T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CAPGRAS SENDORMUNUN FİZYOPATOLOJİSİNİ MODELLEMEK: BİR SANAL LEZYON ÇALIŞMASI

ESRA ZEYNEP DÜDÜKCÜ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL- 2023

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi: Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Sinirbilim

Öğrenci : Esra Zeynep DÜDÜKCÜ

Tez Başlığı : Capgras Sendormunun Fizyopatolojisini Modellemek: Bir Sanal Lezyon Çalışması

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 26.01.2023

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

Danışman İmza

Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Halil Aziz VELİOĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Temel YILDIZ FSM Vakıf Üniversitesi

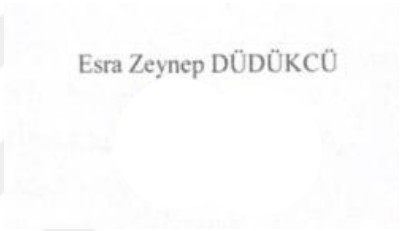
Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ……../……../…… tarih ve ……/……., …… sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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



İTHAF

Çocuk kalan yanıma,

Süper kahramanım Babama…

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilime ve bilgiye giden süreçte her zaman destekleyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na

Tez çalışmamın şekillenmesinde teknik ve fikri anlamda her zaman destek olan, daha iyi olanın mümkün olduğu konusunda beni teşvik eden Dr.Öğr. Halil Aziz Velioğlu'na,

Lisansüstü eğitimim boyunca rehberliği, sabrı ve engin bilgisiyle tüm sorularıma ve sorgulamalarıma ışık tutan, öğreticiliği kadar arkadaşlığı da kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Mevhibe SARICAOĞLU' na,

EEG ile ilgili sorularımın ilk muhatabı olmakla beraber araştırmaya, bilime ve hayata dair birçok konuda fikri paylaşımda olduğum Burcu BÖLÜKBAŞI' na, TMS ile ilgili sağladığı kolaylık ve desteği için Suat YILMAZ'a, bu süreçte desteklerini eksik etmeyen değerli arkadaşlarım; Miray PEKER ve Hansa ŞENTÜRK'e,

Deney tasarımım konusunda mesleki denimylerinden faydalandığım afacan kardeşim Ümmügülsüm ve varlığı ile umut dolduğum oyun arkadaşım Ali Asaf DÜDÜKCÜ' ye, neşesiyle hayatıma neşe katan canım ablam Fatma ERCAN' a, her ne olursa olsun yanımda olan ve her koşulda vakur duruşuyla beni güçlü kılan anneciğim Ayşe DÜDÜKCÜ, tüm başarılarımın paydaşı babacığıma, fikri gelişimimdeki katkısı için her zaman minnet duyduğum, İstanbul'daki ailem, dostum Fatma ERDAL YEKELER'e,

Dönem arkadaşım ve bu süreçteki en yakın yoldaşım olan, pozitifliği merakı heyecanı ve beni düştüğüm karışıklıklardan çekip alan canım dostum Tuğçe Nur AKAR'a, ve beni böylesine çevrelemiş, heyecan, stres ve mutluluğuma ortak olan adını anamadığım, tüm güzel insanlara teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamı çocuk kalan yanıma, süper kahramanım, sevgili babacığım MUSTAFA DÜDÜKCÜ'ye ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU……..……..…….... ii

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI. ……....iii

İTHAF……..……. iv

TEŞEKKÜR……....v

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ……..…….....ix

TABLOLAR LİSTESİ……..……....x

ŞEKİLLER LİSTESİ…….. …….. .xi

1. ÖZET..……1

2. ABSTRACT...…….…….…..2

3. GİRİŞ VE AMAÇ.. …….…….…….....3

4. GENEL BİLGİLER…….……..6

4.1 Capgras Sendromu Nedir?.....6

4.2 Capgras Sendromunun Etiyolojisini Açıklamaya Yönelik Teoriler…..…..…..7

4.2.1 Nörotransmitter disregulasyonuna bağlı teoriler……...…..…...7

4.2.2 Psikodinamik teoriler……..……...8

4.2.3 Nöroanatomik ve nörokognitif teoriler…….…..…….…..8

4.3 Capgras Sendromu ve Yüz Tanıma Şebekesi …….... 10

4.3.1 Yüz tanıma şebekesi……..……..10

4.3.2 Yüz tanımaya yönelik EEG komponentleri ……13

4.4 Yüz Tanıma Kusuru Olarak Capgras Sendromu……..……..…14

4.5 Temsil ve Çıkarım Kusuru Olarak Capgras Sendromu……..……....17

4.6 Transkraniyal Manyetik Stimulasyon……..……..……...…..19

5. MATERYAL VE METOT.. …….…….…….……22

5.1 Çalışmanın Dizaynı ve Amacı…….……..…...….22

5.2. Katılımcılar …….…….....22

5.2.1. Dâhil edilme kriterleri……..……..23

5.2.2. Hariç tutulma kriterleri……..…….……...……23

5.3. Veri Toplama Araçları……..…….23

5.3.1. Demografik bilgi formu……..……..…23

5.3.2. TMS uyarım protokolü……..……..…..24

5.3.3. Cihaz özellikleri ve uygun protokolün belirlenmesi……....24

5.3.4. TMS uyarım bölgesinin belirlenmesi ……..….25

5.3.5. EEG Kaydı……...…….....29

5.4. Deney Düzeneği……30

5.4.1. Benton yüz tanıma testi……..…….….30

5.4.2. Capgras yüz tanıma deneyi……...……..…..31

5.5. Nöromodulasyon Etki Değerlendirme……...……..….33

5.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi……..…33

5.6.1. Demografik bilgilerin değerlendirilmesi……...…….…..….33

5.6.2. Davranışsal verilerin değerlendirilmesi…….…….….33

5.6.3. EEG verilerinin analizi……..……..…….…….33

5.6.3.1.Ön işlemleme……..…….……33

5.6.3.2.Olaya ilişkin osilasyon güç spektrum analizi……....…..….....34

5.7. İstatistik……..……...……..…..35

6. BULGULAR…….36

6.1. Demografik Bulgular……..……...…….36

6.2. Davranışsal Bulgular ……..…….…....36

6.2.1 Benton yüz tanıma deney bulguları……..……..….....37

6.2.2 Capgras yüz tanıma deney bulguları……..……..….....38

6.3 EEG Bulguları…….……...…...39

6.3.1 Delta yanıtlarına ilişkin bulgular …….……..41

6.3.1.1 Oksipital TMS uyarımı için delta bulguları …….…....…41

6.3.1.2 VMPFC TMS uyarımı için delta bulguları……...…….46

6.3.2 Teta yanıtlarına ilişkin bulgular ……..……..……51

6.3.2.1 Oksipital TMS uyarımı için teta bulguları ……..…….51

6.3.2.2 VMPFC TMS uyarımı için teta bulguları ……..……..56

6.3.3 Bulguların bütüncül değerlendirilmesi …….……..……..61

6.3.4 EEG bulgularının görselleştirilmesi…….…….63

7. TARTIŞMA…….…….72

7.1. Oksipital İnhibisyonun Delta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi……...73

7.2. VMPFC İnhibisyonun Delta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi……..….74

7.3. Oksipital ve VMPFC İnhibisyonun Teta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi…….…….77

7.4. İki Faktör Teorisi Bağlamında Sonuçların Değerlendirilmesi…….….78

7.5. CS'nin Tedavisine İlişkin Değerlendirmeler.. ……..…81

7.6. Limitasyonlar…….……..……..81

8.KAYNAKLAR……..……..……....……83

9. EKLER…….97

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu. ……97

Ek 2: Demografik Bilgi Formu. …….……100

Ek 3: Benton Yüz Tanıma Testi ……101

Ek 4: Nörostimülasyon Etki Değerlendirme Anketi ……..102

10. ETİK KURUL ONAYI……...103

11. ÖZGEÇMİŞ…….107

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

CS: Capgras Sendromu

cTBS: Devamlı Teta Burts Stimulasyon

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

dMPFC: Dorsal medial Prefrontal Korteks

EEG: Elektroensefalografi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FRU: Yüz Algı Birimi

IFOF: Fronto-Oksipital Fasikül

ILF: İnferior Longitudinal Fasikül

MEP: Motor Eşik Potansiyel

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ms: Milisaniye

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFC: Prefrontal Korteks

PIN: Kişisel bilgi birimi

Pre-TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Öncesi

Post-TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Sonrası

rTMS: Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Occ: Oksitpital

VMPFC: Ventromedial Prefrontal Korteks

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 5.3.3.1. TMS protokolü……..……....… 25
Tablo 5.6.3.2.1. Wavelet analizinde uygulanan parametreler……..…….…34
Tablo 6.1.1 Demografik Bilgiler……..…….….36
Tablo 6.3.1. İstatistik sonucu anlamlılık skorları…….……..…….…...40
Tablo 6.3.2. İstatistik sonucu oturumlar arasındaki anlamlılık skorları…….41
Tablo 6.3.3.1 İnhibisyon sonrası uyarım bölgesi, frekans ve etki bölgesine bağlı amplitüd değişiklikleri……..……..62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.3.1.1. Dağınık Yüz Tanıma Şebekesi ……..……..…13
Şekil 4.4.1. Breen ve arkadaşlarının yüz tanıma modeli……..…16
Şekil 5.3.4.1. Amigdalanın kortikal bağlantısallığı ile yüz işlemleme fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri…….....26
Şekil 5.3.4.2. VMPFC'nin kortikal bağlantısallığı ile yüz işlemleme fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri…….…27
Şekil 5.3.4.3. Meta analiz sonucu çakışan amigdala, VMPFC ve fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri…….…....28
Şekil 5.3.4.4. Elektrotların MRI görüntüsü ile izdüşümü…….……..29
Şekil 5.3.5.1 Veri toplama süreci…….……...30
Şekil 5.4.2.1. Yüz tanıma deney protokolü…….…...32
Şekil 6.2.1.1. TMS sonrası BYT'de reaksiyon sürelerindeki değişim ……..….37
Şekil 6.2.1.2. TMS sonrası BYT hatalı yanıt miktarındaki değişimin oturumlara bağlı değişikliği…….……..38
Şekil 6.2.2.1. TMS uyarımının CSYT'de reaksiyon süresine etkisi…….…….39
Şekil 6.2.2.2. Uyaran türlerine göre TMS'nin CSYT'de reaksiyon süresindeki etkisi……39
Şekil 6.3.1.1.1. Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı……..42
Şekil 6.3.1.1.2. Hemisfer*Lokalizasyon için 0-800 ms'de delta yanıtı……..……42
Şekil 6.3.1.1.3. Hemisfer*Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı…..…43
Şekil 6.3.1.1.4. Lokalizasyon*Uyaran türü için 0-800 ms'de delta yanıtı……..…44
Şekil 6.3.1.1.5. Uyaran türü*Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı……45
Şekil 6.3.1.1.6. Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı……..……46
Şekil 6.3.1.2.1. Lokasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı…….……46
Şekil 6.3.1.2.2. Hemisfer*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı…….……47
Şekil 6.3.1.2.3. Lokasyon*Koşul*Hemisfer için 0-800 ms'de delta yanıtı……48
Şekil 6.3.1.2.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-800 ms'de delta yanıtı……..…..49
Şekil 6.3.1.2.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı……..50
Şekil 6.3.1.2.6. Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı……..51

Şekil 6.3.2.1.1. Lokasyon*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı……...52
Şekil 6.3.2.1.2. Lokasyon*Hemisfer için 0-500 ms'de teta yanıtı……..…….52
Şekil 6.3.2.1.3. Lokasyon*Hemisfer*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı…..…….53
Şekil 6.3.2.1.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-500 ms'de teta yanıtı……..…54
Şekil 6.3.2.1.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı…….55
Şekil 6.3.2.1.6. Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı…….…….56
Şekil 6.3.2.2.1. Lokasyon*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı……...57
Şekil 6.3.2.2.2. Lokasyon*Hemisfer için 0-500 ms'de teta yanıtı…….…….57
Şekil 6.3.2.2.3. Lokasyon*Hemisfer*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı…….....58
Şekil 6.3.2.2.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-500 ms'de teta yanıtı……..59
Şekil 6.3.2.2.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı……60
Şekil 6.3.2.2.6. Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı……....61
Şekil 6.3.3.1. Uyaran türüne ilişkin aktivasyonların kıyaslanması.……63
Şekil 6.3.3.2. Oksipital bölgeden uygulanan TMS'nin hemisferlerdeki etkisi……64
Şekil 6.3.3.3. VMPFC bölgeden uygulanan TMS'nin hemisferlerdeki etkisi……...65
Şekil 6.3.3.4. Oksipital TMS'nin tanıdık yüz uyaranına etkisi……..……66
Şekil 6.3.3.5. VMPFC TMS'nin tanıdık yüz uyaranına etkisi……..……..67
Şekil 6.3.3.6. Oksipital TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi…….……68
Şekil 6.3.3.7. VMPFC TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi…….….69
Şekil 6.3.3.8. Oksipital TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi…….…70
Şekil 6.3.3.9. VMPFC TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi……71
Şekil 7. 2.1. VMPFC'nin bellek, gerçeklik izleme ve çıkarım sürecindeki rol……75
Şekil 7.3.1. Şaşırtıcı gerçekliğe karşı geliştirilen yeni inanç adaptasyonu ……7

1.ÖZET

CAPGRAS SENDORMUNUN FİZYOPATOLOJİSİNİ MODELLEMEK BİR SANAL LEZYON ÇALIŞMASI

Capgras Sendromu (CS) kişinin eşi, ebeveynleri, kardeşi gibi yakınlarının kendisine çok benzeyen başka bir "sahtekar" ile yer değiştirdiğine dair sanrılarla görünen nöropsikiyatrik bir bozukluktur. CS'de yüz tanıma ve/veya hipotez değerlendirme kusurlarının sanrılara neden olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada CS'ye neden olduğu düşünülen nörofizyolojik süreçlerin sanal lezyonla sağlıklı grupta tetiklenmesi ile oluşan elektronörofizyolojik yanıtlar incelendi. İki oturumda gerçekleşen çalışmada ilk oturumda duygusal yüz komponenti için oksipital inhibisyon, ikinci oturumda ise hipotez değerlendirme ve gerçeklik izleme bölgesi olarak kabul edilen ventromedial prefrontal korteks (VMPFC) devamlı teta burst uyarımı (cTBS) ile inhibe edildi. Sağlıklı ve görme kusuru olmayan 15 genç erişkin çalışmaya dâhil edildi. Sanal lezyon öncesi ve sonrasında tanıdık, ünlü ve yabancı yüz uyaranları sunuldu. Delta bandında oksipital inhibisyon sonrasında frontal, fronto-santral bölgelerde tanıdık yüzlerde delta güç spektrumu anlamlı olarak azaldı. VMPFC inhibisyonunda ise frontal bölgelerde delta gücünde azalma, parietal ve parietaoksipital bölgedelerde artış izlendi. Teta bandı güç değişikliği, iki bölgen uygulanan inhibisyon sonrasında da tanıdık yüz uyaranında frontal bölgede azaldı. Ayrıca inhibisyon öncesi tanıdık yüz uyaranının, ünlü ve yabancı yüzlere kıyasla; deltada bandında frontal bölgede, tetada parietal bölgede anlamlı derecede farklılaştığı görüldü. CS'de delta freknası değişikliklerinin sanrı söylemi için biyomarker olarak izlenebileceği önerildi. CS'de sanrı nesnesinin yakınlar olması, VMPFC disfonksiyona bağlı gerçeklik izlenmesi kusuru ile ilişkilendirildi. Ayrıca iki faktör teorisinin aksine, sanrı oluşumu yalnıca birinci faktör ile tetiklenebildiği gösterildi.

Ananhtar Kelimeler: Capgras Sendromu, cTBS, EEG, Sanal Lezyon, Yüz Tanıma

2. ABSTRACT

MODELING THE PHYSIOPATHOLOGY OF CAPGRAS SYNDROME: A VIRTUAL LESİON STUDY

Capgras Syndrome (CS) is a delusion that appears with the beliefs of a person's relatives, such as spouse, parents, or sibling, who have been replaced by another very similar "imposter". It is thought that emotional component of face recognition and/or hypothesis evaluation defects cause delusions in CS. In this study, electro neurophysiological responses that occur when neurophysiological processes thought to cause CS are triggered by a virtual lesion in the healthy subjects. Occipital area for the emotional face component was inhibited in the first session by continuous theta burst stimulation (cTBS). Then ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), which is accepted as the hypothesis evaluation and reality monitoring region, was inhibited in the second session. Fifteen healthy young adults were included in the study. Familiar, famous and unfamiliar face stimuli were presented before and after the virtual lesion. After occipital inhibition in the delta band, the power spectrum was significantly reduced in familiar faces in the frontal and frontocentral regions. In vmPFC inhibition, a decrease in delta power was observed in the frontal regions and an increase in the parietal and parietal occipital regions. Theta band power decreased in the frontal region at familiar face stimulus after inhibition of both regions. In addition, it was observed that the familiar face stimulus before inhibition differed significantly in the delta band in the frontal region and in the theta parietal region compared to the famous and unfamiliar faces. It is thought that delta frequency power changes in CS can be followed as a biomarker for delusional belief. The reason for being relatives of the object of the delusion in CS was associated with the vmPFC dysfunction in reality monitoring, instead of emotional face dysfunction. It was also shown that unlike the two-factor theory, delusional formation can only be triggered by the first factor.

Keywords: Capgras Syndrome, cTBS, EEG, Face Recognition, Virtual Lesion

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Capgras sendromu (CS) kişinin eşi, ebeveynleri, kardeşi gibi yakınlarının kendisine çok benzeyen başka bir "sahtekar" ile yer değiştirdiğine dair sanrıları içeren, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1,2). Alzheimer, Lewy cisimcikli demans, şizofreni gibi çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla beraber ortaya çıkmaktadır (3). CS, yanlış tanıma sendromlarının bir alt grubu olarak ele alınmaktadır. Klinik değerlendirmesi DMS-5 ve ICD-10 kriterlerine göre yapılmaktadır.

CS ve diğer yanlış tanıma sendromlarında sağ hemisfere bağlı patolojiler ön plana çıkmaktadır ancak sol hemisfer hasarları ile de görülmektedir (4). Akut nörolojik hasar sonrasında gelişen sanrısal yanlış tanıma sendromlu 61 vakada nörogörüntülerinin incelenmesi sonucunda (%92) sağ hemisfer lezyonu, sağ frontal (%63) ve parietal (%32) lezyonlar gözlenmiştir(5,6) Görsel uzamsal şebekenin sağ hemisferde baskın olması ve inanç değerlendirme merkezinin sağ frontal bölgede yer alması sanrıların sağ hemisfer patolojileri ile ilişkilendirilmesine temel teşkil etmektedir (7,8).

Yüz algısı ve tanıma duygu tanıma, niyet okuma, fiziksel ayrıştırma gibi birçok alt grubu olan bilişsel bir beceridir. CS'nin yanlış tanıma sendromu olarak sınıflandırılmasının temelde tanıdık yüzlere ilişkin yanlış çıkarımlarla seyretmesi etkili olmuştur. Ancak bazı araştırmacılara göre CS, prosopagnozideki yüz tanıma kaybının aksine sanrısal süreçlerle ön plana çıkmaktadır (9). Bu nedenle de tanıma kusuru olarak değil çıkarım kusuru olarak değerlendirilmektedir.

Galvanik deri yanıtı uyarana bağlı olarak sempatik sinir sistem tarafından oluşturulan, tanıdık yüzlerde artan deri direnci potansiyelidir. Galvanik deri yanıtı yanıtı CS tanılı kişilerde sanrı nesnesine karşı azalmakta ya da kaybolmakta iken prosopagnozi hastalarında korunmaktadır. Sempatik sinir sistemi ve yüz işlemleme şebekesi arasında olduğu düşünülen bu bağlantı prosopagnozide korunurken CS'de hasara uğramaktadır. Böylece izlenen bağlantı kusuru, duygusal yanıtı sağlayan limbik sistem ile görsel yüz algısı mekanizmaları arasındaki nöral bağlantıların hasarlanması ile açıklanmaktadır(10–14). Yüze ilişkin duygusal yanıtların kaybı, CS'nin aile

yakınlarına karşı gelişmesini açıklar niteliktedir. Ancak primer algıdaki bir hasarın bu denli karmaşık sanrılara sebep olması yeni açıklamaları zorunlu kılmıştır.

CS'deki sanrıları açıklama girişiminde olan diğer bir varsayım iki faktör teorisi olarak karşımıza çıkmaktadır. İki faktör teorisinde ilk faktör algıyı ikinci faktör inanç değerlendirmesini temsil etmektedir. Coltheart, birinci faktörü basit algıdaki bozulma ile yeni inancı doğuran adaptasyon olarak tanımlarken ikinci faktörü bu inancın sürdürülmesi için rasyonelleştirilen mantık yürütme süreci olarak açıklar. CS için, örneğin birinci faktör belirli yüzlere gelişen karşı duygusal bozulmadır. İkinci faktör, bahsedilen değişikliği inşa etmede çeşitli olasılıklardan birini önceler ve iç tutarlılığı koruyarak dış gerçekliğin yeniden yorumlanması ile sanrı söylemini ortaya çıkarır.

İki faktör teorisi doğrultusunda sanrılara (CS ve diğer) atfedilen süreçlerin ikinci faktörünün sağ ventromedial frontal (VMPFC) bölgede yer aldığını iddia edilmektedir. VMPFC, somatik hipotez belirteci doğrultusunda iç temsillerin düzenlenmesi ile ilişkilidir (15). CS de dâhil olmak üzere literatürdeki yanlış tanıma sendromlarını incelediğinde, sanrılara neden olan lezyonun sağ hemisfer merkezli ve özellikli olarak da ventromedial frontal bölge ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (16,17).

Alan yazın incelendiğinde VMPFC hasarının olmadığı halde CS'nin geliştiği, VMPFC hasarı olmasına rağmen sanrıları olmayan vaka raporları yer almaktadır (18,19).

Transkraniyel manyetik stimülasyon (TMS) bir bobin aracılığıyla manyetik alan oluşturularak yaratılan elektrik alan değişiklikleri ile kafatası dışından uygulanan girişimsel olmayan, nörofizyolojik kortikal bir uyarım tekniğidir. Sanal lezyon TMS aracılığı ile beyin fonksiyonlarının kısa süreli ve geçici olarak baskılanmasıdır. Beynin anatomik ve fonksiyonel bağlantılsallığından yararlanılarak geçici inhibisyon müdahaleleri ile bilişsel işlevin haritalanması, manipüle ve tedavi edilmesi mümkündür (20). Devamlı Teta Patlayıcı Uyarımı (cTBS), 60 saniyeden kısa bir sürede 300 pulse vererek inhibitor bir etki yaratırken uzun süreli baskılayıcı (Long term depression) etki oluşturarak kortikal aktiviteyi engellemektedir (21).

Çalışmamızda CS'nin fizyopatolojisini modellemek amacı ile yüz işlemleme şebekesinin duygusal bileşenindeki hasarın ve inanç değerlendirme merkezi olarak kabul edilen VMPFC'deki hasarın farklı yüz uyaranlarına karşı oluşturduğu elektronörofizyolojik yanıtlarının uyaran tipine göre araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmanın Hipotezleri:

H1: Genç erişkinlerde sağ VMPFC'ye uygulanan cTBS'nin yüz tanıma süreçlerine etkisi vardır.

H1-0: Genç erişkinlerde sağ VMPFC'ye uygulanan cTBS'nin yüz tanıma süreçlerine etkisi yoktur.

H2: Genç erişkinlerde sağ oksipital kortekse uygulanan cTBS'nin yüz tanıma süreçlerine etkisi vardır.

H2-0: Genç erişkinlerde sağ oksipital kortekse uygulanan cTBS'nin yüz tanıma süreçlerine etkisi yoktur.

H3: VMPFC'ye uygulanan cTBS etkisi ile oksipital kortekse uygulanan cTBS etkisi ile ayrışır.

H3-0: VMPFC'ye uygulanan cTBS etkisi ile oksipital kortekse uygulanan cTBS etkisi ile örtüşür.

H4: Tanıdık yüz uyaranında delta ve teta frekansı yanıtları diğer uyaranlardan farklılaşır.

H4-0: Tanıdık yüz uyaranında delta ve teta frekansı yanıtları diğer uyaranlardan farklılaşmaz.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Capgras Sendromu Nedir?

Capgras sendromu (CS) kişinin eşi, ebeveynleri, kardeşi gibi yakınlarının kendisine çok benzeyen başka bir "sahtekar" ile yer değiştirdiğine dair sanrıları içeren, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1,2). Alzheimer, Lewy cisimcikli demans, şizofreni gibi çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla beraber ortaya çıkmaktadır. CS, yanlış tanıma sendromlarının bir alt grubu olarak ele alınmaktadır. Klinik değerlendirmesi DMS-5 ve ICD-10 kriterlerine göre yapılmaktadır.

CS'de ortaya çıkan sanrıların etiyolojisi tam olarak belirlenebilmiş değildir. İlk çalışmalarda dopaminerjik sistem kusurları ve yüz tanıma mekanizmalarında meydana gelen bir hasar sebebi ile kişide tanıma bozukluğu olduğu düşünülmüştür. Gelişen araştırma yöntemleri ve sendromun eşlik ettiği hastalık gruplarının çeşitliliği, CS'nin etiyolojisine ilişkin farklı teorilerin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır.

CS tedavisinde en sık tercih edilen ilaç grupları antipsikotikler dopaminerjik ve seratonerjik etki mekanizmaları ile sanrıların iyileşmesinde etkilidir. Yayınlanan çalışmalarda tercih edilen ilaç grubu eşlik eden nörolojik ve psikiyatrik patolojilere bağlı olarak değişmektedir ve standart bir doz belirtilmemiştir. Tedavide kullanım sıklığına göre; olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, haloperidol, zuclopenthixol clozapine, fluphenazine, mirtazapine, pipotiazine trifluoperazine, chlorpromazine, pimozide ve sulpiride ilaçları verilmektedir (22,23).

CS ve diğer yanlış tanıma sendromlarında sağ hemisfere bağlı patolojiler ön plana çıkmaktadır ancak sol hemisfer hasarları ile de görülmektedir (4). Akut nörolojik hasar sonrasında gelişen sanrısal yanlış tanıma sendromlu 61 vakada nörogörüntülerinin incelenmesi sonucunda (%92) sağ hemisfer lezyonu, sağ frontal (%63) ve parietal (%32) lezyonlar gözlenmiştir. 56 vakanın nöropsikolojik değerlendirmesinde ise genel olarak bellek(%73), yürütücü işlevler(%69) ve görsel-uzamsal bozukluk bildirilmiştir (5,6) Görsel uzamsal şebekenin sağ hemisferde baskın olması ve inanç değerlendirme merkezinin sağ frontal bölgede yer alması sanrıların sağ hemisfer patolojileri ile ilişkilendirilmesine temel teşkil etmektedir (7,8).

4.2 Capgras Sendromunun Etiyolojisini Açıklamaya Yönelik Teoriler

Sanrıları açıklamaya yönelik teoriler, yalnızca Capgras değil diğer psikotik sanrılar da göz önünde bulundurularak, motivasyonel ve kognitif hasara bağlı teoriler olarak iki ayrı başlıkta tartışılmaktadır (24). Motivasyonel açıklama psikanalitik ve psikodinamik yaklaşımın hakim olduğu açıklamaları içerirken kognitif hasar ile açıklama girişiminde bulunan teoriler nöropatolojik süreçlere odaklanmaktadır. Burada nöropatolojiyi fizyopatolojik süreçlerin detaylandırıldığı Nörotransmitter Disregulasyonuna Bağlı Teoriler ve Nörokognitif teoriler olarak iki ayrı başlıkta yer almaktadır.

4.2.1 Nörotransmitter disregulasyonuna bağlı teoriler

CS'ye sebep olan fizyolojik etkiler nörotransmitter düzeyinde meydana gelen değişikliler ile ilişkilendirilmiştir. Dopaminerjik sistemin bozulmasına yönelik çalışmalar diğer nöromodülatörlere kıyasla daha çok incelenmiştir. Bunun bir sebebi sendromun Parkinson ve lewy cisimcikli demans gibi domanierjik yolak lusurlarının izlendiği hastalıklarda görülmesi iken bir diğer neden de tedavide kullanılan antipsikotik ilaçların dopamin sistemini hedef alması olarak yorumlanabilir.

Temel olarak CS'nin Parkinson başta olmak üzere diğer gruplarda da ortaya çıkması dopamin eksikliği ile açıklamıştır (25). Yapılan bir çalışmada metafetamin bağımlılığı olan kişilerde gelişen CS, metafetaminin dopamin transporterlarını inhibe etmesi sonucunda dopamine iletiminin engellenmesi ile açıklanmıştır (2). Temel görüşün aksine farklı nedenlerle dopaminerjik yolakta meydana gelen hipermetabolizma ile artan dopamine miktarının CS'ye sebep olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (26–28).

CS'yi dopaminerjik sistemden bağımsız olarak açıklayan çalışmalar da bulunmaktadır. Serotonin 2A reseptor antagonisti ile CS sanrılarının ortadan kaybolduğunu bildiren bir çalışmada bu mekanizma serotonin 2A reseptor antagonisti tedavinin serotonin ve norepinephrin reseptörlerini bloke etmesiyle sağlandığı iddia edilmiştir (29). Serotonine ait etki mekanizmasının CS ile ilişkisi kesin bir şekilde kurulamamış olsa da birçok vakada seçici seratonin geri alım inhibitörü içeren

antidepresan ilaçlar tek ve diğer antipsikotik ilaçlar ile kullanıldığında CS'ye bağlı sanrıların iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (30–33).

Toksik zehirlenmeye bağlı olarak CS görülen vakalarda lityum, diazepam, morfin ve ketamine'nin CS'ye neden olduğu bildirilmiştir ancak etki mekanizması açıklanamamıştır (34,35). Diğer bir yandan daha eski yayınlarda platalet monoamin oksidaz düzeyindeki azalmanın CS için biyobelirteç olabileceği iddia edilmiştir (35,36). Ancak sonraki yapılan çalışmalarda bu iddiayı destekler sonuçlara ulaşılamamıştır.

4.2.2 Psikodinamik teoriler

CS'deki sanrı nesnesinin sıklıkla anne baba ya da eş gibi yakın akrabalar olması ödepal teoriyle açıklanabilir görünmektedir. Anne çocuk ilişkisinin bozulması, patolojik ayrışma ve yansıtma sanrı nesnesinin yanlış tanınmasın neden olabilecek sebepler olarak gösterilmiştir (37). Ancak sendromun yalnızca anneye yönelik olmaması, kadınlarda görülme 2:1 oranda daha yüksek olması ödepal teoriye bağlı açıklamayı yetersiz kılmıştır (33). Bir başka yorumda ise açığa çıka durumun rasyonelleştirilmesi istenci ile oluşan sanrıların temelinde gerçekdışılaşma (derealisation) ve kişiliksizleşme (depersonalisation) yer aldığı bu durumun bir ego savunması olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür (24,38,39).

Knorr ve Hoffman Capgras'ı da içeren, sanrıların nörokognitif ve psikodinamik yaklaşımla açıklanmasının olanağını sunmak için yaptıkları gözden geçirmede bahsi geçen sanrıları açıklayacak tek bir psikodinamik yaklaşımın olmadığını iddia etmişlerdir. Görüldüğü üzere psikodinamik teoriler CS'yi açıklamak için yetersiz kalmıştır.

4.2.3 Nöroanatomik ve nörokognitif teoriler

CS'nin etiyolojisi incelendiğinde fizyopatolojik süreçler için farklı görüşlerin olduğu bilinmektedir. Bunlar organik ve fonksiyonel nedenlere dayanmaktadır. Yapılan alan yazım taramasında sıklıkla sağ hemisfere bağlı organik bozulmalar sıklık gösterse de sol hemisfer ve global etkilenmelerin bulunduğu vaka raporları yer

almaktadır (7,29,33). Travma, toksitite, nörodejeneretif hasar, iskemi yada diğer fizyopatolojik süreçlerle oluşan anatomik ya da fonksiyonel değişiklikler:

- Sağ serebral hemisferde hasar ya da azalmış nöral aktivite,
- Ventral görsel yol ve amigdala arasındaki bağlantının etkilenmesi,
- Dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) bağlı patolojiler,
- VMPFC'ye bağlı patolojiler,
- Multimodal assosiasyon korteks, paralimbik korteks ve limbik sistem bağlantılarını etkileyen patolojiler,
- Limbik, frontal ve parietal yapıları etkileyen izole patolojiler,
- Corpus collusum anatomik bütünlüğünün hasarlanması
- Bilateral fronto-temporal bağlantılarda meydana gelen patolojiler olarak sıralanabilir (23,33,39).

Bahsi geçen anatomik ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak ilişkilendirilen kognitif açıklamalar şu şekilde listelenebilir:

- Emosyonel yanıtların üst kognitif süreçler tarafından kontrol edilememesi,
- Yüz tanıma kusurları,
- Çalışma belleğini etkilenmesi ve kişiye ilişkin yeni bilgilerin önceki bilgilerle birleştirilememesi,
- Ayrışık bellek işlemlemesi,
- Duygu tanıma ve zihin okuma kusuru
- İç temsiller ve dış gerçekliğin tutarsızlığı; kendini kurgulama kusuru (ing. self monitoring error) ,
- İnanç değerlendirme kusurlarına bağlı çıkarım hataları (ing.beliefe evaluation error),
- Beklenti ve tahmin düzenleme kusurları (ing. prediction & expectation error) (5,8,17,23,40–42)

Yukarıda listelendiği üzere CS'nin mekanizmasına ilişkin çeşitli açıklamalar bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında bu modellerden ikisi üzerinde durulacaktır. İlki yüz tanıma kusuru olarak CS'nin oluştuğunu ileri süren teoridir. Burada yüz

tanıma işlevindeki kusurun nasıl sanrısal bir tablo oluşturabileceğine ilişkin açıklamalara yer verilmiştir. İkinci model ise temsil ve çıkarım kusurunu beraber ele alan, Capgras sanrılarını inanç değerlendirme ve kendini kurgulama kusuru olarak açıklayan teoridir.

4.3 Capgras Sendromu ve Yüz Tanıma Şebekesi

Capgras Sendromu ilk aşamada bir tanıma kusuru olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle görsel algı sisteminde yüz algısının nasıl gerçekleştiği, yüz tanıma kusuru olarak CS modelini anlamak için yanıtlanması gereken öncül sorulardan biridir.

4.3.1 Yüz tanıma şebekesi

Yüzle ile ilgili bilgilerin iki farklı yolaktan seyrettiği ilk defa Bauer tarafında ortaya konmuştur (43). Bauer prosopagnozi tanılı hastasının tanıdık yüzler ve tanımadığı yüzlerde göstermiş olduğu otonom yanıtlardan yola çıkarak tanımanın örtük ve açık olarak iki farklı modelle gerçekleştiğini iddia etmiştir. Bauer ventral limbik yolak ile açık tanımanın gerçekleştiğini böylece yüzlere ait semantik ve duygusal bilgilerin açıkça ifade edilebildiği, dorsal limbik yolak ile örtük tanımanın gerçekleştiği yani yüze ilişkin semantik bilgilere erişimin şart olmadığını söylemiştir. Bauer'in ikili tanıma modeli daha sonra birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (14,44,45). Ventral limbik yolağın nöroanatomik karşılığı görsel asosiasyon korteksi, inferior temporal lob, amigdala ve hipotalamusu kapsarken dorsal limbik yolak görsel asosiasyon korteksinden supeior temporal sulkus, inferior parietal lob, singulat korteks ve hipotalamus bağlantısı ile oluşmaktadır (43). Böylece ventral limbik yolda meydana gelen hasar açık tanımanın etkilenmesine, yüz tanıma yetisinin kaybına yani prosopagnozinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Böylece prosopognozide dorsal limbik yolun korunması ile kişiye ilişkin bilgilere ve duygusal yanıta erişimi mümkündür (5,10,46,47).

Ungerleider ve Mishkin macaq maymunları ile yaptığı çalışmada oksipital lob-inferior temporal korteks üzerinden seyreden "ne" yolağı ve oksipital lob-posterior pariatal korteks üzerinden ilerleyen "nerede" yolağı olarak isimlendirilen

sınıflandırmada, nesnelerin özelliği ve uzamsal konularına göre farklı sistemlerde işlendiğini iddia etmişlerdir (48). Bu çalışmadan sonra Bear 1983 yılındaki çalışmasında sensoriolimbik iki yolak tanımlamıştır. Bu yolaklardan dorsal yolak visio-limbik; dikkat ve arousalda etkin; ventral yolak ise tanıma, öğrenme ve emosyonel yanıtta etkindir. Bear ayrıca emosyonel yanıta ilişkin dorsal-ventral görsel sistemin sağ hemisferde daha baskın olduğunu iddia etmiştir. Ungerleider ve Mishkin'in teorisi daha sonra geliştirilmiş, ventral yol nesnelerin "ne"liğine ilişkin bilgiyi taşıdığı desteklenmiş, dorsal yolun ise nesnelerin "nasıl" olduğuna dair daha detaylı bilgileri kodladığı iddia edilmiştir (49).

İkili tanıma modeline yönelik itirazlardan en güçlüsü Breen ve arkadaşları tarafından gelmiştir. Breen ve arkadaşlarının modelinde Bauer'in aksine tek bir görsel yolak mevcuttur. Nöroanatomik olarak görsel işlemleme ventral yolak üzerinden gerçekleşir. Ventral yolağın limbik sistem ve diğer yapılar ile fonksiyonel bağlantısı kognitif işlemleme olarak açıklanır. Ventral yolak hem yüze ilişkin semantik ve biyografik bilginin oluşumunu sağlar hem de doğrudan duygusal içeriğin oluşumundan sorumludur. Bu modele göre fiziksel yüz algısı vizüel kortekste, yüz ile kişisel bilgilerin oluşumu inferotepomral lobda ve tanıdık yüzlere ilişkin duygusal komponentler de amigdalada işlenmektedir. Bu model güncel anatomik yüz tanıma nöroanatomisini açıklamakta yetersiz olmasına rağmen kognitif açıdan farklı düzeylerde gerçekleşen hasarlar ile açık tanımanın kaybolduğu prosopagnozi ve örtük tanımanın kaybolduğu Capgras'ı açıklayabilmektedir (11,13).

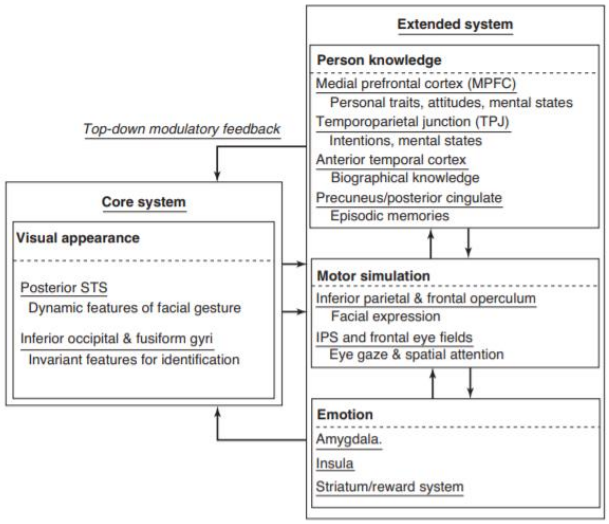
Yüz işlemleme süreçlerinde tanımanın gerçekleşmesi çeşitli kognitif süreçlerin katılımı ile gerçekleşmektedir. Göz şekli, burun-dudak mesafesi gibi yüze ilişkin fiziksel uyaranlar yüz algı üniteleri (face recognition units, FRUs) tarafından kaydedilir (50). Böylece bütün insanlarda iki göz bir burun ve dudak olmasına rağmen, uzamsal farklılıklar ile her bir insan için yeni bir yüz algı birimi oluşturulur. Daha sonraki aşama kişi kimlik birimleri (person identity units,PINs) ile yüzlere ilişkin bilgilerin semantik bilgi ünitelerine (semantic information units, SIUs) işlenmesidir. Bu süreç ile yüzlere ilişkin kişisel bilgiler saklanmaktadır. Gördüğümüz bir kişinin kişisel bilgileri ve bu yüze ait bilgilerle ilişkili diğer bilgileri bu beceri sayesinde ayırt etmekteyiz. Üçüncü aşama olan duygusal bağlantı ise gördüğümüz, tanıdığımız bu

yüzün bize ne hissettirdiği ile ilgili bağlantıların oluşmasını içermektedir. Annenize baktığınızda hissettiğiniz tanıdıklık ile ilk defa gördüğünüz bir yüz arasındaki duygusal ve kognitif farklılık, bu kişiyi sadece tanımıyor oluşunuzdan değil daha önce bu yüze ilişkin bir duygusal kayıt oluşturmamış olmanızdan kaynaklanır (50–53). Açık tanımanın kaybolduğu durumlarda bile tanıdık kişilerin ayırt edebilme becerisi, tanıdık yüzlere ait özel bir sürecin olunduğunu göstermiştir (54).

Gobbini ve Haxby'nin bahsi geçen teoriler üzerine geliştirdikleri kognitif ve nöroanatomik yüz tanıma modeli bugün yaygın olan kabul görmüş bir yüz tanıma şebekesi modeli olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu modele göre ikili yapıda ifade edilen sistemde, çekirdek sistem ve genişletilmiş sistemler üzerinden yüz algısı gerçekleşmektedir. Ventral sistem; inferior occipital gyrus, lateral fusiform gyrus (FFA) ve postierior süperior temporal sulcus (pSTS) yüze ilişkin görsel-uzamsal bilgilerin işlendiği çekirdek sistemi oluşturmaktadır. İnferior occipital gyrustan gelen girdiler FFA'da yüze ilişkin farklı bilgilerin işlerken, dorsal sisteme karşılık gelen pSTS de göz hareketleri, mimikler gibi yüze ilişkin aktif değişikliklerin işlenmesinden sorumludur. FFA'da değerlendirilen ve genişletilmiş sistemin bir parçasını oluşturan yüze ilişkin kişisel bilgiler, davranışlar, biyografik bilgiler, anılar gibi alt bilgiler kategorik olarak farklı anatomik bölgelerde işlenmektedir. Anterior paracingulate, pSTS, temporal junction, anterior temporal korteks ve precuneus, posterior cingulate kortex (hipokampus) bu fonksiyonların anatomik izdüşümleridir. Genişletilmiş sistemin diğer parçasını oluşturan, duygusal yanıtın oluşumundan sorumlu olan bölgeler amigdala, insula ve striatum olarak belirtilmiştir (55,56). Bu teori O'Toole ve arkadaşları tarafından detaylandırılarak desteklenmiştir. O'Toole ve arkadaşları'nın modeline göre pSTS dinamik olarak kişiye ilişkin bilgilerin işlenmesinde aktif rol almaktadır (57).

Gobbini ve Haxby, bu modeli daha sonraki çalışmalarında tanıdık yüzlere verilen BOLD yanıtlarının kaydedildiği iki fMRI deneyi (58,59) ve önceki modelleri de kapsayacak şekilde (13,50,56) güncel bir model inşa etmişlerdir. Bahsedilen deneylerde extrastriate korteks, amigdala ve insula tanıdık yüzlere verilen yanıtlar açısından tanınma düzeyi, tanınan yüze beslenen duygusal yakınlık, yüzlerin duygu içeriği gibi çeşitli parametrelere bağlı olarak değişik seviyelerde aktivasyon

göstermişledir. Ayrıca bu değişken uyaranları öğrenme ve hatırlama süreçlerinde de değişkenlik bulunmuştur. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde Gobini ve Haxby yüz tanıma sürecine "zihin teorisi" gelişiminde aktivasyon gösteren bölgelerin de katkısı olduğunu göstermişlerdir (58). Bu durumda yüz tanıma işlemi, anatomik yüz tanıma, kişisel bilgiler, bellek, yüze eşlik eden duygusal süreçler, yüze ilişkin mental süreçler gibi birçok alt fonksiyonun organize edilmesi ile gerçekleşmektedir (55). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar yüze ilişkin motor uyaranların yüz tanıma sisteminde özellişmiş bölgelerde değerlendirriğini gösterdi. Böylece Gobbini ve Haxby "Dağınık Yüz Tanıma Şebekesi" modelini Şekil 4.3.1.1'de olduğu gibi güncellemişlerdir (60).



Şekil 4.3.1.1. Dağınık Yüz Tanıma Şebekesi (60)

4.3.2 Yüz tanımaya yönelik EEG komponentleri

EEG ile yapılan çalışmalarda da yüz algısı farklı potansiyel ve frekanslar ile ilişkilendirilmiştir. Yüz uyaranı, nesne yazı renk gibi diğer uyaranlara kıyasla özelleşmiş bir modelite sergilemektedir. Olaya ilişkin potansiyel (ERP)'de N170 yanıtı olarak adlandırılan ve uyarandan sonra 100-300ms aralığında açığa çıkan en yüksek amplitüdlü negatif dalga, yüz uyaranına spesifiktir. (61–63). N170 bilateral fusiform girus, sağ superior temporal kortes ve sağ posterior bölgede belirgin olarak

izlenmektedir. ERP'de yüz uyaranına ilişkin göürlen diğer bir dalga formu ise uyarandan sonra 500-800ms'ler arasında açığa çıkan geç P600 dalgasıdır (61,64).

Yüz uyaranına ilişkin diğer bir ERP komponenti ise 250-500ms sonra açığa çıkan negatif bir dalga olan N400f'dir ve bazı yayınlarda N250 olarak da isimlendirilmiştir. N400f ya da N250, tanıdık yüzlerde tanınmayan yüzlere kıyasla daha büyük potansiyel göstermektedir (65) . Tanıdık yüzlerde daha yüksek amplitüdle açığa çıkan N250 sonrasında izlenen P600 potansiyelinde de, kendisinden önceki negatiflik artışı ile ilişkili olarak daha geniş bir yanıt izlenmektedir. Çalışmalar P600 için 400ms'de tepe yapan ve ortalama 600ms'ye kadar potansiyelini koruyan, tanıdık kişilerde belirgin olarak izlenen dalga formu olarak "Sürekli Aşinalık Etkisi" şeklinde tanımlanışlardır (64,66,67). Böylece tanıdık yüzler için hem N250 hem de P600 önemli komponentlerdir. Yüz ve isim tanımaya yönelik yapılan bir çalışmada ünlü yüz uyaranları ile açığa çıkan ERP yanıtlarının yabancı yüzlere kıyasla P300 potansiyelinde (3.5-4 Hz frekansının baskın olduğu formda) artış olduğu gösterilmiştir (67,68). Bu çalışma alanyazındaki osilasyon çalışmaları ile uyumludur. ERO'da yapılan incelemelerde ise tanıdık yüzlerde delta (0.5-3.5Hz) bandın güç spektrumunda oksipito-temporal bölgelerde artış gözlenmiştir (69,70).

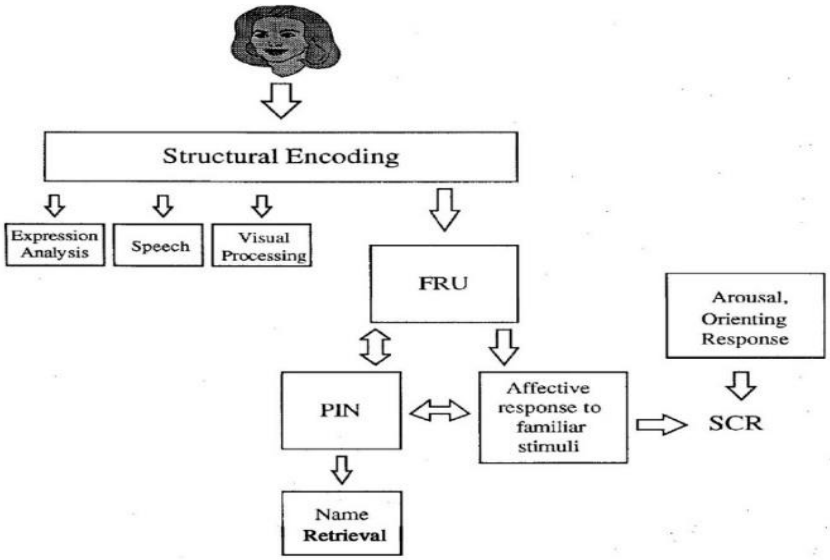
CS tanılı kişilerde N170 ve N250'de bozulmalar olduğuna dair bulgular vardır. ERP'de izlenen bozulmalar birincil görsel algı (N170) ve algının duygusal komponentinde (N250) etkilenme olduğunu göstermektedir (6). Bir başka çalışmada ise çalışma belleği değerlendirilmiş, P300 komponentinde CS tanısı olan kişide sağlıklı gruba kıyasla F4, P3 ve P4 elektrotları amplitüdünde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca P300 latansının da anlamlı derecede uzamış olduğu gösterilmiştir (71).

4.4 Yüz Tanıma Kusuru Olarak Capgras Sendromu

Daha önce bahsedilen yüz tanıma modellerinde, araştırmacılar CS'ye sebep olan sorunun altyapısını nöroanatomik ve kognitif süreçler ile açıklamışlardır. Diskonneksiyon hipotezi, CS'yi açıklamak üzere yüz tanıma sırasında açığa çıkan duygusal yanıt esas alınarak geliştirilmiştir.

Prosopagnozi hastalarında açık tanımanın kaybolmasına rağmen örtük tanımanın korunması Bauer'in ikili yol modeli ile açıklanmıştır (43). Ellis ve Young bu model üzerinden geliştirdikleri "çift ayrışım" modelinde bir takım deneyler ile tanıdık yüzlerde açığa çıkan galvanik deri direnci yanıtlarını kaydetmişlerdir. Galvanik deri direnci yanıtı CS tanılı kişilerde sanrı nesnesine karşı azalmakta ya da kaybolmakta iken prosopagnozi hastalarında korunmaktadır. Galvanik deri direncindeki uyarana bağlı değişim otonom sistem tarafından gerçekleştirilmektedir. Otonom sinir sistemi ve yüz uyaranı arasında olduğu düşünülen bu bağlantı prosopagnozide korunurken CS'de hasara uğramaktadır. Bahsedilen bağlantı yüze ilişkin duygusal yanıtların tetiklenmesi ile otonom sinir siteminin aktivasyonu arasındaki ilişki olarak yorumlanmıştır. Böylece izlenen bağlantı kusuru, duygusal yanıtı sağlayan limbik sistem ile görsel yüz algısı mekanizmaları arasındaki nöral bağlantıların hasarlanması ile açıklanmaktadır (10–14). Daha sonra yapılan çalışmalarda fMRI ve PET bulguları Ellis ve Young'un anatomik hasar modelini desteklemiştir. Ancak primer bir hasarın bu denli karmaşık sanrılara sebep olması yeni açıklamaları zorunlu kılmıştır.

Breen ve arkadaşları (11) tarafından geliştirilen modelde yüz algı birimi (FRU: face recognition unit), kişisel bilgi birimi(PIN: personal information unit) korunurken SCR yanıtlarını oluşturan ve bu iki birimin ortak çıktısı olan tanıdık uyarana duygusal yanıt birimi (affective response to familiar stimuli) etkilenir. Böylece açık tanıma, isimlendirme ya da kişisel bilgilerin hatırlanmasında herhangi bir sorun oluşturmazken yalnızca duygusal yanıt etkilenir. Bu birimin etkilenmesi izole olarak geçekleşmekle birlikte PIN ve FRU arasındaki bağlantıların hasarlanması sonucu da oluşabilir (11).



Şekil 4.4.1. Breen ve arkadaşlarının yüz tanıma modeli (11)

CS'yi açığa çıkaran etki temel bir anatomik hasar olmaktan ziyade fonksiyonel bir şebekenin farklı düzeylerde etkilenmesi olarak görülmelidir. CS için Ellis ve Lewis'in teorisini Gobbini ve Hasxby'nin modeline uyarlarsak; çekirdek (ing.core) sistemde, yayılmış (ing.extended) sistemde ya da bu iki arasındaki bağlantıda meydana gelen hasar, yukarıdan aşağı regülasyonu sağlayan yayılmış sistem tarafından telafi edilemez. Bu hasar duygusal süreçler ile ilişkili olan amigdala, insula, striatum ve core sistem arasındaki bağlantısallığını etkileyecek şekilde oluşur ve üst mekanizmalar tarafından kompanse edilemezse sanrıların oluşmasını ve CS'yi ortaya çıkarır. Yapılan bir çalışmada prekuneus ve dorsal MPFC (dMPFC) disfonksiyonuna bağlı CS oluşumu bu modelle açıklanmıştır (72). Başka bir çalışmada ise güncel modelde yer alan göz izleme ve niyet okums süreçlerinin CS'li hastalarda bozulmalar gösterdiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu hatanın sanrıların tetiklenmesine sebep olduğunu iddia etmişlerdir (12,73).

Haxby ve Gobbini'nin modelinde zihin teorisi ile yüz tanıma sistemlerinin birleştirilmesi, iki sürecin bir temelde açıklanması Hirstein tarafından CS'yi açıklamak için kullanılmıştır. Hirstein teorisine göre dış ve iç temsiller olarak iki sistem yüz tanıma fonksiyonunu gerçekleştirir. Dış temsiller kişilerin Haxby modelinde core sistem tarafından gerçekleştirilen (medial temporal yol) görevi ifa eder; fiziksel görünüm, dinamik yüz değişiklikleri gibi. İç temsiller ise Huxby modelinde extended

sistem tarafından sağlanan bilgilerin (lateral temporal yol); kişinin daha önceki deneyimleri, algılanan yüze ait duygusal ve belleğe ilişkin süreçleri gibi içeriğin meydana getirdiği zihinsel süreçlerdir. CS'de fonksiyon kusuru olan lateral medial yol, primer görsel algıda-açık yüz algısında- bozulma olmaksızın iç temsilleri etkileyecek bozulma ile karışımıza çıkar. Hirstein 1997'deki çalışmasından elde ettiği veriler üzerinden bu durumda etkilenen fonksiyonun motor uyaran ve duygu yanıtları arasındaki bağlantısallıkta meydana geldiğini öngörmüştür. Ancak bu durum prosopognozi hastalarında korunan galvanik deri direnci yanıtlarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Çünkü prosopognozide çekirdek sistem hasarlanmış, yüz ifadesi algısı hiç oluşmamıştır. Ayrıca CS'de yüz ifadesi algısının değiştiğine dair kesin veriler yoktur (57).

4.5 Temsil ve Çıkarım Kusuru Olarak Capgras Sendromu

Dünyayı algılama sürecinde oluşturulan iç ve dış temsiller, yanlış tanıma sanrıları ve CS'yi açıklayan bir diğer teoriyi anlamak açısından temel teşkil eder. Bu kusurlu tanıma süreçleri iki faktörlü teori (Two Factor Theory) olarak ilk Coltheart tarafından gündeme getirlmiştir (17) .

Ellis ve Young'un teorisinde yalnızca yüz tanımaya ilişkin süreçlerin CS gibi kompleks sanrısal durumları açıklamada yetersiz olduğu dile getirilmiştir. Algısal tüm süreçler, beyinde tüm algı süreçlerinin yukarıdan aşağı ve aşağıdan yukarı sistemlerle düzenleniyor olması nedeniyle yüz algısındaki bozulmanın üst fonksiyonel süreçlerle düzenlenmesi gerekmektedir. İki faktör teorisi, hem aşağıdan yukarı hem de yukarıdan aşağı işlemleme süreçlerini esas alarak sanrıları açıklama girişiminde bulunur. İki faktör teorisi yalnızca CS için değil, diğer yanlış tanıma sendromları için de kapsayıcı niteliğe sahiptir.

Coltheart'ın iki faktör teorisinde, birinci faktör nöropsikolojik bir patolojiyi ifade eder (CS için yüz tanıma şebekesindeki hasar). İkici faktör; birinci faktörün ortaya çıkardığı tutarsızlığın, iç tutarlılıkta sorun yaratmayacak biçimde yeniden yorumlanmasıdır. Coltheart, birinci faktörü inancı doğuran adaptasyon olarak

tanımlarken ikinci faktörü bu inancın sürdürülmesi için rasyonelleştirilen mantık yürütme süreci olarak açıklar. CS için, örneğin birinci faktör belirli yüzlere karşı duygusal bozulmadır. İkinci faktör, bahsedilen değişikliği inşa etmede çeşitli olasılıklardan birini önceler ve iç tutarlılığı koruyarak dış gerçekliğin yeniden yorumlanması ile sanrı söylemini ortaya çıkarır. Sanrılara (CS ve diğer) atfedilen süreçlerin ikinci faktörünün sağ ventromedial frontal bölgede yer aldığını idda edilmektedir. VMPFC, somatik hipotez belirteci doğrultusunda iç temsillerin regule edilmesi ile ilişkilidir (15). CS de dahil olmak üzere literatürdeki yanlış tanıma sendromlarını incelediğinde, sanrılara neden olan lezyonun sağ hemisfer merkezli ve spesifik olarak da ventromedial frontal bölge ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (16,17).

Coltheart, iç temsillerdeki bozulmayı kendini kurgulama (ing: self monitoring), sürcindeki bozulmalar ile açıklar. Kaynak izleme işlevinin bir parçası olan kendini kurgulama, anatomik iz düşüm olarak insula, VMPFC, DLPFC'de foksiyonel aktivasyon göstermektedir. Uyaranların kişide yarattığı izlenim, etki, duygu ve hissi yanıtların oluştuğu, bu yanıtların önceki deneyimler ile beraber değerlendirilmesi sürecidir (74,75). Kendini kurgulama, sonuç çıkarma ve referans sistemi olarak adlandırılan iki bileşenden oluşur. Referans sistemi kişinin iç temsilleri ve uyaranların benlik ile ilgili yapılandırıcı işlevini; sonuç çıkarma sitemi ise referans sisteminde oluşan ön izlenimlerin dış gerçeklik ile kritik edilerek bütünleştirilmesini, nedenselliğinin kurulması, denetlenmesi ve çıkarım yapılmasını sağlar. Sol insular bölge referans sistemi, sağ prefrontal-frontal bölge ise sonuç çıkarma sistemi ile ilişkindirilmiştir (17,76). Ayrıca insular bölgeniin fonksiyonel bağlantısallığı her iki hemisfer için de pre frontal ve frontal korteks ile yakından ilişkilidir (77). Kendini kurgulamada meydana gelen tutarsızlığın yarattığı kusur Colteart'in teorisindeki ikinci faktörde oluşan yanılmayı temsil eder (17,23,75,78–81).

CS'yi açıklama girişiminde bulunan bu iki teori **(4.4** ve **4.5)**, temelde birbirinden bağımsız olarak ele alınmıştır. Bahsedildiği üzere oksipital bölgeye bağlı amigdala hasarı yalnızca sanrı oluşumu için yeterli değildir, korunan diğer bilişsel fonksiyonlar amigdalaya bağlı bu kusuru telafi etmelidir. Benzer şekilde VMPFC sanrı oluşumunda etkilidir ancak, hasarının kesin olarak CS'ye neden olduğu da

gösterilememiştir. CS'ye neden olduğu düşünülen bu iki ekti bölgesinin fonksiyonel olarak tüm beyinde nasıl bir değişikliğe neden olduğu, yüz tanıma sırasında hangi komponentler ve hangi bölgelerde farklılaşma yarattığı, tanıdık yüz uyaranlarına karşı hasar sonrasında nasıl bir değişiklik paterni ortaya çıkardığı soruları CS'nin birincil yapısını ortaya koymak adına önem taşımaktadır. VMPFC'de gerçeklik izlemeye ilişkin diğer modellerin iki faktör teorisi bağlamında değerlendirimesi yeni ve kapsayıcı bir model oluşumunu mümkün kılabilir. Bu nedenle çalışmamızda TMS ile her iki bölgenin kısa süreli inhibe edilmesi ile farklı uyaran tiplerinde (tanıdık yüzler, ünlü yüzler, yabancı yüzler) meydana çıkan aktivite değişiklikleri incelenmiştir.

4.6 Transkraniyel Manyetik Stimülasyon

Transkraniyel manyetik stimülasyon (TMS) bir bobin aracılığıyla manyetik alan oluşturularak yaratılan elektrik alan değişiklikleri ile kafatası dışından uygulanan girişimsel olmayan, nörofizyolojik kortikal bir uyarım tekniğidir. Sanal lezyon TMS aracılığı ile beyin fonksiyonlarının kısa süreli ve geçici olarak baskılanmasıdır. Beynin anatomik ve fonksiyonel bağlantılsallığından yararlanılarak geçici inhibisyon müdahaleleri ile bilişsel işlevin hartilanması, manipüle ve tedavi edilmesi mümküdür (20).

Sanal lezyon uygulamasına yönelik çalışmalar farmakolojik ve nonfarmokolojik olarak uygulanabilmektedir. Nonfarmakolojik yöntemlerden olan transkranial manyetik uyarım (TMS), manyetik alanın elektrik alan üzerinde oluşturduğu etki ile uyarıcı ya da inhibe edici reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu uygulamalar nöromodülasyon olarak tanımlanmakta ve TMS, transkraniyal doğru akım (tDCS) ve transkraniyal alternatif akım (tACS) gibi çeşitli cihazlarla yapılabilmektedir. TMS klinik tanı ve nörogörüntülemede kullanıldığı gibi tekrarlı uyarım protokolleri ile (rTMR) nörolojik ve psikiyatrik hasta gruplarında tedavi amaçlı da kullanılmaktadır. Uygulama bölgesi, manyetik alan yoğunluğu, atımlar arası dinlenme, atım frekansı gibi parametreler ile güvenli sınırlarda farklı yaş ve hasta gruplarında kullanılmaktadır. rTMS saniyede 1Hz ile 50Hz aralığında uygulanabilmektedir (82,83).

TMS kafatasından 3cm'e kadar penetrasyon göstermesi nedeniyle yalnızca korteks seviyesinde müdahaleleri mümkün kılmaktadır. Kortekse yönelik uygulamalarda Brodman atlası esas alınabildiği gibi MNI52 gibi atlaslar da tercih edilebilir durumdadır. Derin dokuların anatomik ve fonksiyonel bağlantısallığından yararlanılarak korteks üzerinde yapılan uyarımlar ile korteks altı bölgelere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu noktada MRI ve fMRI ile alınan beyin görüntüsü öncelikli olarak anatomik bağlantısallık ikincil olarak fonksiyonel bağlantısallık analizleri ile kortikal haritalamayı mümkün kılmaktadır (84,84,85). Elde edilen bu görüntülerin EEG kepi ile lokasyonları belirlenerek müdahalede bulunmak uygun ve yaygın bir yöntemdir (86,87).

TBS, Teta burst stimülasyon hipokampüsün doğal 4-7 Hz'lik teta ritmini temel alan bir rTMS protokolüdür, 50 Hz frekansında 3 stimulus burst'unden oluşur ve 5Hz'lik aralıklarla 200 msn de bir tekraralanır. TBS uygulama protokoli ve yarattığı etki bakımından devamlı (cTBS) ve aralıklı (iTBS) olarak TBS' nin ikiye ayrılır. cTBS 600-900 atımın 200-300 burst'lük gruplar halinde ard arda uygulanması ile inhibisyon oluştururken aynı atım sayısının 8sn'lik aralıklarla tekrarlı uygulanması ile kortikal uyarımı kolayklaştırmaktadır. TBS rTMS'ya kıyasla daha kısa sürmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Ayrıca TBS ile elde edilen sonuçlar rTMS ile elde edilenlere göre daha uzun sürelidir. Bu durum TBS'nin nöral düzeyde oluşturduğu etki sebebiyle olabileceği gibi rTMS'ye kıyasla çok daha benzer protokollerin uygulanıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir (74).

Sanal lezyon uygulamaları tekrarlı TMS (rTMS) ve devamlı teta burst uyarımı (ing: continius tetha burst stimulation, cTBS) protokolleri ile yapılabilmetedir. TMS ile yapılan sanal lezyon çalışmaları dil, görsel alan, self algısı, motor davranış, bellek, ağrı duyusu gibi oldukça geniş bir perspektif sunmaktadır ((20,88–91). Görsel algı sanal lezyon çalışmaları ise görsel algıda hiyerarşik işlemleme, görsel dikkat, yüz algısı, obje algısı, tanıdık yüzler-nesneler gibi çok geniş bir perspektifte incelenmiştir (92–95). Sanal lezyon, rTMS ve cTBS ile online ve offline olarak uygulanabilmektedir. Online uygulama deney sırasında gerçekleştirilen modülasyonu ifade ederken offline deney öncesinde yapılan müdahaleleri ifade etmektedir. Sanal lezyon sonucunda etkilenen bölgeye-şebekeye yönelik beceriler reaksiyon zamanı,

reaksiyon hızı, doğru-yanlış yanıt oranı, fizyolojik yanıtlardaki farklılık gibi çalışmanın amacına göre incelenmektedir (82,96,97).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Çalışmanın Dizaynı ve Amacı

Bu çalışmada psikiyatrik ve nörolojik hasta grubunda rastlanan CS'nin nörolojik altyapısını oluşturan mekanizmaları belirleyecek bir model geliştirmek amaçlanmaktadır. CS'ye neden olan ilgili beyin bölgelerinin yüz tanıma süreçlerine ilişkin etkisini tespit etmek hedeflenmektedir.

Çalışmamız İstanbul Medipol Üniveristesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Yüksek Lisans Programı bünyesinde, İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, REMER Klinik Elektrofizyoloji ve TMS laboratuvarı ortaklığı ile gerçekleştirildi.

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 16/09/2021 tarihli ve E-10840098-772.02-4599 sayılı 943 karar numaralı sonucu alınan onay ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara çalışma öncesinde gönüllü onam formu verilmiş ve onayladıkları takdirde çalışmaya katılımları gerçekleşmiştir. Her katılımcı uygulama bölgesinin (amigdala ya da VMPFC) rastgele belirlendiği 2 oturuma katılmıştır. Oturumlar arasında 7 gün olması standart kabul edilmiştir.

5.2. Katılımcılar

Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.2 yazılımı ile hesaplanmıştır (98,99). Test ailesinden f testi, istatistiksel yöntem olarak "Repeated measurmetns ANOVA (within&between subject)" olarak seçilmiştir. Effect size 0,7 (100) , power 0,95, alfa hata düzeyi 0,05 ve parametre değeri 3 olarak belirlenmiştir. Sonuca göre örneklem sayısı/ katılımcı sayısı her grup için 17 kişi çıkmıştır.

Çalışmaya bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak katılmayı kabul eden ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 18-30 yaş arasında 16 genç erişkin

katılımcı dâhil edildi. Bir katılımcının ikinci oturuma gelmemesi nedeni ile ilk oturumdaki verileri oturumlar arası karşılaştırmada değerlendirme dışı bırakıldı.

5.2.1. Dâhil edilme kriterleri

- Sağ el baskın olmak
- 18-30 yaş arasında olmak
- Herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik tanısının olmaması, nörolojik ve psikiyatrik ilaç kullanmamak
- Son 2 hafta içerisinde herhangi bir nöromodulasyon uygulaması almamış olmak
- Türkiye'de yetişmiş olmak
- TMS uygulamasına engel teşkil edecek bir koşul taşımamak
- Deney prosedürü için gerekli görselleri sağlamış olmak
- Benton Yüz Tanıma deneyinin alıştırma aşamasını geçmek

5.2.2. Hariç tutulma kriterleri

- Sol el baskın olmak
- Nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsüne sahip olmak
- Benton Yüz Tanıma testine aşina olmak
- Türkiye'de yetişmemiş olmak
- TMS uygulamasına engel olacak koşullardan birine sahip olmak:
- Kalp pili, kafa bölgesi metal implantı ya da epilepsi öyküsü bulunmak TMS uyarımı için kontraendike durumlar olarak belirlenmiştir.

- Göz kusuru olup düzeltilme yapılmamış olan bireyler

5.3. Veri Toplama Araçları

5.3.1. Demografik bilgi formu

Katılımcıların yaş, eğitim durumu, medeni durumu, kahve ve çay tüketimi, uyku durumlarını içeren demografik bilgi formu uygulanmıştır.

5.3.2. TMS uyarım protokolü

Transkraniyal manyetik uyarım (TMS), kafa içi elektrik alanının kafatasından uygulanan manyetik alan ile düzenlenmedi ve uyarılması için kullanılan bir yöntemdir. Kafatasından itibaren 3 cm aşağıya kadar uzanabilen manyetik alan etkisi, korteks üzerinden uyarılma ya da baskılanma etkisi oluşturabilmektedir. Uygulanacak olan protokol parametrelerine bağlı olarak uygulama süresi ve etki süresi değişkenlik göstermektedir.

5.3.3. Cihaz özellikleri ve uygun protokolün belirlenmesi

Katılımcılar, Power Mag cihazı ve içten soğutmalı 70 mm double coil ile her oturum için 1 seans olmak üzere inhibe edici cTBS uygulanmıştır. Deney ve uyarım, Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisi'nin EEG laboratuvarında uygun fiziki şartlar sağlandıktan sonra nörolog ve psikolog eşliğinde yapılmıştır.

Motor eşik kişinin bireysel manyetik alan uygulama şiddeti alt sınırını belirlemek için primer motor bölgenin uyarılması ile elde edilen kas aktivitesini sağlayan minimum değerdir. Primer motor korteks alanına kafatası üzerinden artırılan manyetik alan uyarımı ile tekli atımlar yapıldı. Bu atımlar esnasında uygulama bölgesinin kontrolateral ekstemitesindeki abductor pollicis brevis kasındaki aktivite gözlenerek tespit edildi. Söz konusu kastaki aktivite tespiti TMS cihazı ile bağlantı kurabilen özel bir elektromiyografi aparatıyla gerçekleştirildi.

Katılımcıların her iki oturumda da EEG montajı yapılmadan önce kafa derisi üzerinden motor eşik ölçümü yapılmıştır. Uyku, kafein tüketimi ve yorgunluğa bağlı eşik değişimleri elimine edilmiştir. Belirlenen motor eşiğin %80'i ile uyarım protokolü gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda yapılacak olan uyarımın kısa süreli baskılayıcı protokol olması hedeflenmiştir. Bu nedenle deney süresini kapsayacak şekilde etki oluşturmak üzere yaklaşıl 45- 60 dakika aralığında etki gösteren uyarım protokolleri incelenmiştir (101,102) . Uyarım sonrası 40-60 dakika aralığında etki oluşturması hedeflenmiştir.

Uyarım sonrası belirgin etki göstermesi ve uygulama süresinin kısa olması nedeniyle bu çalışmada cTBS kullanımı tercih edilmiştir. cTBS'nin ilgili parametreleri tablodaki gibidir.

Tablo 5.3.3.1. TMS protokolü

Uygulama yoğunluğu	Manyetik atım frekansı	Bir manyetik dizideki atım sayısı	Bir dizideki manyetik atımların uygulama süresi	Diğer dizideki uyarımdan önce bekleme süresi	Uyarım Set Sayısı	Total Atım
MEP * % 80	50 Hz	300	20 sn	5	3	900

MEP: Motor Eşik Potansiyel

5.3.4. TMS uyarım bölgesinin belirlenmesi

Uyarım bölgesi her iki teoriyi de ele alacak şekilde yapılan meta analiz sonucunda belirlenmiştir. Amigdal ve VMPFC'nin morfoloijik lokasyonu nedeniyle TMS'nin etki bölgesi dışında kalmaktadır. Daha önceki çalışmalar uyarımın korteks üzerinden ulaşamadığı bölgeleri uyarmak için fonksiyonel bağlantısallıktan yararlanılmıştır (85,103). Bu çalışmada bahsedilen subkortikal bölgelerin de uyarılması için fonksiyonel bağlantısallıktan yararlanılmıştır.

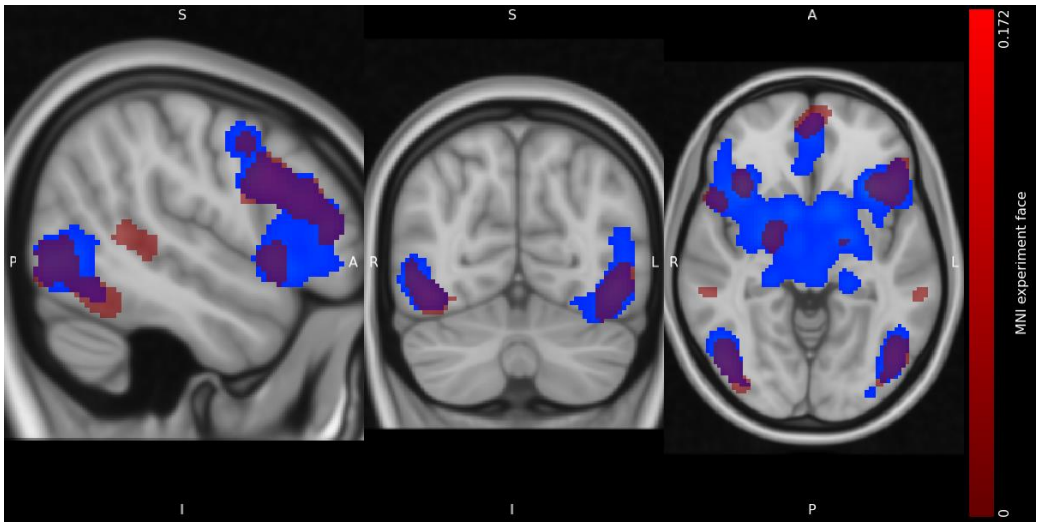
Yapılan meta analiz çalışması ile amigdala ve VMPFC'nin en yoğun bağlantısallık gösterdiği kortikal bölgeler belirlenmiştir. Meta analiz çalışmasında BrainMap Sleuth Version 3.0,4 (104–107) ve GingerALE Version 3.0,2 (108–110) programları kullanılmıştır. Amigdala için veri tabanında yer alan sağlıklı katılımcılardan alınan görüntülerin yer aldığı 387 deney ve 17233 odak noktası (focus of interest), VMPFC için ise 1491 deney ve 62154 odak noktası (focus of interest) dahil edilmiştir. Elde edilen veriler anlamlı kortikal bağlantısallığın belirlenmesi için permütasyon eşiği 1000, anlamlılık değeri 0,001 ve tanıdık tahminin küme düzeyi (cluster level of familiar estimation) 0,01 olarak hesaplanmıştır.

İlgili bölgelerin fonksiyonel bağlantısallık haritası çıkarıldıktan sonra bu bölgelerin yüz tanıma ve yüz işlemleme süreçleri ile ilgili lokasyonlarının tespit

edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla aynı veri tabanında yer alan sağlıklı katılımcıların dâhil edildiği yüz tanıma deneylerinin kullanıldığı çalışmalar incelenmiştir. Bulunan 200 deney ve 5344 odak noktası (focus of interest) için 1000 permütasyon, 0,01 anlamlılık değeri ve 0,01 tanıdık tahminin küme düzeyi (cluster level of familiar estimation) değeri ile yüze ilişkin aktivasyon bölgeleri tespit edilmiştir.

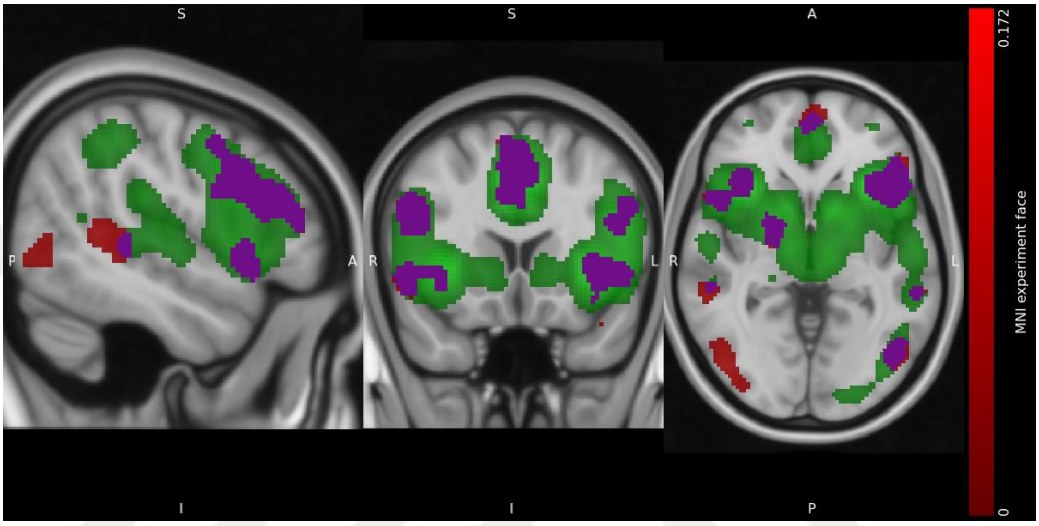
Her iki bölge için elde edilen kortikal bağlantısallık haritası yüz işlemleme süresinde aktif olan bölgeleri ortaya koyan network haritası ile çakıştırılmıştır. Bu ikili yapılan çakışmaların sonucunda çakışmanın en yoğun olduğu koordinatlar TMS uyarım bölgeleri olarak belirlenmiştir.

Amigdala ile bağlantısallık gösteren kortikal alanlar ve yüz uyaranı sırasında aktivasyon gösteren bölgeler oksipital bölgede x = 22.51(± 4.30), y = -100.07 (± 2.74), z = 8.94 (± 10.18) alanında 62 mm^3'lük alanda çakışma göstermektedir. Çakışmanın gerçekleştiği alanlar Scirivener ve Reader'ın (78) çalışmasaında MNI koordinatlarının EEG kepi üzerindeki lokalizasyonlarınn karşılık geldiği yerler incelendiğinde aktivasyon gösteren x = 22.51(± 4.30), y = -100.07 (± 2.74), z = 8.94 (± 10.18) koordinatlarının oksipital bölge için O2 bölgesine tekabül ettiği tespit edilmiştir.

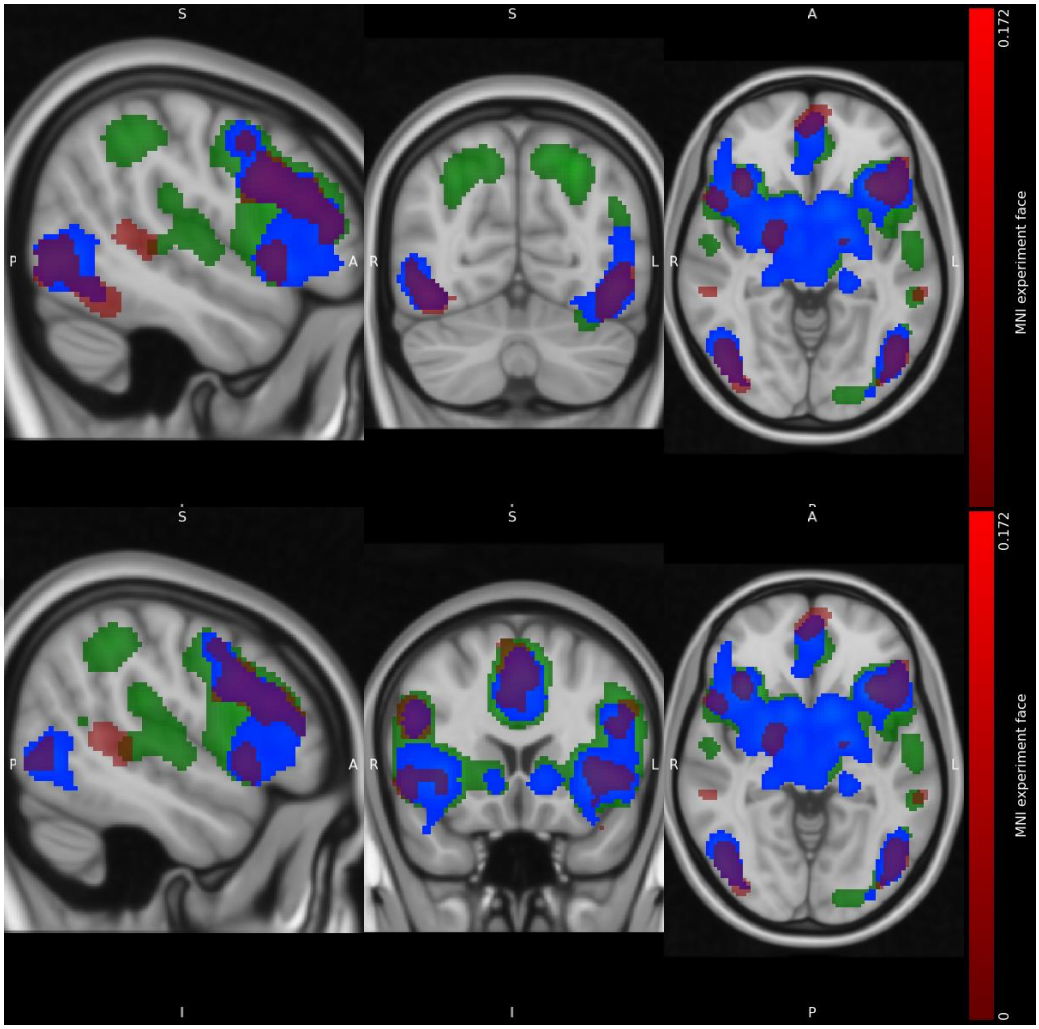


Şekil 5.3.4.1. Amigdalanın kortikal bağlantısallığı ile yüz işlemleme fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri (Mavi: Amigdalaya bağlı aktivasyon, Kırmızı: Yüz uyaranına bağlı aktivasyon, Mor: İki aktivasyon bölgesinin çakışma alanı)

VMPFC bölgesinin kortikal bağlantısallığı incelendiğinde, yüz uyaranına aktivasyon gösteren bölgelerle çakışma noktası en yoğun olarak bölgede x = 59.39 (± 3.04), y = 27.37 (± 4.67), z = 6.97 (± 6.98) koordinatlarında olduğu 101 mm^3'lük alan belirlenmiştir. Amigdala için yapıldığı gibi, bu bölgenin EEG kepindeki izdüşümü incelenmiş ve x = 59.39 (± 3.04), y = 27.37 (± 4.67), z = 6.97 (± 6.98) koordinatlarının karşılık geldiği F8 elektrot bölgesi olarak karar verilmiştir.

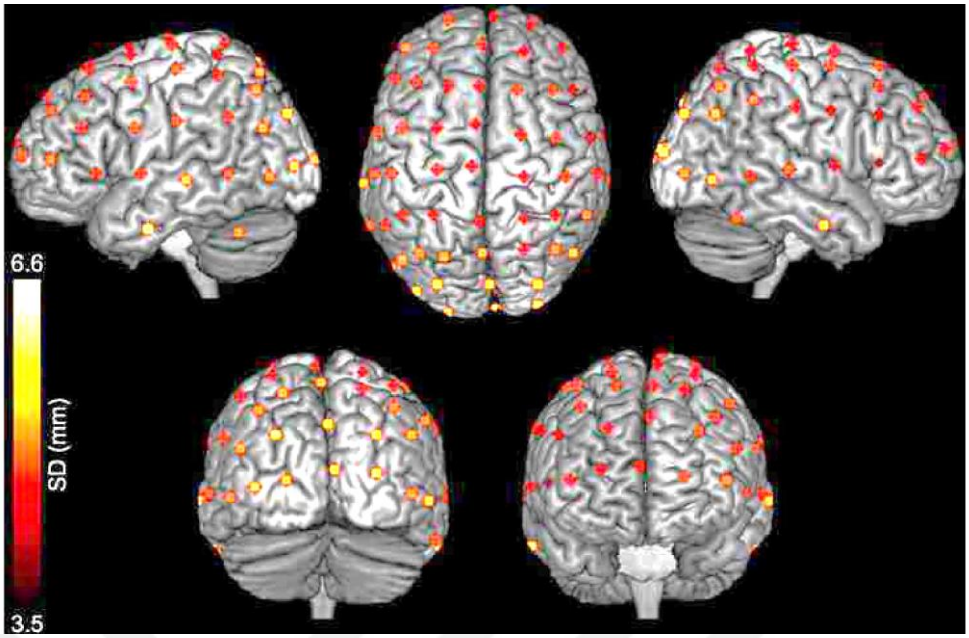


Şekil 5.3.4.2. VMPFC'nin kortikal bağlantısallığı ile yüz işlemleme fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri (Yeşil: VMPFC'ye bağlı aktivasyon, Kırmızı: Yüz uyaranına bağlı aktivasyon, Mor: İki aktivasyon bölgesinin çakışma alanı)



Şekil 5.3.4.3. Meta analiz sonucu çakışan amigdala, VMPFC ve fonksiyonel yüz işlemleme bölgeleri (Mavi: Amigdalaya bağlı aktivasyon ,Yeşil: VMPFC'ye bağlı aktivasyon, Kırmızı: Yüz uyaranına bağlı aktivasyon, Mor: İki aktivasyon bölgesinin çakışma alanı)

Uyarımın yapılacağı bölgenin kafatasındaki tespiti için 64 kanallı EEG kepi kullanılmıştır. Meta analiz çalışması sonucunda elde edilen uyarım bölgelerinin kepte tekabül ettiği elektrotlar Scirivener ve Reader'ın (78) çalışması esas alınarak belirlenmiştir (86). Amigdala için hedef alınan kortikal bölge O2 olarak seçilmiş oksipital uyarım olarak adlandırılmış, VMPFC için kortikal bölge F8 olarak belirlenmiş ve VMPFC uyarımı olarak adlandırılmıştır. İlgili bölgelerin EEG kep üzerindeki izdüşümü Şekil 5.3.4.2'deki gibidir.



Şekil 5.3.4.4. Elektrotların MRI görüntüsü ile izdüşümü (86)

5.3.5. EEG Kaydı

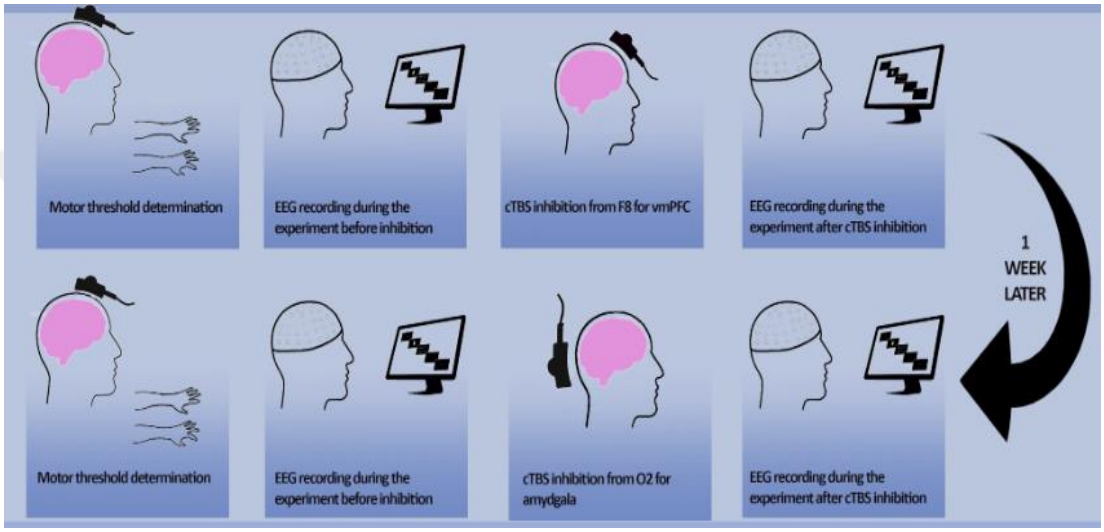
EEG kayıtlamaları Medipol Mega Hastanesi EEG laboratuvarında alındı. TMS için motor eşik ölçümü yapılan katılımcının EEG yerleşimi yapıldı. EEG montajı için kafa derisi alkolle temizlendikten sonra kafa çapı uygun kep için ölçüldü. İnion ve nasion arası ölçüm yapılarak kepin başlayacağı nokta tayin edildi, bulunan değerin nasiondan %10 üst kısmı başlangıç noktası olarak belirlendi. Kep olarak elektrot yerleşimi uluslararası 10-20 sistemine göre olan 64'lü elastik Easy kep kullanıldı. Referans bölgeleri olarak kepe yerleşik olarak santralde (Fpz-Fz ve Fz –Cz arasında) yer alan elektrotlar kullanıldı. EOG kaydı için sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmına göz elektrotları yerleştirildi. Göz elektrotlarının görme alanına girmeyecek şekilde konumlandırılmasına dikkat edildi. Tüm elektrot empedans değerlerinin 10 kΩ'un altında tutulmasına dikkat edildi.

Deney ve EEG kaydı ses, ışık ve şehir şebeke gürültüsünden (50 Hz) izole Faraday odasında ve loş ışık altında gerçekleştirildi. EEG kaydı için BrainAmp 64-Channel DC System kullanılarak EEG sinyalleri dönüştürüldü ve kaydedildi. EEG

kaydı ham veri üzerinde uygulanan 0,01-250 Hz bant limitleri ve 500 Hz örneklem hızı ile gerçekleştirildi.

Deneyin ilk oturumu tamamlandıktan sonra TMS uyarımı yapıldı. Uyarımın hemen ardından bütün elektrotların empedans değerleri kontrol edildi. Yüksek olan değerler 10 kΩ'un altına düşürüldükten sonra deneyin ikinci oturumu başlatıldı.

Veri toplama süreci aşağıdaki şekilde görselleştirilmiştir.



Şekil 5.3.5.1 Veri toplama süreci

5.4. Deney Düzeneği

5.4.1. Benton yüz tanıma

Benton Yüz Tanıma Testi (BYT) uyarlanarak hazırlanmıştır. Benton ve arkadaşları, tarafından geliştirilmiş olan BYT'de kişiye bir fotoğraf gösterilir ve bu fotoğrafın farklı açılardan yer aldığı benzerlerini 6 fotoğraf arasından bulması istenir. Testin ilk 5 maddesinde kişiden 6 fotoğraf arasından sadece 1 fotoğrafı bulması istenirken; daha sonraki maddelerinde doğru cevap sayısı 3'e çıkmakta, kişiden her gösterilen fotoğraf için 3 doğru cevap vermesi beklenmektedir. Her doğru cevap sonucu kişiye 1 puan verilir ve değerlendirme işlemine geçilir (111).

Testte yer alan ilk beş madde çalışmaya katılım için önkoşul olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda bu maddeler bilgisayara uyarlanarak deneyin pratik

kısmında yer almıştır. Pratikte %85 oranında doğru yanıt verildiği takdirde deneye geçilmiştir.

BYT deneyi TMS öncesi ve sonrası iki kez kullanılmıştır. Deneyde yer alan uyaranalar, tanıdıklık etkisini önlemek için test ikiye bölünerek (8-8) uygulanmıştır. Uyaranların eşit zorluk seviyede olmaları için test sıralaması esas alınarak tekler ve çiftler şeklinde ayrılmıştır. Odd ve Even olarak adlandırılan deney düzenekleri ilk ve ikinci haftaki oturumlarda çapraz olarak sunulmuştur.

Her bir yüz uyaranının çözünürlüğü standarttır. Uyaranın ekranda kalma süresi maksimum 20 saniye olarak belirlenmiştir.

BYT sırasında katılımcıların reaksiyon süreleri ve yanıtları E-prime 2.0 (112) programı kullanılarak kaydedilmiştir.

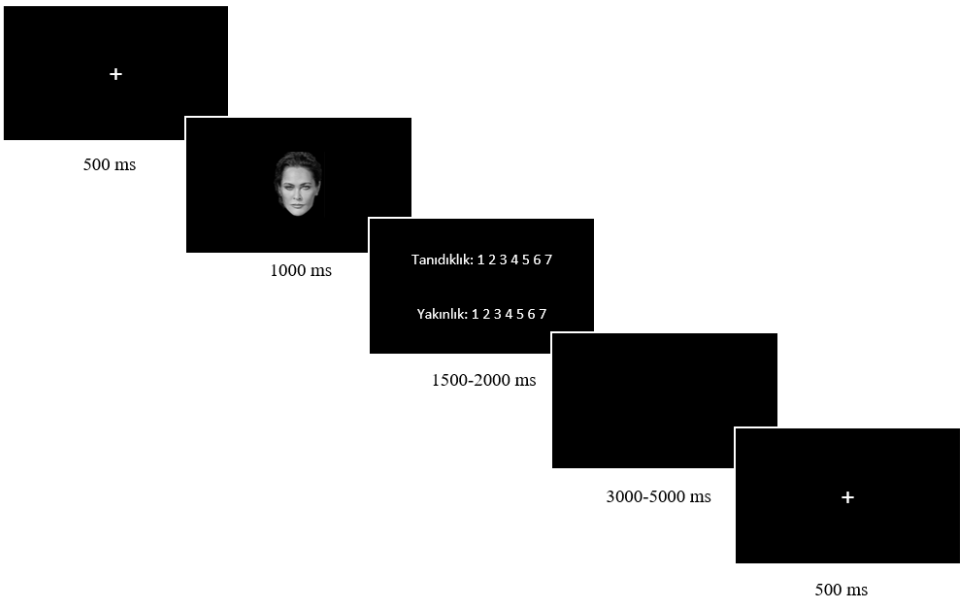
5.4.2. Capgras yüz tanıma deneyi

Capgras yüz tanıma (CSY) görevinde, katılımcılardan ekrana gelen resimleri tanıdıklık ve yakınlık düzeylerine göre derecelendirmeleri istenmiştir. Tanıdık, ünlü ve yabancı olarak üç grupta uyaran yer almaktadır. Tanıdık grubu için her katılımcıdan aile ya da yakın arkadaş olmak üzere 5 kişinin vesikalık fotoğrafı istenmiştir. Ünlü grubu için ise Türkiye'de kullanılan standart bir veri seti mevcut değildir. İnternette yer alan en ünlü kişiler listeleri birleştirilerek bir havuz oluşturuldu. Bu havuzda yer alan 100 ünlünün yer aldığı bir tanınırlık anketi oluşturuldu. Ankete 18-35 yaş aralığındaki 60 kişi katıldı. Tanınırlık oranı %70'in üzerinde olan ünlülere deney tasarımında yer verildi.

Yabancı grubunu oluşturan uyaranlar ünlü grubundaki uyaranların kadın erkek ve yaş gibi kriterleri göz önünde tutularak Generated.photos synthetic dataset veri setinden seçildi.

Deneye başlamadan önce tüm katılımcılara 10 uyaran sunumlu bir pratik aşaması uygulandı. Pratikte %85'in üzerinde uyu gösteren katılımcılar için deney aşamasına geçildi.

Deney düzeneği **Şekil 5.4.2.1**.'de gösterildiği üzere 128x162 pixel siyah beyaz yüz fotoğraflarından oluşmaktadır. Her bir uyaranın ekranda kalma süresi 1000 ms'dir. Uyarandan sonra katılımcıların uyarana ilişkin tanıdıklık ve duygusal yakınlık düzeylerini değerlendirmek üzere 1-7 puan aralığında puanlanan bir ölçek sunulmaktadır. Derecelendirmede en yüksek puan 7 için "Çok iyi tanıyorum/ Duygusal yakınlığım çok yüksek" ve en düşük puan 1 için "Hiç tanımıyorum/Hiçbir duygusal yakınlığım yok" anlamına geldiği ve buna dikkate alarak puanlanması gerektiği katılımcılara bildirilmiştir. Değerlendirme ölçeğinin ekranda kalma süresi 1500-2000 ms aralığında rastgele olarak değişmektedir. Uyaranlar arası süre 3000-5000ms olarak rastgele atanmaktadır.



Şekil 5.4.2.1. Capgras yüz tanıma deney protokolü

5.5. Nöromodulasyon Etki Değerlendirme

Her iki oturumda da katılımcılara TMS uygulama sonrasında hissedilen muhtemel yan etkiler soruldu. Karıncalanma, kaşıntı, yanma, ağrı, baş ağrısı, yorgunluk, mide bulantısı, uykusuzluk ve duygusal değişiklikler sorgulandı. Ayrıca deneyin zorluk seviyesini 1 ile 10 arasında puanlaması istendi.

İkinci oturumu tamamlanan katılımcılara uyarımın katılımcı üzerinde bıraktığı psikolojik etkisini anlamaya yönelik 3 sorudan oluşan kısa bir anket yapıldı. Yapılan uyarımın ne amaçla yapılmış olabileceği, uygulamanın gerçek mi sahte mi olduğu ve uygulama bölgelerine ilişkin düşünceleri için açık uçlu sorular yöneltildi.

5.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

5.6.1. Demografik bilgilerin değerlendirilmesi

Demografik bilgiler yaş cinsiyet eğitim düzeyi görme bozuklukları kahve tüketimi ve uykusuzluk açısından değerlendirilmiştir.

5.6.2. Davranışsal verilerin değerlendirilmesi

Davranışsal veriler BYT deneyi için reaksiyon süresi ve hatalı yanıtlar dikkate alınarak IBM SPSS Statistics 25 versiyonu ile analiz edilmiştir. Yüz tanıma deneyi ise uyarım öncesi ve sonrası yalnızca reaksiyon süresi açısından incelenmiştir.

5.6.3. EEG verilerinin analizi

5.6.3.1.Ön işlemleme

Elde edilen verilerin analizi Brain Vision 2.2 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kayıtlanan ham veriye ek olarak 0.5-60 Hz IIR filtresi uygulandı. Göz hareketlerini ana sinyalden temizlemek üzere bağımsız komponent analizi(ICA) yapıldı.64 bileşene

ayrılan veriden dalga formu ve aktivasyon topogrofisine bakılarak göze ilişkin komponentler çıkarıldı. Uyaran tipine bağlı olarak segmente edilen veri daha sonra kendi içinde epoklara ayrıştırıldı. Uyaran öncesi 3000 ms ve uyaran sonrası 3000 ms olacak şekilde toplam 6saniyelelik epoklar elde edildi. Filtrelenmiş ve göz hareketleri temizlenmiş epoklar diğer fizyolojik ve kas hareketlerinden temizlenmek için manuel gürültü temizleme yapıldı. Gürültü temizlemesi sonucunda kalan temiz veri teta, alfa, beta ve gama frekans analizleri için uyaran öncesi 1000ms ve uyaran sonrası 1000ms olarak tekrar 2 saniyelik epoklara daraltıldı. Analiz sonucunda 16 lokalizasyonda F3, F4, F7, F8, FT7, FT8, FC5, FC6, P3, P4, P7, P8, PO7, PO8, O1 ve O2 elektrotları esas alınmıştır (64,67,113,114).

5.6.3.2. Olaya ilişkin osilasyon güç spektrum analizi

Olaya ilişkin güç spektrum analizleri ön işlemlemesi yapılmış gürültüden temizlenmiş veri üzerinden gerçekleştirildi. Olaya ilişkin güç spektrumu her bir uyaran tipinde, Brain Vision Analyser 2.2 programına gömülü olan Wavelet dalgacık dönüşümü kullanılarak hesaplandı. Wavelet dönüşümü delta frekansı için -3000 +3000 zaman penceresinde, diğer frekanslar için -1000 +1000 zaman penceresinde yapıldı. Yavaş frekanslarda -500 -300 aralığında 200 ms uzunluğunda baseline düzeltmesi uygulandı. Delta frekansı için 0-800ms penceresinde, teta frekansı için 0-500 ms ve alfa frekansı 0-300ms zaman pencerelerinde analiz edildi.

Wavelet güç spektrumu için uygulanan parametreler şu şekildedir.

Tablo 5.6.3.2.1. Wavelet analizinde uygulanan parametreler

Wavelet fonksiyonu	**Frequency Steps**	**Frequency Layer Steps**	**Wavelet Normalization**	**Morlet Parameter**	**Normalization**	**Output Values**
Morlet Complex	30	Logarithmic	Instantaneous Amplitude (Gabor Normalization)	3	Decibel	Spectral Power - Real Values [μV²]

Her bir uyaran türünde her bir epok için uygulanan wavelet dönüşümünün, aynı uyaran türündeki epoklarının ortalaması alıdı. Ortalaması alınan epoklardan delta (0.5-3Hz) ve teta (4-7Hz) frekanslarında istatistik analizine aktarıldı.

5.7. İstatistik

İstatistik analizleri IBM SPSS Statistics 25 programı ile yapıldı. Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.2 yazılımı ile hesaplanmıştır ve uygun sayıda katılımcı alınmıştır. Bu nedenle istatistiksel analizler parametrik testler ile yapılmıştır.

EEG verilerinin analizleri Repated Measure ANOVA ile test edildi. TMS'nin oluşturduğu etki (lokasyon X hemisfer X koşul) ve uyaranlar arası fark (lokasyon X hemisfer X uyaran türü) matrisinde alt gruplarda karşılaştırıldı. Anlamlılık değeri p = 0,05 olarak belirlendi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular

Demografik veriler kapsamında yaş, cinsiyet, eğitim durumları soruldu. Katılımcıların yaşları en az 18 ve en fazla 25'ti ve yaş ortalamaları 25 ± 3. 49 idi. Deney günü ve genel olarak tüketilen kafein miktarı ve uyku sürelerinin bilgisi de demografik bilgilerle beraber sorgulandı. Kahve tüketimi ve uyku sürelerinin genel kahve tüketim ve uyku süreleri ile arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,000). Katılımcılara ait demografik bilgiler Tablo 6.1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1.1 Demografik Bilgiler

	n= 15 (Ort±SS)
Yaş	22,67 ± 1,676
Cinsiyet	8/7 (E/K)
Eğitim Süresi	15,53 ± 1,807
Benton Alıştırma Puanı	5,80 ± 0,414
Uyku Süresi Genel/ Saat	7,47 ± 1,246
Uyku Süresi Deney Günü/ Saat	6,67 ± 1,234
Kahve Tüketimi Genel Saat/Kupa	1,27 ± 0,961
Kahve Tüketimi Deney Günü /Kupa	0,40 ± 0,632

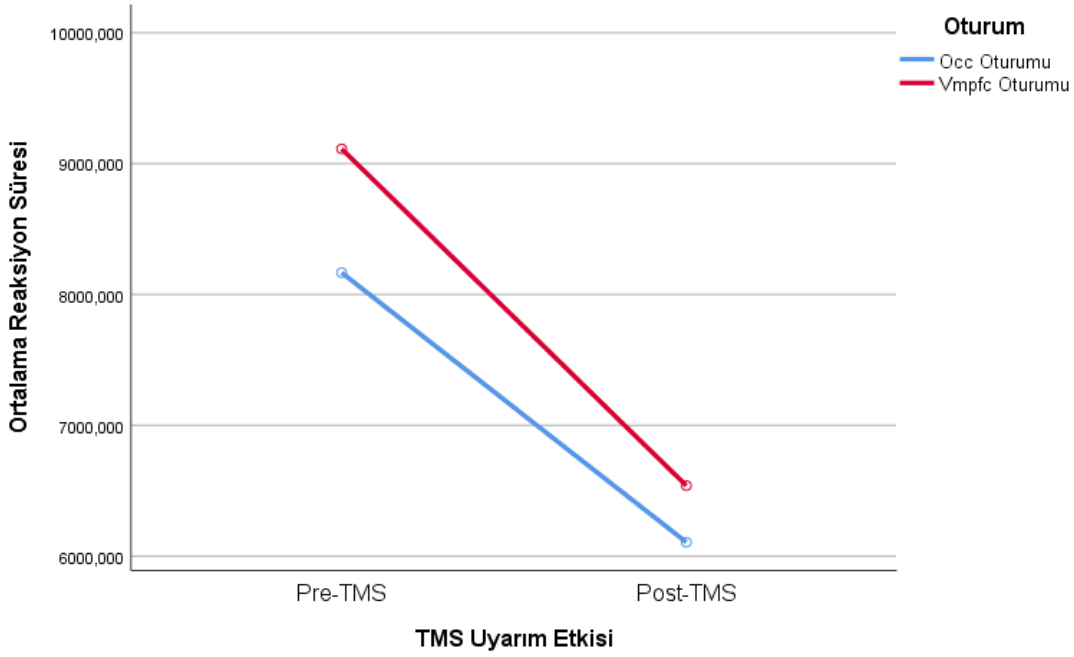
(Ort: Ortalama; **SS**: Standart Sapma; **n**: Katılımcı Sayısı)

6.2. Davranışsal Bulgular

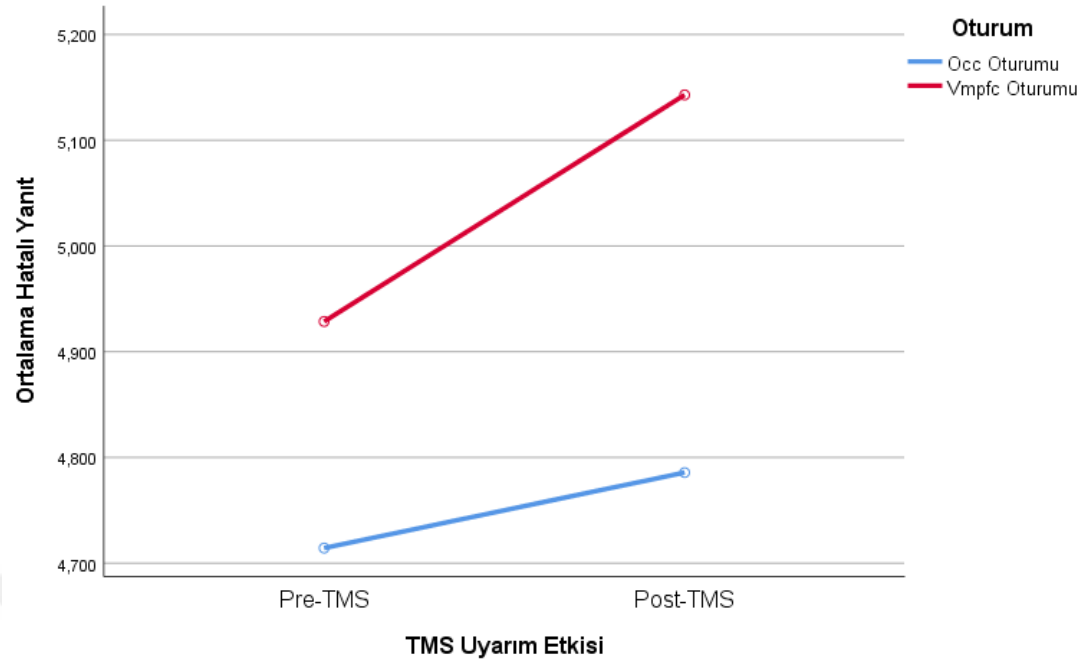
Davranışsal veriler doğru sayısı ve reaksiyon süresi esas alınarak değerlendirilmiştir. Benton Yüz Tanıma deneyi için TMS uygulaması öncesi ve sonrası verilen yanıtlar her iki oturum içinde ve oturumlar arasında kıyaslanmıştır. Capgras yüz tanıma (CSY) deneyinde ise reaksiyon süreleri TMS uygulama öncesi ve sonrasında oturum içinde ve oturumlar arasında kıyaslanmıştır.

6.2.1 Benton Yüz Tanıma Deney Bulguları

Benton Yüz Tanıma deneyinde reaksiyon süreleri TMS uyarımı sonrasında anlamlı düzeyde (p=0,000) kısalırken hatalı yanıt miktarı artmıştır. **Şekil 6.2.1.1.**'de görüldüğü üzere VMPFC oturumunda Occ oturumuna kıyasla reaksiyon süreleri azalmış ancak ve hatalı yanlış sayısı artmıştır (**Şekil 6.2.1.2.**). Oturumlar arasında rekasiyon süreleri (p=0,306) ve hata sayıları bakımından anlamlı bir fark görülmemektedir (p=0,493). Ancak VMPFC oturumunda verilen hatalı yanlış sayısı daha fazladır.



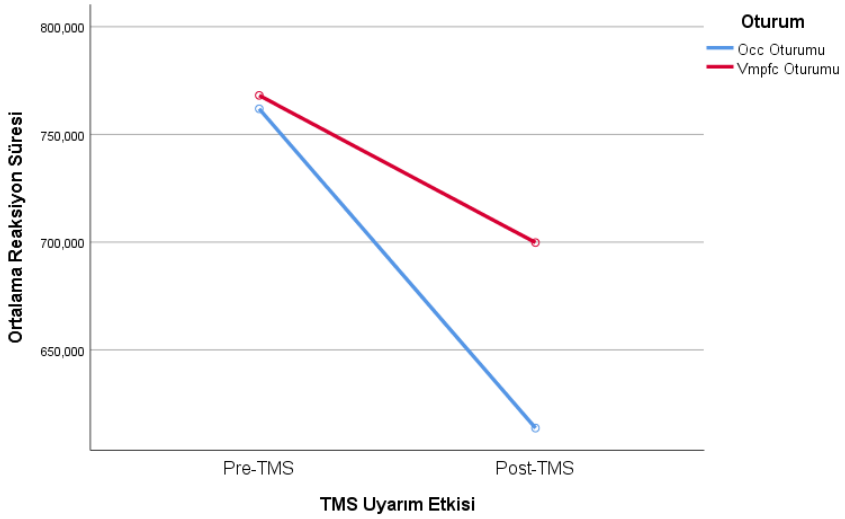
Şekil 6.2.1.1. TMS sonrası BYT'de reaksiyon sürelerindeki değişim



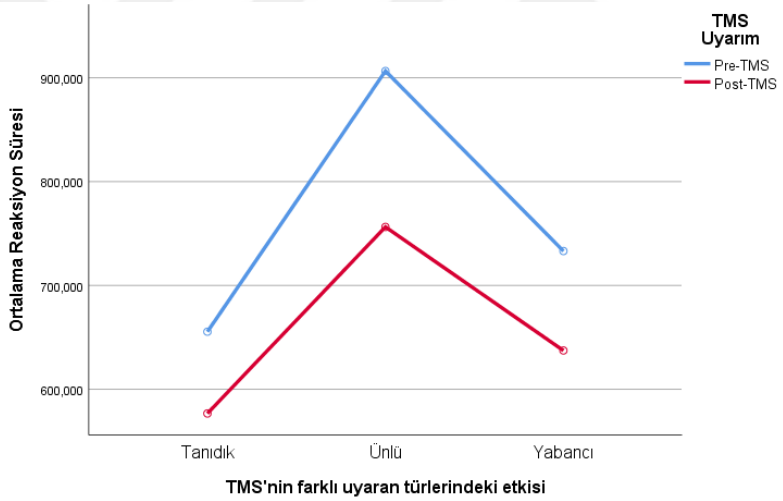
Şekil 6.2.1.2. TMS sonrası BYT hatalı yanıt miktarındaki değişimin oturumlara bağlı değişikliği

6.2.2 Capgras Yüz Tanıma Deney Bulguları

CSYT deneyinde 1 kişinin bulgularında cihaza bağlı sorunlu yanıtlar izlenmiş ve bu nedenle davranışsal analizlerden dışlanmıştır. n=14 kişilik grupta CSY'nin reaksiyon sürelerindeki değişim **Şekil 6.2.2.1.**'de gösterilmiştir. TMS uyarımı öncesi ve sonrası reaksiyon sürelerinde anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,000). Aynı zamanda **Şekil 6.2.2.2.'**de görüleceği üzere uyaran türlerine verilen yanıtlardaki reaksiyon süreleri arasında da anlamlı fark izlenmiştir (p=0,002). Ünlü yüz uyaranlarını daha hızlı yanıtlamıştır.



Şekil 6.2.2.1. TMS uyarımının CSYT'de reaksiyon süresine etkisi



Şekil 6.2.2.2. Uyaran türlerine göre TMS'nin CSYT'de reaksiyon süresindeki etkisi

6.3 EEG Bulguları

EEG verileri delta 0.5-3.5Hz frekans aralığında 0-800 ms penceresinde ve teta 4-7 Hz frekans aralığında 0-500 ms penceresinde analiz edilmiştir. 8 lokalizasyon 2 hemisfer olmak üzere 16 lokalizasyonda F3, F4, F7, F8, FT7, FT8, FC5, FC6, P3, P4, P7, P8, PO7, PO8, O1 ve O2 elektrotları esas alınmıştır. Anlamlılık değeri $p<0,05$'tir.

Tablo 6.3.1. İstatistik sonucu anlamlılık skorları

	Delta 0.5-3.5 Hz		**Teta 4-7 Hz**	
	0-800 ms		**0-500 ms**	
	Oksitipal Uyarım	VMPFC Uyarım	Oksipital Uyarım	VMPFC Uyarım
	p	p	p	p
Loc	**0,064***	0,356	**0,000***	**0,000***
Hem	**0,004***	0,068	**0,000***	**0,014***
Con	**0,014***	0,990	0,617	0,334
Loc*Hem	**0,021***	**0,028***	0,207	**0,003***
Loc*Con	0,769	0,498	0,243	0,092
Hem*con	0,224	0,535	0,457	0,220
Uyaran Türü	**0,005***	**0,004***	**0,071***	0,662
Uyaran Türü*Loc	**0,011***	**0,002***	.0,834	0,416
Uyaran Türü*Con	0,497	0,481	0,868	0,637
Uyaran Türü*Hem	0,264	0,248	0,998	0,910
Loc*Hem* uyaran türü*Con	**0,004***	0,606	0,925	0,650

(Loc: Lokalizasyon, Hem: Hemisfer, Con: Koşul)

Tablo 6.3.2. İstatistik sonucu oturumlar arasındaki anlamlılık skorları

	Delta 0.5-3.5Hz 0-800 ms	**Teta 4-7 Hz 0-500 ms**
	Oksitipal Uyarım VMPFC Uyarım	Oksipital Uyarım VMPFC Uyarım
Oturum	0,301	**0,003***
Con*Oturum	**0,062***	0,813
Loc*Oturum	**0,095***	0,601
Uyarım Türü*Oturum	0,706	0,527

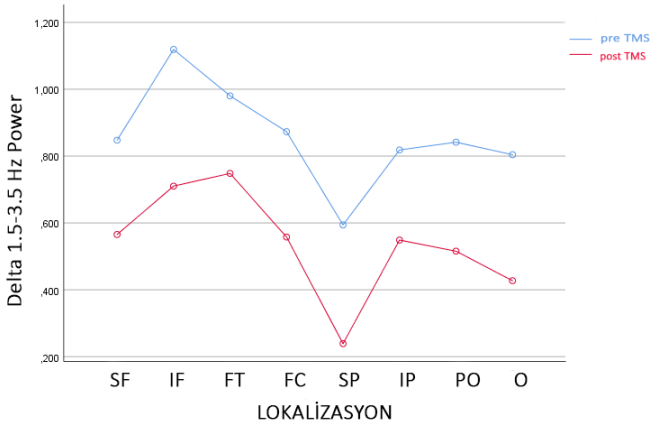
(Loc: Lokalizasyon, Hem: Hemisfer, Con: Koşul, Oturum: TMS oturumu)

6.3.1 Delta yanıtlarına ilişkin bulgular

Delta yanıtının istatistiksel analizinde, grup içi faktör olarak 8 lokalizasyon, 2 hemisfer ve 2 koşul (TMS uyarımı); gruplar arası faktör olarak 2 oturum (Oksipital TMS oturumu ve VMPFC TMS oturumu) ve 3 uyaran türü dikkate alınarak alınarak tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi yapılmıştır.

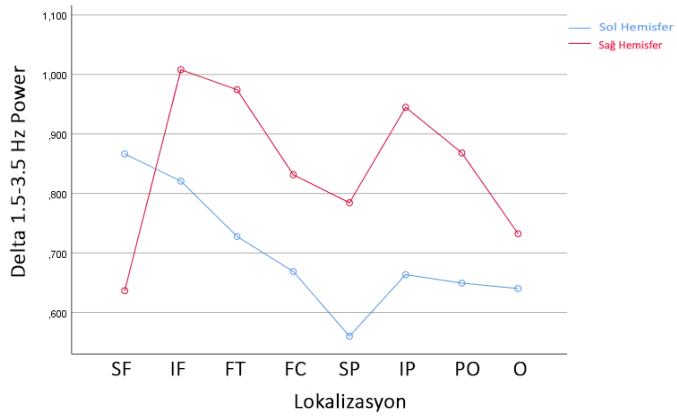
6.3.1.1 Oksipital TMS uyarımı için delta bulguları

Uygulanan TMS uyarımının etkisi tüm lokasyonlarda belirgin olarak görülmektedir. Anlamlılık değeri p= 0,014'tür.Tüm lokasyonlarda pre-stimulus aktivite post-stimulus aktiviteye kıyasla daha fazladır. Yüz uyaran sunumunda meydana gelen aktivasyon frontal bölgede parietal ve parieto-oksipital bölgeye kıyasla daha belirgindir.



Şekil 6.3.1.1.1. Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms' de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

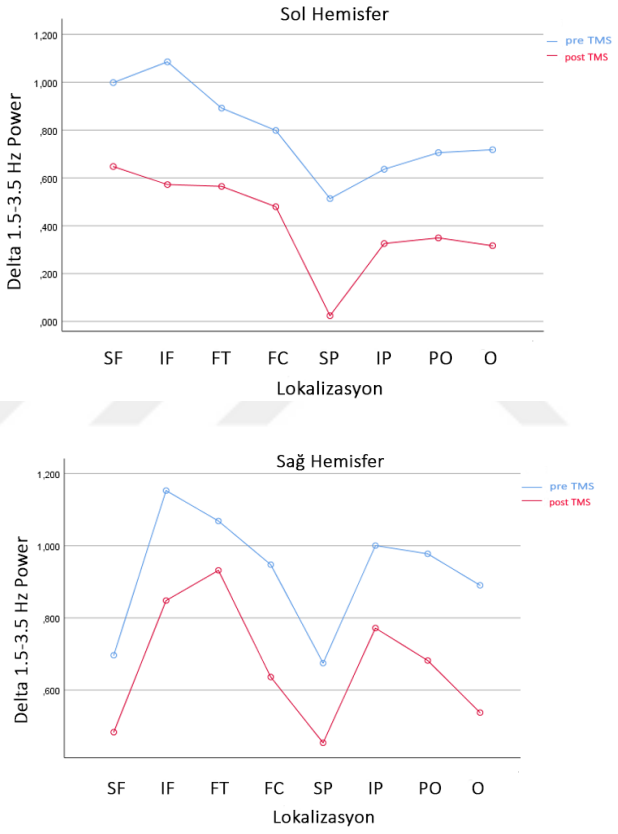
Hemisfer*lokalizasyon arasında anlamlı fark vardır (p=0,004). Sağ hemisfer aktivasyonu sol hemisfere kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Yalnızca süperior frontal (F3-F4) elektrotlarında aksi söz konusudur.



Şekil 6.3.1.1.2. Hemisfer*Lokalizasyon için 0-800 ms' de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge;

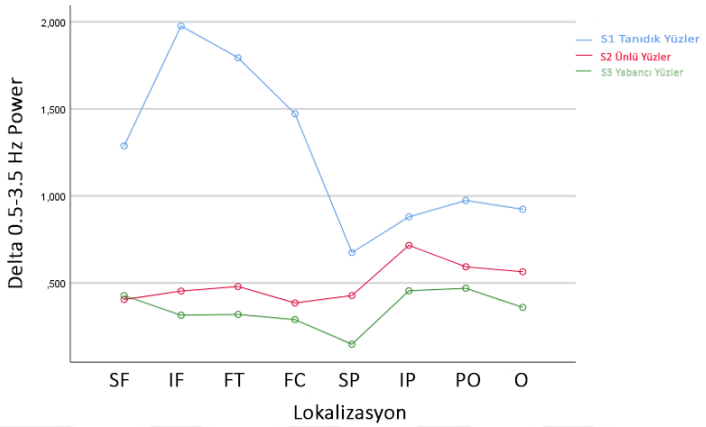
IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Sol hemisferde oksipital TMS uyarımının etkisi sağ hemisfere göre daha belirgin olup her ikisinde de tüm lokalizasyonlarda pos-stimulusta aktivite azalmıştır. Sağ hemisferde özellikle oksipital bölgede, sol hemisferde ise frontal bölgedeki aktivite düşüşü belirgindir.



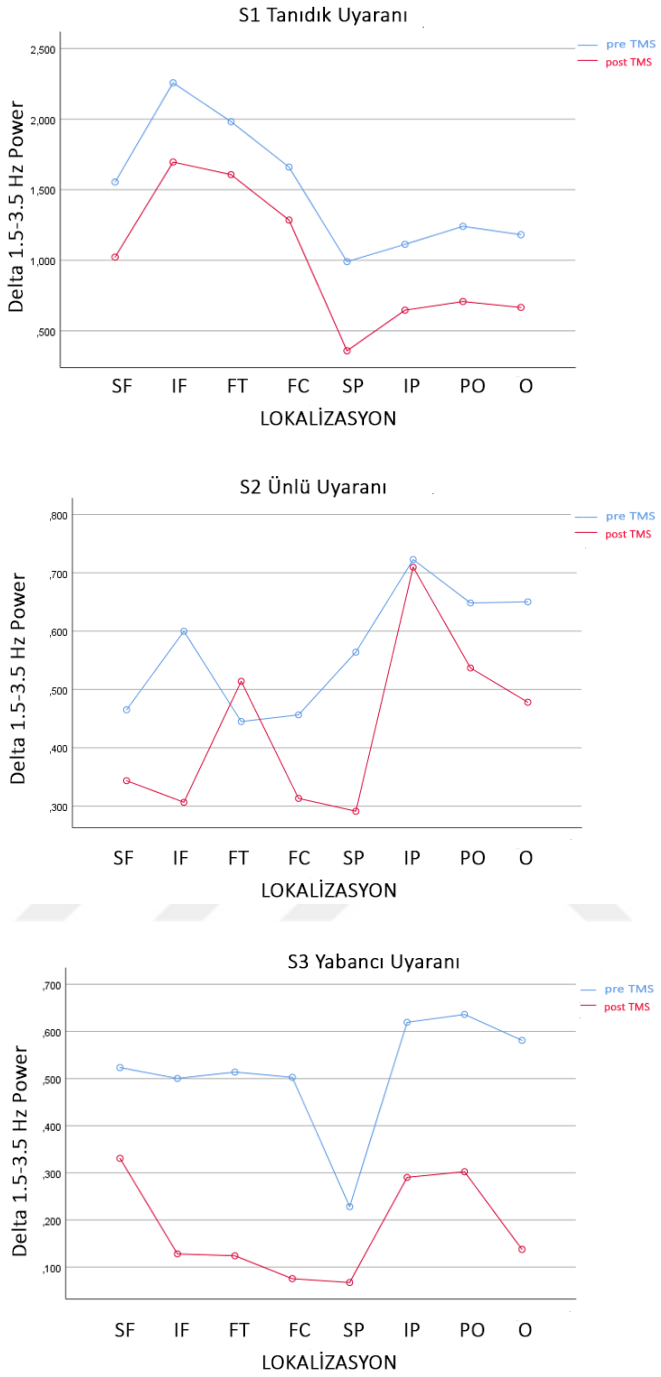
Şekil 6.3.1.1.3. Hemisfer*Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms' de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnfefiro-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Uyaran türü dikkate alındığında uyaran tiplerine bağlı anlamlı bir fark izlenmektedir (p=0,005). Tanıdık yüzler (S1) tüm lokalizasyonlarda ünlü (S2) ve yabancı yüzlere (S3) oranla daha yüksek aktivasyon göstermektedir. Ancak en belirgin fark frontal bölgede izlenmiştir. Ünlü ve yabancı yüzler kıyaslandığında ünlülere ilişkin aktivasyon daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark izlenmemektedir.



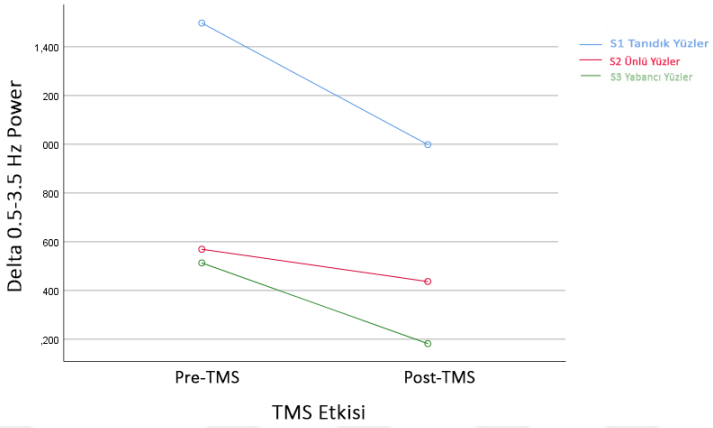
Şekil 6.3.1.1.4. Lokalizasyon*Uyaran türü için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnfefiro-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS sonrası aktivite uyaran tipine bağlı olarak kıyaslandığında lokasyon*hemisfer*TMS etkisi*uyaran türü martisinde p= 0,004 değerinde anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca lokasyon*uyaran türü de anlamlı derecede farklılaşmaktadır (p= 0,011). S1 Tanıdık yüzler uyaranında TMS'nin etkisi tüm lokasyonlarda aktivite düşüşü ile seyretmiştir. S2 Ünlü yüzler uyaranında TMS'nin sonrası aktivasyon fronto temporal bölgede artmış, inferior parietal bölgede aynı kalmış ve diğer lokasyonlarda azalmıştır. S3:Yabancı yüz uyaranına karşı TMS sonrasında tüm bölgelerde aktivite azalmıştır. Fronto-temporal ve oksipital bölgelerdeki değişiklik anlamlı bir fark taşımamakla beraber daha belirgindir.



Şekil 6.3.1.1.5. Uyaran türü*Lokalizasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnfefiro-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

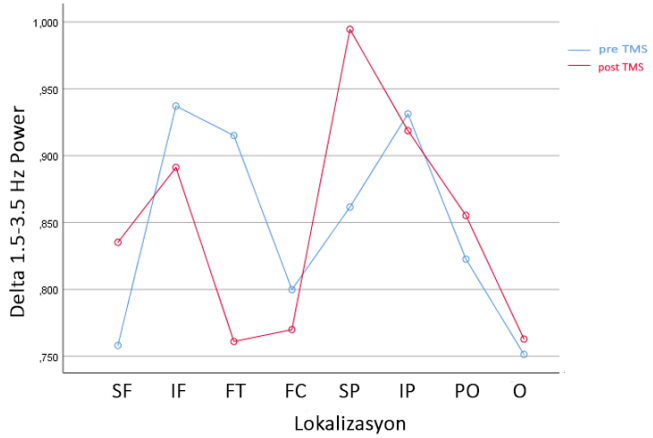
TMS uyarımı sonrasında uyaran türlerinde en belirgin değişiklik S1:Tanıdık yüz uyaranında iken diğer uyaran türlerinde de azalma izlenmektedir. S3:Yabancı yüz uyaranındaki azalma, S2:Ünlü yüz uyaranına kıyasla daha fazladır.



Şekil 6.3.1.1.6. Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni TMS uyarımını, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. Pre-TMS: TMS öncesi; Post TMS: TMS sonrası)

6.3.1.2 VMPFC TMS uyarımı için delta bulguları

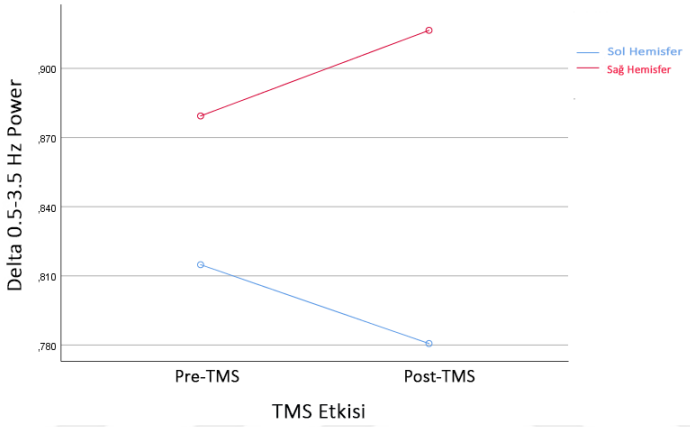
TMS uyarımı prefrontal ve parietal-oksipital bölgede artış, gösterirken frontal ve frontatemporal bölgelerde azalmıştır. Uyarıma bağlı anlamlı değişiklik gözlenmiştir (p= 0,014).



Şekil 6.3.1.2.1. Lokasyon*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF:

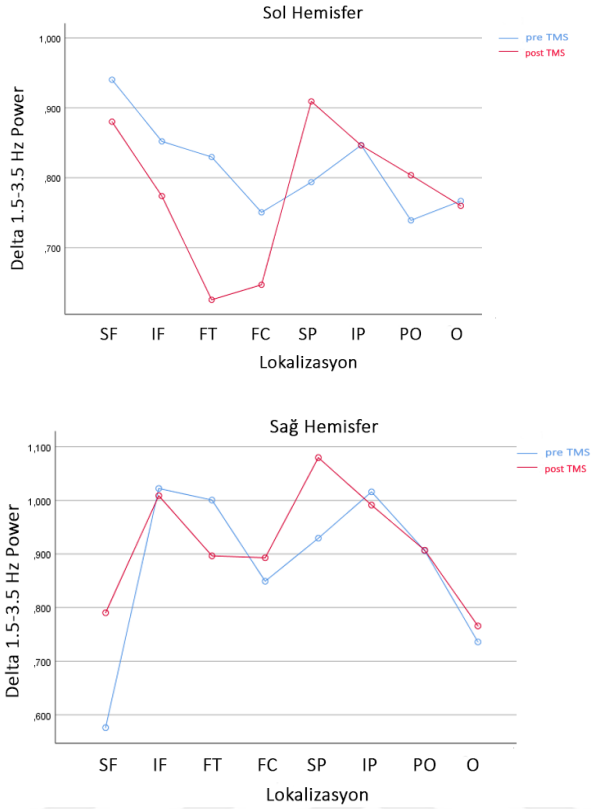
İnfeiror Frontal Bölge; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnfefiro-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Pre-TMS aktivitesi sol hemisferde sağ hemisfere kıyasla daha düşüktür (p= 0,068). TMS uyarımı sağ hemisferde aktivite artışına neden olurken sol hemisferde azalmasına neden olmuştur.



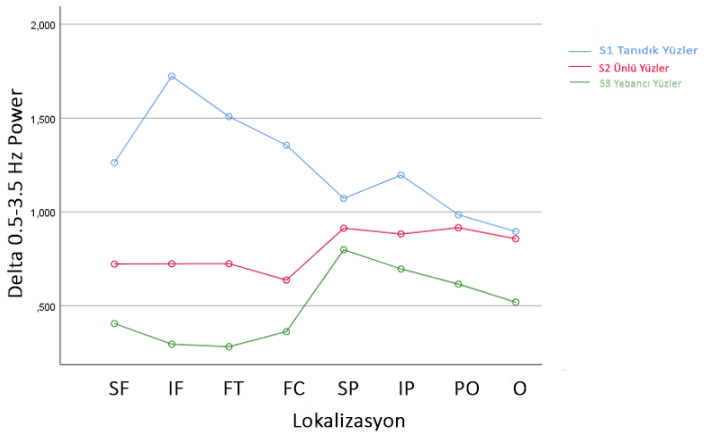
Şekil 6.3.1.2.2. Hemisfer*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni TMS uyarımını, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. Pre-TMS: TMS öncesi; Post TMS: TMS sonrası)

Sol hemisferde frontal bölgede uyarıma bağlı lineer bir aktivite düşüşü izlenirken parieta-oksipital bölgede artış görülmektedir. Sağ hemisferde ise prefrontal, frontatemporal ve parietalde aktivite artışı, frontosantralde, parietaoksipital ve oksipitalde ise azalma izlenmektedir.



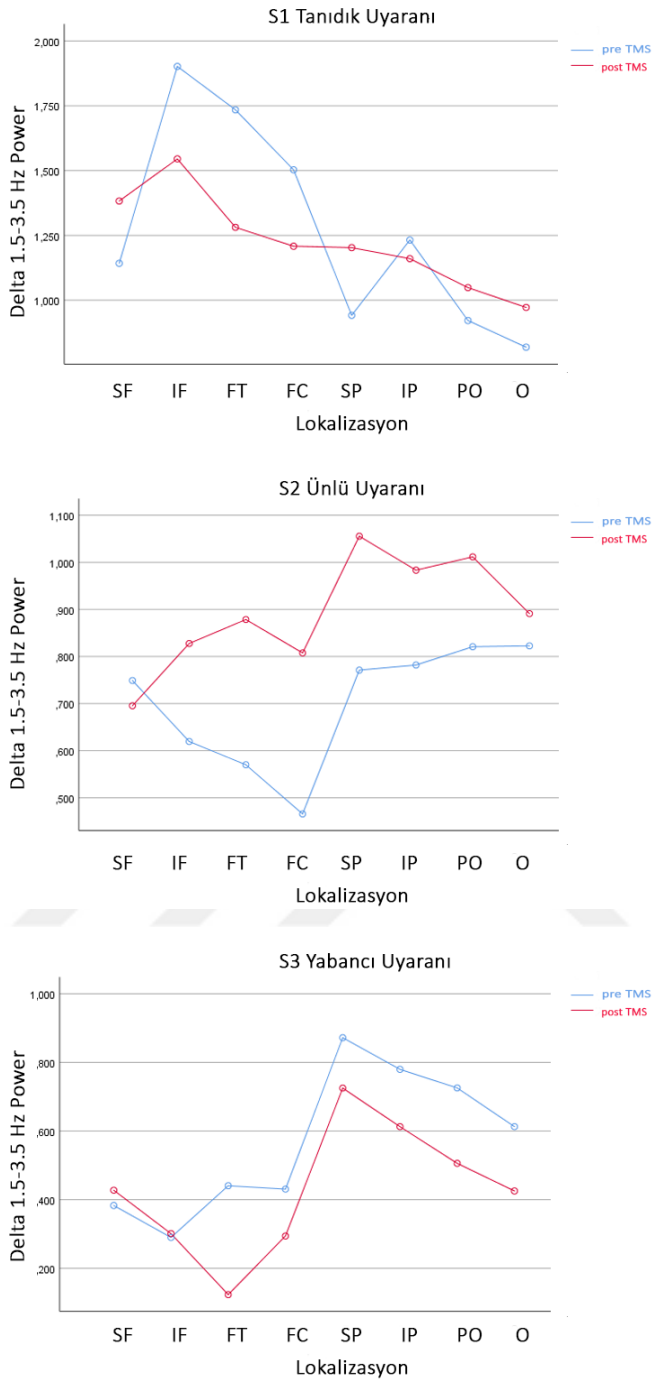
Şekil 6.3.1.2.3. Lokasyon*Koşul*Hemisfer için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Uyaran türleri arasında tanıdık yüzlere karşı açığa çıkan delta yanıtında frontal bölgede belirgin aktivasyon olmak üzere lokasyon*uyaran türü (p=0,002) anlamlı fark vardır.



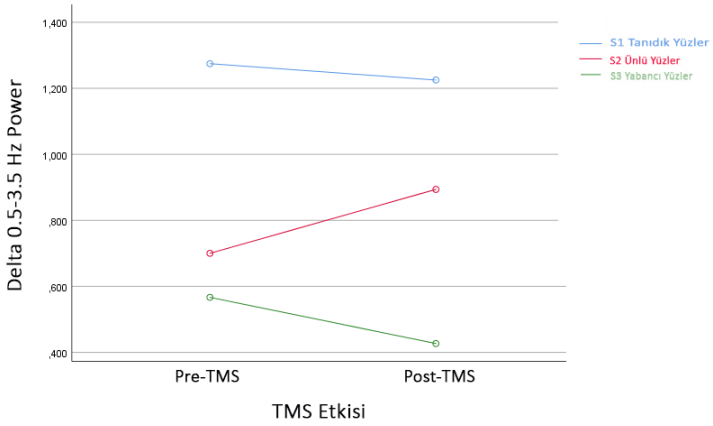
Şekil 6.3.1.2.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

S1 tanıdık yüzler için TMS sonrasında amplitüd frontalde azalırken parietal ve oksipito-parietalde artış göstermiştir. Ünlü yüzler uyaranında TMS sonrasında aktivite artmıştır. Özellikle fronto temporal bölgede anlamlı bir artış izlenmektedir. Yabancı yüz uyaranında TMS sonrasında frontol bölge hariç tüm lokasyonlardan aktivite azalmıştır.



Şekil 6.3.1.2.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS sonrasında tanıdık yüzler ve yabancı yüzler uyaranlarına ilişkin aktivasyon azalırken ünlü yüzler uyaranına ilişkin aktivitede artış izlenmiştir.



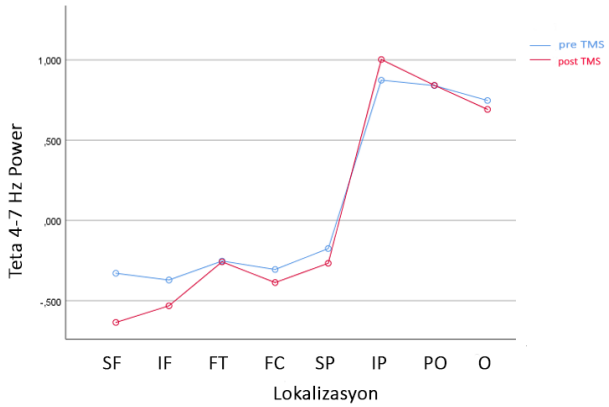
Şekil 6.3.1.2.6. Uyaran türü*Koşul için 0-800 ms'de delta yanıtı (X ekseni TMS uyarımını, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. Pre-TMS: TMS öncesi; Post TMS: TMS sonrası)

6.3.2 Teta yanıtlarına ilişkin bulgular

Teta yanıtının istatistiksel analizinde, grup içi faktör olarak 8 lokalizasyon, 2 hemisfer ve 2 koşul (TMS uyarımı); gruplar arası faktör olarak 2 oturum (Oksipital TMS oturumu ve VMPFC TMS oturumu) ve 3 uyaran türü dikkate alınarak tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi yapılmıştır.

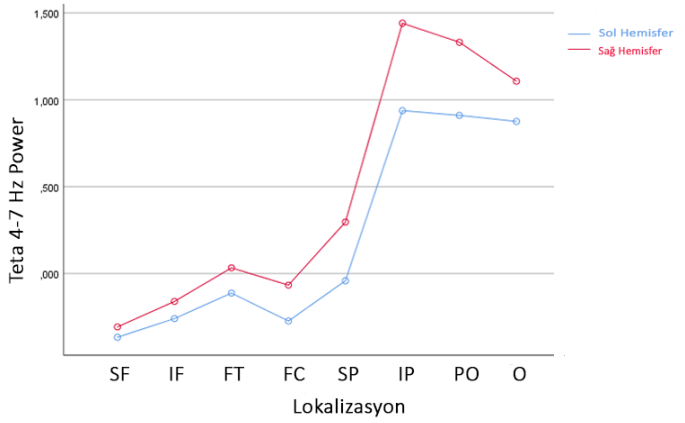
6.3.2.1 Oksipital TMS uyarımı için teta bulguları

Teta frekansında yüz uyaranları ile açığa çıkan aktivitede lokasyonlar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,000) parietaoksipital bölgede frontal bölgeye göre daha yüksektir. TMS öncesi aktivite sonrası aktiviteden daha yüksektir.



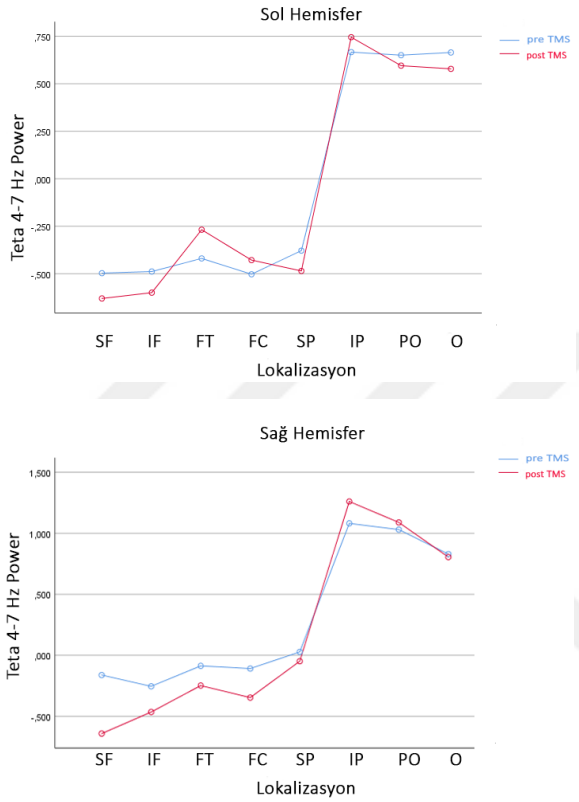
Şekil 6.3.2.1.1. Lokasyon*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Sağ hemisfer aktivitesi sol hemisfer aktivitesine kıyasla tüm lokasyonlarda anlamlı derecede yüksektir (F=5.258 ; p=0,002)



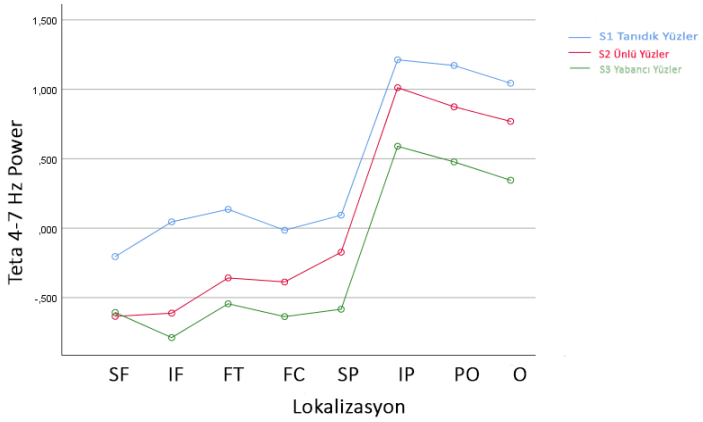
Şekil 6.3.2.1.2. Lokasyon*Hemisfer için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF:Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Sol hemisferde frontatemporal ve inferior partietal bölge dışında TMS uyarımı sonrası aktivite azalmıştır. Sağ hemisferde frontal bölgelerde azalırken oksipital bölgelerde TMS sonrasında aktivite artmıştır.



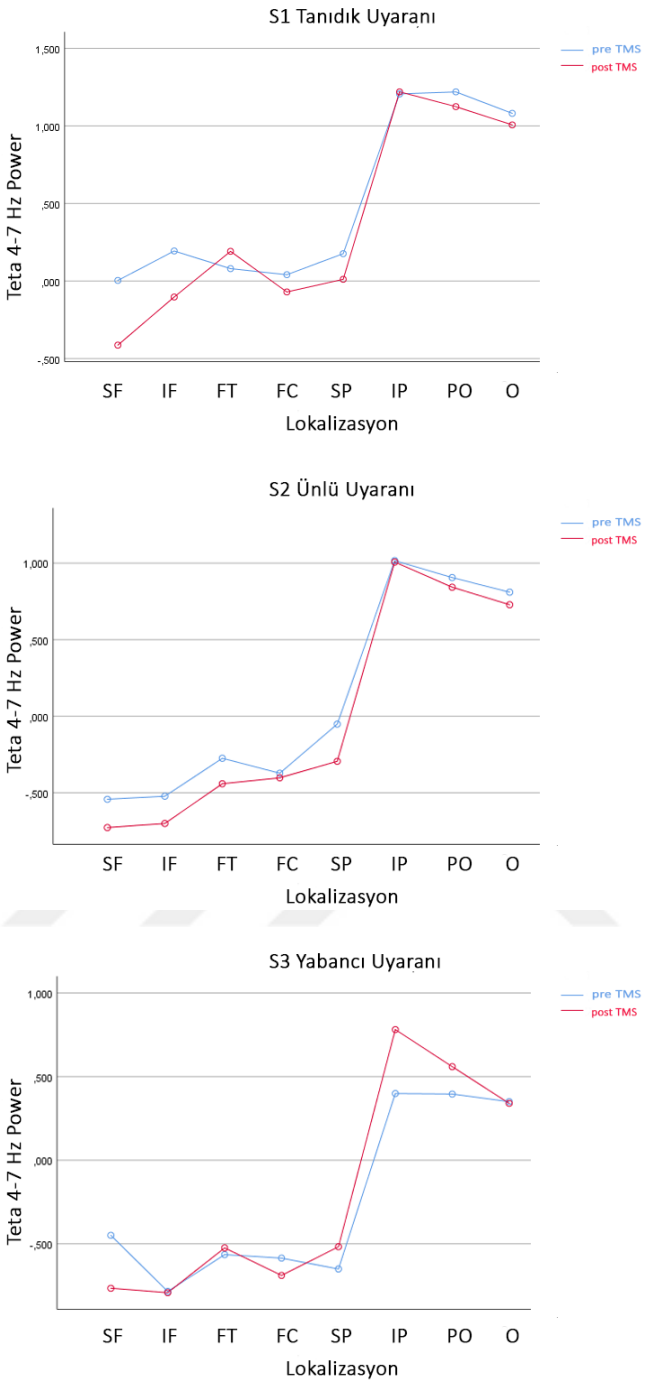
Şekil 6.3.2.1.3. Lokasyon*Hemisfer*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Uyaran türüne göre lokasyonlar arasındaki aktivasyon farkı en çok frontal bölgede tanıdık yüzlere karşı ortaya çıkmıştır ancak anlamlı bir fark yoktur (p=0,834).



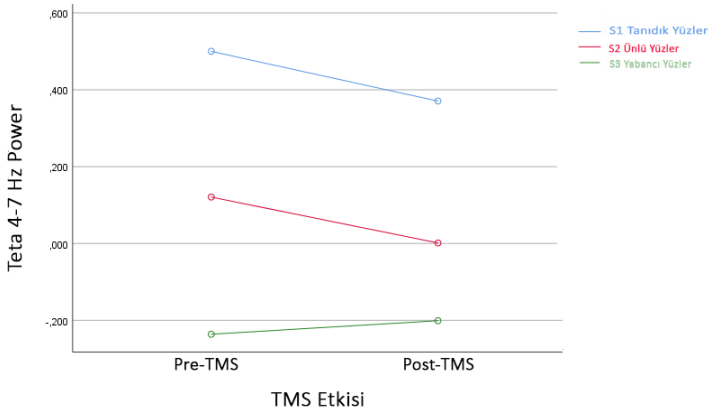
Şekil 6.3.2.1.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS'nin uyaran türlerindeki etkisi incelendiğinde TMS sonrası tanıdık yüz uyaranında oluşan değişiklikler frontal bölgede izlenmektedir. Frontal bölgede aktivasyon azalırken parieaoksipital bölgede artış görülmektedir. Ünlü yüzlere karşı verilen teta yanıtları, TMS sonrasında frontasantral ve inferioparietal bölgeler dışında azalmıştır. Yabancı yüzlere ilişkin yanıtlar TMS sonrasında parietal, parietaoksipital ve oksipital bölgelerde artarken frontal bölgelerde azalmıştır.



Şekil 6.3.2.1.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

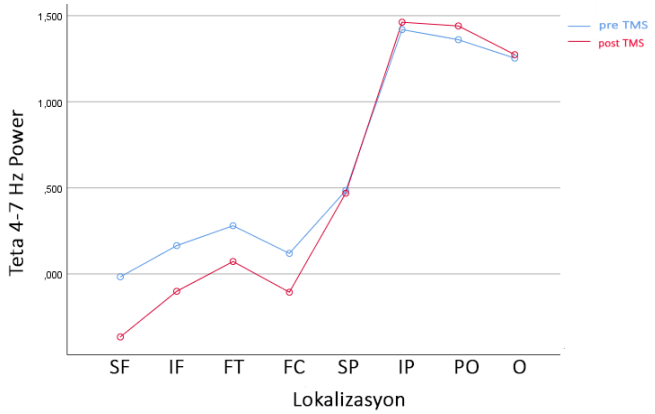
TMS tanıdık ve ünlü yüzlerdeki teta yanıtında azalmaya neden olurken yabancı yüzlerdeki teta yanıtında anlamlı olamamakla birlikte artışa neden olmuştur.



Şekil 6.3.2.1.6. Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni TMS uyarımını, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. Pre-TMS: TMS öncesi; Post TMS: TMS sonrası)

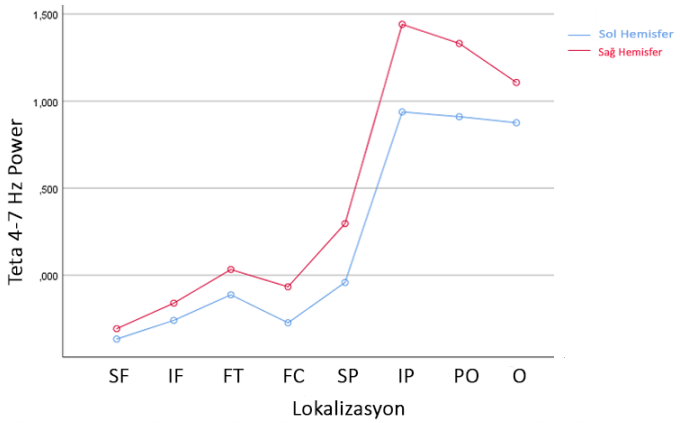
6.3.2.2 VMPFC TMS uyarımı için teta bulguları

Tüm lokasyonlar arasında teta frekansında anlamlı fark görülmektedir (p=0,000). Aktivasyondaki bölgesel dağılım dikkate alındığında parietaoksipital bölge aktivasyonu frontal aktivasyona göre daha yüksektir. Ayrıca koşul*lokalizasyon arasında anlamlı olmamasına rağmen (p=0,092) fark vardır. Özellikle frontal bölgede TMS öncesi aktivasyon daha belirginken TMS sonrası aktivitesi düşmüştür.



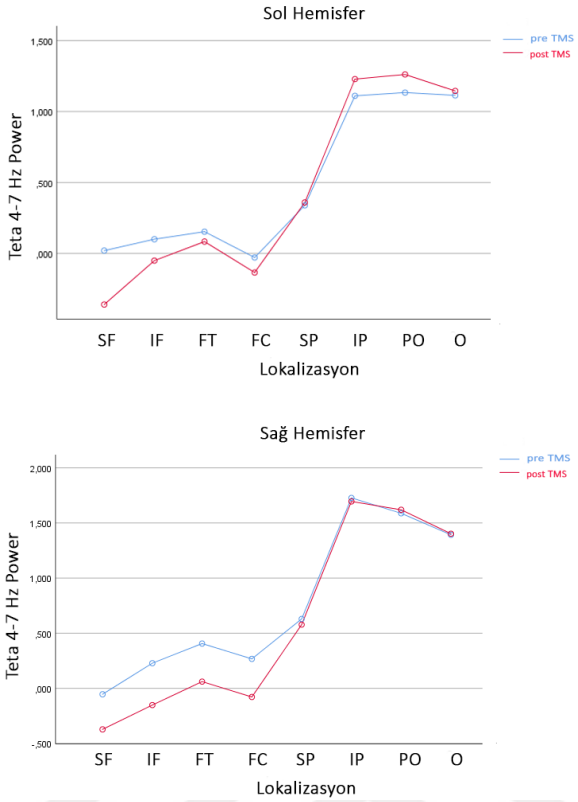
Şekil 6.3.2.2.1. Lokasyon*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Sağ hemisfer aktivitesi sol hemisfer aktivitesine kıyasla tüm lokasyonlarda anlamlı derecede yüksektir (p=0,002).



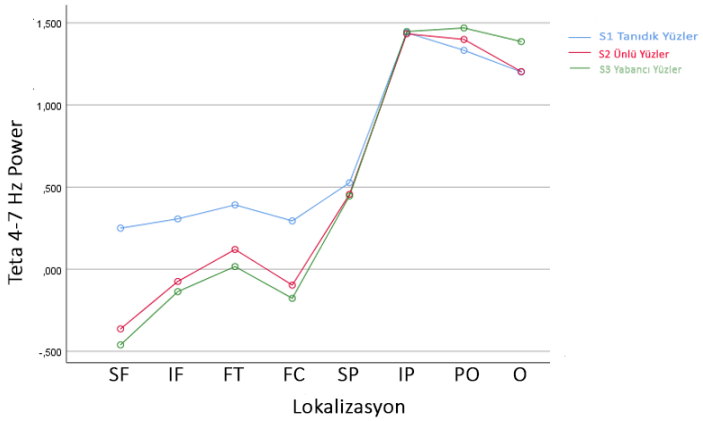
Şekil 6.3.2.2.2. Lokasyon*Hemisfer için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS uyarımın etkisi iki hemisferde de benzer paterdedir. Sol hemisferde frontal bölgede azalırken oksipitoparietal bölgede artış göstermiştir. Sağ hemisferde ise yalnızca frontal bölgelerdeki amplitüd düşüşü ile karakterizedir.



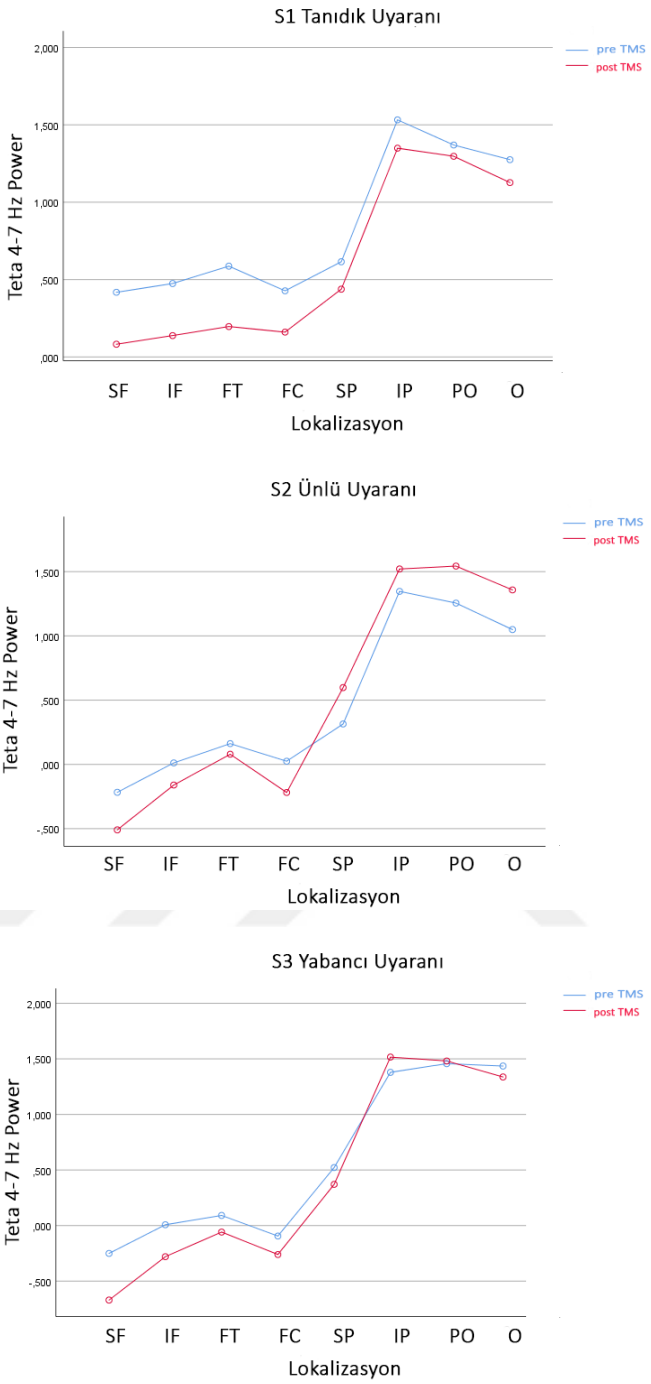
Şekil 6.3.2.2.3. Lokasyon*Hemisfer*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

Teta frekansında uyaran türleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,416). Ancak tanıdık yüzlerde frontal bölge aktivitesi diğer uyaran türlerine kıyasla daha belirgindir.



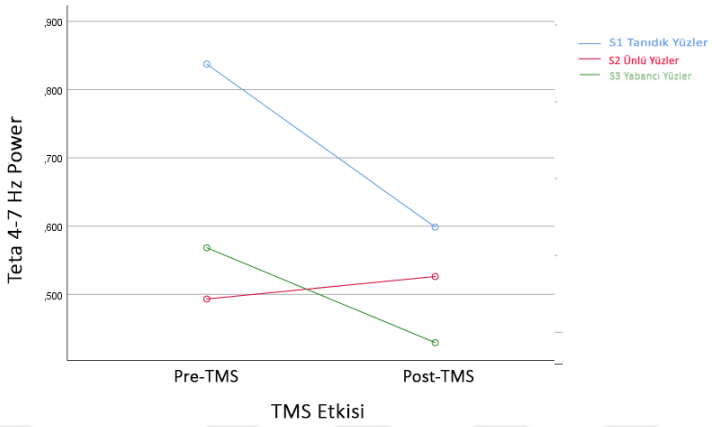
Şekil 6.3.2.2.4. Lokasyon*Uyaran türü için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS'nin uyaran türüne bağlı etkisin incelendiğinde tanıdık yüz uyaranı için tüm bölgelerde uyaran sonrası amplitüde düşüşü izlememektedir. Ünlü ve yabancı yüzler için TMS sonrası etki benzer şekildedir: frontal bölgelerde aktivasyon azalırken partieral ve oksitipal bölgelerde artmıştır.



Şekil 6.3.2.2.5. Lokasyon*Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni lokasyonu, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge ; FT:Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

TMS uyarımı sonrasında tanıdık yüzler ve yabancı yüzlere karşı oluşan teta yanıtları azalırken ünlü yüzlere karşı açığa çıkan yanıtlar artmıştır.



Şekil 6.3.2.2.6. Uyaran türü*Koşul için 0-500 ms'de teta yanıtı (X ekseni TMS uyarımını, Y ekseni delta yanıtı gücünü temsil etmektedir. Pre-TMS: TMS öncesi; Post TMS: TMS sonrası)

6.3.3 Bulguların bütüncül değerlendirilmesi

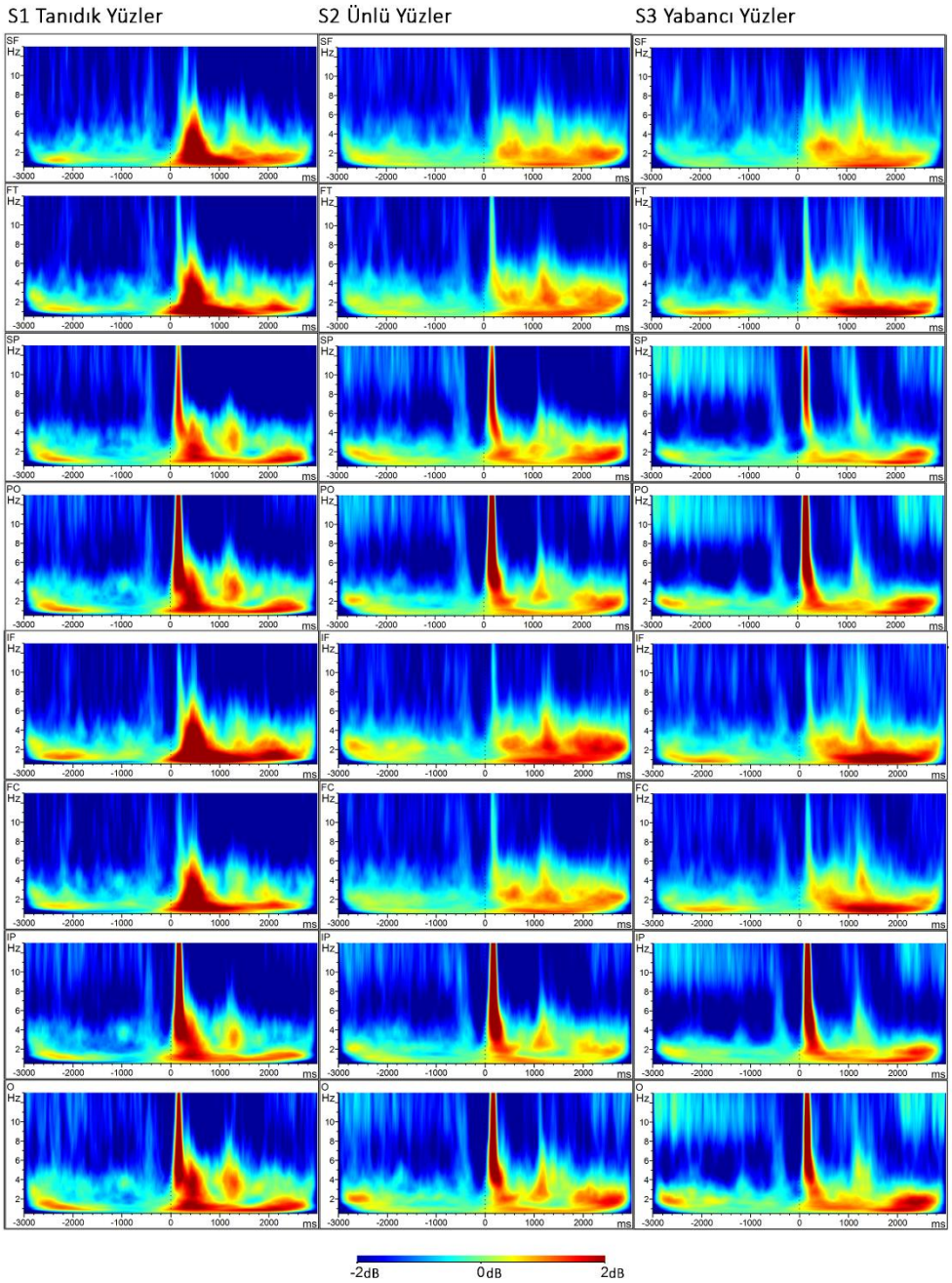
TMS'ye bağlı oluşan etki **Tablo 6.3.3.1'**de görüldüğü üzere inhibisyonu uygulama bölgesine bağlı olarak delta ve teta frakansında ilgili beyin bölgelerinde farklı değişiklikler göstediler. Delta bandında oksipital inhibisyon sonrasında tüm beyin bölgelerinde azalma ile beraber; frontal ve fronto-santral bölgelerde tanıdık yüzlerde delta güç spektrumu anlamlı olarak azaldı. VMPFC inhibisyonunda ise total aktivasyon beyin bölgelerinde uyaran türleri toplamında farklılık gösterirken tanıdık yüz uyaranında frontal bölgelerde delta gücünde azalma, parietal ve parietaoksipital bölgedelerde artış izledi. Teta bandı güç değişikliği, iki bölgeden uygulanan inhibisyon sonrasında da tanıdık yüz uyaranında frontal bölgede azaldı ancak total aktivite değişiklikliğinde aynı patern görülmedi.

Tablo 6.3.3.1 İnhibisyon sonrası uyarım bölgesi, frekans ve etki bölgesine bağlı amplitüd değişiklikleri

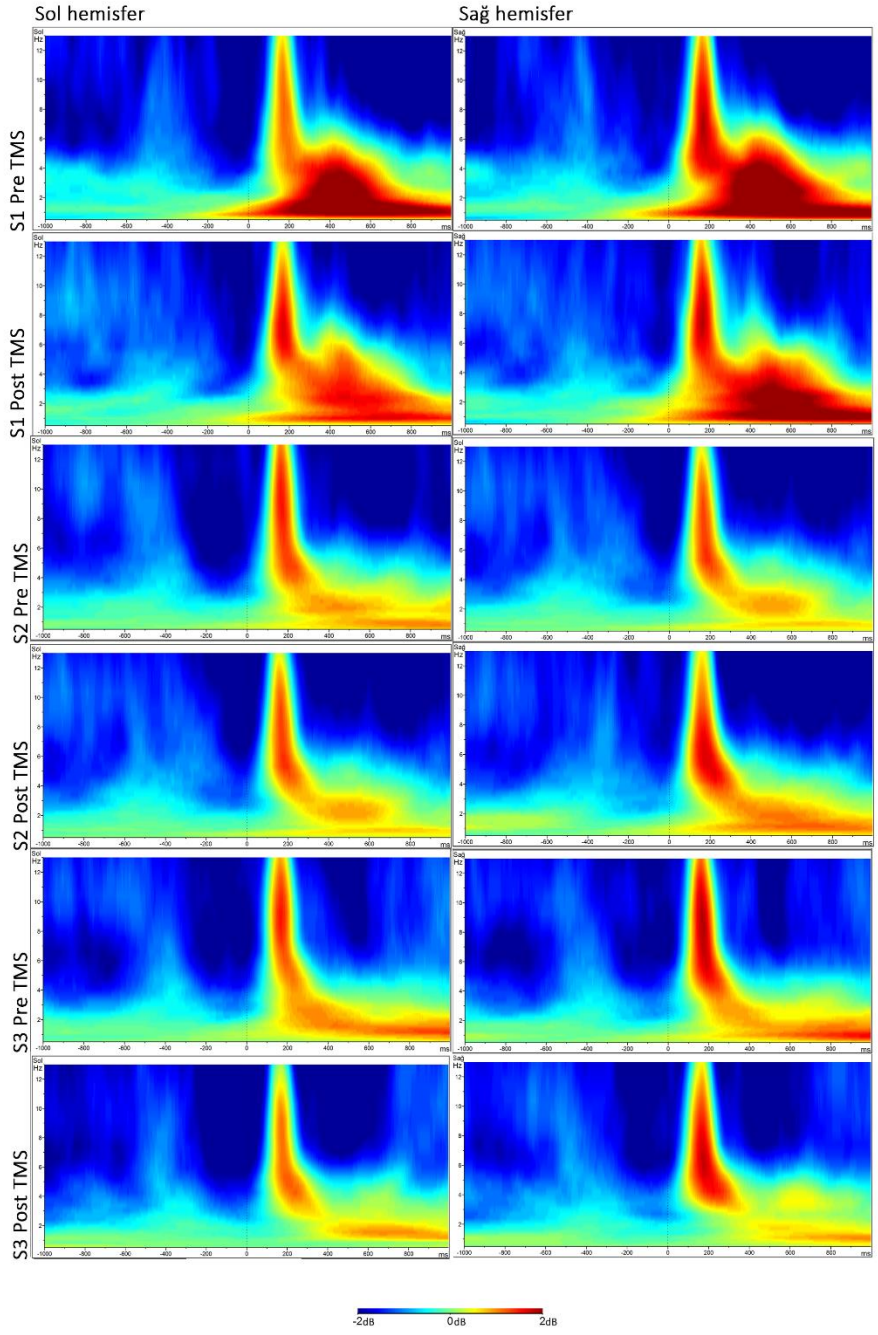
		SF	IF	FT	FC	SP	IP	PO	O
Occ Oturumu (O2 bölgesinden uygulanan cTBS)	Delta	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Teta	↓	↓	-	↓	↓	↑	-	↓
VMPFC Oturumu (F8 bölgesinden uygulanan cTBS)	Delta	↑	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↑
	Teta	↓	↓	↓	↓	-	↑	↑	-

(SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge)

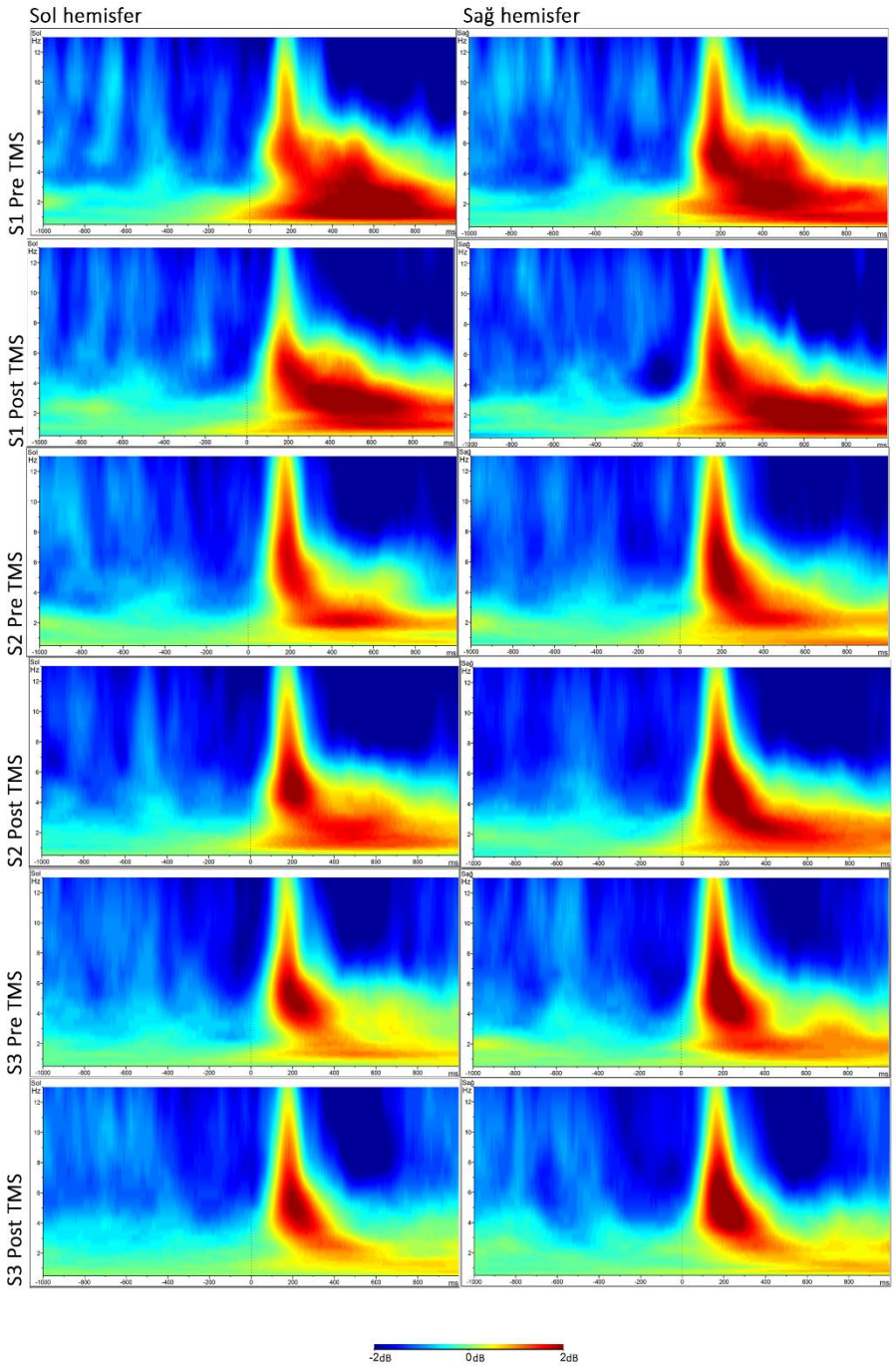
6.3.4 EEG bulgularının görselleştirilmesi



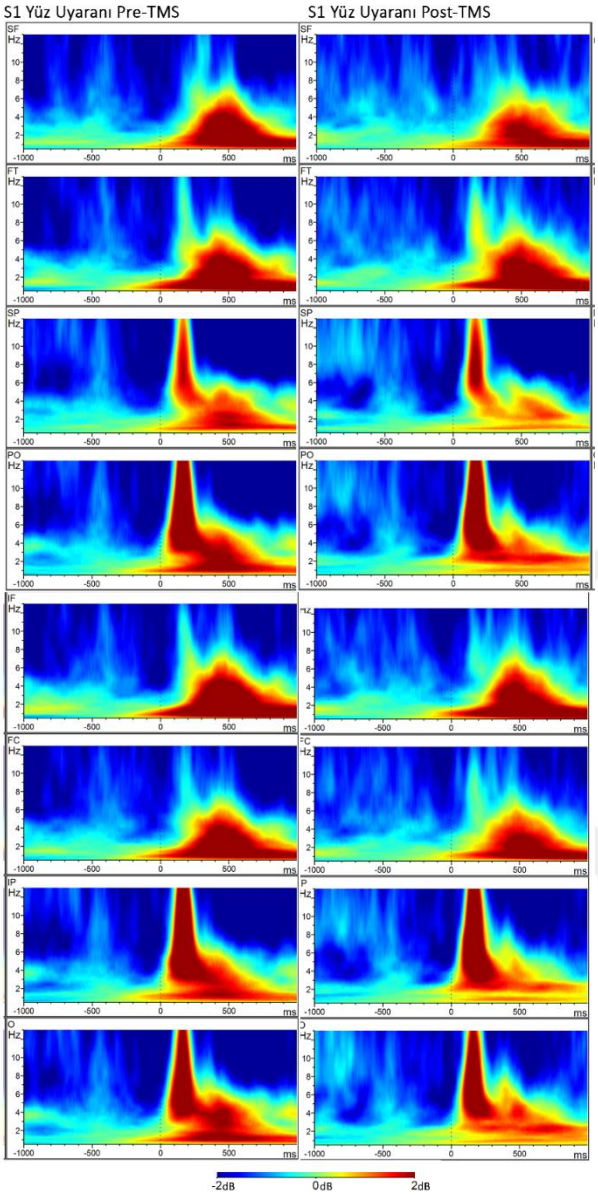
Şekil 6.3.3.1. Uyaran türüne ilişkin aktivasyonların kıyaslanması (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). Görseller yukarıdan aşağıya; SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; S1 Tanıdık Yüzler, S2 Ünlü Yüzler, S3 Yabancı Yüzler için açığa çıkan yanıtlar)



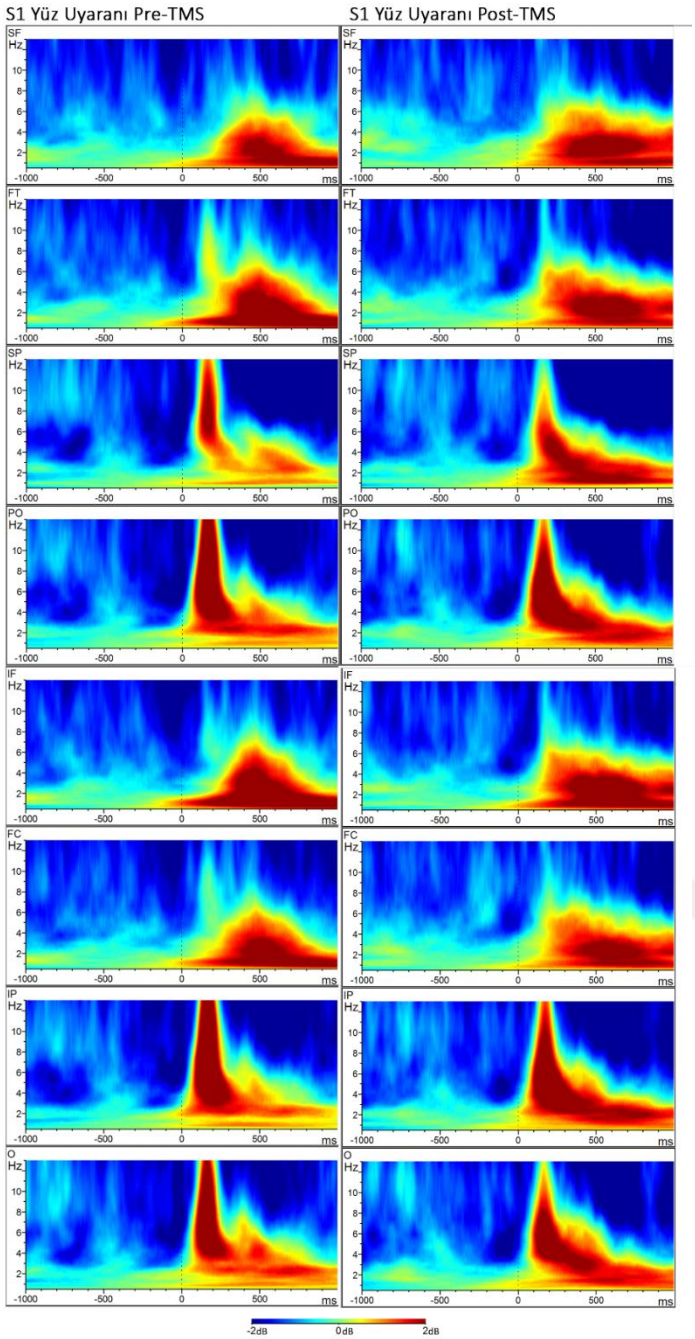
Şekil 6.3.3.2. Oksipital bölgeden uygulanan TMS'nin hemisferlerdeki etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz).Solda yer alan görseller sol hemisfer aktivasyonu sağda yer alan görseller sağ hemisfer aktivasyonunu göstermektedir. S1: Tanıdık Yüzler; S2: Ünlü Yüzler; S3:Yabancı Yüzler)



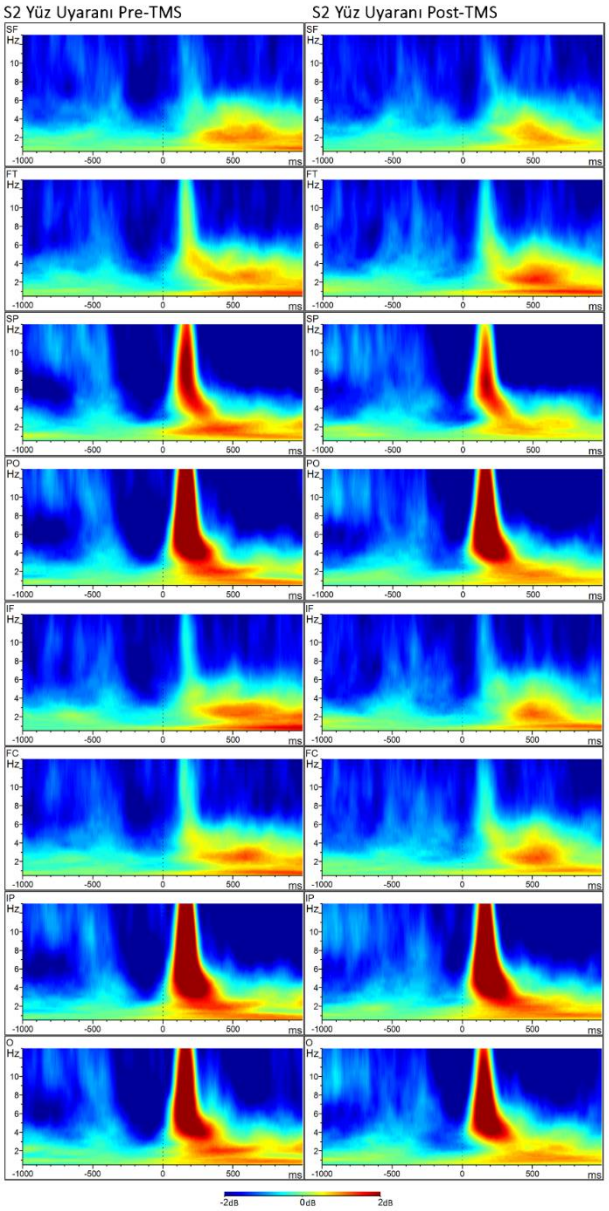
Şekil 6.3.3.3. VMPFC bölgeden uygulanan TMS'nin hemisferlerdeki etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz).Solda yer alan görseller sol hemisfer aktivasyonu sağda yer alan görseller sağ hemisfer aktivasyonunu göstermektedir. S1: Tanıdık Yüzler; S2: Ünlü Yüzler; S3:Yabancı Yüzler.)



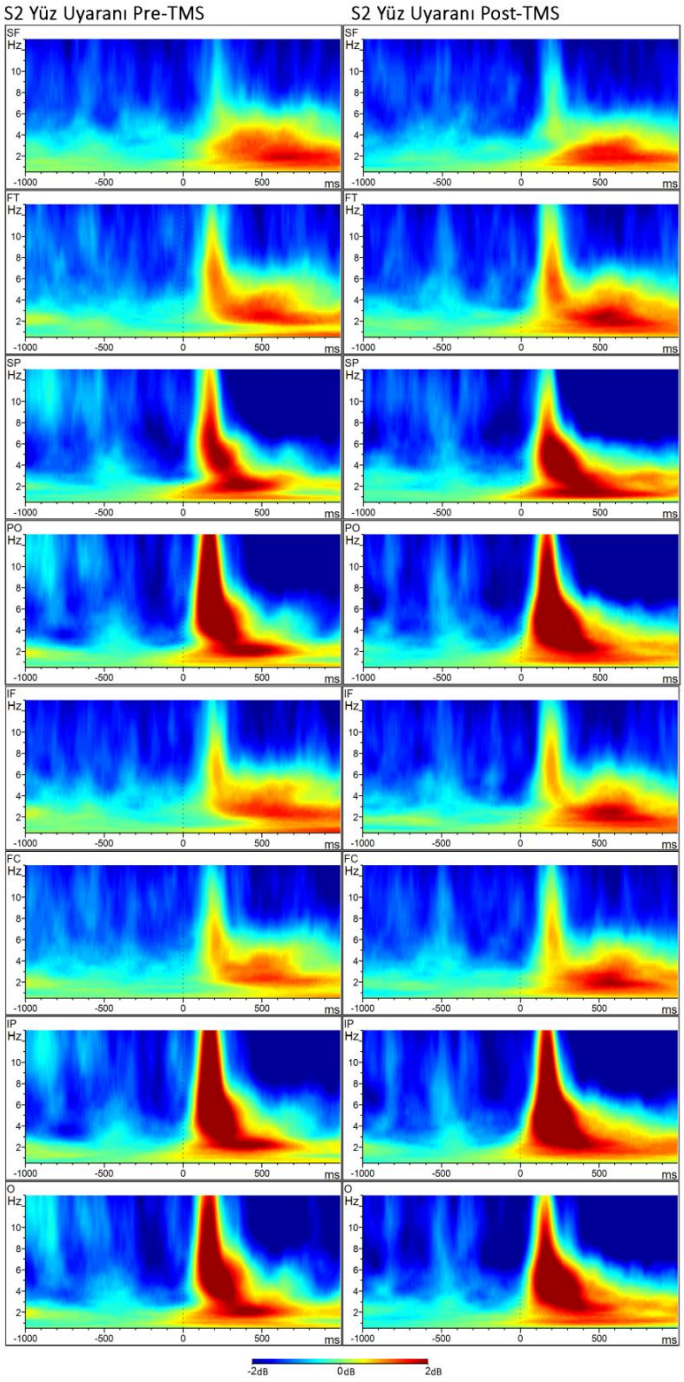
Şekil 6.3.3.4. Oksipital TMS'nin tanıdık yüz uyaranına etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; S1 Tanıdık Yüzler Pre-TMS; S1 Tanıdık Yüzler Post-TMS .)



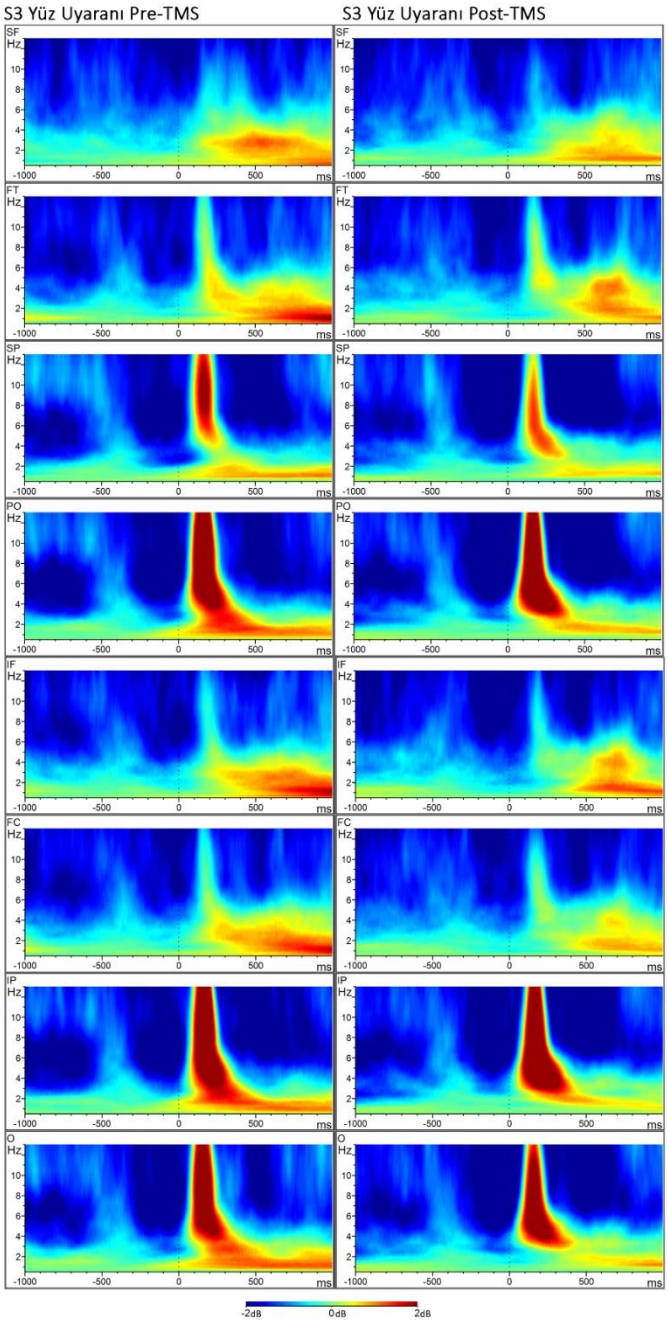
Şekil 6.3.3.5. VMPFC TMS'nin tanıdık yüz uyaranına etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; S1 Tanıdık Yüzler Pre-TMS; S1 Tanıdık Yüzler Post-TMS)



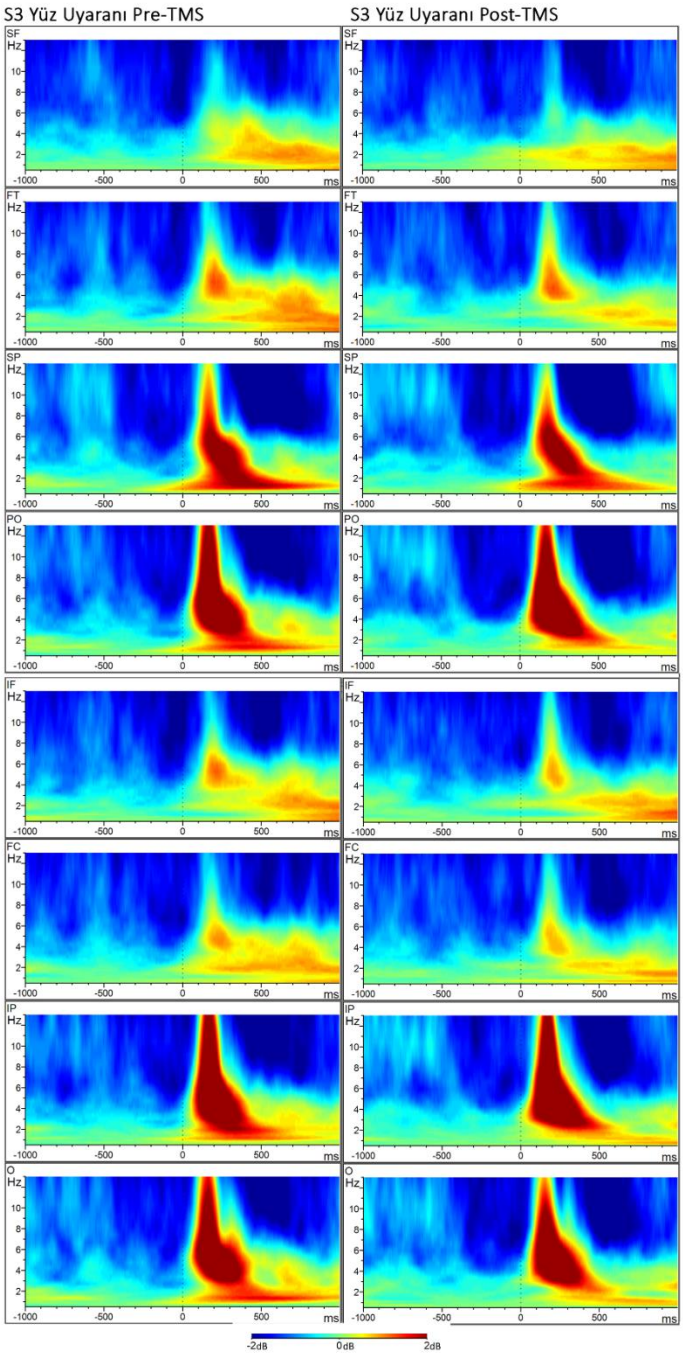
Şekil 6.3.3.6. Oksipital TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; Yüzler Pre-TMS; S2 Ünlü Yüzler Post-TMS .)



Şekil 6.3.3.7. VMPFC TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi(X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; Yüzler Pre-TMS; S2 Ünlü Yüzler Post-TMS)



Şekil 6.3.3.8. Oksipital TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi(X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; S3 Yabancı Yüzler Pre-TMS; S3 Yabancı Yüzler Post-TMS)



Şekil 6.3.3.9. VMPFC TMS'nin ünlü yüz uyaranına etkisi (X ekseni zamanı (ms), Y ekseni frekans aralığını temsil etmektedir (0.5-13 Hz). SF: Süperior Frontal Bölge; IF: İnferior Frontal Bölge; FT: Fronto-Temporal Bölge; FC: Fronto-Santral Bölge; SP: Süperio-Parietal Bölge; IP: İnferio-Parietal Bölge; PO: Parieto-Oksipital Bölge; O: Oksipital bölge. Soldan sağa; S3 Yabancı Yüzler Pre-TMS; S3 Yabancı Yüzler Post-TMS)

7. TARTIŞMA

Sağlıklı erişkinlerde sanal lezyon uygulaması ile CS patofizyolojisini modellemeyi hedeflediğimiz bu çalışmada oksipital bölge ile amigdala bağlanntısı ve VMPFC bölgesinin inhibisyonu ile farklı yüz uyaranlarına karşı açığa çıkan davranışsal ve elektronörofizyolojik yanıtlar incelenmiştir.

CS'nin farklı anatomik ve fonksiyonel bozulmalarla seyretmesi, semptoma sebep olan nörol altyapısını modellemeyi zorlaştırmıştır. Pandis ve arkadaşları (33) alan yazında yer alan 255 CS vaka raporunu taramışlar, CS ile beraber izlenen nöropsikiyatrik bozulmaları organik (111) ve fonksiyonel (144) olarak sınıflandırmıştır. Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği üzere CS fonksiyonel grupta en çok şizofreni ile seyrederken, organik grupta ise demans ile görülmektedir. Sanrıların nesnesi çoğunlukla eş ya da diğer aile üyeleridir. CS ile beraber, işitsel halüsinasyonlara, görsel halüsinasyonlara kıyasla daha sık rastlanmaktadır. Nöropsikolojik değerlendirmelerde organik hasarın olduğu grupta en fazla bozulma bellek ve görsel-uzamsal becerilerde, fonksiyonel grupta ise bellek ve yürütücü işlevlerdedir. Bahsedilen alan yazın taraması kapsamında 255 vakanın 161'inin beyin görüntüleme raporlarına ulaşılmıştır. 57 kişide global atrofi, 29 kişide fronto-temporal atrofi bildirilmiş ve toplam vakalarda sağ hemisfer patolojileri % 80 olarak saptanmıştır. 107 kişinin EEG kayıtları incelendiğinde 37 vakada sağ hemisfer anormallikleri kaydedilmiştir (33). Ancak CS'ye özgü bir EEG şablonu çizilememiştir.

Delta ve teta frekansında yabancı yüz uyaranlarına kıyasla tanıdık yüz uyaranlarının daha güçlü aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir (67,68). Sakihara ve arkadaşları (69) uyaran sonrası deltanın 0-800 ms'de tanıdık yüzlerde artışını yüze ilişkin bellek süreçleri ile ilişkilendirmiş, bu zaman diliminde yüze ait semantik ve episozik anıların çağırıldığını iddia etmişlerdir (69). Frontal ve oksipital delta, aynı zamanda tanıdık kişilerin imgelenmesi sırasında da belirgin olarak artış göstermektedir (115). Başar ve arkadaşları (108) tarfından yapılan çalışmada ise frontal delta artışının tanıdık yüzlerdeki duygusal bileşenle ilişkili olduğunu ortaya konmuştur (116). **Şekil 6.3.1.1.4.**'de gösterildiği üzere delta frekansı tanıdık uyaranlarda ünlü ve yabancı uyaranlara kıyasla anlamlı bir fark taşımaktadır

Delta frekansında izlenen fark teta frekansında da **(Şekil 6.3.3.1**.) tanıdık uyaranlarda ünlü ve yabancı uyaranlara kıyasla anlamlı bir fark taşımaktadır. Bir çalışmada, F3 elektrotunda tanıdık yüze uyarnının açığa çıkardığı teta yantında diğer uyaranlara kıyasla anlamlı bir fark izlenmezken F4 elektrotunda % 20 oranında amplitüd artmışı görülmektedir. Bu nedenle frontal bölgede izlenen teta yanıtının yüzlere ilişkin epizodik ve semantik bellek süreçlerinden sorumlu olabileceği, çalışma belleği ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (70,117,118). Benzer bir çalışmada ise teta yanıtlarının uyarana yönelik tahmin ve seçici dikkatle ilişkisi üzerinde durulmuştur (119). Tanıdık yüzlere yöneltilen seçici dikkat ile yüze ilişkin diğer bilgilerin çağırılması, frontal teta aktivasyonu ile bağdaştırılmıştır (120–122).

7.1. Oksipital İnhibisyonun Delta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi

Yüz tanımaya ilişkin amigdala fonksiyonunu hedef alan oksipital bölge inhibisyonunun, davranışsal açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı **Şekil 6.2.1.2.**'de gösterilmiştir. BYT'de verilen hatalı yanıt sayısındaki artış anlamlı düzeyde olmamakla birlikte, yüze ilişkin fiziksel algı kaybının olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda uyaran türüne bağlı olarak tanıdık yüzlerde delta ve teta frekanslarında diğer uyaran türlerine kıyasla daha yüksek aktivasyon olduğu gösterilmiştir (**Şekil 6.3.3.1.**). CS'ye ilişkin en önemli bulgu tanıdık yüz uyaranı ile açığa çıkan sempatik sistem yanıtının kaybolmuş olmasıdır. Ramachandran ve Histrein (12), CS tanılı kişilerin galvanik deri yanıtının sanrı nesnesine karşı azalmış olmasını, yüz tanıma şebekesindeki duygusal komponentin kaybı olarak yorumlamışlardır (12). CS tanılı bir hastanın, kontrol grubuna kıyasla traktografi ile yüz işleme devresinin iki önemli yolu olan inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ve inferior longitudinal fasikülü (ILF) incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu MRI ve voksel tabanlı morfometri bulguları belirleyici traktografi parametreleri üzerinden karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda voksel tabanlı analiz sırasında sanal lezyon uygulaması ile IFOF ve ILF'de meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Traktografi bulgularında sol IFOF boyutu kontrol gruba kıyasla önemli derecede küçülmüş, sağ IFOF ve her iki ILF de farklılık gözlenmemiştir. Sanal lezyon uygulamasından sonra sol IFOF için ortalama akım çizgisi sayısı, lezyonsuz IFOF' tan daha küçük ve hastadan elde edilen IFOF değerine yakındır ancak her iki ILF'de lezyondan önce ve

sonra farklılık bulunmamıştır. Sol IFOF, yüze özgü fonksiyonel alanlarda hasar meydana gelmemesine rağmen, etkilenmiştir. Bu etkilenmenin oksipital yüz bölgesi, frontal yüz bölgesi, lateral orbito-frontal korteks ve insula gibi yüz kimliğinden duygu üretmeye dâhil olan alanlar arasındaki bağlantıların zayıflamasına neden olduğu düşünülmüştür (38). Bu tablo Gobbini ve Haxby'nin Dağınık Yüz Tanıma Şebekesi (60) modelinde yaygın sistemin çekirdek sistemle olan düzenleyici etkileşiminin bozulmuş olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda oksipital TMS uygulaması ile oluşan fark delta frekansında frontal, fronto-temporal ve fronto-santral bölgelerde daha yüksek seyretmektedir. İnhibisyon sonrasında tüm uyaran tiplerinde delta amplitüdünde düşüş görülmekle birlikte tanıdık yüz uyaranındaki değişiklik anlamlı düzeyde farklılaşmıştır. İzlenen delta aktivitesi değişikliğinin yüze ilişkin duygusal komponent üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (116,123). Ayrıca bu etkinin yüze ilişkin imgelem ve iç temsilleri de etkilediği düşünülmektedir (84,93,124,125). Bu bağlamda, amigdalanın yüz tanımadaki rolü dikkate alındığında, CS'nin yüz tanıma kusuru olarak değerlendirilebilmesi mümkün görünmektedir. Ancak oluşan etkinin Dağınık Yüz Tanıma Şebekesi'nin kendi içindeki tutarsızlıkla açıklanmasına imkan vermekle beraber sanrıların oluşumunu açıklamak için hala yetersiz bir model olarak kalmaktadır.

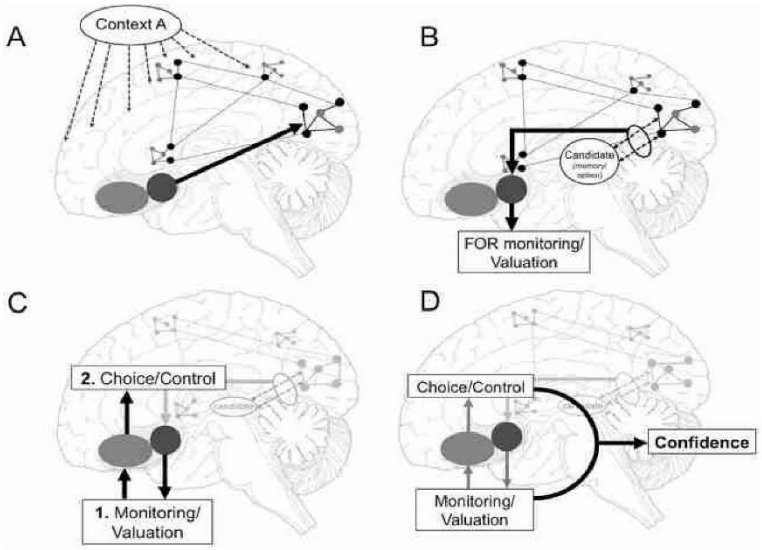
7.2. VMPFC İnhibisyonun Delta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi

VMPFC, kognitif olarak farklı bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirlmiştir. Gerçeklik izleme, çıkarım kontrolü, kendini kurgulama, hipotez değerlendirme ve inanç oluşumu, bellek oryantasyonu ve karar verme bu fonksiyonlardan bazılarıdır (126,127).

VMPFC inhibisyonu ile hipotez değerlendirme ve gerçeklik izlemenin CS'deki rolü incelenmiştir. TMS sonrası meydana gelen değişiklikler belirgin olarak tanıdık yüzlerde frontal bölgede azalma ile seyrederken parietal oksipital bölgede artmıştır. Kendini kurgulama süreci dikkate alındığında hemisferler arasındaki fark önem taşımaktadır. Sol hemisferde frontal bölgede inhibisyona bağlı lineer bir aktivite düşüşü izlenirken parieta-oksipital bölgede artış görülmektedir. Sağ hemisferde ise

prefrontal, frontotemporal ve parietalde aktivite artışı ile diğer bölgelerde azalma izlenmektedir.

Gerçeklik izleme, kendini kurgulama süreci sonunda oluşan bilgi ile dış uyaranların gerçekliğe uygun olarak filtrelenmesini ve oluşan bilişsel ya da davranışsal yanıtın dış gerçeklikle tutarlığını kurgulama sürecini ifade eder. VMPFC'nin gerçeklik izleme sürecinde bellek ve karar verme ile ilişkisini açıklayan şema modelinde Hebscher ve Gilboa (116), konfubulasyonda meydana gelen gerçek inancın oluşum sürecini incelemişlerdir. **Şekil 7.1.**'de görüldüğü üzere VMPFC algının iç temsilini oluşturmak, gerçeklik takibini yaparak filtrelenmesini sağlamak, ve bu bağlama uygun inanç yaratımında önemli bir rol üstlenmektedir. Algılanan şeyin temsiller birincil algı bölgelerinde işlendikten sonra heteromodel asosiasyon bölgelerinde önceki bilgiler ile birleştirilerek temsil şemaları oluşturulur. Bu şemalar ilgili bağlamda etiketlenir ve öznel değerlendirmeye, doğruluk hissinin (FOR) denetimine ve düzenlemesine tabi tutulur. Bu modelde FOR işlemi Coltheart'ın atıfta bulunduğu kendini kurgulama sürecine tekabül eder. Daha sonra yüksek bilişsel süreçlerle, oluşturulan temsillerin FOR ile yönlendirilmesi sonucunda duruma ilişkin bir karar ya da seçim yapılır. Son olarak elde edilen karar ya da seçim sonucunda, bu seçime ilişkin bir inanç benimsenir (128–130).



Şekil 7. 2. 1. VMPFC'nin bellek, gerçeklik izleme ve çıkarım sürecindeki rolü (A- Şema şekillendirme: Alt VMPFC posterior neokorteks aracılığı ile oluşan çoklu temsilleri mevcut bağlamla

ilgili olarak değerlendirir. İlgili şema gelen bilginin yorumlanması için etkinleştirilir ve saklanır. B- Öznel değerleme/Doğruluk hissi (FOR: Feeling of rightness) izleme: Etkinleştirilmiş bir şema ile izlenimler (bellek izleri veya diğer seçenekler) arasındaki eşleşme, vmPFC tabanlı doğruluk hissi (FOR) ya da öznel değerlendirme tarafından otomatik olarak yönlendirilir. C- Bellek kontrolü ve seçim davranışı: (1) Alt VMPFC'nin aracılık ettiği otomatik izleme ve değerlendirme, posterior orbito frontal kortekste gerçekleşen (2) metakognitif bellek kontrolü ya da karar vermede rol alan seçim davranışı için zemin oluşturur. D- İnanç: İnanç tahminleri, birinci dereceden izleme/değerlendirme ile ikinci dereceden kontrol/seçim arasındaki ilişkiyi yansıtır. Bu ilişkiler U şeklindedir ve daha geniş olarak VMPFC'nin ön bölgeleri ve posterior orbito frontal korteks ile ilişkilidir. Bu inanç sinyali, hem anımsatıcı hem de anımsatıcı olmayan alanlardaki kararları ve eylemleri bilgilendirir (128)

FOR, kendini kurgulama ve gerçeklik izleme sürecinde uyaran sonrasında ilk 200 ms'de açığa çıkmaktadır. Oluşan bu erken yanıt Hebscher ve Gilboa (116)'in modelinde de görüldüğü gibi üstbilişsel değerlendirmelerden sonra kesin bir inanca dönüşmektedir. Konfubulasyonu olan kişilerde aksi kanıt olmasına rağmen inancın inkâr edilmemesi ve güncellenmemesi FOR'da oluşan bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. FOR, geri çağırma ipuçları ile etkinleştirilmiş uzun süreli hafıza izleri arasındaki güçlü haberleşmelerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Daha kapsamlı olan uzun süreli bellek asosiasyon ağları, daha güçlü FOR'lara yol açar (129). FOR'da oluşan güçlü izlere ilişkin hatalı çıkarımlar, (**Şekil 7. 2. 1. C**) metakognitif değerlendime ve karar oluşmasında da telafi edilememektedir. Süregelen hatalar ve güölü FOR izleri konfubulasyonu olan kişilerde otobiyografik konfubulasyonlarının diğer anlatılarak kıyasla daha çok olması ile ilişkilendilişmiştir.

Otobiyogrofik konfubulasyonları açıklama modeli, CS'de neden sanrısal söylemlerin yakınlara ilişkin olduğuna da ışık tutacağı düşünülmektedir. CS'deki değişiklikler dikkate alındığında özelikle VMPFC inhibisyonu sonrasında sol hemisferde frontal bölgede izlenen delta amplitüdündeki azalma, kendini kurgulama süreci referans sistemindeki etkilenme ve FOR'da meydana gelen öznel çıkarım hataları ile ilişkilendirilir. Yüze ilişkin duygusal yanıtlar, kendini kurgulama sürecinde azalan emosyonel yanıt sebebiyle hatalı etiketlemeye yol açar. Tanıdık yüzlere ilişkin güçlü FOR bağlantıları ve izleri, meydana gelen yüksek hatalı çıkarımların metakognitif değerlendirmelerde telafi edilememesine neden olur. Bu durum VMPFC'de gerçeklik izleme süreçlerinin de etkilenmesi ile sonuçlanır. FOR'da

oluşan hatalı çıkarım, inanç oluşturma sürecinde kompanse edilemeyerek CS'de izlenen sanrılı inanç ortaya çıkar.

7.3. Oksipital ve VMPFC İnhibisyonun Teta Frekansındaki Etkisinin Değerlendirilmesi

CS'de izlenen sanrısal söylemlerin teta frekansı özelinde inhibisyon bölgesine bağlı olmadığı görülmektedir (bkz. **Şekil 6.3.2.1.1. ve Şekil 6.3.2.2.1.**). Oksipital inhibisyon ve VMPFC inhibisyonu sonrasında teta ampliütüdünde anlamlı bir değişiklik olmamakla beraber oluşan teta bandı aktivite değişikliği benzer paternde seyretmektedir. Teta frekansının uyaran türüne göre oluşan yanıtları dikkate alındığında, tanıdık yüz uyaranında diğer yüz uyaranlarına kıyasla frontal bölgede belirgindir.

Teta ve gama frekansı faz ve amplitüd birlikteliğinin frontal ve posterior beyin bölgelerindeki bilgilerin birleştirilmesinde aktif olduğu gösterilmiştir (131). VMPFC hasarı olan bir hastada yüz uyaranı sunumunda teta koheransı desenkronizasyonu medial prefrontal, inferiotemporal ve latereal temporal kortekste görülmektedir. Bu çalışmada teta koheransı desenkronizasyonu, yüze yönelik ipucu yardımıyla çağırılan bellek süreçlerinin etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır (132). Benzer şekilde VMPFC'de izlenen teta bandı aktivasyonunun, kendisinden önce verilen bilgi ile sonraki bilginin birleştirimlesinde etkin olduğu, epizodik anının diğer kognitif süreçlerle bağlanması ile işikilendirildiği gösterilmiştir (133). Ayrıca etkin bağlantısallık analizleri (ing.effective connectivity analysis), hipokampus ve VMPFC'nin uyumsuzluk tespiti sırasında işlevsel bir devre olarak çalıştığını göstermektedir. Uyaran sunumu sırasında, uyumsuzluk sinyallerinin üretilmesi ve işlenmesinde VMPFC'nin hipokampüsü yönlendirdiğini gösterilmiştir (134). Frontal bölgedeki teta frekansının yüze ilişkin epizodik bilginin çağırılması ya da bu bilginin modüle edilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum CS'de tanıdık yüzlere ilişkin epizodik anılarının bütünleştirilemediği şeklinde yorumlanabilir.

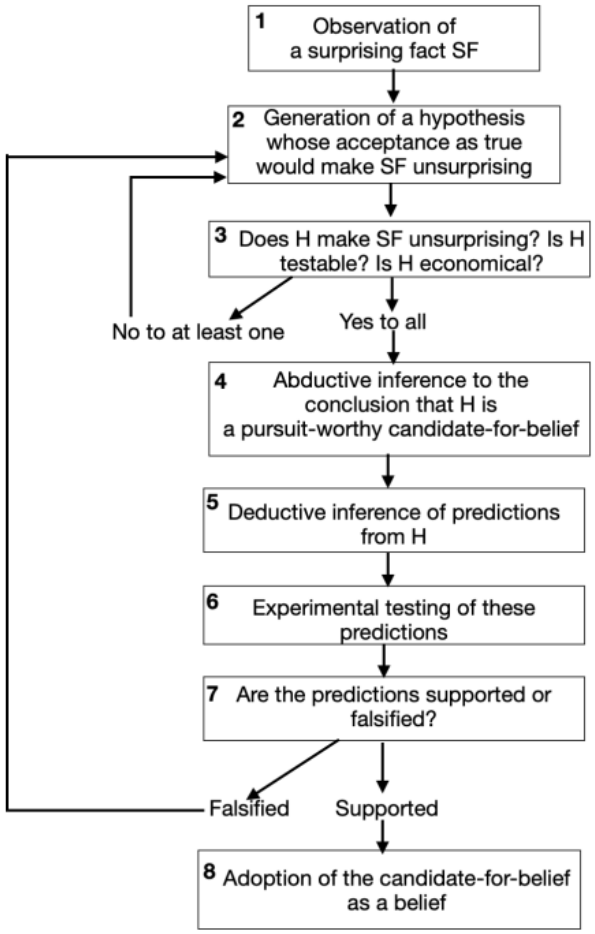
7.4 İki Faktör Teorisi Bağlamında Sonuçların Değerlendirilmesi

Coltheart iki faktör teorisinde VMPFC hasarına bağlı olarak CS ve diğer yanlış tanıma sanrılarının meydana geldiğini iddia etmiştir. Gerçeklik izleme işlevinin bir basamağı olan hipotez değerlendirme süreci ve hatalarını **Şekil 7.3.1.** ile açıklamıştır (135). Şemada 1 numaralı kutu, birinci faktör olarak tanımlanan beklenmedik bir durumun oluşmasıdır. Yanlış tanıma sanrılar, 2 numaralı kutuda yaratılan açıklayıcı hipotez ile ikinci faktörü temsil etmektedir. Bu şablona göre herhangi bir nedenla gelilen şaşırtıcı gerçek (ing: surprising fact, SF), ikinci aşamada bir hipotez ile açıklanır. Bu açıklama zihin için bilişsel yükü hafif, ekomonik ve izlenen SF'ye uygun en tutarlı hipotezin oluşumunu gerekli kılar. SF'yi açıklayan hipotez diğer değerlendime süreçlerinden geçerek inanca dönüşür. CS ve diğer sanrısal inançların kaynağı 2 numaralı aşamada gerçekleşen hatalı hipotez oluşumudur. Coltheart ve Davies (9) çalışmalarında VMPFC'nin 2 numaralı kutucuğun fonksiyonel olarak beyindeki izdüşümü olduğunu düşünmektedirler. Bu nedenle VMPFC hasarı ile ilişkilendirilen sanrılı söylem, gerçeklikle açıkça çelişse de kişi söylemini hipotez oluşturma sırasında doğrulamış ve sorgulanamaz bir inanca dönüştürmüştür (9,135).

CS için bu modele göre birinci faktör SF, galvanik deri yanıtında izlenen değişiklikle ilişkilendilebilecek emoyonel bileşenin kaybıdır. İkinci faktör, açıklayıcı hipotez ise sanrı nesnesinin bir başkası tarafından ele geçirilmiş, yer değiştirmil olduğudur. Ancak Tranel ve arkadaşları (19), VMPFC hasarı ile azalmış galvanik deri yanıtı yanıtları olmasına rağmen hiçbir sanrısı olmayan 4 hastadan bahseder (19) Bu hastalar bir ve ikinci faktörün gerekli koşullarını taşımasına rağmen herhangi bir sanrı söyleminde bulunmamaktadırlar. Buna ek olarak, alan yazın incelendiğinde VMPFC bölgesine herhangi bir anatomik değişiklik olmaksızın CS'nin eşlik ettiği vaka sunumları mevcuttur (4,5,33). Bir diğer itiraz ise CS'de sanrı nesnesin kim olacağının nasıllığı sorusu havada kalmaktadır. Birinci faktörü oluşan parametreler yeterli bir incelemeye tabi tutulmamaktadır (136).

Coltheart, Tranel ve arkadaşlarının itirazlarını dikkate alarak bahsi geçen 4 hastaya ilişkin verileri incelemiş ve 3 hastada kısmi ve birinde bütün olarak DLPFC'nin korunduğunu belirtmiştir. DLPFC'nin hipotez değerlendirme, kendini kurgulama ve gerçeklik uyumu açısından önemli bir merkez olduğunu bilinmektedir.

DLPFC'nin VMPFC üzerindeki etkinliğini vurgulayarak sanrı oluşumunun DLPFC tarafından kompanse edildiğini idda etmiştir (9). Ancak burada bir hastada DLPFC'nin kısmı hasarı olmasına rağmen nasıl VMPFC 'yi regüle edebildiği sorusu yanıtsız kalmıştır. Bu açıklamayı yetersiz bulan Corlett ve arkadaşları (18), VMPFC hasarına ile beraber DLPFC hasarı bulunan, galvanik deri yanıtı azalmış ancak sanrısı bulunmayan 4 hastayı gündeme getirir. Bahsi geçen tablo VMPFC'ye atfedilen sanrı yaratma rolünün, DLPFC ile kompanse edildiği görüşüne meydan okur ve iki faktör teorisinin gözden geçirilmesi ve güncellenmesini önerilir (18,136).



Şekil 7.3.1. Şaşırtıcı gerçekliğe karşı geliştirilen yeni inanç adaptasyonu (SF: Surprising Fact, H: Hypothesis) (135)

Bulgularımızda VMPFC inhibisyonu sonrasında yüz tanımada anlamlı delta ve teta frekansı değişiklileri olmasına rağmen deney sonrasında hiçbir katılımcıda

sanrısal söyleme neden olmamıştır. Burada oksipital inhibisyonun frontalde yarattığı amplitüd değişiklikleri de dikkate alındığında görülmektedir ki faktörlerin ayrıştırılması anatomik hasara bağlı kalarak mümkün değildir. Teoride ifade edilen "VMPFC'nin hasarı ikinci faktörü temsil eder ve inanç oluşturma, hipotez değerlendirme sürecinde sanrı oluşmasına neden olur." açıklaması CS'nin ortaya çıkma sürecini açıklamak noktasında yetersiz kalmaktadır. Ayrıca sanrı nesnesine ilişkin birinci faktörün oluşumu da göz ardı edilmiştir. VMPFC'nin hipotez değerlendirme rolü kadar kendini kurgulama ve gerçeklik izleme rolü (Hebscher ve Gilboa (116) modeline uygulandığı şekliyle) sanrı oluşma sürecinde etkilidir. Bu durum VMPFC'ye atfedilen rölün ve faktörlere atfedilen fonkisyonun yeniden incelenmesini gerektirir.

Sağlıklı erişkinlerde sanal inhibisyon ile cTBS'in yüz tanıma ve EEG osilasyonları üzerine etkinliğinin CS bağlamında incelemesini amaçladığımız bu çalışma sonucunda delta ve teta bandında tanıdık yüz uyaranlarının (frontal bölgede daha belirgin olmak üzere) diğer uyaran türlerine kıyasla daha yüksek aktivasyon açığa çıkardığı gösterilmiştir. Bu bağlamda tanıdık yüz uyaranında açığa çıkan delta frekans yanıtlarının izlenmesi şizofreni ve demans gibi CS için riskli gruplarda biyomarker olarak kulanılabileceği öngörülmektedir. Amigdalayı hedef alan hasar delta bandında tüm bölgelerde aktivite düşüşüne neden olurken; VMPFC inhibisyonu delta bandında frontal bölgede azalma parietal bölgede artış ile seyretmiştir. Her iki durumda da frontal teta bandını etkilemiştir. Bu etkinin yüz uyaranına ilişkin epizodik işlemlemede problem oluşturduğu düşünülmektedir. Böylece Histrein ve Ramachandran'nın teorisine ek olarak yüz tanıma ve amigdala arasındaki bağlantı kusurları deltada dörüldüğü üzere duygusal yüz komponentinde olabileceği gibi, teta bandında izlenen yüze ilişkin çalışma belleğine bağlı olarak bilgilerin bütünleştirilmesi kusuru olarak da gelişmiş olabilir. Ayrıca iki faktör teorisinin aksine, VMPFC'de anatomik bir hasar olmaksızın yalnızca birinci farktör fonksiyonel bağlantısallığı nedeni ile ikinci faktörü doğurabilmektedir. Bu nedenle CS'ye neden olan noropsikiyatrik değişiklikler network bağlamında değerlendirilmelidir.

7.4. CS'nin Tedavisine İlişkin Değerlendirmeler

CS tedavisinde en sık tercih edilen ilaç grupları antipsikotikler dopaminerjik ve seratonerjik etki mekanizmaları ile sanrıların iyileşmesinde etkilidir. Yayınlanan çalışmalarda tercih edilen ilaç grubu eşlik eden nörolojik ve psikiyatrik patolojilere bağlı olarak değişmektedir ve standart bir doz belirtilmemiştir. Tedavide kullanım sıklığına göre; olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, haloperidol, zuclopenthixol clozapine, fluphenazine, mirtazapine, pipotiazine trifluoperazine, chlorpromazine, pimozide ve sulpiride ilaçları verilmektedir (22,23). Alan yazın incelendiğinde nöromodülasyon uygulamalarından yalnızca elektrokonvülsiv tedavi (ECT) uygulandığı tespit edilmiştir.

Sanrılar oksipital ve VMPFC hasarına bağlı olmaksızın, zeminde bir yüz tanıma kusuru ile seyretmektedir. Her iki kuram için, tanıdık yüzlere ilişkin duygusal, epizodik ya da diğer bileşenlerin iyileştirilmesi CS için alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Delta frekansının düzenlenmesine yönelik uyarımlar hem oksipital yüz alanı hem de VMPFC'den uygulanabilir görünmektedir. Oksipital yüz alanından (O2) uygulanacak olan uyarıcı TMS'nin CS tanılı hastalar için tanıma becerilerini artırarak sendroma ilişkin yakınmaların azalacağına imkân vermektedir.

Coltheart ve arkadaşları (8) sağ ve sol DLPFC'den uygulanan TMS uyarımı ile hipotez değerlendirme ve inanç sistemlerini modüle ederek hipnoz edilebilirlik etkisini araştırmışlardır. Sol DLPFC'den yapılan uygulama, kişilerin hipnoz olma inancında bir farklılık gözlenmemiş, sağ DLPFC'den yapılan uygulama sonrasında hipnoz edilebilirlik düzeyinde olumlu bir etki meydana gelmiştir (8). Bu çalışma, hipotez ve inanç değerlendirmenin düzenlenmesi için DLPFC'nin uyarılmasının da bir seçenek olduğunu göstermektedir. VMPFC özelinde inanç oluşumu ve gerçeklik izlemeye ilişkin TMS uygulamaları için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7.5. Limitasyonlar

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Sadece sağ el baskın kullanan bireylerin alınmış olması lateralize networklerinin tanımlanması noktasında bir kısıtlılığa neden olmuş olabilir. Ayrıca yaş ortalaması ve eğitim seviyesi dikkate

alındığında, inhibisyonun kompansisyonunu CS'nin izlendiği yaş grubuna kıyasla güçlü görünmektedir. İnhibe edilen bölgelerin genel kognisyon üzerindeki etkilerini değerlendirecek kontrol deneyleri eklenmesi çalışmanın daha geniş perspektiften yorumlanmasını sağlayabilirdi. Elde edilen verilerin farklı elektrotlarda, alan yazında CS ve yüz tanımaya işaret ettiği kabul edilen potansiyel ve frekans bantlarında analiz edilmesi, bu analizlerin network bağlamında yapılması CS'ye ve yüz tanım şebekesine dair daha detaylı çıkarımlar sunabilir. Ayrıca VMPFC ve DLPFC'nin sanrı oluşumu ve hipotez değerlendirme sürecindeki ikili etkileşimi daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Capgras J and Reboul-Lachaux J: L'Illusion des 'sosies' dans un délire systématisé chronique. Hist Psychiatry 5: 119–133, 1994. doi: 10.1177/0957154X9400501709.
2. Josephs KA: Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. Arch Neurol 64: 1762–1766, 2007. doi: 10.1001/archneur.64.12.1762.
3. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL and Duara R: Prevalence and correlates of Capgras syndrome in Alzheimer's Disease. Int. J. Geriat. Psychiatry 14: 415–420, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1099-1166(199906)14:6<415:AID-GPS929>3.0.CO;2-3.
4. Bell V, Marshall C, Kanji Z, Wilkinson S, Halligan P and Deeley Q: Uncovering Capgras delusion using a large-scale medical records database. BJPsych Open 3: 179–185, 2017. doi: 10.1192/bjpo.bp.117.005041.
5. Darby R and Prasad S: Lesion-Related Delusional Misidentification Syndromes: A Comprehensive Review of Reported Cases. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 28: 217–222, 2016. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15100376.
6. Leis K, Mazur E, Racinowski M, Jamrożek T, Gołębiewski J, Gałązka P and Pąchalska M: DELUSIONAL MISIDENTIFICATION SYNDROME: DISSOCIATION BETWEEN RECOGNITION AND IDENTIFICATION PROCESSES. Acta Neuropsychologica 17: 456–467, 2019. doi: 10.5604/01.3001.0013.6551.
7. Gurin L and Blum S: Delusions and the Right Hemisphere: A Review of the Case for the Right Hemisphere as a Mediator of Reality-Based Belief. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 29: 225–235, 2017. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16060118.
8. Coltheart M, Cox R, Sowman P, Morgan H, Barnier A, Langdon R, Connaughton E, Teichmann L, Williams N and Polito V: Belief, delusion, hypnosis, and the right dorsolateral prefrontal cortex: A transcranial magnetic stimulation study. Cortex 101: 234–248, 2018. doi: 10.1016/j.cortex.2018.01.001.

9. Coltheart M and Davies M: What is Capgras delusion? Cogn Neuropsychiatry 27: 69–82, 2022. doi: 10.1080/13546805.2021.2011185.
10. Ellis HD, Young AW, Quayle AH and Pauw KW de: Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. Proc Biol Sci 264: 1085–1092, 1997. doi: 10.1098/rspb.1997.0150.
11. Breen N, Caine D and Coltheart M: Models of face recognition and delusional misidentification: a critical review. Cognitive Neuropsychology 17: 55–71, 2000. doi: 10.1080/026432900380481.
12. Hirstein W and Ramachandran VS: Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. Proc Biol Sci 264: 437–444, 1997. doi: 10.1098/rspb.1997.0062.
13. Ellis HD and Lewis MB: Capgras delusion: a window on face recognition. Trends in Cognitive Sciences 5: 149–156, 2001. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01620-X.
14. Ellis HD and Young AW: Accounting for delusional misidentifications. Br J Psychiatry 157: 239–248, 1990. doi: 10.1192/bjp.157.2.239.
15. Damasio AR: Descartes' error: Emotion, reason and the human brain / Antonio Damasio. Vintage, London, 2006.
16. Coltheart M, Langdon R and McKay R: Delusional belief. Annu Rev Psychol 62: 271–298, 2011. doi: 10.1146/annurev.psych.121208.131622.
17. Coltheart M: Cognitive neuropsychiatry and delusional belief. Q J Exp Psychol (Hove) 60: 1041–1062, 2007. doi: 10.1080/17470210701338071.
18. Corlett PR: Factor one, familiarity and frontal cortex: a challenge to the two-factor theory of delusions. Cogn Neuropsychiatry 24: 165–177, 2019. doi: 10.1080/13546805.2019.1606706.
19. Tranel D, Damasio H and Damasio AR: Double Dissociation between Overt and Covert Face Recognition. J Cogn Neurosci 7: 425–432, 1995. doi: 10.1162/jocn.1995.7.4.425.
20. Granovsky Y, Liem KS, Weissman-Fogel I, Yarnitsky D, Chistyakov A and Sinai A: 'Virtual lesion' in pain research; a study on magnetic stimulation of the primary motor cortex. Eur J Pain 20: 241–249, 2016. doi: 10.1002/ejp.715.

21. Cocchi L, Sale MV, Lord A, Zalesky A, Breakspear M and Mattingley JB: Dissociable effects of local inhibitory and excitatory theta-burst stimulation on large-scale brain dynamics. J Neurophysiol 113: 3375–3385, 2015. doi: 10.1152/jn.00850.2014.
22. Ventriglio A, Bhugra D, Berardis D de, Torales J, Castaldelli-Maia JM and Fiorillo A: Capgras and Fregoli syndromes: delusion and misidentification. Int Rev Psychiatry 32: 391–395, 2020. doi: 10.1080/09540261.2020.1756625.
23. Darby RR, Laganiere S, Pascual-Leone A, Prasad S and Fox MD: Finding the imposter: brain connectivity of lesions causing delusional misidentifications. Brain 140: 497–507, 2017. doi: 10.1093/brain/aww288.
24. McKay R, Langdon R and Coltheart M: "Sleights of mind": Delusions, defences, and self-deception. Cogn Neuropsychiatry 10: 305–326, 2005. doi: 10.1080/13546800444000074.
25. Shiotsuki H, Motoi Y, Nakamura S-I, Mizuno Y and Hattori N: Dopamine deficiency may lead to capgras syndrome in Parkinson's disease with dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 22: 352i.e14-352.e15, 2010. doi: 10.1176/jnp.2010.22.3.352.e14.
26. Apaydin H and Benbir G: Capgras syndrome during the course of Parkinson disease dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 26: E46, 2014. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13080191.
27. Islam L, Piacentini S, Soliveri P, Scarone S and Gambini O: Capgras delusion for animals and inanimate objects in Parkinson's Disease: a case report. BMC Psychiatry 15: 73, 2015. doi: 10.1186/s12888-015-0460-7.
28. Cannas A, Meloni M, Mascia MM, Solla P, Cocco L, Muroni A, Floris G, Di Stefano F and Marrosu F: Capgras syndrome in Parkinson's disease: two new cases and literature review. Neurol Sci 38: 225–231, 2017. doi: 10.1007/s10072-016-2765-9.
29. Spiegel DR, Laroia R and Samuels D: A possible case of Capgras syndrome after a right anterior cerebral artery cerebrovascular accident treated successfully with mirtazapine. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 20: 494, 2008. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.4.494.

30. Mazzone L, Armando M, Crescenzo F de, Demaria F, Valeri G and Vicari S: Clinical picture and treatment implication in a child with Capgras syndrome: a case report. J Med Case Rep 6: 406, 2012. doi: 10.1186/1752-1947-6-406.
31. Geyer MA and Vollenweider FX: Serotonin research: contributions to understanding psychoses. Trends Pharmacol Sci 29: 445–453, 2008. doi: 10.1016/j.tips.2008.06.006.
32. Diard-Detoeuf C, Desmidt T, Mondon K and Graux J: A case of Capgras syndrome with one's own reflected image in a mirror. Neurocase 22: 168–169, 2016. doi: 10.1080/13554794.2015.1080847.
33. Pandis C, Agrawal N and Poole N: Capgras' Delusion: A Systematic Review of 255 Published Cases. Psychopathology 52: 161–173, 2019. doi: 10.1159/000500474.
34. Bushra Iftikhar, Ramneesh Baweja, Aniket Tatugade and Jonathan R Scarff & Steven Lippmann: What do we know about delusional misidentification disorders? A focus on Capgras syndrome. Neuropsychiatry 2, 2012.
35. Canagasabey B and Katona CL: Capgras syndrome in association with lithium toxicity. Br J Psychiatry 159: 879–881, 1991. doi: 10.1192/bjp.159.6.879.
36. Barton JL, Chaparala S, Barton ES, Jackson IV and Davis LG: Delusional misidentification and platelet monoamine oxidase. Biological Psychiatry 15: 275–282, 1980.
37. Foerstl H: Capgras' delusion: An example of coalescent psychodynamic and organic factors. Compr Psychiatry 31: 447–449, 1990. doi: 10.1016/0010-440x(90)90030-v.
38. Bobes MA, Góngora D, Valdes A, Santos Y, Acosta Y, Fernandez Garcia Y, Lage A and Valdés-Sosa M: Testing the connections within face processing circuitry in Capgras delusion with diffusion imaging tractography. Neuroimage Clin 11: 30–40, 2016. doi: 10.1016/j.nicl.2016.01.006.
39. Karakasi MV, Markopoulou M, Alexandri M, Douzenis A and Pavlidis P: In fear of the most loved ones. A comprehensive review on Capgras misidentification phenomenon and case report involving attempted murder under Capgras syndrome in a relapse of a schizophrenia spectrum disorder. J Forensic Leg Med: 8–24, 2019. doi: 10.1016/j.jflm.2019.05.019.

40. Bayne T and Fernández J: Delusion and Self-Deception: Affective and Motivational Influences on Belief Formation. Taylor and Francis, Hoboken, 2011.
41. Roane DM, Rogers JD, Robinson JH and Feinberg TE: Delusional misidentification in association with parkinsonism. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 10: 194–198, 1998. doi: 10.1176/jnp.10.2.194.
42. Enzel Koc A and Hocaoglu C: What is Capgras Syndrome? Diagnosis and Treatment Approach, 2020. doi: 10.5772/intechopen.91153.
43. Bauer RM: Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: A neuropsychological application of the guilty knowledge test. Neuropsychologia 22: 457–469, 1984. doi: 10.1016/0028-3932(84)90040-X.
44. Ramachandran VS and Hirstein W: The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. Brain 121 (Pt 9): 1603–1630, 1998. doi: 10.1093/brain/121.9.1603.
45. Tranel D and Damasio AR: Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. Science 228: 1453–1454, 1985. doi: 10.1126/science.4012303.
46. Young AW: SIMULATING FACE RECOGNITION: IMPLICATIONS FOR MODELLING COGNITION. Cognitive Neuropsychology 16: 1–48, 1999. doi: 10.1080/026432999380960.
47. Bruce V, Hancock PJB and Burton AM: Human Face Perception and Identification. In: Face Recognition. Wechsler H, Phillips PJ, Bruce V, Soulié FF and Huang TS (eds.) Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp51–72, 1998.
48. Mishkin M and Ungerleider LG: Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. Behavioural Brain Research 6: 57–77, 1982. doi: 10.1016/0166-4328(82)90081-X.
49. Bear DM: Hemispheric specialization and the neurology of emotion. Arch Neurol 40: 195–202, 1983. doi: 10.1001/archneur.1983.04050040025003.
50. Bruce V and Young A: Understanding face recognition. Br J Psychol 77 (Pt 3): 305–327, 1986. doi: 10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x.

51. Ellis HD, Quayle AH and Young AW: The emotional impact of faces (but not names): Face specific changes in skin conductance responses to familiar and unfamiliar people. Curr Psychol 18: 88–97, 1999. doi: 10.1007/s12144-999-1018-y.
52. Schweinberger SR and Burton AM: Covert Recognition and the Neural System for Face Processing. Cortex 39: 9–30, 2003. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70071-6.
53. Currell EA, Werbeloff N, Hayes JF and Bell V: Cognitive neuropsychiatric analysis of an additional large Capgras delusion case series. Cogn Neuropsychiatry 24: 123–134, 2019. doi: 10.1080/13546805.2019.1584098.
54. Diamond BJ, Valentine T, Mayes AR and Sandel ME: Evidence of Covert Recognition in a Prosopagnosic Patient. Cortex 30: 377–393, 1994. doi: 10.1016/S0010-9452(13)80336-X.
55. Gobbini MI and Haxby JV: Neural response to the visual familiarity of faces. Brain Res Bull 71: 76–82, 2006. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.08.003.
56. Haxby JV, Hoffman EA and Gobbini M: The distributed human neural system for face perception. Trends in Cognitive Sciences 4: 223–233, 2000. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01482-0.
57. O'Toole AJ, Roark DA and Abdi H: Recognizing moving faces: a psychological and neural synthesis. Trends in Cognitive Sciences 6: 261–266, 2002. doi: 10.1016/S1364-6613(02)01908-3.
58. Gobbini MI, Leibenluft E, Santiago N and Haxby JV: Social and emotional attachment in the neural representation of faces. Neuroimage 22: 1628–1635, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.049.
59. Leibenluft E, Gobbini MI, Harrison T and Haxby JV: Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. Biological Psychiatry 56: 225–232, 2004. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.05.017.
60. Haxby JV and Gobbini MI: Distributed Neural Systems for Face Perception. Oxford University Press, 2012.
61. Henson RN, Goshen-Gottstein Y, Ganel T, Otten LJ, Quayle A and Rugg MD: Electrophysiological and haemodynamic correlates of face perception,

recognition and priming. Cereb Cortex 13: 793–805, 2003. doi: 10.1093/cercor/13.7.793.

62. Schweinberger SR, Pickering EC, Burton A and Kaufmann JM: Human brain potential correlates of repetition priming in face and name recognition. Neuropsychologia 40: 2057–2073, 2002. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00050-7.
63. Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E and McCarthy G: Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. J Cogn Neurosci 8: 551–565, 1996. doi: 10.1162/jocn.1996.8.6.551.
64. Wiese H, Ingram BT, Elley ML, Tüttenberg SC, Burton AM and Young AW: Later but not early stages of familiar face recognition depend strongly on attentional resources: Evidence from event-related brain potentials. Cortex 120: 147–158, 2019. doi: 10.1016/j.cortex.2019.06.004.
65. Podvigina DN and Prokopenya VK: Role of Familiarity in Recognizing Faces and Words: an EEG Study. Sovrem Tehnol Med 11: 76, 2019. doi: 10.17691/stm2019.11.1.09.
66. Wiese H, Tüttenberg SC, Ingram BT, Chan CYX, Gurbuz Z, Burton AM and Young AW: A Robust Neural Index of High Face Familiarity. Psychol Sci 30: 261–272, 2019. doi: 10.1177/0956797618813572.
67. Burdwood EN and Simons RF: Pay attention to me! Late ERPs reveal gender differences in attention allocated to romantic partners. Psychophysiology 53: 436–443, 2016. doi: 10.1111/psyp.12589.
68. Alsufyani A, Hajilou O, Zoumpoulaki A, Filetti M, Alsufyani H, Solomon CJ, Gibson SJ, Alroobaea R and Bowman H: Breakthrough percepts of famous faces. Psychophysiology 56: e13279, 2019. doi: 10.1111/psyp.13279.
69. Sakihara K, Gunji A, Furushima W and Inagaki M: Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. Clin Neurophysiol 123: 270–277, 2012. doi: 10.1016/j.clinph.2011.06.023.
70. Başar E, Ozgören M, Oniz A, Schmiedt C and Başar-Eroğlu C: Brain oscillations differentiate the picture of one's own grandmother. Int J Psychophysiol 64: 81–90, 2007. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.07.002.
71. Papageorgiou C, Lykouras L, Ventouras E, Uzunoglu N and Christodoulou GN: Abnormal P300 in a case of delusional misidentification with coinciding

Capgras and Frégoli symptoms. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 26: 805–810, 2002. doi: 10.1016/S0278-5846(01)00293-7.

72. Jedidi H, Daury N, Capa R, Bahri MA, Collette F, Feyers D, Bastin C, Maquet P and Salmon E: Brain Metabolic Dysfunction in Capgras Delusion During Alzheimer's Disease: A Positron Emission Tomography Study. Am J Alzheimers Dis Other Demen 30: 699–706, 2015. doi: 10.1177/1533317513495105.
73. Brighetti G, Bonifacci P, Borlimi R and Ottaviani C: "Far from the heart far from the eye": evidence from the Capgras delusion. Cogn Neuropsychiatry 12: 189–197, 2007. doi: 10.1080/13546800600892183.
74. Feinberg TE and Keenan JP: Where in the brain is the self? Conscious Cogn 14: 661–678, 2005. doi: 10.1016/j.concog.2005.01.002.
75. Feinberg TE and Keenan JP: The lost self: Pathologies of the brain and identity / edited by Todd E. Feinberg, Julian Paul Keenan. Oxford University Press, New York, Oxford, 2005.
76. Braun CMJ and Suffren S: A general neuropsychological model of delusion. Cogn Neuropsychiatry 16: 1–39, 2011. doi: 10.1080/13546800903442314.
77. Ebisch SJH, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, Buitelaar JK and Bekkering H: Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. Hum Brain Mapp 32: 1013–1028, 2011. doi: 10.1002/hbm.21085.
78. Coltheart M: On the Distinction between Monothematic and Polythematic Delusions. Mind Lang 28: 103–112, 2013. doi: 10.1111/mila.12011.
79. Davies M, Coltheart M, Langdon R and Breen N: Monothematic Delusions: Towards a Two-Factor Account. Philosophy, Psychiatry, & Psychology 8: 133–158, 2001. doi: 10.1353/ppp.2001.0007.
80. Feinberg TE and Roane DM: Delusional misidentification. Psychiatr Clin North Am 28: 665-83, 678-9, 2005. doi: 10.1016/j.psc.2005.05.002.
81. Oflaz S, Akyuz F, Hamamci A, Firat Z, Keskinkılıç C, Kilickesmez O and Cihangiroglu M: Working memory dysfunction in delusional disorders: an fMRI

investigation. J Psychiatr Res 56: 43–49, 2014.
doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.022.

82. Rotenberg A, Horvath JC and Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation. Humana Press, New York, 2014.
83. Rafique SA, Richards JR and Steeves JKE: rTMS reduces cortical imbalance associated with visual hallucinations after occipital stroke. Neurology 87: 1493–1500, 2016. doi: 10.1212/WNL.0000000000003180.
84. Pitcher D, Duchaine B and Walsh V: Combined TMS and FMRI reveal dissociable cortical pathways for dynamic and static face perception. Curr Biol 24: 2066–2070, 2014. doi: 10.1016/j.cub.2014.07.060.
85. Ruff CC, Driver J and Bestmann S: Combining TMS and fMRI: from 'virtual lesions' to functional-network accounts of cognition. Cortex 45: 1043–1049, 2009. doi: 10.1016/j.cortex.2008.10.012.
86. Scrivener CL and Reader AT: Variability of EEG electrode positions and their underlying brain regions: visualizing gel artifacts from a simultaneous EEG-fMRI dataset. Brain Behav 12, 2022. doi: 10.1002/brb3.2476.
87. Miyauchi E, Ide M, Tachikawa H, Nemoto K, Arai T and Kawasaki M: A novel approach for assessing neuromodulation using phase-locked information measured with TMS-EEG. Sci Rep 9: 428, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-36317-z.
88. Kwan VSY, Barrios V, Ganis G, Gorman J, Lange C, Kumar M, Shepard A and Keenan JP: Assessing the neural correlates of self-enhancement bias: a transcranial magnetic stimulation study. Exp Brain Res 182: 379–385, 2007. doi: 10.1007/s00221-007-0992-2.
89. Khammash D, Simmonite M, Polk TA, Taylor SF and Meehan SK: Probing short-latency cortical inhibition in the visual cortex with transcranial magnetic stimulation: A reliability study. Brain Stimul 12: 702–704, 2019. doi: 10.1016/j.brs.2019.01.013.
90. Pitcher D, Walsh V and Duchaine B: The role of the occipital face area in the cortical face perception network. Exp Brain Res 209: 481–493, 2011. doi: 10.1007/s00221-011-2579-1.

91. Heinisch C, Dinse HR, Tegenthoff M, Juckel G and Brüne M: An rTMS study into self-face recognition using video-morphing technique. Soc Cogn Affect Neurosci 6: 442–449, 2011. doi: 10.1093/scan/nsq062.
92. Dambeck N, Sparing R, Meister IG, Wienemann M, Weidemann J, Topper R and Boroojerdi B: Interhemispheric imbalance during visuospatial attention investigated by unilateral and bilateral TMS over human parietal cortices. Brain Research 1072: 194–199, 2006. doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.075.
93. Eick CM, Kovács G, Rostalski S-M, Röhrig L and Ambrus GG: The occipital face area is causally involved in identity-related visual-semantic associations. Brain Struct Funct 225: 1483–1493, 2020. doi: 10.1007/s00429-020-02068-9.
94. Pitcher D, Garrido L, Walsh V and Duchaine BC: Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. J Neurosci 28: 8929–8933, 2008. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1450-08.2008.
95. Wendt K, Denison T, Foster G, Krinke L, Thomson A, Wilson S and Widge AS: Physiologically informed neuromodulation. J Neurol Sci 434: 120121, 2022. doi: 10.1016/j.jns.2021.120121.
96. Eick CM, Ambrus GG and Kovács G: Inhibition of the occipital face area modulates the electrophysiological signals of face familiarity: A combined cTBS-EEG study. Cortex 141: 156–167, 2021. doi: 10.1016/j.cortex.2021.03.034.
97. Rafique SA and Steeves JKE: Assessing differential effects of single and accelerated low-frequency rTMS to the visual cortex on GABA and glutamate concentrations. Brain Behav 10: e01845, 2020. doi: 10.1002/brb3.1845.
98. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G and Buchner A: G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 39: 175–191, 2007. doi: 10.3758/bf03193146.
99. Faul F, Erdfelder E, Buchner A and Lang A-G: Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods 41: 1149–1160, 2009. doi: 10.3758/BRM.41.4.1149.
100. Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Routledge, 2013.

101. Ko JH, Monchi O, Ptito A, Bloomfield P, Houle S and Strafella AP: Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task – a TMS–11Craclopride PET study. Eur J Neurosci 28: 2147–2155, 2008. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06501.x.
102. Hubl D, Nyffeler T, Wurtz P, Chaves S, Pflugshaupt T, Lüthi M, Wartburg R von, Wiest R, Dierks T, Strik WK, *et al*: Time course of blood oxygenation level-dependent signal response after theta burst transcranial magnetic stimulation of the frontal eye field. Neuroscience 151: 921–928, 2008. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.10.049.
103. Velioglu HA, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Toprak G and Saricaoglu M: The Effect of Lateral Parietal Cortex TMS Stimulation on Memory Functions and Brain Connection in Alzheimer Patients, 2019.
104. Fox PT, Laird AR, Fox SP, Fox PM, Uecker AM, Crank M, Koenig SF and Lancaster JL: BrainMap taxonomy of experimental design: description and evaluation. Hum Brain Mapp 25: 185–198, 2005. doi: 10.1002/hbm.20141.
105. Vanasse TJ, Fox PM, Barron DS, Robertson M, Eickhoff SB, Lancaster JL and Fox PT: BrainMap VBM: An environment for structural meta-analysis. Hum Brain Mapp 39: 3308–3325, 2018. doi: 10.1002/hbm.24078.
106. Fox PT and Lancaster JL: Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. Nat Rev Neurosci 3: 319–321, 2002. doi: 10.1038/nrn789.
107. Laird AR, Lancaster JL and Fox PT: BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. Neuroinformatics 3: 65–78, 2005. doi: 10.1385/ni:3:1:065.
108. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K and Fox PT: Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. Hum Brain Mapp 30: 2907–2926, 2009. doi: 10.1002/hbm.20718.
109. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM and Zeffiro TA: Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. Neuroimage 16: 765–780, 2002. doi: 10.1006/nimg.2002.1131.

110. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F and Fox PT: Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. Neuroimage 59: 2349–2361, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.017.
111. Keskinkılıç C: Standardization of Benton Face Recognition Test in a Turkish Normal Adult Population. Turk J Neurology 14: 179–190, 2008.
112. Psychology Software Tools: E-Prime, 2012.
113. Caharel S and Rossion B: The N170 is Sensitive to Long-term (Personal) Familiarity of a Face Identity. Neuroscience 458: 244–255, 2021. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.12.036.
114. Campbell A, Louw R, Michniak E and Tanaka JW: Identity-specific neural responses to three categories of face familiarity (own, friend, stranger) using fast periodic visual stimulation. Neuropsychologia 141: 107415, 2020. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107415.
115. Meng Q, Hong E and Choa F-S: Electroencephalograph (EEG) study on self-contemplating image formation. In: Smart Biomedical and Physiological Sensor Technology XIII. Cullum BM, Kiehl D and McLamore ES (eds.) SPIE, 98630X, 2016.
116. Başar E, Schmiedt-Fehr C, Öniz A and Başar-Eroğlu C: Brain oscillations evoked by the face of a loved person. Brain Research 1214: 105–115, 2008. doi: 10.1016/j.brainres.2008.03.042.
117. Miyakoshi M, Kanayama N, Iidaka T and Ohira H: EEG evidence of face-specific visual self-representation. Neuroimage 50: 1666–1675, 2010. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.030.
118. Douchamps V, Jeewajee A, Blundell P, Burgess N and Lever C: Evidence for encoding versus retrieval scheduling in the hippocampus by theta phase and acetylcholine. J Neurosci 33: 8689–8704, 2013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4483-12.2013.
119. Huang Y, Chen L and Luo H: Behavioral Oscillation in Priming: Competing Perceptual Predictions Conveyed in Alternating Theta-Band Rhythms. J Neurosci 35: 2830–2837, 2015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4294-14.2015.

120. Wang Y and Luo H: Behavioral oscillation in face priming: Prediction about face identity is updated at a theta-band rhythm. Prog Brain Res 236: 211–224, 2017. doi: 10.1016/bs.pbr.2017.06.008.
121. Bossi F, Premoli I, Pizzamiglio S, Balaban S, Ricciardelli P and Rivolta D: Theta- and Gamma-Band Activity Discriminates Face, Body and Object Perception. Front Hum Neurosci 14: 74, 2020. doi: 10.3389/fnhum.2020.00074.
122. Liu X, Balestrieri E and Melcher D: Evidence for a theta-band behavioural oscillation in rapid face detection. Eur J Neurosci 56: 5033–5046, 2022. doi: 10.1111/ejn.15790.
123. Güntekin B and Başar E: A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. Neuropsychologia 58: 33–51, 2014. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014.
124. Ambrus GG, Dotzer M, Schweinberger SR and Kovács G: The occipital face area is causally involved in the formation of identity-specific face representations. Brain Struct Funct 222: 4271–4282, 2017. doi: 10.1007/s00429-017-1467-2.
125. Ambrus GG, Eick CM, Kaiser D and Kovács G: Getting to Know You: Emerging Neural Representations during Face Familiarization. J Neurosci 41: 5687–5698, 2021. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2466-20.2021.
126. Kensinger EA and Schacter DL: Neural processes underlying memory attribution on a reality-monitoring task. Cereb Cortex 16: 1126–1133, 2006. doi: 10.1093/cercor/bhj054.
127. McCormick C, Ciaramelli E, Luca F de and Maguire EA: Comparing and Contrasting the Cognitive Effects of Hippocampal and Ventromedial Prefrontal Cortex Damage: A Review of Human Lesion Studies. Neuroscience 374: 295–318, 2018. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.066.
128. Hebscher M and Gilboa A: A boost of confidence: The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory, decision-making, and schemas. Neuropsychologia 90: 46–58, 2016. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.003.
129. Gilboa A and Moscovitch M: Ventromedial prefrontal cortex generates pre-stimulus theta coherence desynchronization: A schema instantiation hypothesis. Cortex 87: 16–30, 2017. doi: 10.1016/j.cortex.2016.10.008.

130. Gilboa A, Alain C, He Y, Stuss DT and Moscovitch M: Ventromedial prefrontal cortex lesions produce early functional alterations during remote memory retrieval. J Neurosci 29: 4871–4881, 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5210-08.2009.
131. Roehri N, Bréchet L, Seeber M, Pascual-Leone A and Michel CM: Phase-Amplitude Coupling and Phase Synchronization Between Medial Temporal, Frontal and Posterior Brain Regions Support Episodic Autobiographical Memory Recall. Brain Topogr 35: 191–206, 2022. doi: 10.1007/s10548-022-00890-4.
132. Gilboa A and Moscovitch M: Ventromedial prefrontal cortex generates pre-stimulus theta coherence desynchronization: A schema instantiation hypothesis. Cortex 87: 16–30, 2017. doi: 10.1016/j.cortex.2016.10.008.
133. Monk AM, Dalton MA, Barnes GR and Maguire EA: The Role of Hippocampal-Ventromedial Prefrontal Cortex Neural Dynamics in Building Mental Representations. J Cogn Neurosci 33: 89–103, 2021. doi: 10.1162/jocn_a_01634.
134. Garrido MI, Barnes GR, Kumaran D, Maguire EA and Dolan RJ: Ventromedial prefrontal cortex drives hippocampal theta oscillations induced by mismatch computations. Neuroimage 120: 362–370, 2015. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.016.
135. Coltheart M and Davies M: How unexpected observations lead to new beliefs: A Peircean pathway. Conscious Cogn 87: 103037, 2021. doi: 10.1016/j.concog.2020.103037.
136. Darby RR: A network-based response to the two-factor theory of delusion formation. Cogn Neuropsychiatry 24: 178–182, 2019. doi: 10.1080/13546805.2019.1606709.

9. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: __/__/__

Sayın Gönüllü,

Aşağıda bu araştırma ile ilgili detaylı bilgiler yer almaktadır, lütfen dikkatli bir şekilde tümünü okuyunuz.

ÇALIŞMANIN ADI?

Çalışmanın adı "Capgras Sendormunun Fizyopatolojisini Modellemek: Bir Sanal Lezyon Çalışması" dır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Bu çalışmada Capgras Sendromuna neden olan fizyopatolojilerin EEG ve TMS sanal lezyonu ile modellenmesi hedeflenmektedir

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmamızda görsel algıyı değerlendirmek için üç aşamada yüz tanıma deneyi yapılacak olup uyarım öncesi ve sonrası iki oturum halinde yapılacaktır. Kişiye belirlenen motor eşik üzerinden hesaplanan değerlerde TMS ile uyarım uygulanacaktır. Oturumlar uygulama öncesi ve sonrası olup çalışma bir hafta ara ile iki kez uygulanacaktır. Her bir gün için toplam süre ortalama 120-150 dk vakit alacaktır. Uygulanacak olan programın, değerlendirmenin ve testlerin herhangi bir olumsuz yan etkisi yoktur.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırmamıza dâhil olan kişilerin çalışmaya uyum göstermeleri beklenmektedir, size verilen değerlendirme testlerini ve girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerine eksiksiz katılımınız beklenmektedir. Bu koşullara uyulmadığı durumlarda araştırıcı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCILARIN ÇALIŞMAYA DÂHİL OLMASI

Çalışma bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamakta olup, araştırma boyunca yapılacak değerlendirmeler için sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size de bir ödeme yapılmayacaktır, bu araştırmaya katılmak tamamen sizin isteğinize bağlıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER VEYA RAHATSIZLIKLAR NEDİR?

Bu çalışmada uygulanacak olan değerlendirmeler ve müdahaleler güvenilirliği test edilmiş protokollerdir, risk taşımamaktadır. Transkranyal Manyetik Uyarım(TMS) beyindeki nöronları uyaran noninvazif bir yöntemdir. Anlık hızla değişen manyetik vurumlar sayesinde (elektromanyetik indüksiyon), dokularda indüklenen zayıf elektrik akımları bölgesel bir uyarıma neden olur. Cerrahi bir işlem olmaksızın, beyin aktivitesi tetiklenir veya modüle edilebilir. TMS, beyin hücrelerinde hiperpolarizasyon veya depolarizasyon oluşturarak, kortikal kan akımını ve metabolizmayı değiştirir. Böylece beyin korteksinde bölgesel aktivitede farklılaşma meydana gelir. TMS dünya genelinde pek çok psikiyatri ve nöroloji kliniğinde tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. TMS 2008 yılında, depresyon tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç İdaresinden (FDA) onay almıştır TMS uygulaması sırasında ve sonrasında baş ağrısı, kafatasında karıncalanma hissi oluşabilmekle beraber bu etkiler kısa süreli ve geçicidir, size zarar verecek herhangi bir etki yoktur.

TMS uygulanımı sürecini etkileyebilecek ve kişi için risk oluşturabilecek aşağıda belirtilen durumların uygulayıcıya bildirilmesi önem arz etmektedir: İnme veya kafa travması geçirmiş olmak, başta metal olması, kalp pilleri, medikal pompalar veya intrakardiyak hatlar gibi implant edilmiş cihazlara sahip olmak, epilepsi öyküsü, sık ve şiddetli baş ağrıları, epileptik nöbet oluşturmayı kolaylaştırabilen ilaç kullanımı ve beyin hasarına yol açan diğer hastalıklar. Yöntemin yan etkileri olarak duygu-durum değişiklikleri, uygulama sonrasında geçici baş ağrısı ve geçici kulaklarda çınlamalar da düşük sayılarda da olsa görülebilmektedir

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın sorumluları, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Araştırma hakkında iletişim kurabileceğiniz kişi ve telefon numarası aşağıda verilmiştir:

Esra Zeynep DÜDÜKCÜ: [redacted]

Mail: [redacted]r

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu"ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli olarak veya gerekçe göstermeden araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Araştırmacı saklamam için bu belgenin imzalı ve tarihli bir kopyasını bana teslim etmiştir.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI-SOYADI		
ADRESİ		
TEL.		
TARİH		

Ek 2: Demografik Bilgi Formu

KATILIMCI BİLGİ FORMU

Tarih:

Katılımcı Adı:

Katılımcı No:

Uygulama Bölgesi:

Deney Grubu:

İkinci Çekim Tarihi:

Cinsiyet:

Yaş:

Medeni Durum:

Eğitim:

Meslek:

Önceki Gece Kaç Saat Uyudunuz ?

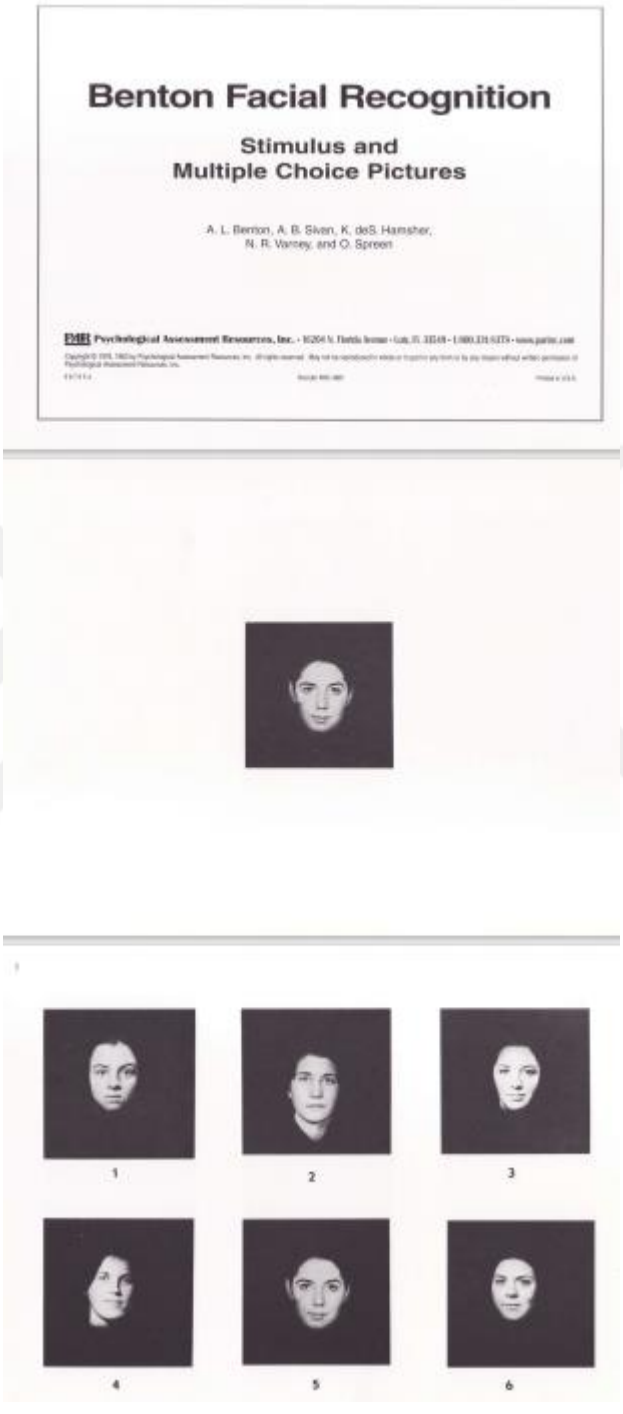
Normalde Kaç Saat Uyursunuz?

Kahve-Çay Kaç Barak Tüketirsiniz/Bugün Kaç Bardak Tükettiniz ?

Görme Probleminiz Var Mı? Varsa Nedir?

Hemisferik Baskınlık:

Ek 3: Benton Yüz Tanıma Testi



Ek 4: Nörostimülasyon Etki Değerlendirme Anketi

Sayın Katılımcı, TMS uyarımının bıraktığı etkiyi aşağıdaki tablo üzerinden değerlendiriniz.

Etki	**Uygulamadan Sonra**	**45 Dk Sonra**
Ağrı		
Yanma		
Kaşıntı		
İğnelenme		
Bulantı		
Duygusal Değişiklik		
Deneyin Zorluk Seviyesini Puanlayınız: 		

Sayın Katılımcı,

Aşağıda yer alan üç soruyu deney sürecini düşünerek yanıtlayınız.

1.Sizce uygulanan TMS uyarımının amacı nedir, deney ile ilişkisi nedir?

2. Yapılan TMS uyarımı sizce gerçek mi yoksa sahte uyarım mı idi?

3. Uygulama bölgeleri arasındaki fark sizce neyi nasıl etkilemiştir? Uygulama bölgelerine ilişkin düşünceleriniz nelerdir ?

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-4599 21/09/2021
Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	**ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI**	Capgras Sendormunun Fizyopatolojisini Modellemek: Bir rTMS Sanal Lezyon Çalışması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	ESRA ZEYNEP DÜDÜKCÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 81E0BDA7XE kodu ile dogrulayabilirsiniz.

Sa

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
Değerlendirilen Belgeler	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	**Karar No:943**	**Tarih: 16/09/2021**		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna **"oybirliği"** ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 81E0BDA7XE kodu ile dogrulayabilirsiniz.

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 81E0BDA7XE kodu ile dogrulayabilirsiniz.

MEDİPOL UNV-İSTANBUL
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

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

Sayı : E-10840098-772.02-6947 15/11/2022
Konu: Etik Kurulu Kararı

Sayın ESRA ZEYNEP DÜDÜKCÜ

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/09/2021 tarihli 943 karar no ile onay verilen "Capgras Sendormunun Fizyopatolojisini Modellemek: Bir rTMS Sanal Lezyon Çalışması" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Yukarıda detayları verilen araştırma açık adı yerine ***"Capgras Sendormunun Fizyopatolojisini Modellemek: Bir Sanal Lezyon Çalışması"*** olarak değiştirilmesi isteği.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 8F125149XE kodu ile dogrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz,İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Bilge KAYA
Tel: 5461 **E-Posta**: bilge.kaya@medipol.edu.tr