup-Ödül Etkileşim Etkisi: GLM Flex analizinde grup-ödül etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler (sağ middle, superior ve inferior orbitofrontal girus'u kapsayan bölgeler) yapılan ROI analizi sonucunda grup-ödül etkisi anlamlı çıkmadı ($p=0,06$) ancak ödül-görev etkileşimi anlamlıydı ($p\leq 0,05$) (Şekil 3.33). Bu durum özellikle ödüllü oturumlarda zaman görevi sırasında orbitofrontal girus'un aktive olduğu ancak kontrol durumunda ödüllü ve ödüksüz oturumlar arasında bu bölgenin aktivasyonu açısından anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.



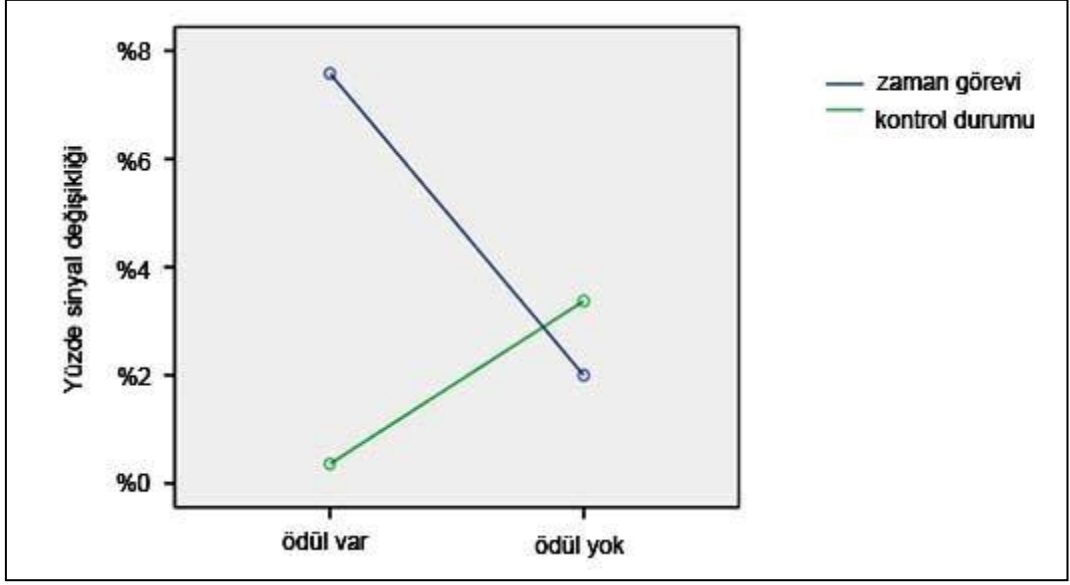
Şekil 3.33. Her iki grupta sağ orbitofrontal girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

IV. Grup-Görev Etkileşim Etkisi: GLM Flex analizinde grup-görev etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler (sağ middle frontal girus ve sol anterior singulat) üzerinde yapılan ROI analizi sonucunda grup-görev etkisi anlamlı çıkmadı ($p>0,05$) ancak sağ middle frontal girusta gruplar arası fark anlamlıydı ($p<0,01$). Hasta bireyler zaman görevi sırasında bu bölgeleri hiç aktive edemezken (ortalama yüzde sinyal değişikliği: %0) sağlıklı bireyler aktive ediyordu (ortalama yüzde sinyal değişikliği: % 8) (Şekil 3.34).

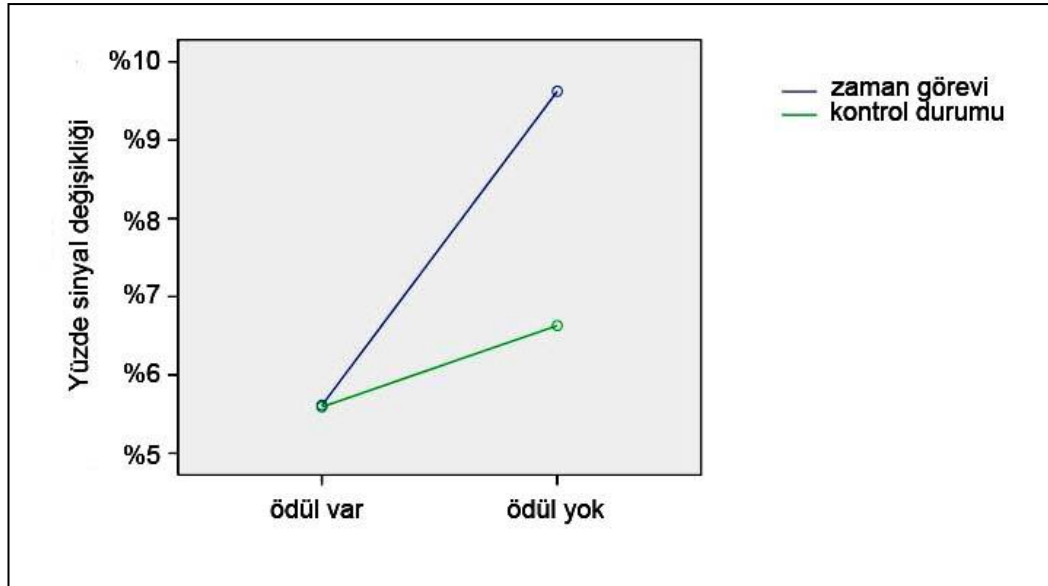


Şekil 3.34. Sağ middle frontal girusta zaman görevi ve kontrol durumunda hasta ve sağlıklı grupta görülen yüzde sinyal değişikliği (*percent signal change*).

V. Grup-Ödül-Görev Etkileşim Etkisi: GLM Flex analizinde grup-ödül-görev etkileşimi açısından anlamlı aktivasyon gösteren bölgeler (sol middle, superior ve inferior orbitofrontal girus'u kapsayan bölgeler) üzerinde yapılan ROI analizi sonucunda grup-ödül-görev etkileşimi anlamlı çıktı ($p < 0.05$). Gruplar tek tek değerlendirildiğinde hastalarda ödüksüz oturumlarda görev ve kontrol durumundaki beyin aktivasyonları açısından anlamlı bir fark bulunmazken, ödüllü oturumlarda zaman görevi sırasında oluşan aktivasyonun kontrollü durumda oluşandan daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 3.35). Sağlıklı kişilerde ise tam tersi bir durum söz konusudur. Yani sağlıklı kişilerde ödül varken zaman görevi ve kontrol durumu arasında beyin aktivasyonlarında anlamlı bir fark yokken, ödüksüz oturumlarda zaman görevi sırasında oluşan aktivasyon kontrol durumunda oluşandan anlamlı derecede fazladır (Şekil 3.36).



Şekil 3.35. Hastalarda sol orbitofrontal ve middle frontal girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (percent signal change).



Şekil 3.36. Sağlıklı grupta sol orbitofrontal ve middle frontal girusta ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zaman görevi ve kontrol durumu sırasında görülen yüzde sinyal değişikliği (percent signal change).

3.2.5. DTG Analizi Bulguları

Gereç ve yöntem bölümünde anlatıldığı gibi sağlıklı bireylere ait FMRG analizi sonucunda anlamlı aktivasyon görülen bölgelere en yakın beyaz cevher alanları ROI olarak tanımlandı ve analizler bu seçilen ROI bölgeleri üzerinde yapıldı. Buna göre 19 adet ROI bölgesi belirlendi: sağ ve sol superior frontal girus, sağ ve sol superior parietal lobül, sol uncinat fasikül, sağ ve sol corona radiata, sağ ve sol fornix, sağ capsula externa, sağ capsula interna (posterior bölüm “limbus posterior”), sağ ve sol corona radiata (superior bölüm), sağ ve sol superior longitudinal fasikül (fasciculus longitudinalis superior), sağ ve sol cingulum, sağ ve sol premotor korteks.

Hasta ve sağlıklı bireylere ait DTG görüntüleri üzerinde yapılan TBSS analizi sonucu iki grup arasında anlamlı yaygın beyaz cevher değişiklikleri izlendi. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülen bölgelerin çoğunda FA azalırken, MD değeri artmıştı. FA değerinin azaldığı bölgeler arasında sağ superior parietal lobül, sağ corona radiata (anterior bölüm), sağ ve sol fornix, sağ capsula externa, sağ ve sol corona radiata (superior bölüm), sağ fasciculus longitudinalis superior, sol cingulum ile sağ ve sol premotor korteks yer almaktaydı. Bu bölgelerden sağ corona radiata (anterior bölüm), sol corona radiata (superior bölüm), sol fasciculus longitudinalis superior ve sol cingulum’da MD değerlerinin artış gösterdiği görülmüştür.

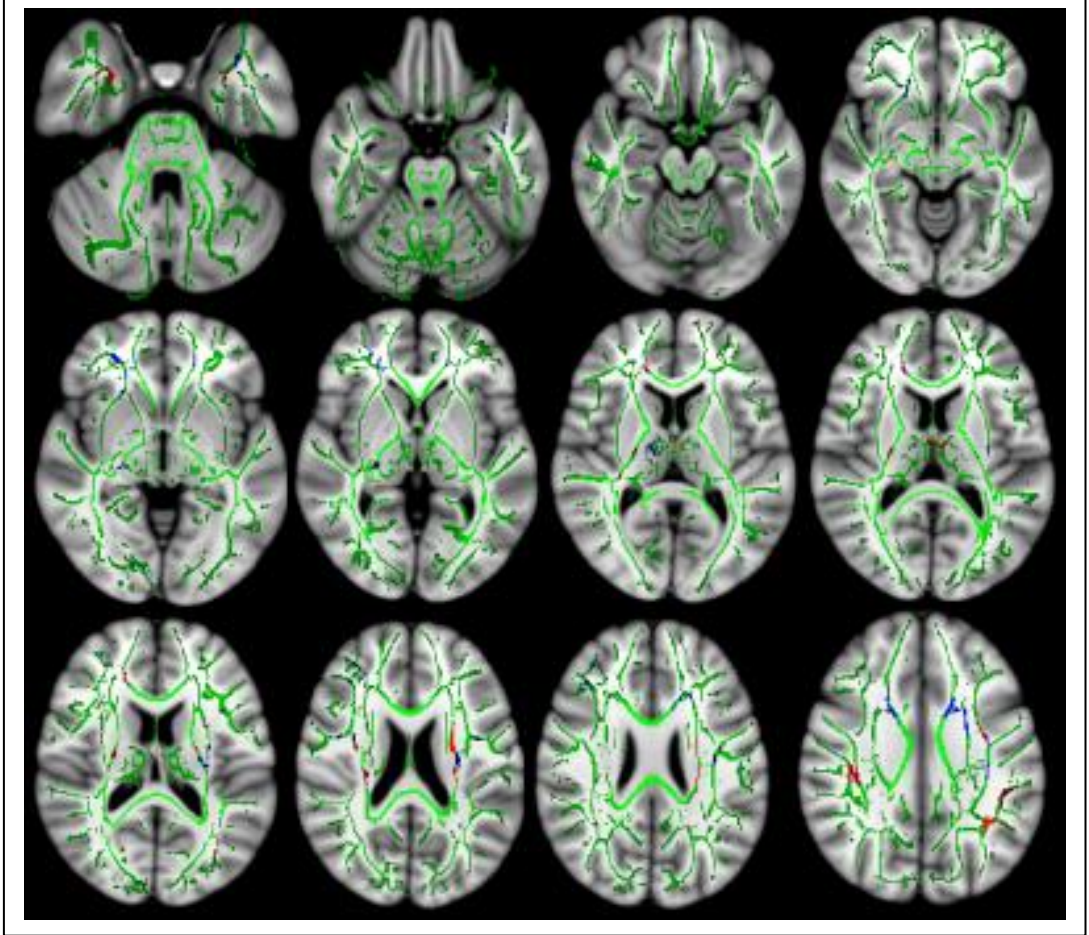
Hastalara ait bazı beyaz cevher bölgelerinde ise sağlıklı kontrollere göre FA değerinin arttığı ve MD değerinin azaldığı görülmüştür. FA değerinin artıp, MD değerinin azaldığı bölgeler arasında sol uncinat fasikül ve sol corona radiata (anterior bölüm) yer almaktaydı. İstatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin görüldüğü beyaz cevher bölgelerine ait ortalama FA ve MD değerleri Çizelge 3.8’de verilmiştir. Bu bölgelere ait FA ve MD haritası ise Şekil 3.37 üzerinde topluca gösterilmektedir.

Kırmızı ile gösterilen alanlar FA değerinin azaldığı, mavi ile gösterilen alanlar FA değerinin arttığı bölgeleri temsil etmektedir ($p < 0.05$).

Seçilen ROI bölgeleri arasında bulunan sağ ve sol superior frontal girus, sol superior paryetal lobül ve sağ cingulum'da ise hasta ve sağlıklı kontrollere ait yapılan DTG analizi sonucunda FA ve MD değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 3.8. Hasta ve sağlıklı gruba ait ortalama FA ve MD değerleri

Etkilenen Bölge	Hasta Grup		Sağlıklı Kontrol	
	FA	MD ($\times 10^{-6}$ mm ² /s)	FA	MD ($\times 10^{-6}$ mm ² /s)
Sağ superior paryetal lobül	0,26	1,13	0,32	1,08
Sağ/sol fasciculus longitudinalis sup.	0,50/0,30	0,79/0,80	0,54/0,37	0,80 /0,84
Sol fasciculus uncinatus	0,41	0,86	0,33	0,82
Sol cingulum	0,23	0,93	0,27	0,89
Sağ/sol fornix	0,27/0,36	1,29/0,79	0,35/0,44	1,02/0,77
Sağ/sol premotor korteks	0,44/0,33	0,79/0,93	0,47/0,42	0,76/0,96
Sağ/sol corona radiata (ant. bölüm)	0,25/0,43	0,99/0,91	0,33/0,37	0,83/0,86
Sağ/sol corona radiata (sup. bölüm)	0,48/0,47	0,73/0,70	0,52/0,51	0,71/0,67
Sağ capsula externa	0,28	0,84	0,31	0,83
Sağ capsula interna (limbus post.)	0,50	0,80	0,56	0,81



Şekil 3.37. Sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grupta istatistiksel anlamlı beyaz cevher değışikliklerinin gösterildiği FA haritası (Kırmızı ile gösterilen alanlar FA değerin azaldığı, mavi ile gösterilen alanlar FA değerin arttığı bölgeleri temsil etmektedir).

4. TARTIŞMA

Sunulan tez çalışması iki ana soru üzerine kurgulanmıştır. Birincisi, zaman algısı ve ödül sistemi ile ilgili olan beyin yapılarının birbirleriyle bir etkileşimi olup olmadığı, daha özel olması gerekirse; beyinde ödül sistemi aktifken zaman algısının çözünürlüğünün artıp artmayacağı sorusudur. İkincisi ise MDB olan hastalarda saniyeler düzeyindeki zaman algısının ve ödül sisteminin sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığı; farklıysa, hangi açılardan farklılık gösterdiği. Aklımızdaki bu sorulara cevap bulmak için seçilebilecek en uygun yöntem zamansal ve uzaysal çözünürlüğü bakımından pek çok avantajı bulunan FMRG yöntemi. Bunun için geliştirdiğimiz deney dizaynı sağlıklı kişilerin ve MDB hastaların beyinlerinden MRG kaydı alınırken ödüllü ve ödüksüz oturumlarda zamanla ilgili bir görev yapmalarından oluşuyordu. Ayrıca DTG yöntemi ile de hasta ve sağlıklı bireylerin beyinlerinde yapısal bağlantısallık açısından bir farklılık olup olmadığını da araştırmaya çalıştık.

4.1. Sağlıklı Bireylerde Zaman Algısı

Çalışmamızın sonuçlarına göre sağlıklı bireylerin zaman görevlerini %80'den daha fazla doğrulukla, büyük bir başarı ile gerçekleştirdikleri görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz FMRG bulguları sağlıklı bireylerde zaman algısı görevinin yerine getirilmesi sırasında bilateral middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal korteks) ile bilateral inferior parietal lobule'un dahil olduğu fronto-parietal bir ağın ayrıca sol middle temporal gyrus'un aktive olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda yapılan ROI analizi sonucunda zaman ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği bütün voksel kümelerindeki sinyallerin, oturumlarda zaman görevi verildiği durumlarda kontrol durumuna göre anlamlı derecede artış gösterdiği görülmüştür. Görev ve kontrol durumu arasında performans açısından (yüzde doğruluk ve reaksiyon zamanı) bir fark olmaması elde edilen aktivasyonların iki

görev arasındaki zorluk farkına değil de zamanlamayla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar adı geçen alanların zaman algısı ile ilgili verilmesi gereken kararlarda kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Frontal korteksin zaman algısına dahil olduğu düşüncesi lezyon çalışmalarından bu yana tartışılmaktadır. Koch ve ark. (2002) sağ frontal korteks lezyonu olan bireylerde zaman algısı bozukluğu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kagerer ve ark. (2002) ise, sağ frontal korteks lezyonunun, algılanmak istenen zaman aralığı birkaç saniyeden daha fazla olduğunda zaman algısını bozduğunu ileri sürmüştür. Sağ dorsolateral prefrontal korteks başta olmak üzere frontal korteksin uzun zaman aralıklarıyla ilgili olduğu bilgisi TMS çalışmalarıyla da doğrulanmıştır (Jones ve ark., 2004; Vallesi ve ark., 2007). Araştırmamızda kullanılan zaman algısı görevinde süre saniyeler düzeyinde seçilmiştir. Bu zaman aralığındaki zamansal işlemlerin, dikkat, bellek ve karar verme süreçlerinden etkilendiği iyi bilinmektedir (Merchant ve de Lafuente, 2014). Çalışmamızda gördüğümüz fronto-parietal aktivasyonlar bu zaman aralığındaki algının bilişsel süreçlerle etkileşim içinde olduğunu desteklemektedir.

Paryetal korteksin zaman algısındaki rolü de TMS çalışmalarıyla desteklenmiştir. Alexander ve ark. (2005) yaptığı bir çalışmada sağ paryetal kortekse yapılan TMS uygulamasının zaman algısında bir bozukluğa yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. Bueti ve ark. (2008a) yaptığı bir çalışmada paryetal korteks, görsel ve işitsel uyaranların saniye altı zaman aralıklarının algısıyla ilişkilendirilmiştir. Ferrandez ve ark. (2003) yaptıkları bir çalışmada bazal ganglia ve suplemer motor alanın beyinde algılanan zamanı tutan mekanizmaları içerdiğini; frontal-paryetal ağın ise zaman algısına dahil olan dikkat ve bellek süreçleri ile ilgili olabileceğini tartışmıştır. Prefrontal korteks daha çok bellek süreçleri ile ilişkilendirilirken, paryetal korteks ise dikkat ve dikkatin yönlendirilmesi süreci ile ilişkilendirilmiştir. Ferrandez ve ark. (2003) birlikte çalışan fronto-paryetal ağın, zamansal bilginin hazırlanması ve dikkatin hazırlanan bu bilgiye yönlendirilmesi ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür.

Zaman algısı ile ilgili süreçlerde frontal korteks aktivitesi genellikle sağ tarafta bulunmaktadır. Örneğin, prefrontal korteksin zaman algısındaki görevinin araştırıldığı TMS çalışmalarından birinde sağ dorsolateral prefrontal kortekse yapılan TMS uygulamasının zaman algısı bozukluğu oluşturduğu gözlenirken, kontralateraline uygulanan TMS herhangi bir farklılık oluşturmamıştır (Vallesi ve ark., 2007). Benzer şekilde yapılan diğer İMRG çalışmalarında da zamanın algılanmasının sağa lateralize fronto-paryetal bir aktivasyon oluşturduğu bilgisi doğrulanmıştır (Bueti ve ark., 2008b; Ferrandez ve ark., 2003; Paus ve ark., 1998; Pouthas ve ark., 2005) Ancak bizim çalışmamızda ortaya çıkan aktivasyonlar bilateraldir hatta sol taraftaki frontal ve parietal aktivasyonlar daha yaygındır.

Cerebellum ve bazal ganglianın zaman algısıyla ilişkili beyin bölgeleri olduğu, çeşitli çalışmalarla açığa çıkarılmıştır (Irvy ve Keele, 1989; Nichelli ve ark., 1995; Malapani ve ark., 1998; Casini ve Irvy, 1999; Koch ve ark., 2007; Lee ve ark., 2007). Nichelli ve ark. (1995), serebellar dejenerasyonun kısa zaman aralıklarında bozukluk yarattığını söylemiştir. Koch ve ark. (2007) yaptığı TMS çalışmasında da cerebelluma yapılan inhibitör TMS uygulamasının kısa zaman aralıklarında sorun oluşturduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda subkortikal aktivasyonlara zamanın algılanma sürecindeki atım ya da sayma görevi atfedilirken fronto-paryetal ağın zaman algısı ile ilişkili başka yüksek bilişsel süreçlerle ilgili olabileceği tartışılmıştır (Paus ve ark., 1998; Ferrandez ve ark., 2003). Suplemer motor alan da literatürde zaman algısıyla sıklıkla ilişkilendirilmiş bir başka beyin bölgesidir. Jones ve arkadaşlarının (2004) yaptığı TMS çalışmasında, suplemer motor alana uygulanan TMS'nin uzun zaman aralıklarını yeniden zaman üretme görevinde bozukluğa yol açtığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda benzer araştırmalarda gösterilen cerebellum, bazal ganglion ve suplemer motor alan aktivasyonları mevcut değildi. Bu durum kontrol durumunda da benzer alanların aktive olması ve zaman görevinde kontrole kıyasla bu bölgelerin aktivasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmaması ile açıklanabilir.

Cerebellum ve bazal ganglia, milisaniyeler düzeyinde çok karmaşık motor hareketleri ardışık bir şekilde ve uyum içinde yapmamızı sağlayan beyin bölgeleridir

ve suplementer motor alanla birlikte motor hareketlerin zamanlanması yapıldığı her an aktive olmaktadır (Schubotz ve ark. 2000, Coull ve ark. 2008). Bulgularını iç saat modellerine uygulayan araştırmacılara göre, presuplementer motor alan ve bazal ganglia saat mekanizmaları ile ilgili süreçlere dahil olurken, anterior singulat korteks dikkatin sürdürülmesi ve cevap süreçlerine; sağ prefrontal ve pariyetal korteks ise referans bellekten alınan zamansal bilgiyi güncelleme süreçlerinde görev almaktadır (Pouthas ve ark., 2005). Ferrandez ve ark. (2003) bazal ganglia ve suplementer motor alanın beyinde algılanan zamanı tutan mekanizmaları içerdiğini; frontal-pariyetal ağın ise zaman algısına dahil olan dikkat ve bellek süreçleri ile ilgili olabileceğini tartışmıştır. Bu çalışmada prefrontal korteks daha çok bellek süreçleri ile ilişkilendirilirken, pariyetal korteks ise dikkat ve dikkatin yönlendirilmesi ile ilgili olabileceğini öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda hem zaman görevi hem de kontrol durumu sırasında katılımcılardan aynı motor işlevleri mümkün olduğunca kısa bir süre içinde tamamlamaları beklenmişti. Her iki durumda da katılımcılar uyarı barın arkasından çıkıp tekrar görünür hale gelir gelmez kısa bir süre içinde yanıt vermek zorundaydılar. Bu deneklere talimat verilmemesine rağmen her iki durumda da motor zamanlamayla ilgili süreçlerin işlemesi sonucunu doğurmuş olabilir. Buradan yola çıkarak, hem kontrol hem de zaman görevi sırasında benzer motor alanlar aktive olduğu ve analiz temelde matematiksel olarak iki durum arasındaki aktivasyonların birbirinden çıkartılması şeklinde yapıldığı için cerebellum, bazal ganglia ve suplementer motor alanlarda anlamlı aktivasyon çıkmadığı düşünülebilir. Dolayısıyla çalışmamızda ortaya çıkan fronto-pariyetal aktivasyonlar; fronto-pariyetal ağın zamansal bilgiyi işlemedeki rolünün iki durum veya olay arasında geçen süreyi tahmin etmede olduğu gibi geçen zamanın boyutuna dair algısal karar verme veya algısal zamanlama süreçlerinde daha etkin olduğu yorumu yapılabilir.

Zamansal bilginin üst merkezlerce işlendiği algısal süreçler ile öğrenme ve bellek süreçlerinde pariyetal ve frontal lobları içeren kortikal ağların yanısıra temporal lobun da bu süreçlerde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bazı yazarlar tarafından, özellikle farklı duyuşal süreçler arasındaki geçen süreye ait bilginin posterior pariyetal

korteks, superior temporal sulcus ve dorsal medial superior temporal alanlarda entegre edildiği belirtilmektedir. (Fetsch ve ark. 2012). Superior temporal gyrus'un bir PET çalışmasında daha çok işitsel uyaranların verildiği ve zamansal işlemlerin de görev sürecine dahil olduğu deney görevlerinde aktive olduğu gösterilmiştir (Zatorre ve ark., 1996). Benzer şekilde Rao ve ark. (1997) yaptıkları bir İMRG çalışmasında parmak vuru deneyini işitsel ipucu eşliğinde gerçekleştirilmesini sağladıkları deneklerde cerebellum, suplementer motor alan ve inferior frontal gyrus'un yanısıra superior temporal gyrus'ta da aktivasyon olduğunu göstermişlerdir. Ferrandez ve ark. (2003) yaptığı İMRG çalışmasında görsel uyaranlar kullanılarak zaman algısı araştırılmış ve katılımcılardan görsel uyaranların parlaklık şiddeti ve süresinin uzunluğu hakkında karar vermeleri istenmiştir. Katılımcılar görsel uyaranların süresinin uzunluğunu algılayarak; bazal ganglia, suplementer motor alan ve fronto-parietal ağ aktivasyonu yanısıra temporal korteks aktivasyonu da ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda geliştirdiğimiz deney dizaynı işitsel herhangi bir test veya ipucu içermiyordu. Sunulan çalışmada, Ferrandez grubunun çalışmasında olduğu gibi, sadece görsel uyaranlar ile zaman algısı tayini gerektiren bir görev sırasında sağlıklı bireylerde ortaya çıkan superior temporal gyrus aktivasyonu bu bölgenin zaman algısında etkin olarak görev yapan bir kortikal merkez olabileceğini düşündürmektedir.

4.2. Sağlıklı Bireylerde Ödül Sistemi

Ödülün etkili davranışı kolaylaştırdığı ve öğrenmeyi teşvik ettiği iyi bilinmektedir. Motivasyonu artırmak amacıyla deney dizaynına dahil edildiği görüntüleme çalışmalarında ödülün deneklerin davranış performanslarında artışı sağlaması sık görülen bir durumdur (Ernst ve ark., 2004; Kirsch ve ark., 2003; Knutson ve Cooper, 2005; Schott ve ark., 2008; O'Doherty ve ark., 2008; Wittmann ve ark., 2005; Zald ve ark., 2004). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ödül ana etkisi doğruluk yüzdeleri açısından anlamlı değildi ($p>0,05$) ancak reaksiyon zamanları için anlamlıydı. Reaksiyon zamanları ödüllü oturumda, ödüksüz oturuma göre anlamlı derecede daha kısaydı ($p\leq 0,001$). Bu durum ödülün denekleri deneyi

daha hızlı yapmak için teşvik edici gücü olduğunu düşündürmektedir. Her iki davranış parametrelerinde ödül ve verilen görev arasında anlamlı etkileşim bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Beklenen ödüllü oturumda doğruluk yüzdelerinin de anlamlı olarak daha iyi olması idi. Tüm deney sonucunda ortalama skorları %60'ın üzerinde olan denekler MR çekimine alındı ve davranış verileri incelendi. Ancak tek tek oturumlara bakıldığında, 3 denek tarafından bazı oturumları tam doğrulukla, bazı oturumları ise %60'dan daha az doğrulukla yapıldığı gözlemlendi. Bu denekler özellikle ödüllü oturumlarda heyecanlanıp, tuşlara birden fazla bastıklarını ifade ettiler. Bu durum da onların performans verilerinin yanlış olarak kaydedilmiş olmasına neden olabilir. Ayrıca deneklerin sayısının az olması, bazı deneklerin bir oturumu tam doğrulukla, ancak diğer oturumları %60'ın altında doğrulukla yapması neden ödüllü ve ödüksüz oturumlarda doğruluk yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını açıklayabilir. Reaksiyon zamanlarının ödüllü oturumda daha kısa olması deneklerin bu oturumda daha çabuk cevap verdiklerini göstermektedir. Bu da beklediğimiz bir durumdur. Bununla birlikte kontrol durumunda deneklerin daha geç cevap vermesi de beklenen bir durumdur çünkü katılımcılar kutucuğun renginin değiştiğine ancak kutuyu gördükten sonra karar verdiler. Ancak zaman algısı görevinde geçen zamanı daha kutucuk görülmeden değerlendirme şansına sahiptiler. Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz FMRG analizi sonucuna göre sağlıklı bireylerde ödül ana etkisi esas olarak sol nucleus caudatus'ta anlamlı aktivite artışı göstermiştir. Sol nucleus caudatus'ta gerçekleştirilen ROI analizi sonucunda da sağlıklı bireylerde ödül ana etkisinin anlamlı aktivasyon gösterdiği voksel kümelerindeki sinyallerin ödüllü oturumlarda ödüksüz oturumlara göre anlamlı derecede artış gösterdiği görülmüştür.

Son çalışmalar ödül sistemi içinde anatomik olarak tanımlanabilecek bir kortiko-bazal ganglion devresi olduğunu düşündürmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmalarında klasik olarak ödül sistemi ile ilişkili olduğu bilinen ventral tegmental alan ve nucleus accumbens gibi dopaminerjik yolları içeren beyin bölgelerinin yanısıra; ventromedial prefrontal korteks (orbitofrontal ve medial prefrontal bölgeler), anterior cingulate, amigdala, hipokampus, talamus, striatum gibi bölgelerin de ödül sistemi içine dahil olduğu gösterilmiştir (Ernst ve

ark., 2004; Kirsch ve ark., 2003; O'Doherty ve ark., 2002; Wittmann ve ark., 2005). Geçmişte yapılan bazı çalışmalar nucleus caudatus ve anterior singulat korteksin özellikle ödül ile ilgili davranışsal belirgin olayların işlenmesinde rolü olduğunu ve birbirleriyle etkileşim halinde çalışarak dışardan gelen pek çok belirgin uyarı arasından işlemlenecek uyarının önceliğini belirlemeye yardımcı olup, sonuç olarak yapılması öncelikli eylemlerin seçilmesini sağlayan bir nöral istasyon olarak görev yapabileceklerini vurgulamaktadır (Davidson ve ark., 2004; Downar ve ark. 2002; Seeley ve ark., 2007; Zink ve ark., 2006). Krebs ve ark. (2012) dikkatle ilişkili görev yaparken deneklerin ödüllü görevlerde, ödüksüz görevlere göre en belirgin aktivasyon farkını sağ ve sol nucleus caudatus'un baş kısmında (bilateral caput nuclei caudati) bulmuşlardır. Araştırmacıların ödül ana etkisini gösterdikleri diğer bölgeler arasında thalamus, ventral striatum, inferior frontal gyrus, nucleus caudatus'un gövdesi (corpus nuclei caudati), ventral tegmental alan/substantia nigra, posterior cingulat korteks ve intraparietal sulcus bulunmaktaydı (Krebs ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi ödüllerin oturum boyunca blok dizayn şeklinde verildiği başka bir çalışmada ödül ana etkisi sol nucleus caudatus, sağ inferior parietal lobul, sol superior ve middle ile sağ inferior temporal gyrus, sağ parahipokampal gyrus, sağ anterior ve mid-cingulat korteks ve sol anterior insula'yı kapsayan yaygın bir alanda gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada nucleus caudatus'un özellikle katılımcıların önceden ödül alacaklarını ipucu olarak gördükleri andan itibaren aktive olduğunu belirtmişlerdir (Hu ve ark., 2013). Beyinde bu kadar çok alanın dahil olduğu belirtilen ödül sisteminde bizim çalışmamızın sonuçları ödüllü oturumlarda ve denekler ödül aldığı sırada, yani deneyi doğru bir şekilde yaptıkları zaman, sadece sol nucleus caudatus'da belirgin aktivasyon artışı olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın nedeni verilen görevin zorluk derecesi, denek sayısı, ödül miktarı, analiz sırasında seçilen eşik değeri gibi pek çok etmenden etkilenebilir. Haruno ve ark. (2004), yaptıkları FMRG çalışmasında olasılık hesabıyla görev durumundaki zorluk derecesinin değiştiği ve katılımcıların kısa vadeli ödül ile ilişkilendirildiği bir deney görevinde öğrenme davranışı ile nucleus caudatus'taki aktivite artışı arasında anlamlı bir ilişki buldular. Bu durum, nucleus caudatus'un

ödül temelli öğrenmeden sorumlu ana bölge olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan benzer bulgu özellikle sol nucleus caudatus'un ödül sisteminde merkezi bir öneme sahip olduğunu desteklemektedir.

4.3. Sağlıklı Bireylerde Zaman Algısı Ödül Sistemi İlişkisi

Sağlıklı bireylerde yaptığımız İMRG analizi sonucunda sol insula ve bilateral posterior cingulat kortekste ödül ve zaman arasında anlamlı etkileşim görülmüştür ($p < 0.01$). Bu bölgelerde yapılan ROI analizi sonucu da sağlıklı bireylerde zaman görevi sırasında beyinde posterior cingulat korteks ve sol insula gibi bazı bölgelerin ödül etkisi altında daha fazla aktive olduğunu desteklemektedir. Zaman algısıyla ilişkisi rapor edilen bu beyin bölgelerinde ödül ile artmış aktivasyon “sağlıklı bireylerde ödüllendirme zaman algısının çözünürlüğünü artıracaktır” hipotezimizi destekleyebilir.

İnsular korteksin zaman algısına etkisi özellikle son yıllarda tartışılan bir konudur. Birçok İMRG çalışmasında insular korteks aktivitesi bulunsa da, bunun nedenlerine dair tartışma genellikle yapılmamaktadır (Wittmann ve ark., 2010). İnsular korteks limbik sistemin bir parçası olup duygularla ve vücut farkındalığı ile ilişkilidir. Son yıllarda insular korteksi içine alan farklı bir zaman algısı modeli ortaya atılmıştır. Modele göre vücut farkındalığı içsel bir ipucu görevi görerek, saniye altı ve saniye üstünde zaman algılamasının temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle anterior insular korteks, insanda zamanın farkındalığının beyinde temsil edildiği kortikal bölgedir. Model, zaman algısını kişinin öznel özelliklerine bağlı olarak açıklamaktadır (Craig, 2009). Yapılan bir çalışmada, zaman aralığını yeniden üretme görevinde insular korteks aktivitesi görülmüştür. Buradan hareketle yazarlar, vücuttaki fizyolojik değişimlerin zaman algımızı değiştirdiğini ve insulanın zaman algısıyla ilişkili olduğu fikrini ortaya atmışlardır (Wittmann ve ark., 2010). Kişinin vücudunun fizyolojik durumunun farkında olması (kalp ritmi ve solunum sayısı gibi) kişinin güncel uyarıları algılaması için geçen zamanın da farkında olmasını sağlayabilir; dolayısıyla insula'nın zaman algısı ile ilişkili olduğunu düşünmek

mümkündür. Tomasi ve ark. (2015) yaptıkları bir İMRG çalışmasında insula ve nucleus accumbens'in cevap vermede zamansal hassasiyet ayarının yapılması ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. Camara ve ark. (2009) katılımcılara ödül kazanmanın ve kaybetmenin dahil olduğu bir deney görevi sırasında yaptıkları İMRG çalışmasında, insula ve ventral striatum'un eşit derecede aktive olduğunu ve bu iki bölge arasında işlevsel bir bağlantısallık (konnektivite) olduğunu gösterdiler. Ancak bazı araştırmacılar (Morris ve ark., 1999; Phillips ve ark., 1998) insulanın temel olarak negatif olayların işlenmesinde rolü olduğunu belirtmektedirler. Başka araştırmacılar insula'nın özellikle ön bölümünün ödülle ilişkili bir belirsizlik olduğu zaman (Contreras ve ark., 2007) veya risk alındığı zaman (Kuhnen ve Knutson, 2005) aktive olduğunu göstermişlerdir. Aslında sonuç açısından belirsiz bir durum olduğu zaman, o davranış gerçekleştirildiğinde oluşabilecek riskleri değerlendirmek ve ödül almanın olasılığını tahmin ettikten sonra son kararı vermek gerekir (Preuschoff ve Bossaerts, 2007). Bu görüş özellikle madde bağımlıları üzerinde yapılan İMRG çalışmalarında doğrulanmış ve madde yoksunluğunda insular korteks aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (Contreras ve ark., 2007; Wang ve ark., 1999).

Anatomik olarak insular korteksin ödül ve karar verme süreçleri ile ilişkili olan orbitofrontal korteks, anterior cingulat korteks, nucleus accumbens ve amygdala gibi pek çok beyin bölgesi ile karşılıklı bağlantıları bulunmaktadır (Reynolds and Zahm, 2005). Bu bağlantıları sayesinde insula hem vücuttan gelen fizyolojik hem de emosyonel uyarıları entegre ederek, bu bilgileri orbitofrontal korteks ile anterior cingulat kortekse aktaran, aynı zamanda amygdala ve nucleus accumbens gibi ödülle ilişkili olan limbik sistem yapılarına aktaran bir istasyon gibi çalışmaktadır (Camara ve ark., 2009). Sunulan çalışmada ortaya çıkan zaman algısı ve ödül etkileşimi insula'nın zaman algısı ve motivasyonla ilgili beyin bölgelerinin çalışmasında bütünleştirici bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda sol insula'nın yanısıra posterior cingulate kortekste de zaman görevi ve ödül arasında etkileşim olduğunu gördük. Oysa, literatürde ödül sistemi içine daha çok anterior cingulat korteks dahil edilmektedir. Posterior cingulat

korteksin ödül sisteminde; anterior insula ve posterior parietal korteks ile ayrı bir ağ içinde olmak üzere, özellikle daha az eforla daha çok ödül kazanımı sağlama stratejisi geliştirirken aktive olduğunu iddia eden yazarlar bulunmaktadır (Small ve ark., 2003a). Small ve arkadaşları (2003b) dikkat ve motivasyon ile ilgili yaptıkları bir başka çalışmada, deneklere bir ipucuyla uyarının çıkacağı yön doğru, yanlış veya herhangi bir yön olarak gösterilmiş ve katılımcılarda ipucu ile uyarının yönünün doğru bir şekilde eşleştiği zaman posterior cingulat korteks ve medial frontal gyrus'ta aktivasyon artışı olduğunu belirtmişlerdir. Dolayısıyla bu iki alanın dikkat ve motivasyon arasında nöronal bir arayüz oluşturduğunu önermişlerdir. Maymunlarda yapılan ve ödülün göz hareketleriyle ilişkilendiriliği bir başka çalışmada, posterior cingulat korteksin tahmin edilen zamanda ve tahmin edilen yerdeki ödüle göz hareketlerinin yönlendirildiği zaman aktive olduğunu belirtmişlerdir (McCoy ve ark., 2003). Tüm bu çalışmalar ve tez çalışmasında anlamlı çıkan etkileşim ışığında, posterior cingulat korteksin ödül kazanmada dikkat yönelimi ve zamanlama ile ilgili stratejik planların yapılması ve ödül beklentisinin yüksek olduğu durumların davranışa aktarılması aşamasında stratejik bir rolü olabileceği yorumu yapılabilir.

4.4. Hasta Grubunun Sağlıklı Bireylerden Davranışsal Sonuçlar ve İMRG Analizi Açısından Farklılıkları

Zaman Görevinde Hastaların Başarısızlığı

Çalışmamızın davranışsal sonuçları grup (hasta-kontrol) x ödül (var-yok) x görev (zaman-kontrol) şeklinde analiz edildiğinde grup ve görev etkileşimi anlamlı bulunmuştur. Zaman görevi sırasındaki doğruluk yüzdeleri sağlıklı ve hasta grup arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p \leq 0.01$). Doğruluk yüzdeleri açısından her iki grup arasında bu belirgin fark bulunmaktayken, reaksiyon zamanları açısından anlamlı bir fark veya etkileşim yoktu ($p > 0.05$). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde hastaların zaman görevinde sağlıklı bireylere göre çok daha başarısız olduğu görülmektedir ki, bu durum hipotezimizle uyusmaktadır.

Hasta Grubuna Özgü Görüntüleme Verileri

Çalışmamızda MDB olan bireylerde zaman ana etkisi sağ intraparietal sulcus'u da içine alan sağ inferior parietal lobule aktivitesi göstermiştir. Aynı bölge sağlıklı bireylerde zaman görevi sırasında aktive olmuştur. Yapılan ROI analizi ile inferior parietal lobule'de görülen aktivasyonların zaman görevine ait olduğu görülmüştür. Burada dikkati çeken başka bir nokta zaman görevi sırasında aktive olan inferior parietal lobule'deki yüzde sinyal değişikliğinin ödüllü ve ödüsüz oturumda benzerlik göstermesidir. Yani ödül almak zaman görevi sırasında daha fazla aktivasyona neden olmamıştır. Yine hasta bireylerde ödül almak sol parahipokampal gyrus'da anlamlı aktivite artışına neden olmuştur. Önceki çalışmalarla parahipokampal gyrus'un ödül sistemi içinde yer alan bir beyin bölgesi olduğu bilinmektedir (Ernst ve ark., 2004; Kirsch ve ark., 2003; Haber ve ark., 2010; O'Doherty ve ark., 2002; Wittmann ve ark., 2005). Dolayısıyla bu bulgu literatür ile uyumludur. MDB olan hastalarda ayrıca sağ insula, sağ parahipokampal gyrus, sağ fusiform gyrus ve cerebellum'da (posterior lob ve pyramis vermis çevresinde olmak üzere) ödül ve zaman arasında anlamlı etkileşim görülmüştür. Bu bölgelerde yapılan ROI analizi sonucunda ödüllü oturumda zaman görevi sırasındaki aktivasyon artışının ödüsüz oturuma göre anlamlı derecede daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulgular zaman görevi sırasında beyinde bazı bölgelerin ödül etkisi altında daha fazla aktive olduğunu düşündürmektedir. Ödül almak hastalarda da beklenenin aksine, sağlıklı bireylerde olduğu gibi zaman görevi sırasında bazı bölgelerde daha fazla aktivasyona sebep olmuştur. Ancak bulgular sağlıklılardan farklı beyin bölgelerini işaret etmektedir.

Günümüzde, depresyonu da içine alan affektif bozukluklarda zaman algısı ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ankete veya gözleme dayanmakta, az sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular çeşitlilik göstermekte ve birbiriyle de çelişmektedir (Msefti ve ark., 2012). Bu durum hastalığın heterojenitesinden kaynaklanıyor olabilir. Bazı çalışmalara klinik olarak major depresyon tanısı almış hastalar dahil edilirken, bazı

çalışmalarda Beck Depresyon Envanterine göre depresyonu olduğu ifade edilen öğrenciler seçilmiştir. Geçmişte yapılan pek çok çalışmada çeşitli düzeyde depresyonu olan hastalarda zaman aralığı tahmini ile ilgili yapılan deneylerin sonucu birbirleriyle çelişmektedir. Örneğin bazı araştırmacılar tarafından yaptıkları çalışmalar sonucu katılımcıların zaman algısında bozukluk gözlenmemiştir (Bech, 1975; Hawkins ve ark., 1988; Kitamura ve Kumar, 1984; Wyrick ve Wyrick, 1977). Kontrol grubunun da dahil edildiği bu deneysel çalışmalardan birisinde hastaların 2 dakikalık zaman aralığını kontrole göre daha uzun geçtiğini şeklinde algıladıkları gösterilmiş ancak bu farkın bir zamanlama probleminden çok, hastaların bu kadar uzun süren bir görevi yapmak için yeterince motivasyon göstermediklerinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (Wyrick ve Wyrick, 1977). Bunun aksine zaman aralığı algısının affektif bozukluklarda değiştiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Bschor ve ark., 2004; Gil ve Droit-Volet, 2009; Grinker ve ark., 1973; Msetfi ve ark., 2012; Rammsayer, 1990; Svigny ve ark., 2003). Bu çalışmalardan bir kısmında depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında saniyeler-altı zamanlamada anlamlı bir fark bulunmamışken, saniyeler-üstü zamanlamada zaman algısında anlamlı bozulma bulunmuştur (Svigny ve ark., 2003; Gil ve Droit-Volet, 2009; Msetfi ve ark., 2012). Bschor ve ark. (2004) yaptıkları bir araştırmada major depresif bozukluğu ve bipolar bozukluğu olan bireylerde zaman algısını sağlıklı kontrollerle kıyaslamışlar ve her iki hasta grubunda kontrole göre farklılık bulmuşlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre 90 saniyelik zaman üretme görevinde depresyon hastaları kontrole göre belirgin olarak süreyi daha fazla ürettikleri, zaman tahmini görevinde ise özellikle 109 saniyelik görevde süreyi normalden daha uzun algıladıkları gösterilmiştir. Ancak 8 sn ya da 43 sn gibi daha kısa süreli zaman görevinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Bschor ve ark., 2004). Bu çalışmalardan sonra akla gelen soru ise acaba depresyon hastalarında zaman algısının saniyeler-altı değil de saniyeler-üstü zamanlamada mı değiştiğidir.

Günümüz literatüründe saniyeler-altı ve saniyeler-üstü zamanı algılamanın farklı mekanizmalarla yrtldğine dair yeterince kanıt bulunmaktadır (Lewis ve Miall, 2003; Lewis ve Miall, 2006). Bizim çalışmamız saniyeler-dakikalar düzeyinde

zaman algısının, başka bir deyişle zaman aralığı tayinin yapıldığı bir görev içermekteydi. Kısa zaman aralıklarının işlemlenmesi otomatik olarak yapılırken, uzun sürelerin işlemlenmesi için dikkat gerektiren mekanizmalara ihtiyaç vardır. Örneğin, uzun zaman aralıklarıyla yapılan deneylerde katılımcının bir yandan geçen zamanı işleyen bellek mekanizmalarıyla aklında tutması gerekirken, diğer bir yandan da uyarının gösterildiği süre boyunca dikkatini geçen zamana odaklamaya devam etmesi gerekmektedir. Depresyonlu hastaların dikkatlerinde de kusur olduğu iyi bilinmektedir (Sadock, 2005; Gualteri, 2006). Bu sonuçlarla uyumlu olacak şekilde, depresyon hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) gibi dikkat kontrolü ile ilgili olan prefrontal korteks bölgesinde hem yapısal hem de fonksiyonel bozukluk olduğu gösterilmiştir (Rogers ve ark., 2004; Holmes ve Pizzagalli, 2008; Price ve Drevets, 2010). Bu çalışmalarda depresyon hastalarının özellikle uzun zaman aralıklarına dikkatlerini yönlendirmelerinde kusur olduğu belirtilmiştir. İç saat modeline göre, dikkatin başka bir yöne aktarıldığı zaman, depresyon hastalarında sağlıklı kişilerle kıyaslandığında, pacemaker'dan akümülatöre daha fazla sayıda zaman birimi aktarıldığı yorumu yapılabilir. Bu modele göre, normalden daha fazla zaman birimi kaydedilmesi, zamanın olduğundan daha uzun algılanmasına yol açar. Bu da depresyonlu kişilerde iç saatinden normalden daha yavaş çalıştığı anlamına gelebilir (Rammsayer, 1990).

MDB ve Sağlıklı Grubunun Görüntüleme Verilerinin Ortak Analizi

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı grup görüntüleme verileri, davranış verilerinde olduğu gibi grup – ödül – görev faktörleri açısından ANOVA analizine tabii tutulduğunda, ödül ana etkisi sağ middle orbitofrontal gyrus ile sağ middle temporal gyrus aktivitesinde artış göstermiştir. Middle temporal gyrus ödül sisteminde yer alan bir bölge olarak gösterilmese de orbitofrontal gyrus'un ödül sisteminde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ernst ve ark., 2004; Kirsch ve ark., 2003; O'Doherty ve ark., 2002; Wittmann ve ark., 2005). İnsanlarda da yapılan nörogörüntüleme çalışmaları orbitofrontal korteksin yiyecek, koku ve para gibi ödül değeri olan çeşitli uyarılar karşısında aktive olduğunu göstermiştir (Elliot ve ark., 2003; Gottfried ve ark., 2002; O'Doherty ve ark., 2001;

Small ve ark., 2003). O'Doherty ve ark. (2001) medial orbitofrontal korteksteki aktivitenin büyüklüğünün kazanılan ya da kaybedilen para miktarı ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Para kaybedildiği durumlarda orbitofrontal korteks deaktive olmaktadır. Orbitofrontal kortekste ceza sırasında da aktivasyon azalması görülmüştür (Delgado ve ark. 2000). Başka bir çalışmada hem medial orbitofrontal korteksteki hem de nucleus accumbens'teki aktivitenin azalmasının elde edilecek negatif sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tom ve ark., 2007). Cohen ve arkadaşları (2008) ise amygdala ve orbitofrontal korteks arasında işlevsel bir bağlantısalılık olduğunu ve orbitofrontal korteksin özellikle deneyimlenen negatif olaylardan yapılan çıkarımla benzer durumların oluşmaması için davranış değişikliği geliştirilmesinde rolü olabileceği yorumunu yapmışlardır. Dolayısıyla orbitofrontal korteksteki aktivasyonların doğrudan ödül kazanımı ile ilgili olduğu söylenebilir. Çalışmamızın bu sonucu literatürdeki bilgilerle uyumlu bir şekilde deneklerimizin para ödülü karşısında orbitofrontal kortekslerini aktive ettiğini göstermiştir. Dahası çalışmamızda özellikle ödüllü oturumlarda zaman görevi sırasında aktive olan orbitofrontal gyrus'un kontrol durumundaki aktivasyonu açısından ödüllü ve ödüsüz oturumlar arasında bir fark bulunmamaktaydı. Ayrıca çalışmamızda, hastaların deneyleri sadece doğru yaptıkları andaki işlevsel görüntüleri analize tabi tutulmuştur. Başka bir deyişle hastaların ödüllü oturumlarda, ödül kazandıkları sırada oluşan beyin aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda orbitofrontal gyrus'un özellikle zaman algısı görevi sırasında ödülünden etkilenerek daha etkin bir şekilde aktive olduğu yorumu da yapılabilir.

Çalışmamızda yine iki grup birlikte değerlendirildiğinde zaman görevinin anlamlı olarak aktivasyon gösterdiği bölge sağ inferior parietal lobul olarak tespit edilmiştir. Bu bölge iki grup ayrı ayrı ele alındığında da aktive olan tek bölgedir. Dolayısıyla zaman algısında MDB olan hastalarda dahi işlevi süren merkezi bir yere sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın diğer bulgularına göre hasta ve sağlıklı gruplar arasında zaman görevinde anlamlı aktivasyon farklılıkları sağ middle frontal gyrus ile sağ anterior cingulat kortekste görülmüştür. Sağ middle frontal gyrus'u da içine alan dorsolateral

prefrontal korteksin genel olarak yürütücü işlevler özelde de zaman algısındaki rolüne dair bulgular vardır (Alexander ve ark., 2005; Bueti ve ark., 2008a; Bueti ve ark., 2008b; Casini ve Irvy, 1999; Jones ve ark., 2004; Kagerer ve ark., 2002; Koch ve ark., 2007; Vallesi ve ark., 2007; Paus ve ark., 1998; Pouthas ve ark., 2005; Wittmann ve ark., 2010). Anterior cingulat korteksin ise motive davranışların gerçekleştirilmesinde kritik öneme sahip olduğu iyi bilinmektedir (Bonelli ve Cumming 2002; Tekin ve Cummings, 2002). Çalışmamızda yapılan ROI analizi sonucunda aktive olan bu bölgeler arasında grup etkisi açısından anlamlı fark bulunmaktaydı. Hasta bireyler zaman görevi sırasında bu bölgeleri neredeyse hiç aktive edemezken (ortalama yüzde sinyal değişikliği: % 0) sağlıklı bireyler aktive ediyordu. Dolayısıyla depresyon hastalarında dorsolateral ve anterior singulat nöral devrelerde bir sağ middle frontal gyrus ve sağ anterior cingulat gyrus'larında sağlıklı hastalara göre fonksiyonel değişiklik olduğu yorumu yapılabilir. Literatürde MDB ile ilgili ortaya atılan modeller temelini frontal korteks ile limbik sistem yapılarında veya birbirleriyle olan bağlantılarda olan kusur üzerine kurmaktadırlar (Canli ve ark., 2005; Costafreda ve ark., 2009; Hamilton ve ark., 2012; Mayberg ve ark., 1997). Bu yapılar arasında anahtar role sahip olanların anterior singulat korteks ve amygdala olduğu gösterilmiştir. Anterior singulat korteksin medial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, medial temporal lob ve singulat korteksin diğer bölümleriyle çok güçlü aksonal bağlantılarının olduğu iyi bilinmektedir (Freedman ve ark., 2000; Gutman ve ark., 2009; Snell, 2014). Bu yapı ve bağlantılar depresyon hastalarında kusurlu olan öğrenme, bellek, motivasyon ve ödül davranışı açısından merkezi role sahiptirler (Drevets ve ark., 2008)

Çalışmamızın bulguları hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül ve görevin birlikte etkileşim gösterdiği beyin bölgeleri arasında sol middle ve inferior frontal gyrus olduğunu ve bu aktivasyonun orbitofrontal gyrus'a kadar uzandığını göstermektedir. Orbitofrontal korteksin limbik sistemler aracılığıyla düzenlenen emosyonel bilgileri davranışa yansıttığı ve strese karşı ürettiğimiz cevaptan sorumlu olduğu diğer çalışmalarda gösterilmiştir (Bonelli ve Cumming 2002; Tekin ve Cummings, 2002). MDB olan hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda prefrontal ve orbitofrontal kortekste glial hücre sayısı ve büyüklüklerinde azalma bulunduğu

gösterilmiştir (Sadock ve ark., 2005; Özer, 2007). Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında da frontal korteksin genel hacminde azalma olduğunu belirten araştırmacılar da bulunmaktadır (Bremner ve ark., 2002; Soares ve Mann, 1997). Orbitofrontal korteksin depresyon hastalarında kusurlu çalıştığı işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları ile de destek bulmuştur (Beauregard ve ark., 1998; Drevets, 2000; Keightley ve ark., 2003). Örneğin, Lawrence ve arkadaşları (2004) çeşitli yüz ifadeleri gösterdikleri sağlıklı kontrol, bipolar bozukluğu ve MDB olan hastalarda yaptıkları fMRI çalışmasında depresyon hastalarının dorsolateral prefrontal korteks ve orbitofrontal korteksi içeren beyin bölgelerinde üzgün yüz dışında ifadesi dışında tüm yüz ifadelerinde azalmış nöronal aktivite olduğunu göstermişlerdir. Başka bir fMRI çalışmasında deney görevini yaparken eleştiriye maruz tutulan depresyon hastalarında dorsolateral prefrontal kortekslerindeki aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir (Hooley ve ark., 2005).

Depresyon hastalarının özellikle orbitofrontal ve medial prefrontal korteks bölgelerinde yapısal veya fonksiyonel olarak görülen değişikliklerin semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmaları açıklayabileceği belirtilmektedir (Drevets, 2000; Krishnan, 1999; Lacerda ve ark., 2004; Soares ve Mann, 1997). Bu değişiklikler depresyon hastalarında neden yürütücü ve duygusal işlevlerin bozuk olduğunu açıklamaya katkıda bulunmaktadır (Wang ve ark., 2008). Çalışmamızda yaptığımız analiz sonuçlarına göre özellikle middle frontal gyrus, orbitofrontal gyrus ve anterior cingulat korteksteki zaman görevi ve ödüle cevaben oluşan beyin aktivasyonları açısından sağlıklı bireyler ile hastalar arasında bulunan anlamlı farklılıklar hastaların özellikle middle frontal korteksi kapsayan dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve anterior cingulat korteks gibi beyin bölgelerinde kusur olabileceğini düşündürmektedir.

4.5. Hasta Grubun Sağlıklı Bireylerden DTG Analizi Açısından Farklılıkları

MDB olan hastalarda özellikle orta hatta bulunan frontal beyin bölgelerinde (anterior cingulat korteks, medial orbitofrontal korteks, dorsomedial prefrontal

korteks) yapısal kusurların olduğu gösterilmiştir. Bu frontal kortikal bölgeleri subkortikal bölgelere bağlayan devrelerde bulunan anormalliklerin depresyonun nörobiyolojisi içinde yer aldığını, dolayısıyla depresyonun beyaz cevher yapıları arasında bulunan bir “diskonneksiyon sendromu” olduğu bildirilmektedir (Korgaonkar ve ark., 2014; Sexton ve ark., 2009). MDB olan hastaların beyaz cevher yollarında meydana gelen FA bozuklukları bu hastalığın patofizyolojisinin altında yatan mikro-yapısal değişiklikleri yansıtmaktadır ve beyaz cevher yollarında meydana gelen yapısal değişiklikleri anlamamızda kullanılacak en elverişli yöntem difüzyon tensör görüntülemesidir (Murphy ve Frodl, 2011).

Biz de çalışmamızda özellikle zaman algısı ve ödül sistemi açısından MDB hastaları ile sağlıklı kişiler arasında hangi beyin bölgelerinin bağlantıları arasında farklılık bulunduğunu araştırmayı amaçlamıştık. Sağlıklı bireylerde aktivasyon gösteren beyin bölgelerine en yakın beyaz cevher alanlarını ROI olarak değerlendirip her iki grubun bu bölgelerdeki çoğu beyaz cevher bağlantıları açısından yapısal farklılıklarının olduğunu görmemiz, İMRG bulgularımızı desteklemiştir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla depresyon hastalarında zaman algısına dahil olan beyin bölgelerindeki değişiklikleri DTG yöntemi ile araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Olvet ve ark. (2015) 139 MDB olan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 4 farklı yöntemle analiz ettikleri DTG üzerinde inceledikleri beyaz cevher yolaklarında hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Halbuki aynı araştırmacılar MDB olan hastalarda daha önce yaptıkları başka bir çalışmada çeşitli frontal bölge yapılarının FA değerlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir (Olvet ve ark., 2014). Yazarlar bu farklılığın kontrol grubundan kaynaklanıyor olabileceğini belirtip, yaş faktörü her ne kadar bir kovaryans olarak analize dahil edilse de, önceki çalışmalarında seçtikleri kontrol grubunda bulunan bireylerin yaşlarının hasta gruba göre anlamlı derecede daha genç olduğunu ifade etmişlerdir.

Biz de DTG analizlerini FA haritalarının oluşturulması için sağlıklı bireylerde zaman algısı, ödül beklentisi ve zaman algısı ile ödül etkileşimi açısından aktivasyon gösteren bölgelere en yakın beyaz cevher ağlarını seçtik ve toplam 19 beyaz cevher yoluna ait FA değerlerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırdık. Bunu yapmamızdaki amaç hastalarda zaman algısı ve ödül sistemine dahil olan beyin bölgeleri arasındaki beyaz cevher bağlantılarının yapısal olarak sağlıklı bireylerden farklı olup olmadığını araştırmaktır. Sonuçta analiz yaptığımız toplam 19 bölgeden 13'ünde (sağ superior parietal lobule, sağ corona radiata 'anterior bölümü', sağ ve sol fornix, sağ capsula externa, sağ ve sol corona radiata 'superior bölümü', sağ fasciculus longitudinalis superior, sol cingulum ile sağ ve sol premotor korteks) hastalarda FA değerlerinin azaldığını tespit ettik. Bununla birlikte 2 bölgede (sol fasciculus uncinatus ve sol corona radiata 'anterior kısım') FA değerleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmışken, 4 bölgede (sağ ve sol superior frontal gyrus, sol superior parietal lobule ve sağ cingulum) ise hasta ve sağlıklı grup arasında FA değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi.

MDB olan hastalarda yapılan DTG çalışmalarında özellikle frontal, temporal, parietal ve cingulat kortekse yakın beyaz cevher bölgelerinde ve ayrıca fasciculus longitudinalis inferior ve superior, capsula externa ve interna ile corpus callosum'da da FA değerlerinin azaldığı çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. (Guo ve ark., 2012a; Guo ve ark., 2012b; Li ve ark., 2007; Ma ve ark., 2007; Wu ve ark., 2011; Zhu ve ark., 2011). Ancak sağlıklı kontroller ile MDB olan hastalar arasında beyaz cevher yapısı açısından anlamlı fark bulunmadığını savunan yazarlar da bulunmaktadır (Abe ve ark., 2010; Kieseppa ve ark. 2010). Korgaonkar ve ark. (2011) ise düşük FA değerlerinin MDB'un sadece melankolik alt tipine özgü olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmaların çoğunda depresyon bulgularının derecesi ile FA değerindeki azalma arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken Zhu ve ark. (2011) özellikle capsula interna'nın limbus anterior'undaki FA miktarındaki azalma ile depresyonun derecesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Capsula interna, kortekse gelen ve giden, yani afferent ve efferent nöronların aksonlarından oluşan en büyük projeksiyon yollarından birisidir. Bu lifler telencephalon'da thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis arasından geçerken bir

demetin sapı şeklinde bir araya toplanarak capsula interna'yı oluşturur. Ön (crus anterior) ve arka (crus posterior) olmak üzere iki bölümden oluşmuştur. Bu iki bölümü birbirine bağlayan bir de dirsek kısmı bulunmaktadır (genu capsula interna). Capsula interna'nın crus anterior'undan frontal korteks ile thalamus, pons, nuc. caudatus ve putamen arasındaki bağlantı yolları geçer. Crus posterior'dan ise parietal ve oksipital korteks ile yine thalamus, bazal çekirdekler ve beyin sapı yapıları arasındaki bağlantı yolları geçer. Corona radiata, capsula interna'dan geçen afferent ve efferent yolların hemisfere bir yelpaze şeklinde dağılmasıyla oluşan projeksiyon demetine verilen isimdir. Capsula externa, putamen ile claustrum arasında bulunan ince bir beyaz cevher tabakasıdır ve komşu yapılarla ilgili assosiasyon ve projeksiyon liflerinden oluşur (Jellison ve ark., 2004; Snell, 2014). Depresyonda striatum ve capsula interna'daki ilgili beyaz cevher yolları aracılığıyla limbik sistemden prefrontal kortekse bilgi akışında azalma bulunduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada p değeri çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiştir (Hamilton ve ark., 2012). Sunulan çalışmada corona radiata ve capsula externa'da görülen FA farklılıkları hastalarda frontal korteks ile thalamus, nucleus caudatus ve parietal korteks arasındaki bağlantı yollarında kusur olabileceğini desteklemektedir.

Limbik sistemin içinde önemli yeri olan fornix, hippocampus ile corpus mamillare'yi birbirine bağlayan önemli bir assosiasyon yoludur. Fornix'de bulunan aksonların bir kısmı area septalis'e de uzanır. MDB olan hastalarda sıklıkla FA değerlerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (Bracht et al., 2009; Catani et al., 2002; Keedwell et al., 2012). Tez çalışmamızda bilateral fornikte gözlemlenen FA değerlerindeki azalma depresyon hastalarında fornikte yapısal değişiklikler olabileceğini desteklemektedir.

Fasciculus uncinatus, hippocampus ve amygdala gibi limbik sistem yapılarını prefrontal korteks ile bağlayan bir beyaz cevher yoludur (Jellison ve ark., 2004). Major depresif bozukluğu olan bireylerde yapısal değişikliklerin olduğu bildirilen yapılar arasında ilk sırada gelmektedir. Taylor ve ark.'ın (2007) yaptıkları bir çalışmada MDB olan yaşlı bireylerde sol taraf fasciculus uncinatus FA değerlerinde azalma gösterilmesine rağmen, sağ tarafta anlamlı değişiklik görülmemiştir (2007).

Amygdala, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve hypothalamus'un ROI bölgeleri olarak seçildiği başka bir çalışmada, elektrokonvülsiv tedavi (EKT) uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DTG analizi yapılmış ve tedavi sonrası hippocampus'da FA ve MD değerlerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca hippocampus ve amygdala'nın hacimlerinde de artış olduğu görülmüştür. Ancak bahsi geçen yapısal değişiklikler ile hastalardaki klinik düzelme arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Dolayısıyla EKT' nin beyinde yeni bir yapılanmaya neden olmakla birlikte, bu yapılanmanın doğrudan antidepresan etkiyi yansıtmadığı sonucu çıkartılmıştır (Jorgensen ve ark., 2015). Benzer şekilde adölesan yaş grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada DTG analizi sonrası bilateral fasciculus uncinatus'da FA değerlerinde azalma saptanmıştır (Lewin ve ark., 2014). MDB olan hastalarda yapılan DTG çalışmasının 35 tanesinin gözden geçirildiği bir derlemede fasciculus uncinatus'daki FA değerlerinde özellikle adölesanlarda yapılan çalışmalarda azalma olduğu kadar artış gösteren çalışmalar da olduğunu, ancak erişkinlerde genelde azalma olduğu belirtilmektedir (Bracht ve ark., 2015). Bizim çalışmamızın ROI bölgesinde yer alan hastalarda sol uncinat fasikülde FA değerlerinde artış, MD değerlerinde ise azalma olduğu görülmüştür. Bu farklılık sağlıklı ve hasta grubun içerdiği denek sayısından kaynaklanıyor olabilir.

Fasciculus longitudinalis superior (superior longitudinal fasikül) ise insula ve nucleus lentiformis'in üzerinde uzanıp aynı hemisfere ait frontal, temporal ve oksipital lobları birbirine bağlayan bir assosiasyon yoludur (Jellison ve ark., 2004; Snell, 2014). MDB olan hastalarda bu fasikülde FA değerlerinin azaldığı çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. (Guo ve ark., 2012a; Guo ve ark., 2012b Li ve ark., 2007; Ma ve ark., 2007; Wu ve ark., 2011; Zhu ve ark., 2011). Bu fasikülde görülen FA değerlerindeki azalmanın hastalığın uzunluğu, şiddeti ve tedavi süreci yansıttığı; uzun süreli hastalığı olan kişilerde, bulguların daha şiddetli olduğu major depresyon hastalarında ve tedavi edilmemiş atakları sık geçiren hastalardaki FA derecesinin daha da az olduğu belirtilmektedir (Murphy ve Frodl, 2011). Sunulan tez çalışmasında ROI bölgeleri arasında da bulunan bu fasikülde görülen FA değişiklikleri yapısal olarak bu asosiasyon yolunun da depresyon hastalarında etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Cingulum, cingulat gyrus (gyrus cinguli) içerisinde bulunur. Aynı hemisfere ait frontal ve parietal kortikal yapılar ile gyrus parahippocampalis ve buraya komşu temporal lob yapılarını birbirine bağlayan bir assosiasyon yoludur (Snell, 2014). Lewin ve ark. (2010) depresyonlu adölesan hastalarda yaptıkları çalışmada cingulum'un FA değerleri açısından sağlıklı kişilerle hastalar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Tez çalışmamızda da benzer şekilde sağ cingulum'da FA değerleri sağlıklı ve hastalar arasında anlamlı bir fark göstermiyordu. Ancak çoğu çalışmada, depresyon hastalarında bu assosiasyon yolunda FA değerlerinin azaldığı yapısal değişiklikler bulunduğu gösterilmiştir (Korgaonkar ve ark., 2014; Li ve ark., 2004; Oka ve ark., 2015; Olvet ve ark., 2014). Örneğin, Korgaonkar ve ark. (2014) geliştirdikleri lojistik regresyon modeli ile cingulum ve stria terminalis'teki bağlantısallık değişiklikler ile hastalığın remisyonunun, demografik ve klinik ölçümlerden bağımsız bir şekilde %62 doğruluk oranıyla tahmin edilebileceğini belirtmişlerdir. Bu modele yaş faktörü de dahil edildiğinde tahmin gücü %74'e çıkmaktadır. Bracht ve ark. (2015) sundukları kapsamlı derlemede çeşitli çalışmalarda cingulum'daki FA değerleri arasında tutarsızlıklar bulunduğunu, değerlerin hastalığın başlangıç yaşı, tedavi ve diğer etmenlerin etkisiyle değişebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın ROI bölgeleri arasında yer alan sol cingulum'da hastalarda sağlıklılara göre FA değerindeki görülen azalma hastaların sol taraf parahippokampal gyrus ve parietal kortikal yapıları frontal kortekse bağlantı sağlayan yollarında yapısal değişiklikler olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmaların arasında farklılıkların bulunması çalışmaya dahil edilen hastaların sayısından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca FA haritaları oluşturmak için seçilen bölgeler ve beyaz cevher yönü araştırmacının seçimine bağlıdır. Yine her çalışmada elde edilen veriler çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiş olabilir (Li ve ark., 2007; Ma ve ark., 2007) veya seçilen küme sayısı çok küçüktür. Dolayısıyla bu kadar farklı sonuçların elde edilmesi şaşırtıcı değildir.

4.4. Hasta Grubun Sağlıklı Bireylerden Farklılıkların DTG ve FMRG Analizi Sonucu Açısından Farklılıkları

Genel olarak İMRG verileri ve DTG verileri birlikte değerlendirildiğinde hasta ve sağlıklı kişilerde zaman görevinden sorumlu ortak bölgenin inferior pariyetal lobül olduğunu söyleyebiliriz. Ancak hastalardaki zaman görevi sağlıklı kişilerden anlamlı derecede daha başarısızdır. Bu başarısızlığın nedeni hastalarda pariyetal lobüldeki zamana ait bilgisel işlemlerin superior longitudinal fasikül aracılığıyla frontal kortekse aktarılamamasından kaynaklanıyor olabilir. Superior longitudinal fasiküldeki FA derecesinin azalmasının hastalığın semptomları ile de doğrudan ilişkili olabileceği daha önceden yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Murphy ve Frodl, 2011). Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalarda ödül sistemi de sağlıklı bireylerde olduğu kadar zaman görevini daha başarılı yapmada anlamlı bir katkı sağlamamıştır. Özellikle ödül sistemi içinde yer alan yapıları dorsolateral ve prefrontal alanlara medial önbeyin bantına ilaveten bağlanmasında katkı sağlayan capsula interna, corona radiata ve fornix gibi subkortikal projeksiyon yollarında meydana gelebilecek değişikliklerin depresyonda görülen anhedonin derecesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Blood ve ark., 2010; Bracht ve ark., 2014).

Sunulan çalışmada hastalar ve sağlıklı bireyler arasında özellikle zaman görevi ve ödül ile anlamlı etkileşim farklılığının gözlemlendiği (grup-ödül-görev etkileşimi) bölge olan dorsolateral prefrontal korteks (sol middle ve superior frontal gyrusları kapsayan bölge) ve ventromedial prefrontal korteks (sol inferior frontal gyrus) ile orbitofrontal korteks yapılarının hastalarda kusurlu çalıştığı söylenebilir (Beauregard ve ark., 1998; Drevets, 2000; Keightley ve ark., 2003; Krishnan, 1999; Lacerda ve ark., 2004; Soares ve Mann, 1997). Bu kusurun nedeni frontoparietal ve frontotemporal ağlardaki yapısal değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Depresyon hastalarının superior longitudinal fasiküle ilaveten, bilateral superior ve middle frontal girus içerisindeki beyaz cevher yollarının FA değerlerinin anlamlı derecede azaldığı daha önce de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bae ve ark., 2006). Depresyonun frontoparietal ağlarda bağlantısallık sorunlarıyla ilişkili olabileceğine

dair yeni bir meta analiz çalışması bulgularımızı desteklemektedir (Kaiser ve ark., 2015)

Limbik sistem içinde önemli yeri olan fornix ve limbik sistem yapılarının frontal korteks ile bağlantısını sağlayan cingulum ve uncinat fasikül gibi beyaz cevher yollarında meydana gelen yapısal değişiklikler depresyon hastalarında görülen semptomların nedenini açıklamaya katkıda bulunabilir (Blood ve ark., 2010; Costofreda ve ark., 2009; Drevets ve ark., 2008; Gutman ve ark., 2009). Hatta limbik sistem ve frontal korteksin bağlantısını sağlayan bu beyaz cevher yollarında yapılan derin beyin stimülasyonu sonucu tedaviye dirençli depresyon hastalarında görülen belirtilerin iyileşmesine neden olmuştur (Schlaepfer ve ark., 2013). Hatta depresyon hastalarının birincil derecede aile yakınlarında da singulum'da yapısal değişikliklerin bulunması hastalığın yüksek ailesel geçiş riskiyle de ilişkilendirilmiş ve bu kişilerde gözlemlenen subklinik anhedoni semptomları yapısal değişikliğin derecesi ilişkili bulunmuştur (Keedwell ve ark., 2012). Dolayısıyla bu fasiküllerdeki değişiklikler hastaların zamanı neden daha kusurlu algıladığını ve ödülle olan etkileşiminin sağlıklılarından neden farklı olduğuna dair kanıtlar olarak da değerlendirilebilir. Kaiser ve arkadaşlarının (2015) meta analizi frontoparietal ağlara ek olarak duygulanımla ilgili frontotemporal ağlarda da bağlantısallık sorunları olduğunu öne sürmüştür ve bulgularımızla uyumludur.

Ancak yine de çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlılıklar içermektedir. Özellikle hasta bireylerin sayısının kontrol grubundan az olması en önemli kısıtlılığımızı oluşturmaktadır. Bu kısıtlılığa rağmen istatistiksel olarak anlamlı ve birbirleriyle uyumlu FMRG ve DTG bulguları ortaya konulabilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda ortaya çıkan sonuçlar zaman algısı ile ilgili görevlerde fronto-parietal bir ağın aktive olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar adı geçen alanların zaman algısı ile ilgili verilmesi gereken kararlarda kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bu beyin bölgelerinin karşılıklı bağlantılarla etkileşim içinde çalışarak özellikle algısal zamanlamada önemli yeri olduğu düşünülmüştür. Bu bağlantının daha da desteklenmesi için dorsolateral prefrontal korteks ile inferior pariyetal lobül arasında işlevsel bir bağlantı olup olmadığı bağlantısallık analizi ile değerlendirilebilir.

Ödülün etkili davranışı kolaylaştırdığı ve öğrenmeyi teşvik ettiği bilinmektedir. Son çalışmalar ödül sistemi içinde anatomik olarak tanımlanabilecek bir kortiko-bazal ganglion devresi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, kaudat çekirdeğin bu devrede önemli bir rolü olduğu desteklemektedir.

Sunulan çalışmada ortaya çıkan zaman algısı ve ödül etkileşimi insula'nın ve posterior singulat korteksin zaman algısı ve motivasyonla ilgili beyin bölgelerinin çalışmasında bütünleştirici bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun doğrulanması için posterior singulat korteks ve insula ile middle frontal girus ve inferior pariyetal lobül gibi zaman algısı ve dikkat süreçleri ile ilişkili beyin bölgeleri ve ödül sistemine dahil olan kaudat çekirdek gibi beyin bölgeleri arasında nedensel bir bağlantısallık olup olmadığının araştırılması gerekmektedir.

Hastalarda yapılan bireysel analiz sonuçları da değerlendirilecek olursa, her ne kadar örnekleme küçük de olsa, sonuçların sağlıklı bireylerden farklı olduğu söylenebilir. Hastalarda zaman algısı sağlıklı kişilerden anlamlı derecede kusurlu çıkmıştır. Hastalar zaman algısı görevinde sağlıklı bireylerde olduğu gibi frontal

kortekslerini aktive edemiyorlar gibi görülmektedir. Hastalardaki zaman görevi inferior parietal lobül aktivasyonu ile sınırlı kalmıştır. Hasta ve sağlıklı grup birlikte değerlendirildiğinde zaman algısı ile aralarındaki farklılığın dorsolateral ve orbitofrontal prefrontal korteks ile anterior cingulat korteksi kapsadığı görülmektedir. Ayrıca hastaların ödülü değerlendirme ile de sorumlu olan beyin bölgeleri sağlıklı bireylerden farklı çalışmaktadır. Bu farklılığın özellikle sağ orbitofrontal korteks aktivasyonundan kaynaklandığı görülmektedir. Yine hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül ve görevin birlikte etkileşim gösterdiği beyin bölgeleri sol middle ve inferior frontal girus olup bu aktivasyon orbitofrontal girus'a kadar uzanmaktadır. Yapılan DTG analizi ile de hastalarda fronto-pariyetal yollar ve limbik sistem ve frontal korteks arasında bağlantı sağlayan fronto-temporal yollarda yapısal kusurlar olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak sunulan tez çalışması, MDB bulguları gösteren bireylerde fronto-parietal nöral devrelerde işlevsel ve yapısal sorunlar ve bunlarla ilişkili olabilecek bir zaman algısı kusuru göstermiştir. Ayrıca bulgular hastaların frontotemporal devrelerinde yapısal ve ödüle yanıtlarında ortaya çıkan işlevsel sorunlara dair kanıtlar sunmaktadır. Çalışmada elde edilen FMRG verilerinin bağlantısallık analizleriyle incelenmesi sunulan bulguların desteklenmesi için ek kanıtlar sağlayabilir.

ÖZET

Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda ve Sağlıklı Bireylerde Zaman Algısının Beyindeki Ödül Sistemi ile Olan İlişkinin İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi

Milisaniyeler içerisinde birçok hayati motor ve algısal işlev yerine getirmekteyiz. Dolayısıyla zaman algısı günlük hayatımızı sürdürmemiz için gereken önemli algılardan birisidir. Ancak, zaman algısının beyinde özelleşmiş bir sistem mi yoksa bir nöral ağ tarafından mı veya bölgesel olarak o göreve bağlı bir şekilde mi kontrol edildiği hala netlik kazanmamıştır. Ödül ve cezalandırmanın gelecekteki kararlarımız üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Ödülün değerlendirilmesi ve zaman algısıyla ilgili fizyolojik mekanizmalar birbirine benzemektedir. Maymun deneyleri ödüllendirmeye verilen yanıtlar ile zaman algısını ilişkili bulmuştur. Ancak zaman ve ödül algısında hangi nöroanatomik yapıların birlikte çalıştığı insanlarda net bir şekilde ortaya konulmamıştır. Bu işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (İMRG) çalışmasında beyindeki farklı bölgelerin hangi süreçlerde zaman algısının işlenmesine ve ödül sistemine katıldığını, ayrıca ödüllendirmenin dopaminerjik yollardaki aktiviteyi artırarak zaman algısının çözünürlüğünü artırıp artırmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın amaçları arasında majör depresiv bozukluğu olan bireylerde zaman algısının normal bireylerden farklı olup olmadığını; farklıysa hangi nöral devreler üzerinden bu farklılığın kaynaklandığını ve bu hastalarda ödüllendirmenin zaman algısını değiştirip değiştirmediğini araştırmak da bulunmaktadır. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya toplam 28 denek (20 sağlıklı, 8 majör depresyon hastası) dahil edildi. Ancak difüzyon tensör görüntüleme (DTG) analizleri 17 sağlıklı, 8 hasta; İMRG analizleri 20 sağlıklı, 7 hasta denek üzerinde gerçekleştirildi. Deneklere gri bir zeminde ilerleyip sonra siyah bir şeridin arkasında görünmez hale geçtikten sonra hızı ve rengi değişen bir kutunun gösterildiği görsel bir paradigma uygulandı. Denekler görev durumunda kutucuğun hızının, kontrol durumunda ise renginin ne şekilde değiştiğini bilmeye çalıştılar. Dört oturum şeklinde uygulanan deneyin iki oturumunda denekler doğru bildikleri oranda para ödülü kazandılar. Görev uygulanırken tüm beyin İMRG alındı ve SPM8 yazılımı kullanılarak analiz edildi. DTG analizleri ile hasta ve sağlıklı grup arasında beyaz cevher yolları açısından yapısal bir farklılık olup olmadığı fraksiyonel anizotropi değerleri üzerinden “Tract-Based Spatial Statistics” (TBSS) yazılım paketi ile hesaplanarak değerlendirildi. Katılımcıların davranış verileri (doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanları) de istatistiksel olarak incelendi. Sağlıklı bireylerde zaman algısı görevi sırasında iki taraflı prefrontal korteks (middle frontal gyrus), inferior parietal lob ve sol middle temporal gyrus aktivitesi gösterilmiştir. Yine sağlıklı bireylerde ödüllü durumda nucleus caudatus’da anlamlı aktivasyonlar gözlemlendi. Ayrıca sol insula ve bilateral posterior cingulat kortekste ödül ve zaman arasında anlamlı etkileşim görülmüştür. Hastalarda zaman ana etkisi inferior paryetal lobül, ödül ana etkisi ise parahipokampal girusta anlamlı aktivasyon gösterdi. Hastalarda ayrıca fusiform girus, serebellum, insula ve parahipokampal girusta ödül-görev etkileşimi anlamlı aktivasyona sebep oldu. Hasta ve sağlıklı gruplar birlikte ele alındığında yapılan GLM Flex analizi sonucunda hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül etkileşimi orbitofrontal girus’da anlamlı olarak görülmüştür. Sağ middle frontal girus ile sağ anterior singulat’da ise hasta ve sağlıklı gruplar arasında zaman görevinde anlamlı aktivasyon görülmüştür. Yine hasta ve sağlıklı gruplar arasında ödül ve görevin birlikte

etkileşim gösterdiği beyin bölgeleri sol middle ve inferior frontal girus olup bu aktivasyon orbitofrontal girus'a kadar uzanmaktadır. Hasta ve sağlıklı bireylere ait DTG görüntüleri üzerinde yapılan TBSS analizi sonucu iki grup arasında anlamlı yaygın beyaz cevher değişiklikleri izlendi. Sonuçlar MDB bulguları gösteren bireylerde fronto-parietal ve fronto-temporal nöral devrelerde yapısal/işlevsel sorunlara dair kanıtlar sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Difüzyon tensör görüntüleme, İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme, Major depresif bozukluk, Ödül sistemi, Zaman algısı

SUMMARY

Evaluation of relation between time perception and reward processing in the brain with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects and patients with major depressive disorder

The neural mechanisms underlying time perception are still unclear. Reward and punishment are also known to be effective upon our future decisions and indeed reward has been shown to promote human performance in multiple task domains. In particular, it has been proposed that highly similar neural processes are engaged in response to the temporal tasks, entirely independent of any reward prospect. Some animal studies have shown that D2 receptors play a major role in determining the rate of temporal integration for time perception in the seconds to minutes range. Taken together, these results suggest that the physiological mechanisms involved in the reward prospect and time perception are quite similar. While the above findings provide evidence for the view that reward prospect and temporal attention may act by utilizing similar processing routes, a systematic investigation of this proposed overlap, as well as the potential interaction between these two factors (reward system and time perception), is lacking. With the present functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, we sought to elucidate the neural processes that are shared and distinct between brain regions responsible for time perception and reward prospect in both healthy subjects and major depressive disorder patients. Participants were 20 healthy and 8 major depressive patients. All were right handed. fMRI were taken on 20 healthy and 7 patients, whereas DTI analysis was made on 17 healthy and 8 patients. The methods and procedures used in the study had approval from the Ankara University Institutional Review Board. We employed a temporal attention task in which observers had to extrapolate the velocity of an occluded moving object in reward vs. no-reward sessions. On each trial, the target displayed on the left side of the screen and moved toward right side becoming “invisible” in the center of the screen under an occluding surface and the velocity of the target was slightly increased or decreased in this invisible period. After the period of invisible motion, the target reappeared and participants were asked to make perceptual judgments whether it reappeared slightly too early or too late compared with its predicted velocity. In reward sessions the participants gained money reward per correctly done trial. Inside the scanner, the participants performed four 7-minute runs, yielding a total of 128 trials in each session. Two of the runs were rewarded and 2 were non-rewarded. Accordingly, fMRI images were acquired using a 3-T scanner with a 32-channel head-coil array. DTI analysis were made by TBSS. The most prominent activations were associated with time perception of healthy controls included the bilateral prefrontal cortex (middle frontal gyrus), left middle temporal gyrus and inferior parietal lobule. And the most prominent activations associated with reward as compared with no-reward sessions included the caudate nucleus. In addition to the main effects, the results revealed a significant interaction between the 2 factors in the insula and posterior cingulate cortex. On major depressive patients the main effect of reward resulted significant activations on inferior parietal lobule and the main effect of reward on parahippocampal gyrus. The significant activations associated with reward-condition interaction included fusiform gyrus, insula, cerebellum and parahippocampal gyrus. The group analysis was made by GLM Flex and the result of this analysis revealed significant interactions on middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal cortex) and anterior cingulate cortex among groups in time condition (group-condition interaction) and orbitofrontal cortex in rewarded sessions

(group-run interaction). There was a statistically significant group-condition-run interaction in middle, inferior and superior frontal gyri. This activation was extending through the orbitofrontal cortex. The TBSS analysis made on diffusion tensor images showed statistical significant difference of fractional anisotropy (FA) values among healthy controls and major depressive patients. The interactions which were observed in healthy and patient group suggest that there is structural and/or functional connectivity in time perception and reward circuit.

Keywords: Diffusion tensor imaging, Functional magnetic resonance imaging, Major depressive disorder, Reward circuit, Time perception

KAYNAKLAR

- ABE O, YAMASUE H, KASAI K, YAMADA H, AOKI S, INOUE H, TAKEI K, SUGA M, MATSUO K, KATO T, MASUTANI Y, OHTOMO K (2010). Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res*, **181**: 64-70.
- AKDEMİR A, TÜRKÇAPAR MH, ÖRSEL SD, DEMİRERĞİ N, DAĞ İ, ÖZBAY MH (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*; **4**: 251-259.
- ALEXANDER I, COWEY A, WALSH V (2005). The right parietal cortex and time perception: Back to Critchley and the Zeigler phenomenon. *Cognitive Neuropsychology*, **22**: 306-315.
- ARTIEDA, J., PASTOR, M.A., LACRUZ, F., OBESO JA. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, **115**: 199-210.
- AUDI R. (1995). *The Cambridge Dictionary of Philosophy*. Cambridge University Press, Cambridge
- AYDEMİR O (2011). Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, **21(Suppl. 1)**: 1-9.
- BAE JN, MACFALL JR, KRISHNAN KR, PAYNE ME, STEFFENS DC, TAYLOR WD (2006). Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry*. **60**: 1356-63.
- BARCLAY JL, TSANG AH, OSTER H (2012). Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. *Prog Brain Res*, **199**: 163-81.
- BARKER AT, JALINOUS R, FREESTON IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, **1(8437)**: 1106-1107
- BASSER PJ, JONES DK (2002) Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, **15**: 456-67.
- BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA (2007). Memory Systems. In: *Exploring the Neuroscience Third Edition* Ed.: M.F. Bear, Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, p.: 725-758.
- BEAULIEU C (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, **15**: 435-55.
- BEAUREGARD MI, LEROUX JM, BERGMAN S, ARZOUMANIAN Y, BEAUDOIN G, BOURGOUIN P, STIP E (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, **9**: 3253-8.
- BECH P (1975). Depression: influence on time estimation and time experiments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **51**: 42-50.
- BERNS GS, SEJNOWSKI TJ (1996) How the basal ganglia make decisions. In *The Neurobiology of Decision Making*. Edited by Damasio A, Damasio H, Christen Y: Springer-Verlag: 101-113.

- BERRIDGE KC (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior*, **97**: 537–550.
- BLOOD AJ, IOSIFESCU DV, MAKRIS N, PERLIS RH, KENNEDY DN, DOUGHERTY DD (2010). Microstructural abnormalities in subcortical reward circuitry of subjects with major depressive disorder. *PLoS One*, **5**: e13945.
- BONELLI RM, CUMMINGS JL (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, **9**: 141–151.
- BRACHT T, HORN H, STRIK W, FEDERSPIEL A, SCHNELL S, HOFLE O (2014). White matter microstructure alterations of the medial forebrain bundle in melancholic depression. *J Affect Disord*, **155**: 186–93.
- BRACHT T, LINDEN D, KEEDWELL P (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *J Affect Disord*, **15**: 45–53.
- BREMNER JD, VYTHILINGAM M, VERMETTEN E, NAZEER A, ADIL J, KHAN S, STAIB LH, CHARNEY DS (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, **51**: 273–9.
- BRETT M, JOHNSTRUDE IS, OWEN AM (2002) The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**: 243–249.
- BROWN SW (1985). Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. *Perception & Psychophysics*, **38(2)**: 115–124
- BSCHOR T, ISING M, BAUER M, LEWITZKA U, SKERSTUPEIT M, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, BAETHGE (2004). Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **109**: 222–229.
- BUETI D, BAHRAMI B, WALSH V (2008a). Sensory and association cortex in time perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **20**: 1054–1062.
- BUETI D, WALSH V, FRITH C, REES G (2008b). Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **20**: 204–214.
- BUHUSI CV, MECK WH, CAROLINA N (2005). What Make Us Tick? Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing. *Neuroscience*, **6**: 755–765. WITTMAN M, PAULUS MP (2007). Decision making, impulsivity and time perception. *Trends in Cognitive Sciences*, **12(1)**: 7–12
- BUONOMANO DV, MAUK MD (1994). Neural network model of the cerebellum: temporal discrimination and the timing of motor responses. *Neural Comput*, **6**: 38–55.
- BURR D, MORRONE C (2006). Time Perception : Space – Time in the Brain. *Current Biology*, **16**: 171–173.
- BUXTON RB. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques*, Cambridge University Press, Newyork.
- CAMARA E, RODRIGUEZ-FORNELLS A, MUNTE TF (2009). Functional connectivity of reward processing in brain. *Front Hum Neurosci*, **16**: 2–19.

- CANLI T, COONEY RE, GOLDIN P, SHAH M, SIVERS H, THOMASON ME (2005). Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuroreport*, **16**: 1267–70.
- CASINI L, IVRY RB (1997). Effects of divided attention on temporal processing in patients with lesions of the cerebellum or frontal lobe. *Neuropsychology*, **13**: 10-21.
- CHAPMAN LJ, CHAPMAN JP (1987). The measurement of handedness. *Brain and Cognition*, **6**: 175-183.
- COHEN MX, HELLER AS, RANGANATH C (2005). Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontal cortices during decision-making. *Brain Res Cogn Brain Res*, **23**: 61–70.
- CONTRERAS M, CERIC F, TORREALBA F (2007). Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science*, **318**: 655–658.
- CORREA A, NOBRE AC (2008). Neural modulation by regularity and passage of time. *J Neurophysiol*. **100**: 1649-55.
- COSTAFREDA SG, CHU C, ASHBURNER J, FU CH (2009). Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression. *PLoS One*, **4**: e6353.
- COULL JT, NOBRE A (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr Opin Neurobiol* **18**: 137–144.
- COULL JT, CHENG R, MECK WH (2011). Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology*, **36**: 3–25.
- COULL JT, NAZARIAN B, VIDAL F (2008). Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *J Cogn Neurosci*, **20(12)**: 2185–97.
- COULL JT, NOBRE AC (1998). Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci*, **18**: 7426-7435.
- COULL JT, VIDAL F, NAZARIAN B, MACAR F (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, **303**: 1506-1508.
- CRAIG AD (2009). Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, **364**: 1933–1942.
- CRAIG AD (2009). How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nature Neuroscience*, **10**: 59-70.
- CRITCHLEY HD, ROLLS ET (1996). Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol*, **75**: 1673-1686.
- CZEISLER CA, DUFFY JF, SHANAHAN TL, BROWN EN, MITCHELL JF, RIMMER DW, RONDA JM, SILVA EJ, ALLAN JS, EMENS JA, DIJK DJ, KRONAUER RE (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, **284**: 2177–2181.
- ÇİÇEK M, DEOUELL LY, KNIGHT RT (2009). Brain activity during landmark and line bisection tasks. *Frontiers of Human Neuroscience*, doi: 10.3389/neuro.09.007.2009

- ÇİÇEK M, GITELMAN D, HURLEY R, NOBRE A, MESULAM M (2007) Anatomical Physiology Of Spatial Extinction, *Cerebral Cortex* **17**: 2892-2898.
- ÇİÇEK M, KALAYCIOĞLU C, ÖZGÜVEN HD (2012). Beyni Çalışırken Görmek. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*, **530**: 44
- D'ARDENNE K, MCCLURE SM, NYSTROM LE, COHEN JD (2008) BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science*, **319**: 1264-1267.
- DAVIDSON MC, HORVITZ JC, TOTTENHAM N, FOSSELLA JA, WATTS R, ULUG AM, CASEY BJ (2004). Differential cingulate and caudate activation following unexpected nonrewarding stimuli. *Neuroimage*, **23**: 1039-1045.
- DE HAAN B, RORDEN C (2003). An introduction to Functional MRI. Erişim: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/fmri.guide/index.html> Erişim Tarihi: 01.11.2015
- DEL OLMO MG, CHEERAN B, KOCH G, ROTHWELL JC (2007). Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movement. *Journal of Neurophysiology*, **98**: 145-152
- DELGADO MR, NYSTROM LE, FISSELL C, NOLL DC, FIEZ JA (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol*, **84**: 3072-3077.
- DHAMALA M, PAGNONI G, WIESENFELD K, ZINK CF, MARTIN M, BERNS GS (2003). Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage*, **20**: 918-92.
- DOWNAR J, CRAWLEY AP, MIKULIS DJ, DAVIS KD (2002). A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol*, **87**: 615-620.
- DREVETS WC (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, **48**: 813-29.
- DREVETS WC, GAUTIER C, PRICE JC, KUPFER DJ, KINAHAN PE, GRACE AA, PRICE JL, MATHIS CA (2001) Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* **49**: 81–96.
- DREVETS WC, PRICE JL, FUREY ML (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, **213**: 93–118.
- DROIT-VOLET S, MECK WH (2007). How emotions colour our perception of time. *Trends Cognitive Science*, **11**: 504–513
- ELLIOTT R, NEWMAN JL, LONGE OA, DEAKIN JF (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, **23**: 303-307.
- ELSINGER CL, RAO SM, ZIMBELMAN JL, REYNOLDS NC, BLINDAUER KA, HOFFMAN RG (2003). Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: An fMRI study. *J Int Neuropsychol Soc*, **9**:1088-1098.
- ERIKSSON SH, SYMMS MR, RUGG-GUNN FJ, BOULBY PA, WHEELER-KINGSHOTT CA, BARKER GJ, DUNCAN JS, PARKER GJ (2002). Exploring white matter tracts in band heterotopia using diffusion tractography. *Ann Neurol*, **52**: 327-34.

- ERNST M, NELSON EE, MCCLURE EB, MONK CS, MUNSON S, ESHEL N, ZARAHN E, LEIBENLUFT E, ZAMETKIN A, TOWBIN K, BLAIR J, CHARNEY D, PINE DS (2004). Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*, **42**: 1585–1597.
- FERRANDEZ AM, HUGUEVILLE L, LEHERICY S, POLINE JB, MARSAULT C, POUTHAS V (2003). Basal ganglia and supplementary motor area sub-tend duration and perception: an fMRI study. *Neuroimage*, **19**: 1532-1544.
- FETSCH CR, POUGET A, DEANGELIS GC, ANGELAKI DE (2012). Neural correlates of reliability-based cue weighting during multisensory integration. *Nat Neurosci*, **15**: 146–54.
- FIALA JC, GROSSBERG S, BULLOCK D (1996). Metabotropic glutamate receptor activation in cerebellar Purkinje cells as substrate for adaptive timing of the classically conditioned eye-blink response. *J Neurosci*, **16**: 3760-3774.
- FORBES EE (2011). FMRI studies of reward processing in adolescent depression. *Neuropsychopharmacology*, **36**: 372-3.
- FORBES EE, HARIRI AR, MARTIN SL, SILK JS, MOYLES DL, FISHER PM, BROWN SM, RYAN ND, BIRMAHER B, AXELSON DA, DAHL RE (2009). Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, **166**: 64–73.
- FRAISSE P (1984). Perception and estimation of time. *Annu Rev Psychol*, **35**: 1-36.
- FREEDMAN LJ, INSEL TR, SMITH Y (2000). Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, **421**: 172–88.
- GALLAGHER S (2012). Time, emotion, and depression. *Emotion Review*, **4**: 1–6.
- GERWIG M, DIMITROVA A, KOLB FP, MASCHKE M, BROL B, KUNNEL A, BÖRING D, THILMANN AF, FORSTING M, DIENER HC, TIMMANN D (2003). Comparison of eyeblink conditioning in patients with superior and posterior inferior cerebellar lesions. *Brain*, **126**: 71-94.
- GHAEMI SN (2007). Feeling and time: the phenomenology of mood disorders, depressive realism and existential psychotherapy. *Schizophrenia Bulletin*, **33**: 122–130.
- GIBBON J, CHURCH RM, MECK WH (1984). Scalar Timing in Memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **423**: 52-77
- GIL S, DROIT-VOLET S (2009). Time perception, depression and sadness. *Behav Processes*, **80**:169-76.
- GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In: *Handbook of neurobiology*, Ed.: V.B. Mountcastle, F. Plum, S.R., Geiger, American Physiological Society: Bethesda, p.: 373-417.
- GOLDSTEIN BE (2009). Introduction to Perception. In: *Sensation and Perception*, Ed.: J.D. Hagg, J.A. Perkins, Wadsworth Cengage Learning: Belmont, p.: 3-22.
- GOLDSTEIN BE (2009). Introduction to Physiology of Perception. In: *Sensation and Perception*, Ed.: J.D. Hagg, J.A. Perkins, Wadsworth Cengage Learning: Belmont, p.: 23-42
- GOTTFRIED JA, DEICHMANN R, WINSTON JS, DOLAN RJ (2002) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, **22**:10819-10828.

- GRINKER J, GLUCKSMAN ML, HIRSCH J, VISELTEAR G (1973). Time perception as a function of weight reduction: a differentiation based on age at onset of obesity. *Psychosomatic Medicine*, **35**: 104–111.
- GRONDIN S (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception & Psychophysics*, **72(3)**: 561–582
- GRONDIN S, PLOURDE M (2007). Judging multi-unite intervals retrospectively. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **60(9)**: 1303–1312
- GU X, HOF PR, FRISTON KJ, FAN J (2013). Anterior insular cortex and emotional awereness. *Journal of Comparative Neurology*, doi: 10.1002/cne.23368
- GUALTIERI CT, JOHNSON LG, BENEDICT KB (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **18**: 217–225.
- GUO WB, LIU F, CHEN JD, XU XJ, WU RR, MA CQ, GAO K, TAN CL, SUN XL, XIAO CQ, CHEN HF, ZHAO JP (2012a). Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: A diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **38**: 201–206.
- GUO WB, LIU F, XUE ZM, GAO K, WU RR, MA CQ, LIU ZN, XIAO CQ, CHEN HF, ZHAO JP (2012b). Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naive, and treatmentresponsive depression. *Neurosci Lett*, **522**: 139–144.
- GUTMAN DA, HOLTZHEIMER PE, BEHRENS TE, JOHANSEN-BERG H, MAYBERG HS (2009). A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. *Biol Psychiatry*, **65**: 276–82.
- HAMILTON JP, ETKIN A, FURMAN DJ, LEMUS MG, JOHNSON RF, GOTLIB IH (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*, **169**: 693–703.
- HAMILTON M (1960). A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, **23**: 56–62.
- HANKINS MW, PEIRSON SN, FOSTER RG (2008). Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci*, **31**: 27–36.
- HARRINGTON DL, HAALAND KY, HERMANOWICZ N (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, **12**: 3–12.
- HARRINGTON DL, HAALAND KY, KNIGHT RT (1998). Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci*, **18**: 1085–1095.
- HARRINGTON DL, LEE RR, BOYD LA, RAPCSAK SZ, KNIGHT RT (2004). Does the representation of time depend on the cerebellum? Effect of cerebellar stroke. *Brain*, **127**: 561–574.
- HARUNO M, KURODA T, DOYA K, TOYAMA K, KIMURA M, SAMEJIMA K, IMAMIZU H, KAWATO M (2004). A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci*, **24**: 1660–1665.
- HAWKINS WL, FRENCH LC, CRAWFORD BD, ENZLE ME (1988). Depressed affect time and time depression. *Journal of Abnormal Psychology*, **97**: 275–280.

- HAYS RD, WELLS KB, SHERBOURNE CD (1995) Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry*, **52**: 11–19.
- HEINZ A, KNABLE MB, COPPOLA R, GOREY JG, JONES DW, LEE KS, WEINBERGER DR (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability—an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res*, **31**: 19–26.
- HENRIQUES JB, DAVIDSON RJ (2000). Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot*, **14**: 711–724.
- HINTON S C, MECK WH (1997). The ‘internal clocks’ of circadian and interval timing. *Endeavour* **21**: 82.
- HOLLERMAN JR., SHULTZ W (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, **1**:304-309.
- HOLMES AJ, PIZZAGALLI DA (2008). Spatio-temporal dynamics of error processing
- HOOLEY JM1, GRUBER SA, SCOTT LA, HILLER JB, YURGELUN-TODD DA (2005). Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. *Biol Psychiatry*. **57**: 809-12.
- HOROWITZ AL (1995). *MRI physics for radiologists*, New York: Springer- Verlag.
- HU K, PADMALA S, PESSOA L (2013). Interactions between reward and threat during visual processing. *Neuropsychologia*, **51**: 1763-72.
- HUTTEL SA, SONG AW, MCCARTHY G (2004) Functional magnetic resonance imaging, Sinauer Associates, Inc., USA.
- HUGO MERCHANT, VICTOR DELAFUENTE (2014). *Neurobiology of Interval Timing*. Springer, New York.
- HUTTEL SA, SONG AW, MCCARTHY G (2008). From Neuronal to Hemodynamic Activity. In: *Functional Magnetic Resonance Imaging Second Edition* Ed.: S.A Huttel, A.W. Song, G. McCarthy, Sinauer Associates Inc: Massachusetts
- IVRY RB, KEELE SW (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **1**: 136-152
- JANATA P, GRAFTON ST (2003). Swinging in the brain: shared neural substrates for behaviors related to sequencing and music. *Nat Neurosci*, **6**:682–7.
- JANTZEN KJ, STEINBERG FL, KELSO JAS (2005). Functional MRI reveals the existence of modality and coordination dependent timing networks. *Neuroimage*, **25**: 1031–42.
- JOHNSTON A, ARNOLD DH, NISHIDA S (2006). Spatially localized distortions of event time. *Current Biology*, **16**:472-479
- JONES, C.R.G., ROSENKRANZ, K., ROTHWELL, J.C., JAHANSHAHĪ, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: an investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, **158**: 366-372
- JORGENSEN A, MAGNUSSON P, HANSON LG, KIRKEGAARD T, BENVENISTE H, LEE H, SVARER C, MIKKELSEN JD, FINK-JENSEN A, KNUDSEN GM, PAULSON OB,

- BOLWIG TG, JORGENSEN MB (2015). Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand*. Jul 3. doi: 10.1111/acps.12462. [Epub ahead of print]
- KAGERER FA, WITTMANN M, SZELAG E, STEINBUHEL N (2002). Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. *Neuropsychologia*, **40**: 357–366.
- KAISER RH, ANDREWS-HANNA JR, WAGER TD, PIZZAGALLI DA (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. **72**: 603-11.
- KAKEDA S, KOROGI Y (2010). The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review. *Neuroradiology*, **52**:711-21.
- KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM (2000) Principles of neural science, McGraw Hill, USA.
- KARMARKAR UR, BUNOMANO DV (2007). Telling time in the absence of clocks. *Neuron*, **53(3)**: 427-438.
- KEEDWELL PA, ANDREW C, WILLIAMS SC, BRAMMER MJ, PHILLIPS ML (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* **58**: 843–853.
- KEEDWELL PA, CHAPMAN R, CHRISTIANSEN K, RICHARDSON H, EVANS J, JONES DK (2012). Cingulum white matter in young women at risk of depression: the effect of family history and anhedonia. *Biol Psychiatry*, **72**: 296–302.
- KEIGHTLEY ML, WINOCUR G, GRAHAM SJ, MAYBERG HS, HEVENOR SJ, GRADY CL (2003). An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia*, **41**: 585-96
- KIESEPPA T, EEROLA M, MANTYLA R, NEUVONEN T, POUTANEN VP, LUOMA K, TUULIO-HENRIKSSON A, JYLHÄ P, MANTERE O, MELARTIN T, RYTSÄLÄ H, VUORILEHTO M, ISOMETSÄ E (2010). Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord*, **120**: 240–244.
- KIRSCH P, SCHIENLE A, STARK R, SAMMER G, BLECKER C, WALTER B, OTT U, BURKART J, VAITL D (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, **20**: 1086– 1095.
- KITAMURA T, KUMAR R (1984). Controlled study on time reproduction of depressive patients. *Psychopathology*, **17**: 24–27.
- KİTİŞ O, EKER MC, ZENGİN B, AKYILMAZ DA, YALVAÇ D, OZDEMİR HI, İŞMAN HAZNEDAROĞLU D, BİLGİ MM, GÖNÜL AS (2011). The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study. *Türk Psikiyatri Derg*, **22**: 213-21.
- KNUTSON B, BHANJI JP, COONEY RE, ATLAS LY, GOTLIB IH (2008). Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, **63**: 686–692.
- KNUTSON B, COOPER JC (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol*, **18**: 411-417.

- KNUTSON B, WESTDORP A, KAISER E, HOMMERD (2000) FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *NeuroImage*, **12**: 20–27.
- KOCH G, OLIVERI M, CARLESIMO GA, CALTAGIRONE C (2002). Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology*, **59(10)**: 1658-1659.
- KOCH G, OLIVERI M, TORRIERO S, CALTAGIRONE C (2003). Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, **60**: 1844-1846.
- KOCH G, OLIVERI, MASSIMILIANO O, TORRIERO S, SALERNO S, GERFO EL, CALTAGIRONE C (2007). Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, **179**: 291-299.
- KOEKKOEK SKE, HULSCHER HC, DORTLAND BR, HENSBROEK RA, ELGERSMA Y, RUIGROK TJH, DEZEEUW CI (2003). Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *Science*, **301**: 1736-1739.
- KORGAONKAR MS, GRIEVE SM, KOSLOW SH, GABRIELI JD, GORDON E, WILLIAMS LM (2011). Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tractbased spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*, **32**: 2161–2171.
- KORGAONKAR MS, WILLIAMS LM, SONG YJ, USHERWOOD T, GRIEVE SM (2014). Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, **205**: 321-8.
- KOTANI S, KAWAHARA S, KIRINO Y (2003). Purkinje cell activity during learning a new timing in classical eyeblink conditioning. *Brain Res*, **994**: 193-202.
- KREBS RM, BOEHLER CN, ROBERTS KC, SONG AW, WOLDORFF MG (2012). The involvement of the dopaminergic midbrain and cortico-striatal-thalamic circuits in the integration of reward prospect and attentional task demands. *Cereb Cortex Mar*, **22**: 607-15.
- KRISHNAN KR (1999). Brain imaging correlates. *J Clin Psychiatry*; **60 Suppl 15**: 50-4.
- KUHNEN CM, KNUTSON B (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, **47**: 763–770.
- LACERDA AL, KESHAVAN MS, HARDAN AY, YORBIK O, BRAMBILLA P, SASSI RB, NICOLETTI M, MALLINGER AG, FRANK E, KUPFER DJ, SOARES JC (2004). Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, **55**: 353-8.
- LAMOTTE M, IZAUTE M, DROIT-VOLET S (2012). The consciousness of time distortions and their effect on time judgment: a metacognitive approach. *Consciousness and Cognition*, **21**: 835–842.
- LAUNDRE BJ, JELLISON BJ, BADIE B, ALEXANDER AL, FIELD AS (2005). Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract before and after mass resection as correlated with clinical motor findings: preliminary data. *AJNR Am J Neuroradiol*, **26**: 791-6.
- LAWRENCE NS, WILLIAMS AM, SURGULADZE S, GIAMPIETRO V, BRAMMER MJ, ANDREW C, FRANGOU S, ECKER C, PHILLIPS ML (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*, **55**: 578-87.
- LE BIHAN D, MANGIN JF, POUPON C, CLARK CA, PAPPATA S, MOLKO N, CHABRIAT H (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, **13**: 534-46.

- LEON MI, SHADLEN MN (2003). Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron*, **38**: 317-327.
- LEWINN KZ, CONNOLLY CG, WU J, DRAHOS M, HOEFT F, HO TC, SIMMONS AN, YANG TT (2014). White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **53**: 899-909.
- LEWIS PA, MIALL RC (2003a) Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, **13**: 250-255.
- LEWIS PA, MIALL RC (2003b). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current Opinion Neurobiology*, **13**: 250-255.
- LEWIS PA, MIALL RC (2006). Remembering the time: a continuous clock. *Trends in Cognitive Sciences*, **10**: 401-406.
- LEWIS PA, WALSH V (2005). Time Perception: Components of the Brain's Clock. *Current Biology*, **15**: 389-391.
- LI L, MA N, LI Z, TAN L, LIU J, GONG G, SHU N, HE Z, JIANG T, XU L (2007). Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Res*, **1168**: 124-128.
- LIVESEY AC, WALL MB, SMITH AT (2007). Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia*, **45**: 321-331.
- LOGOTHETIS NK (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, **453**: 869-878.
- LOGOTHETIS NK, PAUL J, AUGATH M, TRINATH T, OELTERMANN A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, **412**: 150-157.
- LUSTIG C (2003). Grandfather's clock: attention and interval timing in older adults. In: *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing*, Ed.: W.H. Meck, CRC Press: Boca-Raton, Florida, p.: 261-293.
- MA N, LI L, SHU N, LIU J, GONG G, HE Z, LI Z, TAN L, STONE WS, ZHANG Z, XU L, JIANG T (2007). White matter abnormalities in first episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, **164**: 823-826.
- MACAR F, LEJEUNE H, BONNET M, FERRARA A, POUTHAS V, VIDAL F, MAQUET P (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Exp Brain Res*, **142**: 475-485.
- MALAPANI C, DEWEER B, GIBBON J (2002). Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci*, **14**:311-322.
- MALAPANI C, RAKITIN B, LEVY R, MECK WH, DEWEER B, DUBOIS B, GIBBON JO (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **10**: 316-331
- MATELL MS, MECK WH, NICOLELIS MAL (2003). Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav Neurosci*, **117**: 760-773.
- MATLAB version 7.10.0. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2010.

- MAUK MD, BUONOMANO DV (2004). The neural basis of temporal processing. *Annu Rev Neurosci*, **27**: 307-340.
- MAYBERG HS, BRANNAN SK, MAHURIN RK, JERABEK PA, BRICKMAN JS, TEKELL JL (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, **8**: 1057-61.
- MAYVILLE JM, JANTZEN KJ, FUCHS A, STEINBERG FL, KELSO JAS (2002) Cortical and subcortical networks underlying syncopated and synchronized coordination revealed using fMRI. *Hum Brain Mapp*, **17**: 214-229.
- MCAULEY JD, JONES MR (2003) Modeling effects of rhythmic context on perceived duration: a comparison of interval and entrainment approaches to short-interval timing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, **29**: 1102-1125.
- MCCOY AN, CROWLEY JC, HAGHIGHIAN G, DEAN HL, PLATT ML (2003). Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron*, **40**:1031-40.
- MCNAUGHTON S, TIMMANN D, WATTS S, HORE J (2004) Overarm throwing speed in cerebellar subjects: effect of timing of ball release. *Exp Brain Res*, **154**:470-478.
- MECK WH (1983). Selective adjustment of the speed of the internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology*, **9**: 171-201.
- MECK WH (1984). Attentional bias between modalities: Effect on the internal clock, memory, and decision stages used in animal time discrimination. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **423**, 528-541.
- MECK WH (1988). Internal clock and reward pathways share physiologically similar information processing stages. In M. L. Commons, R. M. Church, J. R. Stellar, & A. R. Wagner (Eds.), *Quantitative analyses of behavior: Biological determinants of reinforcement* (Vol. 7). Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 121-138.
- MECK WH (2006a). Frontal cortex lesions eliminate the clock speed effect of dopaminergic drugs on interval timing. *Brain Res*, **1108**: 157-167.
- MECK WH, BENSON AM (2002). Dissecting the brain's internal clock: how frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn*, **48**: 195-211.
- MELONAKOS ED, SHENTON ME, RATHI Y, TERRY DP, BOUIX S, KUBICKI M (2011). Voxel-based morphometry (VBM) studies in schizophrenia-can white matter changes be reliably detected with VBM? *Psychiatry Res*, **193**: 65-70.
- MERCHANT H, HARRINGTON DL, MECK WH (2013) Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci*, **36**: 313-36.
- MILLER GA, GALANTER E, PRIBRAM KH (1960). *Plans and the Structure of Behavior*, Adams Bannister Cox Pubs: New York.
- MOHAWK JA, GREEN CB, TAKAHASHI JS (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*, **35**: 445-62.
- MORRIS JS, SCOTT SK, DOLAN RJ (1999). Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia*, **37**: 1155-1163.
- MORVAL J (1985). *Çevre Psikolojisine Giriş*. N. Bilgin (Çev.). Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları: İzmir

- MSETFI RM, MURPHY RA, KORNBROT DE (2012). The effect of mild depression on time discrimination. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **65**: 632–645.
- MURPHY ML, FRODL T (2011). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies shows altered fractional anisotropy occurring in distinct brain areas in association with depression. *Biol Mood Anxiety Disord*, **1**: 3.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD (1997a) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*, **349**: 1436–1442.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD (1997b) Alternative projections of mortality and disability by cause, 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet*, **349**: 1498–1504.
- NALÇACI E, KALAYCIOĞLU C, GÜNEŞ E, ÇİÇEK M. (2002). El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **13**: 99-106
- NEIL J, MILLER J, MUKHERJEE P, HUPPI PS (2002). Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed*, **15**: 543-52.
- NENADIC I, GASER C, VOLZ H-P, RAMMSAYER T, HAGER F, SAUER H (2003). Processing of temporal information in the basal ganglia: new evidence from fMRI. *Exp Brain Res*, **148**: 238-246.
- NICHELLI P, ALWA D, GRAFMAN J (1996). Perceptual timing in cerebral degeneration. *Neuropsychologia*, **34**: 863-871.
- NOBRE AC, REILLY JO (2004). Time is of the essence. *Trends in Cognitive Sciences*, **8(9)**: 8–10.
- O'DOHERTY J, ROLLS ET, FRANCİS S, BOWTELL R, MCGLONE F (2001). Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol*, **85**: 1315-1321.
- O'DOHERTY JP, DAYAN P, FRISTON K, CRITCHLEY H, DOLAN RJ. 2003. Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, **38**: 329-337.
- O'REILLY JX, MESULAM MM, NOBRE AC (2008). The Cerebellum Predicts the Timing of Perceptual Events. *J Neuroscience*, **28**: 2252–2260.
- O'SHEA J, WALSH V (2007). Transcranial magnetic stimulation. *Current Biology*, **17(6)**: 196-199.
- O'DOHERTY JP, DEICHMANN R, CRITCHLEY HD, DOLAN RJ (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, **33**: 815-826.
- OGAWA S, LEE TM, NAYAK AS, GLYNN P (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, **14(1)**: 68–78.
- OHYAMA T, NORES WL, MURPHY M, MAUK MD (2003). What the cerebellum computes. *Trends Neurosci*, **26**: 222-227.
- OLDS J, MILNER P (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, **47**: 419–427.
- OLVET DM, DELAPARTE L, YEH FC, DELORENZO C, MCGRATH PJ, WEISSMAN MM, ADAMS P, FAVA M, DECKERSBACH T, MCINNIS MG, CARMODY TJ, COOPER CM, KURIAN BT, LU H, TOUPS MS, TRIVEDI MH, PARSEY RV (2015). A comprehensive examination of white matter tracts and connectometry in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. Oct 19. doi: 10.1002/da.22445

- OLVET DM, PERUZZO D, THAPA-CHHETRY B, SUBLETTE ME, SULLIVAN GM, OQUENDO MA, MANN JJ, PARSEY RV (2014). A diffusion tensor imaging study of suicide attempters. *J Psychiatr Res*, **51**: 60–67.
- ORNSTEIN R (1969). *On the experience of time*. Westview Press: New York
- OSAKA N, OSAKA M, KONDO H, MORISHITA M, FUKUYAMA H, SHIBASAKI H (2004). The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *NeuroImage*, **21**: 623–631
- OTA M, NODA T, SATO N, HATTORI K, HORI H, SASAYAMA D, TERAISHI T, NAGASHIMA A, OBU S, HIGUCHI T, KUNUGI H (2015). White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosc*, **69**: 360-8.
- PAULE MG, MECK WH, MCMILLAN DE, BATESON M, POPKE EJ, CHELONIS JJ, HINTON SC (1999). The use of timing behaviors in animals and humans to detect drug and/or toxicant effects. *Neurotoxicology and Teratology*, **21**, 491–502.
- PAUS T, KOSKI L, CARAMOANOS Z, WESTBURY C (1998). Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport*, **9**: 37-47.
- PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV (2003). Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming. *Magn Reson Med*, **49**: 953-61.
- PHILLIPS ML, YOUNG AW, SCOTT S K, CALDER AJ, ANDREW C, GIAMPIETRO V, WILLIAMS SC, BULLMORE ET, BRAMMER M, GRAY JA (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci*, **265**: 1809–1817.
- PINEL P, CLEC'H GL, MOORTELE PF, NACCACHE L, BIHAN DL, DEHAENE S (1999). Event-related fMRI analysis of the cerebral circuit for number comparison. *NeuroReport*, **10**: 1473-1479.
- PINEL P, DEHAENE S, RIVIERE D, LEBIHAN D (2001). Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *Neuroimage*, **14(5)**: 1013-1026.
- PIZZAGALLI DA, HOLMES AJ, DILLON DG, GOETZ EL, BIRK JL, BOGDAN R, FAVA M (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, **166**: 702–710.
- POMERANTZ JR (2002). Perception: Overview. In: *Encyclopedia of Cognitive Science*, Ed.: L. Nadel, Nature Publishing Group: London, p.: 527-537
- POUTHAS V, GEORGE N, POLINE JB, PFEUTY M, VANDEMOORTELE PF, HUGUEVILLE L, FERRANDEZ AM, LEHÉRICY S, LEBIHAN D, RENAULT B (2005). Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Human Brain Mapping*, **25**: 433–441.
- PRESENTATION®. Makoto Matsumoto and Takuji Nishimura. Copyright (C) 1997 - 2002, Neurobehavioral Systems.
- PREUSCHOFF K, BOSSAERTS P (2007). Adding prediction risk to the theory of reward learning. *Ann. NY Acad. Sci*, **1104**: 135–146.
- PRICE JL, DREVETS WC (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology Reviews*, **35**: 192–216.

- RAMMSAYER TH (1990). Temporal discrimination in schizophrenic and affective disorders: evidence for a dopamine-dependent internal clock. *International Journal of Neurosciences*, **53**: 111–120.
- RAMMSAYER TH (1999) Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q J Exp Psychol* **52**: 273-286.
- RATCLIFFE M (2012). Varieties of temporal experience in depression. *The Journal of Medicine and Philosophy*, **37**: 114–138.
- REYNOLDS SM, ZAHM DS (2005). Specificity in the projections of prefrontal and insular cortex to ventral striatopallidum and the extended amygdala. *J Neurosci*, **25**: 11757–11767.
- ROBIN LP (2004). The Experience and Perception of Time. In *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Ed.: E.N. Zalta 76.
- ROBINSON TE, BERRIDGE KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, **18**: 247–291.
- ROGERS MA, KASAI K, KOJI M, FUKUDA ., IWANAMI A, NAKAGOME K, FUKUDA M, KATO N (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, **50**: 1–11.
- ROLLS ET, O'DOHERTY J, KRINGELBACH ML, FRANCIS S, BOWTELL R, MCGLONE F (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex*, **13**: 308-317.
- RORDEN C, KARNETH HO (2004). Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature Review Neuroscience*, **5(10)**: 813-9
- ROSENTHAL M, YUDIN P (1972). *Materyalist Felsefe Sözlüğü*, Çeviri: A. Çalışlar, Sosyal Yayınları: İstanbul.
- RUGG-GUNN FJ, ERİKSSON SH, SYMMS MR, BARKER GJ, DUNCAN JS (2001). Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*. **124**: 627-36
- SADOCK BJ, SADOCK VA (2005). *Caplan&Sadock Klinik Psikiyatri*, 9. baskı Lippincott Williams& Wilkins Companies, p. 173–199.
- SAKAI K, RAMNANI N, PASSINGHAM RE (2002) Learning of sequences of finger movements and timing: frontal lobe and action-oriented representation. *J Neurophysiol*, **88**: 2035-2046.
- SCHLAEPFER TE, BEWERNICK BH, KAYSER S, MADLER B, COENEN VA (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, **73**: 1204–12.
- SCHLAGENHAUF F, RAPP MA, HUYS QJ, BECK A, WUSTENBERG T, DESERNO L, BUCHHOLZ HG, KALBITZER J, BUCHERT R, BAUER M, KIENAST T, CUMMING P, PLOTKIN M, KUMAKURA Y, GRACE AA, DOLAN RJ, HEINZ A (2013). Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. *Hum Brain MapP*, **34**: 1490–1499.
- SCHMIDT K, NOLTE-ZENKER B, PATZER J, BAUER M, SCHMIDT LG, HEINZ A (2001) Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, **34**: 66–72.

- SCHNUPP JWH, CARR CE (2009). On hearing with more than one ear: lessons from evolution. *Nat Neurosci*, **12**: 692–697.
- SCHOTT BH, MINUZZI L, KREBS RM, ELMENHORST D, LANG M, WINZ OH, SEIDENBECHER CI, COENEN HH, HEINZE HJ, ZILLES K, DUZEL E, BAUER A (2008). Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci*, **28**: 14311–14319.
- SCHUBOTZ RI, FRIEDERICI AD, VON CRAMON DY (2000). Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *Neuroimage*, **11**: 1–12.
- SCHULTZ W (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, **36**: 241–263.
- SCHULTZ W, DAYAN P, MONTAGUE PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*, **275**: 1593–1599.
- SCHWARZ MA, WINKLER I, SEDLMEIER P (2013). The heart beat does not make us tick: the impacts of heart rate and arousal on time perception. *Attention, Perception, & Psychophysics*, **75(1)**: 182-193.
- SEELEY WW, MENON V, SCHATZBERG AF, KELLER J, GLOVER GH, KENNA H, REISS AL, GREICIUS MD (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, **27**: 2349-2356.
- SEMJEN A (1996) Emergent versus programmed temporal properties of movement sequences. In *Time and Mind* Edited by Helfrich H. Seattle, WA: Hogrefe & Huber; p: 125-43.
- SÉVIGNY MC, EVERETT J, GRONDIN S (2003). Depression, attention, and time estimation. *Brain Cogn*, **2**: 351-3.
- SEXTON CE, MACKAY CE, EBMEIER KP (2009). Asystematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry*, **66**: 814–823.
- SMALL DM, GREGORY MD, MAK YE, GITELMAN D, MESULAM MM, PARRISH T (2003a). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, **39**: 701-711.
- SMALL DM, GITELMAN DR, GREGORY MD, NOBRE AC, PARRISH TB, MESULAM MM (2003b). The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *Neuroimage*, **18**: 633-41.
- SMITH A, TAYLOR E, LIDZBA K, RUBIA K (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*, **20**: 344-350.
- SMITH EE, JONIDES J (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, **283**: 1657-1661
- SMOSKI MJ, RITTENBERG A, DICHTER GS (2011). Major depressive disorder is characterized by greater reward network activation to monetary than pleasant image rewards. *Psychiatry Research*, **194**: 263–270.
- SNELL RS (2014). *Clinical Neuroanatomy*. 7. Baskı. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, PA.
- SOARES JC, MANN JJ (1997). The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*, **41**: 86-106.

- SPENCER RMC, ZELAZNÍK HN, DIEDRICHSEN J, IVRY RB (2003). Disrupted timing of discontinuous movements by cerebellar lesions. *Science*, **300**: 1437-1439.
- SQUIRE LR, BERG D, BLOOM FE, LAC S, GHOSH A, SPITZER NC (2003). *Fundamental Neuroscience Second Edition*, Academic Press: California.
- SYLVIE DROIT-VOLET (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Physiol Paris*. **107**: 255-64.
- TAYLOR WD, MACFALL JR, GERIG G, KRISHNAN RR (2007). Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: Relationship with age of onset. *Neuropsychiatr Dis Treat*; **3**: 669-74.
- TEKIN S, CUMMINGS JL (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res*, **53**: 647– 654.
- THONES S, OBERFELD (2015). Time perception in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. **175**: 359-72.
- TIMMANN D, WATTS S, HORE J (1999) Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *J Neurophysiol*, **2**: 103-114.
- TODD JJ, MAROIS R (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, **6984**: 751-754
- TOM SM, FOX CR, TREPEL C, POLDRACK RA (2007). The neural basis of loss aversion in decisionmaking under risk. *Science*, **315**: 515–518.
- TOMASI D, WANG GJ, STUDENTSOVA Y, VOLKOW ND (2015) Dissecting Neural Responses to Temporal Prediction, Attention, and Memory: Effects of Reward Learning and Interoception on Time Perception. *Cereb Cortex*, **25**: 3856-67.
- TRACT-BASED ISTATISTICS (TBSS). Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford University, Oxford, United Kingdom; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>
- TREISMAN, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval; Implications for a model of the internal clock. *Psychological Monographs*, **77**: 1-13
- TREISMAN, M., FOULKNER, A., NAISH, P.L.N., BROGAN, D. (1990). The internal clock: Evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*, **19**: 705-743
- TREMBLAY L, SCHULTZ W (2000) Reward-related neuronal activity during go–nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol*, **83**: 1864–1876.
- TURVEY MT (1997). Preliminaries to a theory of action with reference to vision. In: *Perceiving, Acting and Knowing*. Edited by Bransford R. Hillsdale NJ. Lawrence Erlbaum; p: 211-265.
- ULLEN F, FORSSBERG H, EHRSSON HH (2003). Neural networks for the coordination of the hands in time. *J Neurophysiol*, **89**: 1126-1135.
- ULUDAĞ K, DUBOWITZ DJ, BUXTON RB (2006). Basic Principles of Functional MRI. In: *Clinical magnetic resonance imaging Third Edition*, Ed.: R.R.Edelman, J.R. Hesselink, M.B. Zlatkin, J.V. Cruess, Saunders Elsevier:Philadelphia, p.: 249-287
- ÜSTÜN TB, AYUSO-MATEOS JL, CHATTERJÍ S, MATHERS C, MURRAY CJ (2004). Global burden of depressive disorders in the year. *Br J Psychiatry*; **184**: 386-92.

- VALLESI A, SHALLICE T, WALSH V. (2007). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex*, **17**: 466-474
- VERSACE A, ALMEIDA JR, QUEVEDO K, THOMPSON WK, TERWILLIGER RA, HASSEL S, KUPFER DJ, PHILLIPS ML (2010). Right orbitofrontal corticolimbic and left corticocortical white matter connectivity differentiate bipolar and unipolar depression. *Biol Psychiatry*, **68**: 560–567.
- WAELTI P, DICKINSON A, SCHULTZ W (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. **412**: 43-48.
- WANG GJ, VOLKOW ND, FOWLER JS, CERVANY P, HITZEMANN RJ, PAPPAS NR, WONG CT, FELDE C (1999). Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci*, **64**: 775–784.
- WANG L, LABAR KS, SMOSKI M, ROSENTHAL MZ, DOLCOS F, LYNCH TR, KRISHNAN RR, MCCARTHY G (2008). Prefrontal mechanisms for executive control over emotional distraction are altered in major depression. *Psychiatry Res*, **163**: 143-55.
- WEARDEN J. (2005). Origins and development of internal clock theories of psychological time. *Psychological Francaise*, **50**: 7–25 77
- WISE RA (2004). Dopamine, learning, and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, **5**: 483–494.
- WITTMAN M, SIMMONS AN, ARON JL, PAULUS MP (2010). Accumulation of neural activity in the posterior insula encodes the passage of time. *Neuropsychologia*, **48(10)**: 3110-3120
- WITTMANN BC, SCHOTT BH, GUDERIAN S, FREY JU, HEINZE HJ, DUZEL E (2005a). Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*, **45**: 459-467.
- WOEHRLE JL, MAGLIANO JP (2012). Time flies faster if a person has high working-memory capacity. *Acta Psychologica*, **139**: 314-319
- WU F, TANG Y, XU K, KONG L, SUN W, WANG F, KONG D, LI Y, LIU Y (2011). White matter abnormalities in medication-naïve subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. *Psychiatry Res*, **191**: 80–83.
- WYRICK RA, WYRICK LC (1977). Time experience during depression. *Archives of General Psychiatry* **34**: 1441–1443.
- ZAKAY D, BLOCK RA (1994). An Attentional-Gate Model of Prospective Time Estimation. *Symposium Liege*
- ZAKAY D, BLOCK RA (1996). The role of attention in time estimation processes. In: *Time, Internal Clocks and Movement*. Ed.: M.A. Pastor ve J.Artieda, Elsevier Science: Amsterdam, p.:143–164
- ZAKAY D, BLOCK RA. (1997). Temporal cognition. *Current Directions in Psychological Science*, **6**: 12-16
- ZALD DH, BOILEAU I, EL DEAREDY W, GUNN R, MCGLONE F, DICHTER GS, DAGHER A (2004). Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci*, **24**: 4105-4112.

- ZELAZNIK HN, SPENCER RMC, IRVY RB (2008). Behavioral analysis of human movement timing. In: *Psychology of time*, Ed.: S. Grondin, Emerald Group: Bingley, U.K, p.: 233-260.
- ZHU X, WANG X, XIAO J, ZHONG M, LIAO J, YAO S (2011). Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Res*, **1369**:223–229.
- ZIMMERMAN M, CHELMINSKI I, POSTERNAK M (2004a). A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*, **192**:595-601.
- ZIMMERMAN M, POSTERNAK MA, CHELMINSKI I (2005b). Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol*, **25**:105-10.
- ZINK CF, PAGNONI G, CHAPPELOW J, MARTIN-SKURSKI M, BERNIS GS (2006). Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage*, **29**: 977-983.
- ZOU K, HUANG X, LI T, GONG Q, LI Z, OU-YANG L, DENG W, CHEN Q, LI C, DING Y, SUN X (2008). Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, **33**: 525–530.

EK 1. Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

TARİH:

AD-SOYAD:

TC KİMLİK NO:

PROT NO:

TELEFON 1:

TELEFON2:

ADRES:

DOĞUM TARİHİ VE YAŞ :

CİNSİYET:

EĞİTİM DURUMU

1. Lise Mezunu (12 Sene)
2. Üniversite/Yüksekokul Mezunu

TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ:

MESLEK:

1. İşsiz
2. Öğrenci
3. Gelir karşılığı çalışıyor (İşçi)
4. Gelir karşılığı çalışıyor (Memur)
5. Emekli
6. Ev hanımı
7. Malul (çalışmıyor)

MEDENİ DURUMU:

Çocuk sayısı:

1. Bekar
2. Evli
3. Ayrı yaşıyor
4. Boşanmış
5. Dul

BOY:

AĞIRLIK:

ÖZGEÇMİŞ:

TIBBİ BİR HASTALIK (NÖROLOJİK VE DAHİLİ) ÖYKÜSÜ

PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ

GEÇMİŞ TRAVMA VE AMELİYAT ÖYKÜSÜ

GEÇMİŞTE KULLANILAN İLAÇLAR

HALEN KULLANILAN İLAÇLAR ve DOZLARI

**Sigara
Alkol
Madde bağımlılığı**

SOYGEÇMİŞ:

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ (varsa belirtin, kimler, kaç kişi, yakınlık derecesi)

Anne Baba Kardeşler 2. Derece akrabalar

HASTALAR İÇİN GEÇMİŞ HASTALIK ÖYKÜSÜ

Hastalık Başlangıç Yaşı:

Hastalık süresi:

Hastaneye Yatış Öyküsü:

Kez:

Süre:

İntihar Girişim Öyküsü:

EK 2. El Tercihi Belirleme Formu

EL TERCİHİ BELİRLEME FORMU

İsim Soyisim:

Tarih:

Aşağıda belirtilen işleri yaparken öncelikle tercih ettiğiniz elinizi işaretleyiniz. İki elinizden herhangi birini öncelikle tercih etmiyorsanız ‘Her ikisi de’ yanıtını işaretleyiniz.

<i>El Tercihi</i>	SOL	SAĞ	HER İKİSİ DE
Yazı yazarken			
Çizerken			
Bir şey fırlatırken			
Çekiç kullanırken (çekici tutan el)			
Diş fırçalarken			
Silgi ile silerken			
Makas kullanırken			
Kibrit çakarken			
Bir teneke boya karıştırırken			
Kaşık kullanırken			
Tornavida kullanırken			
Kavanoz kapağı açarken (kapağı açan el)			
Bıçak kullanırken (çatalsız)			
Toplam Puan:			

SİZ DAHİL KAÇ KARDEŞSİNİZ?.....

AİLENİZDEKİ SOLAKLAR?

Anne() Baba() Solak Kardeş Sayısı()

Akrabalar (Solak Olanların Yakınlık Derecesi ve Sayısı):

EK 3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

<p>1. DEPRESE DUYGUDURUM (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)</p> <p>& Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı?</p> <p>& Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz?</p> <p>& Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı?</p> <p>& Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Hergün? Bütün gün?</p> <p>& Hiç ağlıyor muydunuz?</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.</p> <p>3= ORTA</p> <p>Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.</p>
<p>2. İŞ VE ETKİNLİKLER (Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)</p> <p>& Son 7 gündür zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)?</p> <p>& Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız?</p> <p>& Eskiden yapıpta şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı?</p> <p>& Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı?</p> <p>(TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)</p>	<p>0= Normal iş etkinlikleri</p> <p>1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersiz duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.</p> <p>2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlere veya başka karşı kayıtsızlığı aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır.</p> <p>3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3 saatten az katılmaktadır.</p> <p>4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.</p>

<p>3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLĞİ)</p> <p>(bu konuda bilgi alınmazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.) (Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi)</p> <p>& Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı? (Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)</p> <p>& Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu? (Çökkün olmadığınız döneme göre)</p> <p>& Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu?</p> <p>Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?</p>	<p>0= Cinsel ilgi her zamanki gibi 1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk 2= Cinsel ilgide açık azalma</p> <p>Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri</p>
<p>4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESTİNAL)</p> <p>Anksiyetenin GIS belirtileri örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan örn. Barsaklarında haftalardır hareket yok-ayrıt edilmelidir. Aşırı yemek yemek ankseyete bulgusudur.</p> <p>& Son 7 gün içinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığımızda nasıl?)</p> <p>& Yemek için kendinizi zorlamak zorunda kaldınız mı?</p> <p>& Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= VAR</p> <p>İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazan kabız.</p> <p>Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.</p>
<p>5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)</p> <p>& Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?</p> <p>& Geceleri uykuya dalmakta güçlük çektiniz mi?</p> <p>(Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)</p> <p>& Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= VAR</p> <p>Hasta, son üç gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.</p> <p>Hasta, son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.</p>

<p>6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)</p> <p>(Hasta gece yarısı ile saat 05.00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)</p> <p>& Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz?</p> <p>EVET ise; Yataktan kalkıyor musunuz?</p> <p>& Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya tuvalete mi gidersiniz?)</p> <p>& Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz?</p> <p>& Bazı geceler uykunuzun rahatsız veya huzursuz olduğunu hissettiniz mi?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınıdır.</p> <p>2= VAR</p> <p>Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedен herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.</p>
<p>7. GEÇ UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)</p> <p>(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)</p> <p>& Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz?</p> <p>& ERKEN ise; Saatin alarmıyla mı yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz?</p> <p>& Genellikle ne zaman uyanırsınız (Yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ</p> <p>Uyanır ama tekrar uykuya dalar</p> <p>2= VAR</p> <p>Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz</p>
<p>8- GENEL BEDENSEL BELİRTİLER</p> <p>(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular, Genel kas ağrıları)</p> <p>& Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?</p> <p>& Her zaman yoğun muydunuz?</p> <p>& Bu hafta hiç sırt ağrınız, başağrısı ya da adale ağrınız oldu mu?</p> <p>& Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ</p> <p>Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bendensel rahatsızlıklar</p> <p>2= VAR</p> <p>Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma</p>

<p>9- SUÇLULUK DUYGULARI</p> <p>Son 7 gün içerisinde özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığımız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığımızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?</p> <p>EVET ise; Bu düşünceleriniz nelerdi?</p> <p>& Yaptığınız ya da yapmadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?</p> <p>& Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başımıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?</p> <p>& Hasta olmakla cezalandırılıyormuş gibi hissediyor musunuz?</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi.</p> <p>3= ORTA</p> <p>Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebildiği sürece 3 işaretlenmelidir.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.</p>
<p>10. İNTİHAR</p> <p>8'lik puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)</p> <p>& Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?</p> <p>& Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?</p> <p>& Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu</p> <p>EVET ise; Neler düşündünüz?</p> <p>& Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.</p> <p>3= ORTA</p> <p>İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir karar takip etse de 4 işaretlenmelidir.</p>
<p>11. RUHSAL ANKSİYETE</p> <p>(Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)</p> <p>& Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?</p> <p>& Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu</p>

<p>için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi?</p> <p>EVET ise; Örneğin ne gibi?</p>	<p>kontrol etmekteki güçlüğünü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.</p> <p>3= ORTA</p> <p>Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilenmektedir.</p>
<p>12. BEDENSEL ANKSİYETE</p> <p>Anksiyetenin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme.</p> <p>Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları</p> <p>Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme</p> <p>Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, herbirinden sonra cevap için durakla)</p> <p>& Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?)</p> <p>NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise-örneğin imipramine bağlı ağız kuruluğu-derecelendirmeyiniz.</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellenmez.</p> <p>3= ORTA</p> <p>Belirgin ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Anksiyetenin bir çok fizyolojik belirtisini bir arada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.</p>
<p>13. HİPOKONDRIYAZİS</p> <p>(Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.)</p> <p>&Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerine toplanmıştı? (Normal düşüncenize kıyasla)</p> <p>&Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder misiniz?</p> <p>& Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi?</p> <p>EVET ise; Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkla oldu?</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Fizik sağlığı konusunda açık kaygılar var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.</p> <p>3= ORTA</p> <p>Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.</p> <p>4= AĞIR</p>

	Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyaksanrıları açıkça nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb). Hasta ikna edilemez.
<p>14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)</p> <p>GÖZLEM ESASTIR</p> <p>& Hastalığınız nasıl değerlendiriyorsunuz?</p> <p>& Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?</p>	<p>0= Hasta depresif belirtilerin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder.</p> <p>1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz başka şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar.</p> <p>2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.</p>
<p>15. RETARDASYON</p> <p>(Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)</p> <p>GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN</p> <p>& Konuşmanız her zamanki hızında mı?</p>	<p>0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri.</p> <p>1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış olabilir.</p> <p>2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.</p> <p>3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraklamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.</p> <p>4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.</p>
<p>16. AJİTASYON</p> <p>GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN.</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.</p> <p>3= ORTA</p> <p>hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.</p>

<p>17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)</p> <p>(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)</p> <p>& Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?</p> <p>EVET ise; Ne kadar?</p> <p>EMİN DEĞİL ise; & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?</p> <p>TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?</p>	<p>0= Kilo kaybı yok</p> <p>1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp</p> <p>20 İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.</p>
--	---

EK 4. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul İzin Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:32-674	Tarih: 13 Haziran 2011
	Prof.Dr.Metehan Çiçek'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, bütçesi temin edildiği takdirde çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KURULU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
DEĞERLENDİRME KURULU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ	
DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Mellî	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan Yurdaydın	Gastroenteroloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Yurdaydın
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Demirkazık
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Tükün
Prof.Dr.Tanju Özçelîkay	Eczacı-Farmakolog	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Özçelîkay
Prof.Dr.Cem Atbaşoğlusu	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	YURTDIŞINDA
Prof.Dr.Hakan Uncu	Genel Cerrahi	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uncu
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Puralı
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Öztürk
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	TOPLANTIDA
Prof.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	TOPLANTIDA
Prof.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Çakır
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kavas
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Aslan

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Hasan TUNA
A. Ü. Tıp Fakültesi
İdari Personel Bürosu Şefi

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU**

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Metehan Çiçek		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATORÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATORÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	DOKTORA TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	

ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	BE/BY	<input type="checkbox"/>	
	DiĞER	<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
-------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DiĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
İLAN	<input type="checkbox"/>	
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DiĞER	<input type="checkbox"/>	

M. Hasan TUNA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Birim Başkanı

EK 5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol Grubu İçin)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (KONTROL GRUBU İÇİN)

Araştırmanın Adı: Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi

Bu araştırmanın amacı depresyon hastalarında görülen bazı davranış bozukluklarının temelinde yatan beyin işleyiş bozukluklarını ortaya çıkarabilmektir. Bu araştırma kapsamında Ankara Tıp Fiziyojji Bölümünde bilgisayarda bir test yapacaksınız ve bu sırada göz hareketleriniz incelenecek. Bu işlem yarım saat kadar sürecektir. Testi başarıyla uyguladığınız takdirde bir MR merkezine götürüleceksiniz. Burada MR çekimi yapılacak ve bu sırada bir ayna yardımıyla görebileceğiniz ve daha önce öğrenmiş olduğunuz testi tekrar yapmanız istenecektir. MR çekimi 1 saat kadar sürecektir ve işlevsel, yapısal ve difüzyon tensör görüntüleme unsurlarını içerecektir.

MR çekimi uygun önlemler alındığı sürece zararsız bir işlemdir; radyasyon almayacaksınız, iğne yapılmayacak. Fakat şiddetli kapalı yer korkusu olanların bu işlemi yapmaması gerekir. Kalp pili, metalik kalp kapakçığı ve insülin pompası ile MR çekimine katılmamak gerekmektedir. Bazı kalıcı uygulamalar (Diş dolguları gibi) MR çekimi için sorun oluşturmamaktadır. Doktorunuza vücudunuzdaki kalıcı araçlar/uygulamalar hakkında bilgi veriniz.

MR çekimi sırasında üşüyebilirsiniz, gerekirse üstünüz örtülebilir. İşlem başlayınca, kuvvetli sesler duyacaksınız. Görevlilerin bu sesi azaltmak için size kulak tıkacı ya da kulaklık verebilir. MR biriminde görevlilerin sizinle konuşabileceği bir iç iletişim sistemi vardır. Birkaç görevli yakınızdaki olacak ve iç iletişim sistemi ile onlara kolayca ulaşabileceksiniz.

Araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmaya başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir.

Bu araştırma katılımcılara tıbbi bir yarar sağlamamaktadır. Fakat tedavinizin kalan bölümünde bir aksama olmayacaktır.

Katılımcının kendi rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından da araştırma harici bırakılabiliyorsunuz. Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktasınız ve bu araştırmaya toplam 40 kişi katılacaktır.

Araştırma süresince uygulanacak testler ücretsiz sağlanacaktır ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum mali yük altına girmeyecektir.

Katılımcı veya yakını herhangi bir zarar veya sıkıntı durumunda şu hekimlerle ilişki kurabilir:

Dr. Nihal Apaydın

Tel: 312-3103010/8248

ONAM FORMU

“Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödöl sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Adı soyadı Tarih İmza

Velinin Adı Soyadı Tarih İmza

Araştırcının Adı Soyadı Tarih İmza

Tanıklık Eden
Kurum Yetkilisinin Adı Soyadı Tarih İmza

EK 6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta Grubu İçin)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA GRUBU İÇİN)

Araştırmanın Adı: Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi

Bu araştırmanın amacı depresyon hastalarında görülen bazı davranış bozukluklarının temelinde yatan beyin işleyiş bozukluklarını ortaya çıkarabilmektir. Bu araştırma kapsamında Ankara Tıp Fizyoloji Bölümünde bilgisayarda bir test yapacaksınız ve bu sırada göz hareketleriniz incelenecek. Bu işlem yarım saat kadar sürecektir. Testi başarıyla uyguladığınız takdirde bir MR merkezine götürüleceksiniz. Burada MR çekimi yapılacak ve bu sırada bir ayna yardımıyla görebileceğiniz ve daha önce öğrenmiş olduğunuz testi tekrar yapmanız istenecektir. MR çekimi 1 saat kadar sürecektir ve işlevsel, yapısal ve difüzyon tensör görüntüleme unsurlarını içerecektir.

MR çekimi uygun önlemler alındığı sürece zararsız bir işlemdir; radyasyon almayacaksınız, iğne yapılmayacak. Fakat şiddetli kapalı yer korkusu olanların bu işlemi yapmaması gerekir. Kalp pili, metalik kalp kapakçığı ve insülin pompası ile MR çekimine katılmamak gerekmektedir. Bazı kalıcı uygulamalar (Diş dolguları gibi) MR çekimi için sorun oluşturmamaktadır. Doktorunuza vücudunuzdaki kalıcı araçlar/uygulamalar hakkında bilgi veriniz.

MR çekimi sırasında üşüebilirsiniz, gerekirse üstünüz örtülebilir. İşlem başlayınca, kuvvetli sesler duyacaksınız. Görevlilerin bu sesi azaltmak için size kulak tıkacı ya da kulaklık verebilir. MR biriminde görevlilerin sizinle konuşabileceği bir iç iletişim sistemi vardır. Birkaç görevli yakınınızda olacak ve iç iletişim sistemi ile onlara kolayca ulaşabileceksiniz.

Araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmaya başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir.

Bu araştırma katılımcılara tıbbi bir yarar sağlamamaktadır. Fakat tedavinizin kalan bölümünde bir aksama olmayacaktır.

Katılımcının kendi rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından da araştırma harici bırakılabiliyorsunuz. Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktasınız ve bu araştırmaya toplam 40 kişi katılacaktır.

Araştırma süresince uygulanacak testler ücretsiz sağlanacaktır ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum mali yük altına girmeyecektir.

Katılımcı veya yakını herhangi bir zarar veya sıkıntı durumunda şu hekimlerle ilişki kurabilir:

Dr. Halise Devrimci Özgüven
Dr. Nihal Apaydın

Tel: 312-5956618
Tel: 312-3103010/8248

ONAM FORMU

Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödöl sistemi ile olan ilişkisinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı soyadı Tarih İmza

Velinin Adı Soyadı Tarih İmza

Doktorun Adı Soyadı Tarih İmza

Tanıklık Eden
Kurum Yetkilisinin Adı Soyadı Tarih İmza

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı: Nihal

Soyadı: Apaydın

Doğum yeri ve tarihi: Ankara/1976

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

İş adresi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
06100, Sıhhiye, ANKARA

İş telefonu: 0 312 5958248

Cep telefonu: 0 505 8109862

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı (2002-2005)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) (1993-2000)

Kayseri NMK Anadolu Lisesi (1987-1993)

TED Ankara Koleji (1982-1987)

Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları

Tıp Doktoru (2000)

Anatomi Uzmanı (2005)

Anatomi Doçenti (2010)

Anatomi Profesörü (2015)

IV- Mesleki Deneyimi

Ar.Gör. Dr., Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi,
2002-2005

Uz. Dr., Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, 2005-
2010

Doç. Dr., Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, 2010-
2015

Prof. Dr., Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, 2015-

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Anatomi ve Klinik Anatomi Derneği, Yönetim Kurulu Üyesi (2014-)

Anatomi Araştırmaları Derneği

Avrupa Klinik Anatomi Derneği (European Association of Clinical
Anatomists, EACA), Yönetim Kurulu Üyesi (2013-)

Amerika Klinik Anatomi Derneği (American Association of Clinical
Anatomists, AACA)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

A. KİTAP BÖLÜMÜ YAZARLIKLARI

A1. Uluslararası Kitap Bölümü Yazarlıkları

A1.1. N. Apaydin, R Tunstall. Chapter 78. Pelvic girdle and lower limb: overview and surface anatomy. Gray's Anatomy. 41st Edition. Elsevier, New York, 2016.

A1.2. N. Apaydin. Variations of the Lumbar and Sacral Plexus and Their Branches (Chapter 47). Nerves and Nerve Injuries. Vol. 1. Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ (Editors). 1st Ed. Elsevier Ltd. 2015.

A1.3. N Apaydin, M. Bozkurt. Surgical Exposures for Nerves of the Upper Limb (Chapter 10). Nerves and Nerve Injuries. Vol. 2. Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ (Editors). 1st Ed. Elsevier Ltd. 2015.

A2.Ulusal Kitap Bölümü Yazarlıkları

A2.1. Merkezi Sinir Sistemi. Anatomi. Editör: İbrahim Tekdemir. 1. baskı. ANKUSEM yayınları, Ankara, 2010.

A2.2. Periferik Sinir Sistemi. Anatomi. Editör: İbrahim Tekdemir. 1. baskı. ANKUSEM yayınları, Ankara, 2010.

A2.3. Alt Ekstremitenin Kemikleri. Anatomi. Editörler: Mine Ergün, Mürvet Hayran. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2014.

A2.4. Alt Ekstremitenin Eklemleri. Anatomi. Editörler: Mine Ergün, Mürvet Hayran. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2014.

A2.5. Plexus Lumbosacralis. Anatomi. Editörler: Mine Ergün, Mürvet Hayran. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2014.

A3. Kitap Bölümü Çevirileri

A3.1. Klein RM ve Lames C. Pretest, Anatomi, Histoloji ve Hücre Biyolojisi. 2. baskı. Çeviri editörü: Alaittin Elhan. Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 2003.

A3.2. Moore KL ve Agur AMR. Temel Klinik Anatomi. 2. baskı. Çeviri editörü: Alaittin Elhan. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.

A3.3. Thorne C.H. Grabbs and Smith's Plastic Surgery. 6. baskı. Çeviri editörü: M. Serdar Gültan. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2010.

A3.4. Gilroy A, MacPherson BR, Ross L.M. Anatomi Atlası. Çeviri Editörleri: H. H. Çelik ve C. C. Denk. Palme Yayıncılık, Ankara, 2010.

A3.5. Sobotta. Anatomi Atlası. Çeviri Editörleri: A. Elhan ve S.T. Karahan. Beta Yayıncılık, Ankara, 2011.

A3.6. Steinbacher DM ve Sierakowski SR. DUS Diş Hekimliği Uzmanlık Sınavı Konu Kitabı. Çeviri Editörleri: A. Dağdeviren, A. Elhan, T. Özgünen ve U. Şakul. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2012.

A3.7. Hansen JT. Netter'in Klinik Anatomisi. 2. Baskıdan Çeviri. Çeviri Editörleri: H.H. Çelik ve C.C. Denk, Palme Yayıncılık, Ankara, 2013.

A3.8. Lippincot. Açıklamalı İnsan Anatomisi Atlası. Çeviri Editörleri: A. Elhan, S.T. Karahan ve E. Tüccar. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2014.

A3.9. Anatomi Atlası. Çeviri Editörü: Çağatay Barut. Palme Yayıncılık, Ankara, 2015.

B. BİLİMSEL DERGİLERDE YAYIMLANMIŞ ESERLERİ

B1. SCI VE SCI-EXPANDED KAPSAMINDA TARANAN DERGİLERDE YAYIMLANAN TAM METİNLİ MAKALELER

B.1.1. Ersoy, M., Sagsoz, N., Bozkurt, M.C., **Apaydin, N.**, Elhan, A. ve I. Tekdemir, "Important anatomical structures used in paravaginal defect repair: cadaveric study," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **112**, 206-213 (2004).

B1.2. Cankal, F., **Apaydin, N.**, Acar, H.I., Elhan, A., Tekdemir, I., Yurdakul, M., Kaya, M. ve A.F. Esmer, "Evaluation of the anterior and posterior ethmoidal canal by computed tomography," *Clin Radiol*, **59**, 1034-1040 (2004).

B.1.3. Bozkurt, M., Acar, H.I., **Apaydin, N.**, Leblebicioglu, G., Elhan, A., Tekdemir, I. ve E. Tonuk, "The annular ligament: an anatomical study," *Am J Sports Med*, **33**, 114-118 (2005).

B.1.4. Ay, S., **Apaydin, N.**, Acar, H., Akinci, M., Piskin, A., Tekdemir, I. ve A. Elhan, "Anatomic pattern of the terminal branches of posterior interosseous nerve," *Clin Anat*, **18**, 290-295 (2005).

B.1.5. Ozlugedik, S., Acar, H.I., Apaydin, N., Esmer, AF., Tekdemir, I., Elhan, A. ve M. Ozcan, "Retropharyngeal space and lymph nodes: an anatomical guide for surgical dissection," *Acta Otolaryngol*, **125**, 1111-1115 (2005).

- B.1.6.** Uz, A., **Apaydin, N.**, Bozkurt, M. ve A. Elhan, "The anatomic branch pattern of the axillary nerve," *J Shoulder Elbow Surg*, **16**, 240-244 (2007).
- B.1.7.** **Apaydin, N.**, Uz, A., Bozkurt, M. ve A. Elhan, "The anatomic relationships of the axillary nerve and surgical landmarks for its localization from the anterior aspect of the shoulder," *Clin Anat*, **20**, 273-7 (2007).
- B.1.8.** Ozlugedik, S., Acar, H.I., **Apaydin, N.**, Tekdemir, I., Elhan, A. ve A. Comert, "Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve," *Clin Anat*, **20**, 387-391 (2007).
- B.1.9.** Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M.M., **Apaydin, N.**, Oakes, W.J. ve E.G Salter, "Anatomy and potential clinical significance of the vastoadductor membrane," *Surg Radiol Anat*, **29**, 569-573 (2007).
- B.1.10.** **Apaydin, N.**, Uz, A., Elhan, A., Loukas, M. ve R.S. Tubbs, "Does an anatomical sphincter exist in the distal esophagus?," *Surg Radiol Anat*, **30**, 11-16 (2008) (Uzmanlik tezi verileri kullanılmıştır).
- B.1.11.** **Apaydin, N.**, Uz, A., Evirgen, O., Loukas, M., Tubbs, R.S. ve A. Elhan, "The phrenico-esophageal ligament: an anatomical study," *Surg Radiol Anat*, **30**, 29-36 (2008) (Uzmanlik tezi verileri kullanılmıştır).
- B.1.12.** **Apaydin, N.**, Basarir, K., Loukas, M., Tubbs, R.S., Uz, A. ve H. Kinik, "Compartmental anatomy of the superficial fibular nerve with an emphasis on fascial release operations of the leg," *Surg Radiol Anat*, **30**, 47-52 (2008).
- B.1.13.** Tubbs, R.S., Louis, R.G. Jr., Wartmann, C.T., Loukas, M., Shoja, M.M., **Apaydin, N.** ve W.J. Oakes, "The velum interpositum revisited and redefined," *Surg Radiol Anat*, **30**, 131-135 (2008).
- B.1.14.** Loukas, M., Louis, R.G. Jr., Wartmann, C.T., Tubbs, R.S., Gupta, A.A., **Apaydin, N.** ve R. Jordan, "An anatomic investigation of the serratus posterior superior and serratus posterior inferior muscles," *Surg Radiol Anat*, **30**, 119-123 (2008).
- B.1.15.** Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M.M., **Apaydin, N.**, Ardalan, M.R., Shokouhi, G. ve W.J Oakes, "Costanzo Varolio (Constantius Varolius 1543-1575) and the Pons Varolli," *Neurosurgery*, **62**, 734-737 (2008).

- B.1.16.** Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M.M., **Apaydin, N.**, Salter, E.G. ve W.J. Oakes, "The intriguing history of the human calvaria: sinister and religious" *Childs Nerv Syst*, **24**, 417-422 (2008).
- B.1.17.** Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M.M., **Apaydin, N.**, Ardalan, M.R. ve W.J. Oakes, "Lateral lakes of Trolard: anatomy, quantitation, and surgical landmarks. Laboratory investigation," *J Neurosurg*, **108**, 1005-1009 (2008).
- B.1.18.** Loukas, M., Lam, R., Tubbs, R.S., Shoja, M.M. ve **N. Apaydin**, "Ibn al-Nafis (1210-1288): the first description of the pulmonary circulation," *Am Surg*, **74**, 440-442 (2008).
- B.1.19.** Loukas, M., Wartmann, C.T., Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Louis, R.G. Jr., Black, B. ve R. Jordan, "Right ventricular false tendons, a cadaveric approach," *Surg Radiol Anat*, **30**, 317-322 (2008).
- B.1.20.** **Apaydin, N.**, Loukas, M., Kendir, S., Tubbs, R.S., Jordan, R., Tekdemir, I. ve A. Elhan, "The precise localization of distal motor branches of the tibial nerve in the deep posterior compartment of the leg," *Surg Radiol Anat*, **30**, 291-295 (2008).
- B.1.21.** **Apaydin, N.**, Bozkurt, M., Sen, T., Loukas, M., Tubbs, R.S., Ugurlu, M., Tekdemir, I. ve A. Elhan, "Effects of the adducted or abducted position of the arm on the course of the musculocutaneous nerve during anterior approaches to the shoulder," *Surg Radiol Anat*, **30**, 355-360 (2008).
- B.1.22.** Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M.M., Ardalan, M.R., **Apaydin, N.**, Myers, C., Shokouhi, G. ve W.J Oakes, "Contributions of the fourth spinal nerve to the brachial plexus without prefixation," *J Neurosurg Spine*, **8**, 548-51 (2008).
- B.1.23.** Loukas, M., Myers, C., Shah, R., Tubbs, R.S., Wartmann, C., **Apaydin, N.**, Betancor, J. ve R. Jordan, "Arcuate line of the rectus sheath: clinical approach," *Anat Sci Int*, **83**, 140-144 (2008).
- B.1.24.** Loukas, M., Grabska, J., Tubbs, R.S., Apaydin, N. ve R. Jordan, "Mapping the axillary nerve within the deltoid muscle," *Surg Radiol Anat*, **31**, 43-47 (2009).
- B.1.25.** Louis, R.G. Jr., Loukas, M., Wartmann, C.T., Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Gupta, A.A., Spentzouris, G. ve J.R. Ysique, "Clinical anatomy of the

mastoid and occipital emissary veins in a large series,” *Surg Radiol Anat*, **31**, 139-144 (2009).

B.1.26. Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Uz, A., Shoja, M.M., Slappey, J.B., Comert, A., Acar, H.I., Tekdemir, I. ve M. Loukas, “The clinical anatomy of the ligament of Barkow at the proximal tibiofibular joint,” *Surg Radiol Anat*, **31**, 161-163 (2009).

B.1.27. Tatlisumak, E., Inan, S., Asirdizer, M., **Apaydin, N.**, Hayretdag, C., Kose, C. ve I. Tekdemir, “Defining the macroscopic and microscopic findings of experimental focal brain ischemia in rats from a forensic scientist's point of view,” *Am J Forensic Med Pathol*, **30**, 26-31 (2009).

B.1.28. Loukas, M., Wartmann, C.T., Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Louis, R.G. Jr., Easter, L., Black, B. ve R. Jordan, “The clinical anatomy of the sinutubular junction,” *Anat Sci Int*, **84**, 27-33 (2009).

B.1.29. **Apaydin, N.**, Bozkurt, M., Loukas, M., Tubbs, R.S. ve A.F. Esmer, “The course of the inferior gluteal nerve and surgical landmarks for its localization during posterior approaches to hip,” *Surg Radiol Anat*, **31**, 415-418 (2009).

B.1.30. Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Uz, A., Sullivan, A., Loukas, M., Shoja, M.M. ve A.A. Cohen Gadol, “Anatomy of the lateral intermuscular septum of the arm and its relationships to the radial nerve and its proximal branches,” *J Neurosurg*, **111**, 336-339 (2009).

B.1.31. Karatas, A., **Apaydin, N.**, Uz, A., Tubbs, S.R., Loukas, M. ve F. Gezen, “Regional anatomic structures of the elbow that may potentially compress the ulnar nerve”, *J Shoulder Elbow Surg*, **18**, 627-31 (2009).

B.1.32. Tubbs, R.S., May, WR Jr., **Apaydin, N.**, Shoja, M.M., Shokouhi, G., Loukas, M. ve AA. Cohen-Gadol, “Ossification of ligaments near the foramen ovale: an anatomic study with potential clinical significance regarding transcutaneous approaches to the skull base”, *Neurosurgery*, **65**, (6 Suppl):60-4 (2009).

B.1.33. Loukas, M., Tubbs, R.S., Louis, R.G. Jr., **Apaydin, N.**, Bartczak, A., Huseng, V., Alsaiegh, N. ve M. Fudalej, “An endoscopic and anatomical

approach to the septal papillary muscle of the conus” *Surg Radiol Anat*, **31**, 701-6 (2009).

B.1.34. Tubbs, R.S., McDaniel, J.G., Burns, A.M., Kumbha, A., Cossey, T.D., **Apaydin, N.**, Comert, A., Acar, H.I., Tekdemir, I., Shoja, M.M. ve M. Loukas, “Anatomy of the reflected ligament of the inguinal region”, *Rom J Morphol Embryol*, **50**, 689-91 (2009).

B.1.35. Loukas, M., El-Zammar, D., Tubbs, R.S., **Apaydin, N.**, Louis, R.G. Jr., Wartman, C. ve MM. Shoja, “A review of the T2 segment of the brachial plexus”, *Singapore Med J*, **51**, 464-7 (2010).

B.1.36. **Apaydin, N.**, Tubbs, R.S., Loukas, M. ve F.Duparc, “Review of the surgical anatomy of the axillary nerve and the anatomic basis of its iatrogenic and traumatic injury”, *Surg Radiol Anat*, **32**, 193-201 (2010).

B.1.37. Tubbs, R.S., Loukas, M., **Apaydin, N.**, Cossey, T.D., Yalçın, B., Shoja, M.M. ve AA Cohen-Gadol, “Correlation between the lengths of the upper limb and cubital tunnel: potential use in patients with proximal ulnar nerve entrapment”, *Surg Radiol Anat*, **32**, 239-42 (2010).

B.1.38. Uz, A., **Apaydin, N.**, Cinar, S.O., Apan, A., Comert, B., Tubbs, R.S. ve M. Loukas, “A novel approach for anterior sciatic nerve block: cadaveric feasibility study”, *Surg Radiol Anat*, **32**, 873-8 (2010).

B.1.39. Klaassen Z, Tubbs RS, **Apaydin N**, Hage R, Jordan R, Loukas M. Vertebral spinal osteophytes. *Anat Sci Int*. Mar;86(1):1-9 (2011).

B.1.40. Tubbs RS, Griessenauer CJ, Marshall T, Dennison CP, Shoja MM, Loukas M, **Apaydin N**, Cohen-Gadol AA. The adductor minimus muscle revisited. *Surg Radiol Anat*. Jul;33(5):429-32. (2011).

B.1.41. Bozkurt M, **Apaydin N**, Işık C, Bilgetekin YG, Acar HI, Elhan A. Robotic arthroscopic surgery: a new challenge in arthroscopic surgery Part-I: Robotic shoulder arthroscopy; a cadaveric feasibility study. *Int J Med Robot*. Dec;7(4):496-500. (2011).

B.1.42. Kahilogullari G, Uz A, Eroglu U, **Apaydin N**, Yesilirmak Z, Baskaya MK, Egemen N. Does the sphenoid angle effect the operation strategy? Anatomical and radiological investigation. *Turk Neurosurg*; 22(5):618-23. (2012).

- B.1.43.** Apaydin N, Kendir S, Loukas M, Tubbs RS, Bozkurt M. Surgical anatomy of the superior gluteal nerve and landmarks for its localization during minimally invasive approaches to the hip. *Clin Anat.* Jul;26(5):614-20. (2013).
- B.1.44.** Simşek S, Uz A, Er U, Apaydin N. Quantitative evaluation of the anatomical parameters for subaxial cervical spondylectomy: an anatomical study. *J Neurosurg Spine.* Jun;18(6):568-74. (2013)
- B.1.45.** Plaisant O, Stephens S, Apaydin N, Courtois R, Lignier B, Loukas M, Moxham B. Medical students' attitudes towards science and gross anatomy, and the relationship to personality. *J Anat.* Mar;224(3):261-9. (2014).
- B.1.46.** Isik C, Apaydin N, Acar HI, Zahar A, Bozkurt M. The gluteal sling: an anatomical study. *Surg Radiol Anat.* Aug;36(6):595-9. (2014).
- B.1.47.** Bozkurt M, Unlu S, Cay N, Apaydin N, Dogan M. The potential effect of anatomic relationship between the femur and the tibia on medial meniscus tears. *Surg Radiol Anat.* Oct;36(8):741-6. (2014)
- B.1.48.** Işık C, Apaydin N, Açar HI, Cay N, Firat A, Bozkurt M. Robotic hip arthroscopy: a cadaveric feasibility study. *Acta Orthop Traumatol Turc;* 48(2):207-11 (2014).
- B.1.49.** Bozkurt M, Apaydin N, Tonuk E, Isik C, Cay N, Kartal G, Acar HI, Tubbs SR. Impact of fibular torsion and rotation on chronic ankle instability. *Foot Ankle Surg.* Jun;20(2):125-9. (2014)
- B.1.50.** Song YB, Watanabe K, Hogan E, D'Antoni AV, Dilandro AC, Apaydin N, Loukas M, Shoja MM, Tubbs RS. The fibular collateral ligament of the knee: A detailed review. *Clin Anat.* Jul;27(5):789-97. doi: 10.1002/ca.22301. (2014)
- B.1.51.** Kaya B, Apaydin N, Loukas M, Tubbs RS. The topographic anatomy of the masseteric nerve: A cadaveric study with an emphasis on the effective zone of botulinum toxin A injections in masseter. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* Dec;67(12):1663-8. doi: 10.1016/j.bjps.2014.07.043. (2014)
- B.1.52.** Işık D, Işık Ç, Apaydin N, Üstü Y, Uğurlu M, Bozkurt M. The effect of the dimensions of the distal femur and proximal tibia joint surfaces on the

development of knee osteoarthritis. *Clin Anat.* Jul;28(5):672-7. doi: 10.1002/ca.22550. (2015)

B2. SCI VE SCI-EXPANDED KAPSAMINDA TARANAN DERGİLERDEKİ OLGU SUNUMU, TEKNİK NOT, ÖZET, MEKTUP, ELEŞTİRİ, YORUM TÜRÜ YAZILAR

B.2.1. Apaydin, N., Bozkurt, M. ve T. Sen, “Anatomical perspective of the musculocutaneous nerve in relation to the glenoid and arm position: in response to Drs. Das and Chaudhuri,” *Surg Radiol Anat*, 30, 607-68 (2008) (Editöre mektup).

B.2.3. Loukas, M., Tubbs, S., Louis, R.G. Jr. ve **N. Apaydin,** “Princeps pollicis artery arising from the superficial palmar arch”, *Singapore Med J*, 50, 391-2 (2009) (Olgu sunumu).

B.3.3. Çay, N., Erdil, F.H., Kartal M. G., Işık, Ç. ve **N. Apaydin,** “Unilateral Absence of the Quadratus Femoris Muscle: Case Report” *Turkiye Klinikleri J Case report* 22(1), 58-60 (2014) (Olgu sunumu)

B3. SCI VE SCI-EXPANDED KAPSAMI DIŞINDA TARANAN ULUSAL VE ULUSLAR ARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYIMLANAN TAM METİNLİ MAKALELER, OLGU SUNUMU, TEKNİK NOT, ÖZET, MEKTUP, ELEŞTİRİ, YORUM TÜRÜ YAZILAR

B.3.1. Loukas, M., Klaassen, Z., Tubbs, R.S. ve **N. Apaydin,** “Popliteal artery aneurysms: a review,” *Folia Morphol (Warsz)*, 66, 272-276 (2007) (Yayının yayımlandığı tarih itibariyle SCI ve SCI-E kapsamı dışında bir dergidir).

B.3.2. Loukas, M., Wartmann, C.T., Tubbs, R.S., **Apaydin, N.,** Louis, R.G. Jr., Gupta, A.A. ve R. Jordan, “Morphologic variation of the diaphragmatic crura: a correlation with pathologic processes of the esophageal hiatus?,” *Folia Morphol (Warsz)*, 67, 273-279 (2008) (Yayının yayımlandığı tarih itibariyle SCI ve SCI-E kapsamı dışında bir dergidir).

B.3.3. Apaydin, N., Kızıllanat, E., Boyan, N., Sevim, A., ve İ. Tekdemir, “An atypical variational canal in the hip bone,” *Anatomy (International*

Journal of Experimental and Clinical Anatomy), 2, 60-62 (2008). (Olgu sunumu).

B.3.4. Apaydın, N., Şen, T., Bozkurt, M., ve A. Elhan, “Nervus musculocutaneus’un dallanma paterni ve klinik önemi,” *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29, 464-468 (2009).

B.3.5. Esmer, A.F., Orbay, H., Apaydın, N., Sen, T., ve A. Elhan, “Variation of infrapatellar sensory innervation” *Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy)*, 3, 62-64 (2009). (Olgu sunumu).

B.3.6. Apaydın N, Açar Hİ, Bozkurt M, Doğan M. Omuza yönelik artroskopik yaklaşımlarda risk altında olan anatomik yapılar (Anatomic structures at risk in arthroscopic approaches to the shoulder) *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTBİD) Dergisi*, 10 (1):1-7. (2011).

B.3.7. Apaydın N, Ünlü S, Bozkurt M, Doral MN. Aşil tendonu’nun fonksiyonel anatomisi ve biyomekanik özellikleri (Functional anatomy and biomechanical aspects of the Achilles tendon) *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTBİD) Dergisi*, 10 (1):61-69. (2011).

B.3.8. Hogan E, Apaydın N, Shaffer K, Tubbs RS, Loukas M. Osteofitler (Osteophytes) *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTBİD) Dergisi*, 10 (1):69-75. (2011).

B.3.9. Tokat AO, Atinkaya C, Esmer AF, Apaydın N. Cadaver analysis of thoracic outlet anomalies. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi - Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 19(1): 72-76 (2011).

C. BİLDİRİLER

C1. ULUSLAR ARASI KONGRE, KONFERANS, SEMPOZYUM YA DA BİLİMSEL YOPLANTILARDA SUNULAN BİLDİRİLER

C.1.1. Apaydın, N., Acar, H.I, Bozkurt, M., Tonuk, E., Elhan, A., I. Tekdemir ve A.F. Esmer, “The annular ligament: an anatomical study,” 1st Joint Meeting of EACA and AACA, Graz, Austria, *Clin Anat*, Vol. 16, 542–564, 2003.

C.1.2. Apaydin, N., Cankal, F., Acar, H.I., A. Elhan ve I. Tekdemir, “Certain anatomical variations of paranasal sinuses: role in etiology of sinusitis and evaluation of neighbouring structures that increase risk of complications during surgery,” 1st Joint Meeting of EACA and AACA, Graz, Austria, *Clin Anat*, Vol. 16, 542–564, 2003.

C.1.3. Acar, H.I, Apaydin, N., Ay, S., Elhan, A., I. Tekdemir ve B. Bilecenoglu, “Clinical and anatomical patterns of posterior interosseus nerve palsy,” 1st Joint Meeting of EACA and AACA, Graz, Austria, *Clin Anat*, Vol. 16, 542–564, 2003.

C.1.4. Tekdemir, I., Cankal, F., Apaydin, N., Acar, H.I., A. Elhan ve S. Issi “Evaluation of anterior and posterior ethmoidal canal by computed tomography,” 1st Joint Meeting of EACA and AACA, *Abstract Book*, sayfa 282-283, Graz, Austria, 2003.

C.1.5. Apaydin, N., Uz, A., A. Elhan ve O. Evirgen, “The phrenico-oesophageal ligament: an anatomical study,” 8th Congress of the EACA, Palermo, Italy, *Surg Radiol Anat*, Vol. 27, Suppl. I, 27, 2005.

C.1.6. Apaydin, N., Uz, A., M. Bozkurt ve A. Elhan, “The anatomic relationships of the axillary nerve and surgical landmarks for its localization,” 8th Congress of the EACA, Palermo, Italy, *Surg Radiol Anat*, Vol. 27, Suppl. I, 51, 2005.

C.1.7. Uz, A., Apaydin, N., M. Bozkurt ve A. Elhan, “The anatomic branch pattern of the axillary nerve,” 8th Congress of the EACA, Palermo, Italy, *Surg Radiol Anat*, Vol. 27, Suppl. I, 50, 2005.

C.1.8. Apaydin, N., Basarir, K., Uz, A., H. Kinik ve A. Elhan, “Evaluation of the anatomy of the superficial fibular nerve during minimal-incision fascial compartment releases in the leg,” *4th Asian Pacific International Congress of Anatomists (APICA) Abstract Book*, sayfa 74, Kusadasi, Turkey, 2005.

C.1.9. Apaydin, N., A. Uz ve A. Elhan, “Is there an anatomical sphincter at the distal esophagus?,” *4th Asian Pacific International Congress of Anatomists (APICA) Abstract Book*, sayfa 72, Kusadasi, Turkey, 2005.

C.1.10. Apaydin, N., Bozkurt, M., Sen, T., M. Dogan ve I. Tekdemir, “The anatomic course of the musculocutaneous nerve and its relationship to the

glenohumeral joint and the coracoid process,” *4th Asian Pacific International Congress of Anatomists (APICA) Abstract Book*, sayfa 109, Kusadasi, Turkey, 2005.

C.1.11. Apaydin, N. ve A, Uz. “An unusual presentation of a posttraumatic diaphragmatic hernia in an adult cadaver”. *4th Asian Pacific International Congress of Anatomists (APICA) Abstract Book*, sayfa 109, Kusadasi, Turkey, 2005.

C.1.12. Uz, A., Erbil, K.M., Kaymaz, F., Karalezli, A., **N. Apaydin** ve N. Senan, “Lateral canthal tendon”. *4th Asian Pacific International Congress of Anatomists (APICA) Abstract Book*, sayfa 269, Kusadasi, Turkey, 2005.

C.1.13. Apaydin, N., Basarir, K., Uz, A., H. Kinik ve A. Elhan, “The risk of superficial nerve damage during fascial release in the leg,” The 23rd Annual Meeting of the AACA, Milwaukee, Wisconsin, USA, *Clin Anat*, Vol. 19, 746–768, 2006.

C.1.14. Apaydin, N., Esmer, A.F., Bozkurt, M., I. Tekdemir ve A. Elhan, “Navigation for percutaneous repair of the ruptured Achilles tendon: anatomical study of the posterior part of the ankle joint,” The 23rd Annual Meeting of the AACA, Milwaukee, Wisconsin, USA, *Clin Anat*, Vol. 19, 746–768, 2006.

C.1.15. Apaydin, N., Kendir, S., I. Tekdemir ve A, Elhan, “The vascularization of the lateral compartment of the leg,” VII. International Symposium of Clinical Anatomy, Varna, *Scripta Scientifica Medica*, Vol. 38, Suppl. 2, 44, Bulgaria, 2006.

C.1.16. Apaydin, N., Myers, C., Loukas, M., Tubbs, R.S., Vefali, H., S. Kendir ve I. Tekdemir, “The precise localization of motor branches of the tibial nerve in the deep posterior compartment of the leg: danger areas during invasive procedures,” 24th Annual Meeting of the AACA, Las Vegas, Nevada, USA, *Clin Anat*, Vol. 20, 713–737, 2007.

C.1.17. Apaydin, N., Loukas, M., Tubbs, R.S., A.F. Esmer ve M. Bozkurt, “The course of the inferior gluteal nerve and surgical landmarks for its localization during posterior approaches to the hip,” 25th Annual Meeting of the AACA, Toronto, Canada, *Clin Anat*, Vol 21, 809-844, 2008.

- C.1.18.** Tubbs, R.S., Shoja, M.M., Loukas, M., **N. Apaydin** ve E.G. Salter, “C4 contributions to the brachial plexus without prefixation,” 25th Annual Meeting of the AACA, Toronto, Canada, *Clin Anat*, Vol 21, 809-844, 2008.
- C.1.19.** Tubbs, R.S., Shoja, M.M., Loukas, M., **N. Apaydin** ve E.G. Salter, “The existence of hypoglossal root ganglion cells in adult humans: potential clinical implications,” 25th Annual Meeting of the AACA, Toronto, Canada, *Clin Anat*, Vol 21, 809-844, 2008.
- C.1.20.** Uz, A., **Apaydin, N.**, Loukas, M., R.S. Tubbs ve S. Kendir, “Vascularization of the fibularis longus and brevis muscles with emphasis on fibular graft harvesting,” 25th Annual Meeting of the AACA, Toronto, Canada, *Clin Anat*, Vol 21, 809-844, 2008.
- C.1.21.** **Apaydin, N.**, A. Apan ve A. Uz, “Dimple Approach: An Alternative to the Taylor’s Paramedian Epidural Anesthesia Approach” 10th Congress of the EACA, Istanbul, Turkey, *Surg Radiol Anat*, Vol 31, Suppl. I, 64, 2009.
- C.1.22.** **Apaydin, N.**, Karatas, A., Loukas, M., Tubbs, R.S., ve A. Uz, “Regional anatomic structures of the elbow that may potentially compress the ulnar nerve” 26th Annual Meeting of the American Association of Clinical Anatomists, Cleveland, Ohio, *Clin Anat*, Vol 23, 472–494, 2010.
- C.1.23.** **Apaydin, N.**, Kendir, S., Loukas, M., ve R.S. Tubbs, “Surgical anatomy of the superior gluteal nerve and landmarks for its localization during minimally invasive approaches to the hip” 27th Annual Meeting of the American Association of Clinical Anatomists, Honolulu, Hawaii, *Clin Anat*, Vol 23;1005–1040, 2011.
- C. 1.24.** Bozkurt M, Işık Ç, Açar Hİ, **Apaydin N**, Zahar A, Doğan M “The gluteal sling: an anatomical study” *Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy)*, Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.
- C.1.25.** Bozkurt M, Akkaya M, Işık Ç, **Apaydin N**, Açar Hİ. “Variations of tibial tuberosity in relation with total knee arthroplasty” *Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy)*, Volume 6,

Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.26. Kaya B, **Apaydın N** “The topographic anatomy of the masseteric nerve and the effective zone of botulinum toxin A injections in masseter” Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy), Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.27. Çay N, Erdil HF, Kartal MG, Işık Ç, **Apaydın N**. “Asymmetric complete absence of quadratus femoris” Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy), Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.28. Işık Ç, Çay N, Kartal MG, **Apaydın N**, Açar Hİ, Bozkurt M “Anatomical landmarks on distal extremity of the femur for localization of articular line of the knee during total knee arthroplasty” Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy), Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.29. Işık Ç, Açar Hİ, Akkaya M, **Apaydın N**, Çay N, Kartal MG, Bozkurt M. “The angular relationship of the minor trochanter with the femoral neck and epicondylar axis” Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy), Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.30. Altunlu MK, Kendir S, **Apaydın N**, Akkaya T, Coşkun B, Ersan O, Ateş Y, Tüccar E. “Investing of saphenous nerve anatomically and determining safe area for surgical incisions: an anatomical study Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy), Volume 6, Supplement, June (Special Issue), 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Ankara, 2012.

C.1.31. Apaydın N, Işık Ç, Bozkurt M, “The macroscopic footprint of glenoid labrum” 12th Congress of the EACA. Lizbon, Portekiz. Surg Radiol Anat 35: 681, 2013.

C.1.32. Kendir S, Esmer AF, Apaydın N, Torun BI, Elhan A, “The clinical anatomy of foramen lacerum”. 12th Congress of the EACA. Lizbon, Portekiz. Surg Radiol Anat 35: 665, 2013.

C.1.33. Apaydın N, Bozkurt M, Bilgetekin YG, Isik C, Acar HI “A New Challenge in Arthroscopic Surgery; Robotic Arthroscopic Surgery with an Anatomical Perspective”, 5th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA) and 1st Paneuropean Meeting of Anatomists”, Graz, Avusturya. Rev Arg de Anat Clin, 5(2):102, 2013.**C.1.34. Apaydın N, Üstün S, Kale E, Devrimci-Özgüven H, Çiçek M** “Time Perception and its Neuroanatomical Substrates, 6th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Rjeka, Hırvatistan, Rev Arg de Anat Clin, 6(2):101,2014.

C.1.35. Apaydın N, Üstün S, Kale E, Devrimci-Özgüven H, Çiçek M “Neural Mechanisms Underlying Time Perception and Reward Prospect” 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), Hamburg, Almanya, 2014.

C.1.36. Apaydın N, Bozkurt M, Feigl G, Akkaya M, Gursoy S, Acar HI “Defining Safe Zones for Posterolateral and Anteromedial Portal Placement during Posterior Knee Arthroscopy” International Congress of Clinical Anatomy (ICCA), Rouen, Fransa, 2015.

C2. ULUSAL KONGRE, KONFERANS, SEMPOZYUM YA DA BİLİMSEL YOPLANTILARDA SUNULAN BİLDİRİLER

C.2.1. Tekdemir, I., Özlügedik, S., Acar, H.I., Apaydın, N., Esmer, A.F., Bilecenoğlu, B., S. Issı ve A. Elhan, “Retrofarengeal lenf nodülü diseksiyonunun cerrahi anatomisi,” 7. *Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 47, Diyarbakır, 2003.

- C.2.2.** Esmer, A.F., Tekdemir, I., Cankal, F., **Apaydın, N.**, Acar, H.I., A. Elhan ve S. Issı, “Anterior ve posterior ethmoidal kanalın bilgisayarlı tomografi görüntüleme tekniği ile incelenmesi,” *7. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 52, Diyarbakır, 2003.
- C.2.3.** **Apaydın, N.**, Acar, H.I., Ay, S., Elhan, A., I. Tekdemir ve B. Bilecenoğlu, “N. interosseous posterior paralizisinin klinik ve anatomik örnekleri,” *7. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 79-80, Diyarbakır, 2003.
- C.2.4.** **Apaydın, N.**, A. Uz ve A. Elhan, “N. axillaris’in anatomik seyri ve klinik yaklaşımlardaki önemi,” *7. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 40-41, Diyarbakır, 2003.
- C.2.5.** Acar, H.I., **Apaydın, N.**, Bozkurt, M., Tonuk, E., Elhan, A., I. Tekdemir ve A.F. Esmer, “Lig. anulare’nin anatomisi: kadavra çalışması,” *7. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 101, Diyarbakır, 2003.
- C.2.6.** **Apaydın N.**, A. Uz ve A. Elhan A, “Lig. phrenico-oesophagealis: anatomik çalışma,” *8. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 54-55, Konya, 2004.
- C.2.7.** Acar, H.I., Özlügedik, S., **Apaydın, N.**, Esmer, A.F., I. Tekdemir ve A. Elhan, “Nervus laryngeus superior ramus externus’un seyri ve tiroid cerrahisindeki önemi,” *8. Ulusal Anatomi Kongresi Bildiri Özet Kitabı*, sayfa 455-456, Konya, 2004.
- C.2.8.** **Apaydın, N.**, Esmer, A.F., Bozkurt, M., I. Tekdemir ve A. Elhan, “Navigation for percutaneous repair of the ruptured Achilles tendon: anatomical study of the posterior part of the ankle joint”. *10. Ulusal Anatomi Kongresi, Neuroanatomy*, Vol. 5 (Suppl. 2), sayfa 20, Bodrum, 2006.
- C.2.9.** **Apaydın, N.**, Kendir, S., Açar, H. İ., I. Tekdemir ve A. Elhan, “Precise localization of motor branches of tibial nerve in deep posterior compartment of the leg: points of caution regarding clinical applications,” *10. Ulusal Anatomi Kongresi, Neuroanatomy*, Vol. 5 (Suppl. 2), sayfa 7, Bodrum, 2006.
- C.2.10.** Tubbs, R.S., M. Loukas ve **N. Apaydın**, “Anatomical Research, Quo vadis? Part I,” *11. Ulusal Anatomi Kongresi, Anatomy*, Vol. 1, sayfa 21, Denizli, 2007.

C.2.11. Tubbs, R.S., M. Loukas ve **N. Apaydin**, “Anatomical Research, Quo vadis? Part II,” 11. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 1, sayfa 21-22, Denizli, 2007.

C.2.12. Tubbs, R.S., M. Loukas ve **N. Apaydin**, “The lateral lakes of Trolard: anatomy, quantitation,” 11. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 1, sayfa 33, Denizli, 2007.

C.2.13. **Apaydin, N.**, A. Apan ve A. Uz, “An alternative approach for anterior sciatic block,” 12. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 2 (Suppl.1), 26, Mersin, 2008.

C.2.14. Karatas, A., **Apaydin, N.**, A. Uz ve F. Gezen, “Possible anatomic structures causing entrapment neuropathy of the ulnar nerve,” 12. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 2 (Suppl.1), 49-50, Mersin, 2008.

C.2.15. Erkuran, C., **Apaydin, N.**, Kendir, S., S.T. Karahan ve A. Elhan, “The anatomy of the orbit and its contents in lateral orbital approaches,” 12. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 2 (Suppl.1), 56, Mersin, 2008.

C.2.16. **Apaydin, N.**, Kendir, S., ve M. Bozkurt, “Anatomical consideration of the blood supply of the talus,” 13. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 4 (Suppl.2), 69, Kıbrıs, 2010.

C.2.17. Kendir, S., Esmer, A.F., **Apaydin, N.**, ve A. Elhan, “The clinical anatomy of foramen lacerum,” 13. Ulusal Anatomi Kongresi, *Anatomy*, Vol. 4 (Suppl.2), 69, Kıbrıs, 2010.

C.2.18. **Apaydin, N.**, Üstün, S., Kale, E., Devrimci-Özgüven, H. ve M. Çiçek "Zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisi" XII. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 2014.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:

TÜBİTAK Yurtdışı doktora sonrası araştırma burs programı (BIDEP-2219, 2007) Konu: The subdiaphragmatic course of the phrenic nerve.

Ödüller:

1. **Apaydin, N.**, Uz, A., Bozkurt, M. ve A. Elhan, “The anatomic relationships of the axillary nerve and surgical landmarks for its localization from the anterior aspect of the shoulder,” Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Teşvik Yarışması, 1. lik ödülü, 2007.
2. **Apaydin, N.**, Uz, A., Evirgen, O., Loukas, M., Tubbs, R.S. ve A. Elhan, “The phrenico-esophageal ligament: an anatomical study,” Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma Teşvik Yarışması, 2. lik ödülü, 2008.
3. Erkuran, C., **Apaydin, N.**, Kendir, S., Karahan, S.T. ve A. Elhan, “The anatomy of the orbit and its contents in lateral orbital approaches” 12. Ulusal Anatomi Kongresi, Mersin, Kongre en iyi poster ödülü, 2008.

Projeleri:

1. Yumuşak ve Sert Doku Malzeme Deney Sistemine Elektronik Veri Toplama Biriminin Eklenmesi, TÜBİTAK Projesi, SBAG 104S402, Araştırmacı, 2005-2006 (Proje tamamlandı).
2. The subdiaphragmatic course of the phrenic nerve, TÜBİTAK Yurtdışı doktora sonrası araştırma bursu projesi, BIDEP-2219, Araştırmacı, 2007 (Proje tamamlandı).
3. Major depresif bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde zaman algısının beyindeki ödül sistemi ile olan ilişkisi, BAP Projesi, 12B6055001, Araştırmacı, 2012 (Proje tamamlandı)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve Katıldığı eğitim seminerleri:

Eğitici Olarak Katıldığı Uluslararası Kurslar ve Çalıştaylar:

1. II. Minimally Invasive Spinal Surgery Cadaver Course. 30 Ekim-1 Kasım 2005, Ankara.
2. 10th International Course on Perforator Flaps. 6-9 Eylül 2006, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

3. Different Solutions for Cartilage and Meniscal Problems of the Knee Joint “Cadaver Course”, 14 Eylül 2013, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
4. Arthroschool, Knee Cadaver and Interactive Arthroplasty Course, 28-29 Eylül 2013, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
5. Stryker Revision Hip and Knee Cadaveric Course, 30 Kasım-1 Aralık 2013, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
6. Arthroschool, Knee Cadaver and Interactive Arthroplasty Course, 5-6 Nisan 2014, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
7. Ankara Cartilage Symposium, Cadaver Dissection Course, 27 Nisan 2014, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
8. Ankara Cartilage Symposium, Cadaver Dissection Course, 29-30 Kasım 2014, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
9. Arthroschool, Knee Cadaver and Interactive Arthroplasty Course, 30-31 Mayıs 2015, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Eğitici-Düzenleyici Olarak Katıldığı Ulusal Kurslar ve Çalıştaylar:

1. İnguinal Bölge ve İnguinal Kanal Diseksiyon Kursu. Nisan, 2003, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
2. Kardiyak Anatomi Kursu. 24 Kasım 2006, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
3. Ameliyathane Hemşireleri Eğitim Programı. Şubat-Haziran 2010, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
4. XIII. İleri Cerrahi Artroskopik Kursu. 21-23 Haziran 2012, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
5. Rejyonel Anestezi Eğitim Çalışmaları- Kadavra Workshop. 15-16 Haziran 2012, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
6. Algoloji Eğitim Çalışmaları- Kadavra Workshop. 16- 17 Haziran 2012, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
7. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği Ankara Uygulamalı Toraks Cerrahisi Anatomi Kursu, 13,14 Aralık 2013, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

8. Laporoskopi alıştayı, 25-26 Ekim 2014, Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Ankara

9. Kalça Eklemine Yaklaşım. Uygulamalı Kadavra Eğitimi. 14 Mart 2015, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadavra Eğitim Merkezi, Ankara

10. Kalça Eklemine Yaklaşım. Uygulamalı Kadavra Eğitimi. 4 Nisan 2015, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadavra Eğitim Merkezi, Ankara

Kursiyer Olarak Katıldığı Uluslararası Kurslar ve alıştaylar:

1. Robotik Cerrahi Off-site Eğiticilik Kursu, EEC Paris, France, 21-22 Mart 2011.

Kursiyer Olarak Katıldığı Ulusal Kurslar ve alıştaylar:

1. Mikroskobik ve Makroskobik Diseksiyon Teknikleri Kursu. Eylöl, 2002.

2. IV. Temporal Kemik Diseksiyon Kursu. Mayıs, 2003.

3. Elektron Mikroskobu Kursu. Eylöl, 2003.

4. V. Endoskopik Paranasal Sinüs Cerrahisi Kursu. Ekim, 2003.

5. II. Boyun Diseksiyon Kursu. Kasım, 2003.

6. I. Semi İnvaziv Spinal Cerrahi Kadavra Kursu. şubat, 2004.

7. Anatomide Doktora Eğitimi ve Klinik Anatomik alışmalarına Katkıları Kursu. Mayıs, 2004

8. I. Uygulamalı Periferik Sinir Blokajı Kursu. Ekim, 2004.

9. VI. Endoskopik Paranasal Sinüs Cerrahisi Kursu. Kasım, 2004.

10. VI. Temporal Kemik Diseksiyon Kursu. 14-15 Mayıs, 2005

11. III. Boyun Diseksiyon Kursu. 15-17 Ekim, 2005.

12. Tıbbi Fotoğrafçılık Kursu. 18 şubat 2006.

13. Plastinasyon Tanıtım Kursu. 4. Haziran. 2010.

14. Probleme Dayalı Öğrenme Yönlendirici Kursu. 27-29 Aralık. 2010.

15. Ölçme Değerlendirme Kursu. 11-13 Haziran 2012

16. Tubitak Bililendirme ve Eğitim Semineri. Ankara, 2012.

17. Eğiticilerin Eğitimi Kursu, Ankara, 2014.

18. Akademik ve Sosyal Danışmanlık Eğitimi, Ankara, 2014

19. İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitim Programı, Ankara, 2014.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Uluslararası Kongre ve Toplantılarda Düzenleme Kurulu ve Bilimsel Kurul Üyelikleri :

1. Kongre Genel Sekreteri, 4th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA). Ankara, Türkiye, 2012

2. Kongre Bilimsel Komite Üyesi, 12th Congress of the European Association of Clinical Anatomists (EACA). Lizbon, Portekiz. Haziran, 2013

3. Kongre Bilimsel Komite Üyesi, 5th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA). Graz, Avusturya, 2013

4. Kongre Bilimsel Komite Üyesi, 6th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), Rjeka, Hırvatistan, 2014

5. Kongre Bilimsel Komite Üyesi, International Congress of Clinical Anatomy, Rouen, Fransa, 2015.

Ulusal Kongre ve Toplantılarda Düzenleme Kurulu ve Bilimsel Kurul Üyelikleri:

1. Kongre Genel Sekreteri, 12. Ulusal Anatomi Kongresi. Ankara, Türkiye, 2012

2. Toplantı Düzenleme Kurulu, Anatomide Yeterlilikler. Geleneksel Anatomi Günleri, Gaziantep, 2015

Uluslararası Dergilerde Editör Kurul Üyelikleri:

Surgical and Radiologic Anatomy

Editör Yardımcısı (Associate Editor), 2009-şimdi

Clinical Anatomy

Editör Kurulu (Editorial Board), 2008-şimdi

European Journal of Anatomy
Editör Yardımcısı (Associate Editor), 2012 – şimdi
Anatomy Research International
Editör Kurulu (Editorial Board), 2010 – şimdi
Dataset Papers in Biology (Anatomy)
Editör Kurulu (Editorial Board), 2012 – şimdi
OA Anatomy
Editör Kurulu (Editorial Board), 2012 – şimdi
BioMed Research International (Anatomy)
Editör Kurulu (Editorial Board), 2013 – şimdi
Research and Clinical Medicine
Editör Kurulu (Editorial Board), 2014 – şimdi
Translational Research in Anatomy
Editör Kurulu (Editorial Board), 2014 – şimdi
Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi
Danışma Kurulu, 2011- şimdi
TOTBID Journal
Misafir Editör, (Guest Editor), 2011
Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical
Anatomy)
Editör (Editor) ve Yazı İşleri Müdürü, 2015-şimdi

Uluslararası Dergilerde Hakemlikleri:

Clinical Anatomy
Surgical and Radiological Anatomy
Life Sciences
Surgical Endoscopy
Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury
Argentine Journal of Clinical Anatomy
International Journal of Shoulder Surgery
The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted
Surgery

Journal of Medicine and Medical Sciences

Global Advanced Research Journal Of Medicine And Medical
Sciences

International Journal of Medicine Medical Sciences

Uluslararası Kitaplarda Danışma Kurulu Üyeliği

1. Loukas M, Beninnger B, Tubbs RS. Clinical Photographic Dissector of Human Body. Elsevier, 2013
2. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. 6th Edition. Elsevier, 2014