

Uyaran Yeniliğinin İşlenmesinden Sorumlu Beyin Bölgelerinin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Araştırılması

Investigation of Brain Regions Responsible for The Processing of The Stimulus Novelty by Using Functional Magnetic Resonance Imaging

Emre HARI^{1,2}, Tamer DEMİRALP³

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul, Türkiye.

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Yenilik işleme, canlı organizma için temel hayatta kalma mekanizmalarından biridir. Çeşitli yenilik türleri arasında uyaran yeniliği, yaşam boyu karşılaşılmaması muhtemel olmayan uyaranların yarattığı etkidir. Bununla birlikte, çoğunlukla uyaran yeniliğini incelemek için kullanılan oddball tasarımı, aynı zamanda bellekteki duyuşal girdiyle ilgili şemaların varlığını gerektiren zorunlu bir bağlamsal yenilik etkisini de içermektedir. Bu çalışmada, herhangi bir bağlamsal yenilik etkisi içermeyen bir deney tasarımı kullanılarak, fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeyle (fMRI) yalnızca uyaran yeniliğinin saptanmasına ilişkin nöral devrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya sağ eli 15 sağlıklı katılımcı dâhil edilmiştir. Uyaran yeniliği etkisi, isimlendirilemeyen ve gerçek bir nesneye karşılık gelmeyen nesne benzeri yapıların görüntüleri ile oluşturulmuştur. Bu uyaranlar, günlük yaşamda sıklıkla karşılaşılan tanıdık nesnelerin görüntüleri ile karşılaştırılmıştır. fMRI verilerinin ön işleme aşamaları ve aktivasyon analizleri için SPM12 ve CONN yazılımları kullanılmıştır. Analizlerde küme oluşturma eşiği $p < 0,001$ ve küme seviyesindeki anlamlılık eşiği

FWE (Family-wise error) düzeltilmesi uygulanarak $pFWE < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Uyaran yeniliğinin işlenmesi sırasında fusiform girus, orta oksipital girus, inferior oksipital girus ve superior oksipital girusun aktivitesi artarken inferior parietal korteks ve supramarjinal girusun aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Bağlamsal yeniliğin karıştırıcı etkilerini dışlayan bir deneysel paradigmayla spesifik olarak uyaran yeniliğine yanıt veren anatomik bölgeler belirlenebilir. Sonuçlarımız, uyaran yeniliğinde, yüksek seviye görsel işleme kapasitesine sahip beyin bölgelerini yoğun bir şekilde aktivitesini artırırken, duyuşal girdilerin bellekteki şemalarla ilişkilendirilmesinde görev alan beyin bölgelerinin daha az aktif olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, görsel işleme, uyaran yeniliği, yenilik işleme

ABSTRACT

Introduction: Novelty processing is one of the basic survival mechanisms for living organisms. Among the various types of novelty, stimulus novelty is the effect created by stimuli that are unlikely to be encountered throughout one's lifetime. However, the oddball design mostly used in studying stimulus novelty also includes an obligatory contextual novelty effect, which actually requires the presence of schemas about sensory input in the memory. In this study, we aimed to investigate the neural circuits related purely to the detection of stimulus novelty using functional magnetic resonance imaging (fMRI) by applying an experimental design that excludes any contextual novelty effect.

Methods: Fifteen right-handed healthy participants were included in the study. The stimulus novelty effect was generated by the images of object-like structures that could not be named and did not correspond to a real object. These stimuli were shuffled with images of familiar objects frequently encountered in daily life. SPM12 and CONN were used for the preprocessing stages and activation analysis of fMRI data. In the

analyses, the cluster formation threshold was determined as $p < 0.001$ and the cluster level significance threshold with family-wise error (FWE) correction was set at $pFWE < 0.05$.

Results: The activity of the fusiform, middle occipital, inferior occipital and superior occipital gyri increased during the processing of the stimulus novelty, while the activity of the inferior parietal cortex and supramarginal gyrus decreased.

Conclusion: With the experimental paradigm that excluded the confounding effects of contextual novelty, anatomical regions that respond specifically to stimulus novelty could be identified. Our results suggest that, while stimulus novelty intensively activates brain areas related with higher-order visual processing, the brain regions that associate sensory inputs with the schemas in the memory are less active.

Keywords: Functional magnetic resonance imaging, novelty processing, stimulus novelty, visual processing

Cite this article as: HARI E, DEMİRALP T. Uyaran Yeniliğinin İşlenmesinden Sorumlu Beyin Bölgelerinin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Araştırılması. Arch Neuropsychiatry 2025;62:228–233. doi: 10.29399/npa.28785

GİRİŞ

Yeniliğin işlenmesi temel olarak bireyin mevcut beklentileri ile dış dünyadan gelen girdiler arasındaki karşılaştırmaya dayanmaktadır. Bu karşılaştırma sonucunda, girdiler bireyin mevcut beklentileri ile örtüşmüyorsa yenilik olarak kabul edilmektedir (1). Yeni girdilerin mevcut bilgiler ile karşılaştırılması sonucunda mevcut şemaların güncellenmesi de hayatta kalma mekanizmalarının temelini oluşturmaktadır.

Literatürde farklı yenilik türleri tanımlanmış olsa da bunlar arasındaki temel iki yenilik türü bağlamsal ve uyarın yeniliği olarak sınıflandırılabilir. Bağlamsal yenilik, belirli bir bağlam ile uyumlayan uyarınların yarattığı etkidir. Uyarın yeniliği ise yaşam boyunca karşılaşılabilecek bulunmayan ve dolayısıyla bellekte herhangi bir temsili bulunmayan uyarınların yarattığı etki olarak tanımlanmaktadır (2). Bu tür uyarınların işlenmesi sürecinde beynin spesifik bir bağlamın yarattığı beklenti veya öngörü ile uyumsuzluğun dışında, bellekte temsili bulunmayan mutlak bir yeniliği çözümülemesi gerekmektedir. Örneğin görsel modalitede gerçekte var olmayan bir psödo-nesnenin imgesi ile karşılaştığında beynin bu yeni girdiyi ne şekilde işlediği, yenilik işlemede bellek şemalarının yerini anlamak açısından önemlidir.

Bağlamsal yeniliğin saptanması ve işlenmesine ilişkin süreçler çeşitli çalışmalarda araştırılmış olmasına karşın literatürde uyarın yeniliğine ilişkin fazla çalışma bulunmamaktadır. Genellikle görme duyusu ile incelenen yenilik işleme sürecinin, yeniliğin türünden bağımsız olarak hippokampus, parahippokampal korteks (PHC), entorinal korteks, peririnal korteks, fusiform girus (FG), inferior oksipital girus (IOG) ve orta oksipital girus (MOG) olmak üzere yaygın anatomik alanların aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (1,3,4). Ancak bu araştırmalarda kullanılan deney tasarımları genellikle bağlamsal yenilik ve uyarın yeniliğinin etkilerinin net olarak ayrıştırılmasına uygun değildir.

Yenilik süreçlerine ilişkin araştırmalar 1970'lerde oddball deney deseninin modifiye edilmesiyle başlamıştır (5). Bu deney deseninde yüksek sıklıkta sunulan sabit standart uyarınların arasında rastsal bir sıralamayla düşük olasılıklı, sabit ve yanıtlanması gereken hedef uyarınlar sunulmaktadır. Bunların yanında, yine düşük olasılıkla, görev gerektirmeyen, tanınan ancak deney boyunca sürekli değiştiği için yenilik etkisi içeren uyarınlar da sunulmaktadır. Bu şekilde, oddball görevinin oluşturduğu bağlamdan sapan uyarınların yarattığı yenilik etkisi ilk yıllarda elektroensafalografi (EEG) kullanılarak olaya ilişkin potansiyel (ERP) dalga bileşenlerinin oluşmasına daha sonrasında ise fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak bu etkiyi ortaya çıkaran anatomik bölgeler incelenmektedir (6-8). Uyarın yeniliğini ele alan az sayıda çalışma da tanınmayan girdileri bu deney tasarımı içinde kullanmıştır. Ancak, uyarın yeniliği içeren bu girdiler aynı zamanda görevin bağlamını oluşturan yüksek olasılıklı standart uyarınlardan sapmaları nedeniyle bağlamsal bir yenilik etkisi de içermektedir (7,8). Dolayısıyla, oddball benzeri bu tasarım kullanıldığı sürece, uyarın yeniliği kaçınılmaz olarak görev bağlamından sapma etkisini de barındırmaktadır. Bu nedenle mevcut deneyler çerçevesinde bağlamsal yenilik ve uyarın yeniliğinin saf etkilerini ayırtırmak mümkün değildir.

Bu araştırmanın temel amacı, oddball deney tasarımındaki karıştırıcı bağlamsal yeniliğe ilişkin etkileri dışlayabilmek için uygun bir deney tasarımı kullanarak uyarın yeniliğinin işlenmesinden sorumlu olan beyin alanlarına odaklanmaktır. Bu sayede, bellekte bir izi olamayacak uyarınlarla indüklenen uyarın yeniliğinin etkilerinin daha saf olarak ortaya konması hedeflenmiştir. Bu bağlamda, bu çalışmada "yeni" terimi uyarın yeniliği anlamına gelirken, "yeni olmayan" terimi ise uyarın yeniliği etkisinin bulunmadığını belirtmek için kullanılacaktır. Çalışmadaki veriler, uyarın yeniliğinin işlenmesinde yer alan nöral devrelerin genel özelliklerini keşfetmek için tüm beyin voksel temelli fMRI analizi gerçekleştirilerek değerlendirilmiştir.

Öne Çıkan Noktalar

- Uyarın yeniliğine ilişkin beyin yanıtları fMRI kullanılarak incelenmiştir.
- Uyarın yeniliği ağırlıklı olarak üst seviye görsel alanlarda işlenmektedir.
- Girdiler uyarın yeniliğinde bellek şemalarıyla daha az ilişkilendirilir.

YÖNTEM

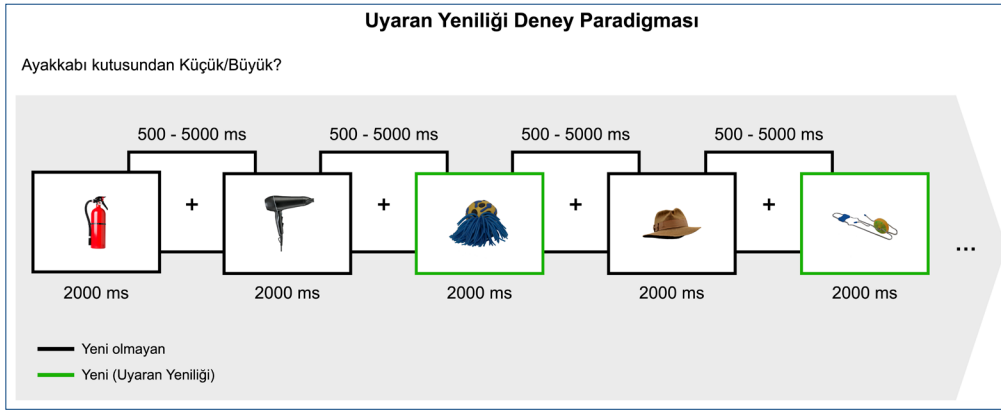
Katılımcılar

Çalışmaya herhangi nörolojik veya psikiyatrik tanısı olmayan toplam 15 sağlıklı katılımcı (5 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması=27,2±4,2 yıl, aralık=21-35 yıl; ortalama eğitim=16,4±3,1 yıl, aralık=12-23 yıl) dâhil edilmiştir. Katılımcılara ilk olarak Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçekleri uygulanarak depresyon ve anksiyete belirtisi gösteren katılımcılar çalışmadan dışlanmıştır (9-12). Katılımcıların genel kognitif durumlarının nöropsikolojik olarak değerlendirilmesi için Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası kullanılmıştır (Ortalama=96,8±3,5, aralık=89-100) (13). Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunda değerlendirilerek etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (22/04/2022-08).

Deney paradigması

Çalışmada kullanılan deney paradigması E-prime (Version 2.0, Psychology Software Tools) yazılımı kullanılarak hazırlanmıştır. Uyarın yeniliği işleme süreçlerinin araştırılması için üç boyutlu bir nesne görünümü içerse de isimlendirilemeyen ve herhangi bir gerçek nesneye karşılık gelmeyen psödo-nesne görselleri kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan yeni nesneler NOUN (The Novel Object and Unusual Name) veri tabanından elde edilmiştir (14). Yenilik süreçlerinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılan oddball deney deseninin zorunlu olarak ortaya çıkarttığı bağlam etkisinin dışlanması için bu çalışmada sık standart uyarınlar arasında serpiştirilmiş hedef uyarınların saptanması görevi kullanılmamıştır. Bunun yerine, bir bağlam oluşumunu önlemek için, spesifik bir kategoriye ait olmayan ve kendini yinelemeyen tanıdık uyarınlar (araç-gereç, bahçe, giysi, elektronik, mobilya, kırtasiye, müzik, taşıt, spor ve diğer kategorilerine ait eşit sayıda nesne) (15) arasına, yine deney boyunca yinelenmeyen ve uyarın yeniliği etkisine sahip psödo-nesne imgeleri yerleştirilmiştir. Böylelikle, iki uyarın grubu arasındaki kontrastın saf uyarın yeniliğini temsil etmesi sağlanmıştır. Katılımcıların uyarınlara yönelik dikkatini sürdürmek için gördükleri uyarınların ayakbağı kutusundan büyük veya küçük olduğunu değerlendirip sağ ellerindeki butonlar yardımıyla yanıt vermeleri istenmiştir. Deney farklı uyarınlar kullanılarak üç blokta tekrarlanmış ve bloklar katılımcılara latin kare metodu kullanılarak rastgele sunulmuştur. Her bir bloktaki uyarınların 20 tanesi uyarın yeniliği içerirken 60 uyarın ise tanıdık uyarınlardan oluşmuştur. Deneyde kullanılan toplam 240 görsel uyarın standardize edilerek 500×500 piksel boyutuna dönüştürülmüştür. Çalışmada kullanılan deney paradigması Şekil 1'de sunulmaktadır. Veri analizleri üç blok birleştirilerek gerçekleştirilmiştir.

Deney paradigması olay ilişkili tasarım kullanılarak oluşturulmuştur (16). Deneyde kullanılan görsel uyarınlar beyaz ekran üzerinde renkli olarak 2000 ms sunulmuş ve uyarınlar arasında tespit noktası için değişen aralıklarla ekranın ortasında "+" işareti gösterilmiştir. Kısa aralarla sunulan uyarınlara karşı hemodinamik yanıtların ayrıştırılabilmesi için uyarın türlerinin sırası ve uyarınlar arası süreler (500 ile 5000 ms) optseq (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/>) yazılımı kullanılarak optimize edilmiştir (17).



Şekil 1. Deney paradigmasında yeni (uyarın yeniliği) ve tanıdık, yeni olmayan çeşitli kategorilere ait uyarınlar sunularak uyarın yeniliği etkisinin oluşturulması amaçlanmıştır. Uyarınlar ekranda 2000 ms sunulmuş ve uyarınlar arası süre (ISI) ise 500 ile 5000 ms arasında değişiklik göstermektedir.

Tablo 1. Uyarın yeniliği etkisine ilişkin aktivasyon analizi sonuçları

Küme	Anatomik Bölge	MNI Koordinat			Voksel sayısı	t değeri	p değeri	Cohen's d
		x	y	z				
Yeni > yeni olmayan								
1	Sağ IOG, sağ MOG, sağ FG, sağ SOG	+34	-88	-04	2259	7,14	<0,001	0,723
2	Sol IOG, sol MOG	-28	-94	-08	299	5,56	0,001	0,568
Yeni < yeni olmayan								
1	Sağ SMG, sağ IPC	+46	-38	+38	453	5,94	<0,001	-0,986
2	Bilateral kalkarin korteks, bilateral LG	+10	-80	+04	293	5,06	0,001	-0,727
3	Sol IPC	-52	-46	+46	527	5,01	<0,001	-1,082

IPC: Inferior parietal korteks; MOG: Orta oksipital girus; IOG: Inferior oksipital girus; SOG: Superior oksipital girus; LG: Lingual girus; FG: Fusiform girus; SMG: Supramarjinal girus. Karşılaştırmalar eşleştirilmiş örneklem t-test analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Küme oluşturma eşiği $p < 0,001$ ve küme seviyesinde $p_{FWE} < 0,05$ anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

Nörogörüntüleme Verisinin Elde Edilmesi

Anatomik ve fonksiyonel MRI kayıtları, İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı (HUBAL), Nörobilim Birimi'nde bulunan üç Tesla MRI cihazı (Phillips, Achieva, Best, The Netherlands) ile 32 kanallı kafa bobini kullanılarak elde edilmiştir. Anatomik MRI verisi, yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile kaydedilmiştir. Sagittal kesit sayısı 176, voksel boyutu 1 mm³ izotropik, yinleme zamanı (İng.: time of repetition, TR) 8,1 ms, eko zamanı (İng.: time of echo, TE) 3,7 ms, görüş alanı (İng.: field of view FOV) 256×256 mm, yatırma açısı (İng.: flip angle) 7° ve kayıt süresi de 6 dakika 11 saniyedir. Fonksiyonel MRI verisi, T2* ağırlıklı gradyan-eko eko-planar (İng.: gradient-echo echo-planar imaging EPI) sekansı kullanılarak elde edilmiştir. Aksiyal kesit sayısı 36, voksel boyutu 2×2×4 mm, görüş alanı, FOV: 224×240 mm, TR: 2000 ms, TE: 30 ms, yatırma açısı 77°'dir. Görev çekimleri sırasındaki fMRI kayıt süresi 12 dakika sürmektedir.

Nörogörüntüleme Verisinin Analizi

fMRI verilerindeki hareket kaynaklı artefaktların giderilmesi, bireysel farklılıkların azaltılması ve verilerin standardizasyonu uygulanan ön işleme aşamaları için MATLAB (Mathworks Inc. Natick, MA, ABD) tabanlı çalışan CONN 22a (Functional connectivity toolbox, <https://web.conn-toolbox.org/home>) ve SPM12 (Statistical Parametric Mapping, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) yazılım paketleri kullanılmıştır (18,19).

İlk olarak, fMRI çekimi sırasında oluşabilecek olan hareket kaynaklı artefaktların giderilmesi için yeniden hizalama işlemi gerçekleştirilmiş ve imgeler yeniden hizalanarak ileri analizlerde kullanılmak üzere üç rotasyon ve üç transasyon değeri elde edilmiştir. Aykırı imgelerin saptanması için ise ART (Artifact Detection Tools) kullanılarak ardışık imgeler karşılaştırılarak hareket ve global sinyal değişimleri saptanmıştır. İmgelerdeki hareket kaynaklı sapmalar 0,9 mm'nin üzerinde veya global kan oksijenlenme seviyesi bağımlı sinyal değişimleri beş standart sapmanın üzerindeki imgeler aykırı imgeler olarak kabul edilmiştir (20). Katılımcılarının her bir oturumdaki aykırı imge sayısı oturumdaki toplam imge sayısının %10'undan fazla olan oturumlar analizlerden

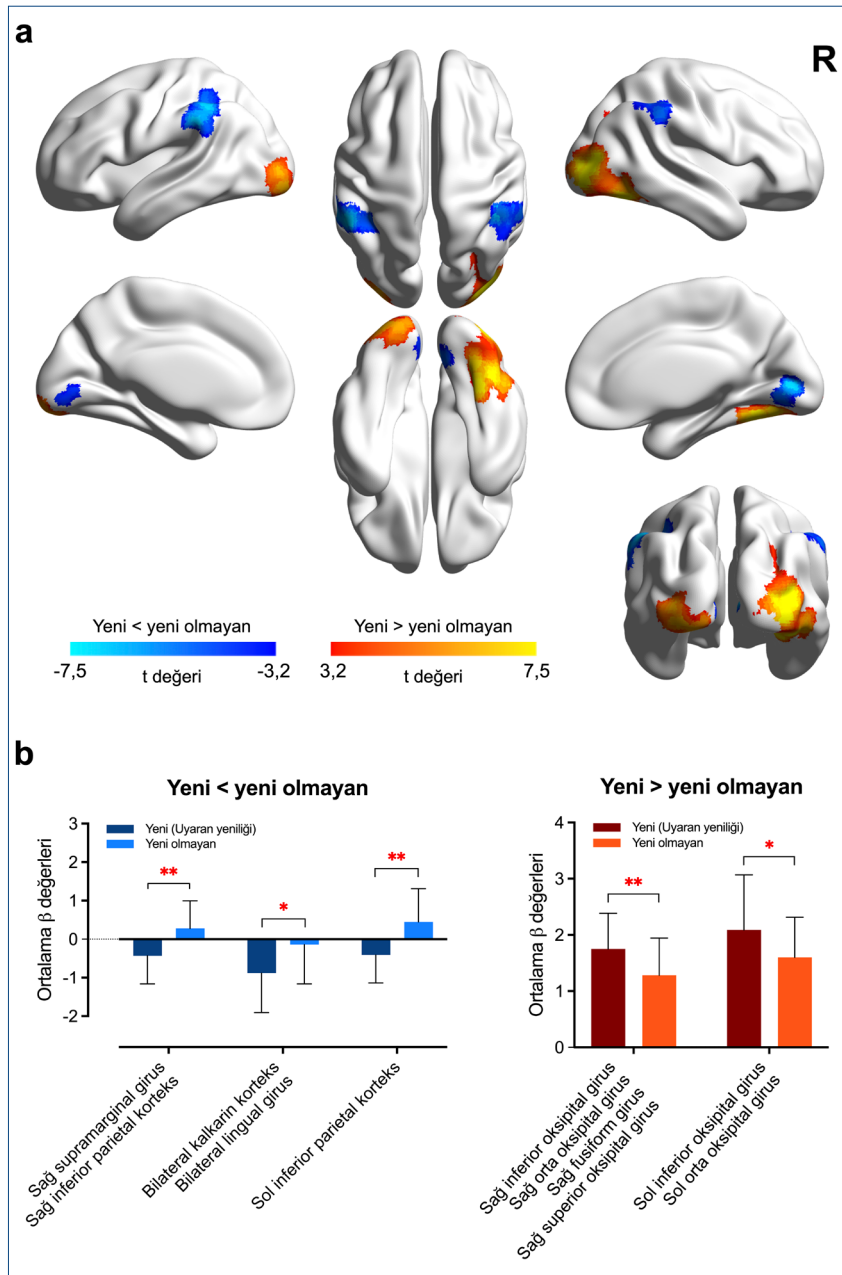
dışlanmıştır. Bu işlem sonucunda, bir katılımcının iki oturumu analizden dışlanmıştır. Hareket kaynaklı etkilere ilişkin ön işleme tamamlandıktan sonra yapısal ve fonksiyonel bağdaştırma işlemi uygulanmıştır (21). Bu aşamada, düşük mekansal çözünürlüğe sahip olan fMRI verileri yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntülerle bağdaştırılmıştır. T1 ağırlıklı görüntüler referans alınarak ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı olarak bölütlenmiştir (22). T1 ağırlıklı anatomik görüntüler ile bağdaştırılmış fonksiyonel veri MNI 152 şablonuna taşınırken 2 mm izotropik voksellere yeniden örneklenerek normalize edilmiştir (23). Son olarak, bireysel farklılıklar sonucu oluşabilecek hataların etkisini azaltmak ve istatistiksel güvenilirliğin artırılması için maksimumun yarısındaki tam genişliği 6 mm olan Gauss-tipi kernel ile yumuşatma uygulanmıştır.

Uyarın yeniliği ilişkili beyin aktivasyon değişimlerinin saptanması için SPM12 kullanılarak genel doğrusal model (GLM) analizi gerçekleştirilmiştir. GLM'deki tasarım matrisine deney paradigmasında yer alan uyarınlar ve etkilerinin dışlanması için yeniden hizalama aşamasında elde edilen 6 hareket parametresi ve aykırı imgeler regresör olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, gürültü içerebilecek olan yavaş salınımlı sinyallerin temizlenmesi için 128 saniyelik kesme noktası ile yüksek geçiren filtre uygulanmıştır. Birinci seviye analizler sonucunda deney koşullarının beyindeki her bir vokseldeki aktivasyon ile ilişkilerini yansıtan b regresyon katsayıları hesaplanmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda ise eşleştirilmiş örneklem t-test kullanılarak *yeni > yeni olmayan* ve *yeni < yeni olmayan* kontrastlarındaki aktivasyon değişimleri incelenmiştir. Analizlerde küme oluşturma eşiği $p < 0,001$ ve küme seviyesindeki anlamlılık eşiği FWE (Family-wise error) düzeltmesi uygulanarak $p_{FWE} < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Analizler sonucunda anlamlılık fark tespit edilen anatomik bölgelerin tanımlanması için Automated Anatomical Labeling (AAL) atlası kullanılmıştır (24).

BULGULAR

Fonksiyonel nörogörüntüleme analizi sonuçları

fMRI aktivasyon analizi sonucunda, yeni uyarınlara kıyasla yeni olmayan



Şekil 2. a, b. Uyarın yeniliği aktivasyon analizi sonuçları. Yeni olmayan uyarılara kıyasla yeni uyarılar sırasında aktivasyon değişimi gösteren anatomik bölgeler sunulmaktadır (**a**). Yeni < yeni olmayan ve yeni > yeni olmayan karşılaştırmalarında tespit edilen kümelerle ilişkin ortalama β değerleri gösterilmektedir (**b**). *pFWE <0,05; **pFWE <0,01.

uyarılarda aktivasyonunu artıran iki küme (Küme 1: $t=7,14$, $p<0,001$; Küme 2: $t=5,56$, $p=0,001$) tespit edilirken aktivitesini azaltan üç küme (Küme 1: $t=5,94$, $p<0,001$; Küme 2: $t=5,06$, $p=0,001$; Küme 3: $t=5,01$, $p<0,001$) saptanmıştır. Aktivite artışı gösteren Küme 1 ve Küme 2 sağ hemisferde FG ve superior oksipital girus (SOG) ve bilateral MOG ve IOG anatomik bölgelerini içerirken aktivitesini azaltan Küme 1, Küme 2 ve Küme 3 sağ supramarginal girus (SMG) ve bilateral inferior parietal korteks (IPC), kalkanin korteks ve LG'yi içermektedir. Aktivasyon analizine ilişkin detaylı bilgiler Tablo 1 ve Şekil 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, bağlamsal yeniliğin karıştırıcı etkilerini dışlamak için özellikle deneysel tasarımına odaklanarak, uyarın yeniliğinin işlenmesinde yer alan anatomik bölgeler fMRI yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, uyarın yeniliği sırasında IOG, MOG, SOG ve FG'deki aktivasyon artarken SMG, IPC, LG ve kalkanin korteks ise aktivasyon azalışı göstermiştir. Uyarın yeniliğinin araştırıldığı nörogörüntüleme çalışmalarında ağırlıklı olarak oksipital alanlar olmak üzere frontal alanlar

ve MTL yapılarını içeren yaygın bir aktivasyon örüntüsü bildirilmiştir (4,6,8,25,26). Oddball deney tasarımı kullanılan bir fMRI çalışmasında, Mandelbrot fraktal görselleri günlük hayatta genellikle karşılaşılmayan bir dizi yapılandırılmış görüntüyü temsil ettiği için uyarın yeniliği etkisini oluşturmada kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, standart uyarılara kıyasla yeni uyarılar sırasında bilateral FG, PHC, hipokampus ve sol SMG'nin aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (25). Benzer fraktal görsellerinin kullanıldığı başka bir fMRI çalışmasında ise yeni uyarıların MOG, LG, FG, PHC, inferior temporal girus, kuneus, prekuneus ve inferior frontal girusu (IFG) içeren anatomik alanlardaki aktivasyonu artırdığı bildirilmiştir (8). Birbirinden farklı nesnelerin parçaları birleştirilerek gerçek hayatta karşılığı olmayan yeni nesnelerin oluşturulduğu ve tanıdık nesneler ile karşılaştırıldığı başka bir fMRI çalışmasında da LG, MOG ve prekuneusta belirgin aktivite artışı bildirilmiştir (26). Ancak, bu çalışmaların önemli kısmı oddball deney tasarımını kullandığı ve oddball paradigmasında yeni uyarılar standart ve hedef uyarıların oluşturduğu görev bağlamından saptıkları için, uyarın yeniliğinin yanında bir bağlamsal yenilik bileşeni de içermektedir.

Çalışmamızda uyarın yeniliğinde aktivasyon artışı gösteren MOG, IOG, SOG ve FG nesne tanıma ve görsel algı süreçleriyle ilişkilendirilmiştir (3,27). Uyarın yeniliğinde tutarlı bir şekilde bilateral aktivasyon artışı gösteren MOG, IOG ve sağ SOG'un nesne tanıma süreçlerinde önemli rolü olduğu bilinen lateral oksipital korteksin içerisinde yer almaktadır (28,29). Ayrıca, MOG'nin mevcut nesne temsilleriyle yeni nesne temsillerini karşılaştırma süreçlerine katkı sağladığı da ileri sürülmüştür (30). Bulgularımız, görsel algıya hizmet eden bu anatomik bölgelerin, bellekte temsili olmayan veya herhangi bir şemaya dâhil edilemeyen yeni uyarınların tanımlanması için daha yoğun bir kaynak kullanımı gösterdiklerine işaret etmektedir. Buna karşın, uyarın yeniliğinde LG ve kalkarın kortesteki aktivasyon azalması bu anatomik bölgelerin şeklin bütüncül çözülmesi ve görsel bellek bağlamında atfedilen işlevler çerçevesinde yorumlanabilir. Her iki işlev de mevcut görsel girdiyi bellekteki mevcut şemalarla karşılaştırma ve ilişkilendirme süreçlerinde rol oynamaktadır. Öte yandan, birbirinden farklı tanıdık nesnelerin parçaları birleştirilerek yeni nesnelerin oluşturulduğu ve tanıdık nesneler ile karşılaştırıldığı bir fMRI çalışmasında LG'de belirgin aktivite artışı bildirilmiştir (26). Bizim uyarın yeniliği bulgularımıza zıt yöndeki bu bulgu, bilinen bir nesneyle örtüşmeye de tanımlı şekilsel elemanlar içeren uyarılarda LG'nin uyarın işleme kapasitesi olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, uyarın yeniliği sırasında IPC ve SMG'deki aktivasyon azalışı bu anatomik bölgelere atfedilen işlevler ile uyumludur. Literatürde dikkatin sürdürülmesi, duysal girdilerin yorumlanması, dil ve yenilik süreçleri gibi pek çok farklı fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (31,32). Numssen ve ark. (2021), IPC'nin farklı görevler sırasındaki aktivasyon örüntüsünü araştırdığı fMRI çalışmasında, anlamlı ve anlamsız kelimeler kullanarak IPC'nin dil işlevlerini araştırmayı planlamıştır. Çalışma sonucunda, IPC'nin anlamsız sözcüklere kıyasla anlamlı sözcüklerde aktivasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (32). Ayrıca, parietal alanlardan özellikle de IPC ve angular girus bellek ile etkileşim kurarak nesnelerin bellekte saklandığı şemaların saptanması ve bu şemalar ile uyarınların ilişkilendirilmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (33). Öte yandan, Downar ve ark. (2002) tarafından standart uyarınlar ve standarttan sapan uyarınlar kullanarak bağlamsal yeniliğin etkilerini araştırdığı çalışmada, IPC'nin içerisinde yer alan SMG'nin bağlam dışı uyarınların belirlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (34). Bu çerçevede, uyarın yeniliğinde parietal alanlardaki aktivasyon azalışı yeni uyarınların bellekteki şemalarla ilişkilendirilmesinin mümkün olmamasıyla açıklanabilir.

Literatürde, oddball benzeri tasarımların kullanıldığı yenilik çalışmalarında tutarlı bir şekilde IFG'de aktivasyon artışı tespit edilmesine karşın çalışmamızda IFG'de aktivasyon değişim saptanmamıştır (6,8,35). IFG'nin uyarınların görev ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde ve yanıt gerektirmeyen uyarınlara verilebilecek impulsif yanıtların engellenmesinde rol aldığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (34,36,37). Bu çerçevede, bulgularımız IFG'nin yeniliğin saptanmasından ziyade yanıt inhibisyonu süreçlerinde rol alan bir yapı olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız yenilik paradigmasının, oddball benzeri tasarımlarda ortaya çıkan karıştırıcı etkileri büyük ölçüde azalttığı veya dışladığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, kullanılacak deney paradigması ve nörogörüntüleme verisine ilişkin analiz yöntemleri detaylı ve titizlikle tasarlanmış olmasına rağmen çalışmaya dâhil edilen katılımcı sayısının sınırlı olması nedeniyle hâlâ bir kısıtlılık bulunmaktadır. Bu kapsamda, bulguların güvenilirliğinin artırılması için konservatif istatistiksel düzeltmeler yapılarak istatistiksel analizlerin güvenilirliği artırılmıştır.

Sonuç olarak hayatta kalmanın önemli bir bileşeni olarak yenilik işleme literatürde geniş çapta araştırılrsa da farklı alt türlerini ve bunların spesifik etkilerini araştırmaya yönelik deneysel paradigmalar henüz net olarak yapılandırılmamıştır. Bellekte duysal girdiye ilişkin herhangi bir şemanın bulunmaması nedeniyle mutlak bir yeniliğine karşılık gelen

uyarın yeniliği, uyarının iyi tanımlanmış ancak bağlam dışı olabileceği diğer yenilik türleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı süreçler gerektirmektedir. Bu çalışma, bağlamsal yeniliğin karıştırıcı etkilerini dışlayan deneysel bir paradigma tasarlayarak, spesifik olarak uyarın yeniliğine yanıt veren anatomik bölgelere odaklanmıştır. Sonuçlarımız, uyarın yeniliği ile ilişkili olarak bildirilen geniş dağılımlı beyin alanlarının aksine, beyin tamamen yeni bir uyarınla karşı karşıya kaldığında FG, MOG, IOG ve SOG gibi özellikle yüksek seviye görsel alanların aktif olduğunu, IPC veya SMG gibi yaygın olarak bildirilen diğer alanların ise bağlamsal yenilik etkisini değerlendirmek için uyarınların bağlamsal olarak yeni bir durumda sunulduğunda bile ilk olarak mevcut bellek temsilleriyle ilişkilendirilen tanıdık nesnelerin işlenmesine kıyasla daha az aktif olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, özellikle duysal girdiyi mevcut bir şema veya bellek temsili ile karşılaştırma veya ilişkilendirme olasılığının varlığı veya yokluğu açısından farklı yenilik işleme türlerinin dikkatli bir analizinin, bellek ilişkili bilişsel işlevlerin nöral temellerine ışık tutabileceğini öneriyoruz.

Teşekkür: Bu çalışma Emre Harı'nın doktora tezinden üretilmiştir (No: 568219). Emre Harı, YÖK'ün 100/2000 Programı kapsamında belirlendiği 100 ulusal öncelikli alandan biri olan İnsan Beyni ve Sinir Bilimi alanında Yükseköğretim Kurulu'ndan (YÖK) doktora desteği almıştır.

Etik Komite Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22/04/2022/ Karar No: 08).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EH, TD; Tasarım- EH, TD; Denetleme- EH, TD; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- EH; Analiz ve/veya Yorum- EH, TD; Literatür Taraması- EH, TD; Yazıyı Yazan- EH; Eleştirel İnceleme- TD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Quent JA, Henson RN, Greve A. A predictive account of how novelty influences declarative memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2021;179:107382. [Crossref]
- Reichardt R, Polner B, Simor P. Novelty manipulations, memory performance, and predictive coding: The role of unexpectedness. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:152. [Crossref]
- Kafkas A, Montaldi D. How do memory systems detect and respond to novelty? *Neurosci Lett.* 2018;680:60–68. [Crossref]
- Kafkas A, Montaldi D. Two separate, but interacting, neural systems for familiarity and novelty detection: A dual-route mechanism. *Hippocampus.* 2014;24(5):516–527. 1 [Crossref]
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975;39(2):131–143. [Crossref]
- Hawco C, Lepage M. Overlapping patterns of neural activity for different forms of novelty in fMRI. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:699. [Crossref]
- Schomaker J, Roos R, Meeter M. Expecting the unexpected: The effects of deviance on novelty processing. *Behavioral Neuroscience.* 2014;128(2):146. [Crossref]
- Gur RC, Turetsky BI, Loughhead J, Waxman J, Snyder W, Ragland JD, et al. Hemodynamic responses in neural circuitries for detection of visual target and novelty: An event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(4):263–274. [Crossref]
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory. New York: Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
- Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. [A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample]. *J Psychol.* 1989;7(23):3–13.
- Ulusoy M, Sahin NH, Erkm H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother.* 1998;12(2):163.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893–897. [Crossref]

13. Bruno D, Schurmann Vignaga S. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;441–447. [\[Crossref\]](#)
14. Horst JS, Hout MC. The Novel Object and Unusual Name (NOUN) Database: A collection of novel images for use in experimental research. *Behav Res Methods*. 2016;48:1393–1409. [\[Crossref\]](#)
15. Brodeur MB, Guérard K, Bouras M. Bank of Standardized Stimuli (BOSS) phase II: 930 new normative photos. *PLoS One*. 2014;9(9):e106953. [\[Crossref\]](#)
16. Amaro Jr E, Barker GJ. Study design in fMRI. *basic principles*. *Brain Cogn*. 2006;60(3):220–232. [\[Crossref\]](#)
17. Dale AM. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(2–3):109–114. [\[Crossref\]](#)
18. Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier; 2011.
19. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–141. [\[Crossref\]](#)
20. Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage*. 2014;84:320–341. [\[Crossref\]](#)
21. Calhoun VD, Wager TD, Krishnan A, Rosch KS, Seymour KE, Nebel MB, et al. The impact of T1 versus EPI spatial normalization templates for fMRI data analyses. *Wiley Online Library*; 2017. [\[Crossref\]](#)
22. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839–851. [\[Crossref\]](#)
23. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*. 1995;3(3):165–189. [\[Crossref\]](#)
24. Rolls ET, Huang C-C, Lin C-P, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*. 2020;206:116189. [\[Crossref\]](#)
25. Stoppel CM, Boehler CN, Strumpf H, Heinze H, Hopf JM, Düzel E, et al. Neural correlates of exemplar novelty processing under different spatial attention conditions. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(11):3759–3771. [\[Crossref\]](#)
26. Zhang H, Liu J, Zhang Q. Neural correlates of the perception for novel objects. *PLoS One*. 2013;8(4):e62979. [\[Crossref\]](#)
27. Ramachandran VS. *Encyclopedia of the human brain*. Elsevier; 2002.
28. Grill-Spector K, Kourtzi Z, Kanwisher N. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res*. 2001;41(10–11):1409–1422. [\[Crossref\]](#)
29. Kadipasaoglu CM, Conner CR, Whaley ML, Baboyan VG, Tandon N. Category-selectivity in human visual cortex follows cortical topology: a grouped icEEG study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157109. [\[Crossref\]](#)
30. Kaplan R, Horner AJ, Bandettini PA, Doeller CF, Burgess N. Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation. *Hippocampus*. 2014;24(7):740–750. [\[Crossref\]](#)
31. Singh-Curry V, Husain M. The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*. 2009;47(6):1434–1448. [\[Crossref\]](#)
32. Numssen O, Bzdok D, Hartwigsen G. Functional specialization within the inferior parietal lobes across cognitive domains. *Elife*. 2021;10:e63591. [\[Crossref\]](#)
33. Sestieri C, Shulman GL, Corbetta M. The contribution of the human posterior parietal cortex to episodic memory. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(3):183–192. [\[Crossref\]](#)
34. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol*. 2002;87(1):615–620. [\[Crossref\]](#)
35. Fajkus J, Mikl M, Shaw DJ, Brázdil M. An fMRI investigation into the effect of preceding stimuli during visual oddball tasks. *J Neurosci Methods*. 2015;251:56–61. [\[Crossref\]](#)
36. Katzev M, Tüscher O, Hennig J, Weiller C, Kaller CP. Revisiting the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(18):7837–7845. [\[Crossref\]](#)
37. Vatansever D, Smallwood J, Jefferies E. Varying demands for cognitive control reveals shared neural processes supporting semantic and episodic memory retrieval. *Nat Commun*. 2021;12(1):2134. [\[Crossref\]](#)