

İşlevsel Özelleşmeye Yeni Bir Bakış: Nöronal Saatler

Güneş Ünal¹, İnci Ayhan²

Ünal, G. ve Ayhan, İ. (2020). İşlevsel özelleşmeye yeni bir bakış: Nöronal saatler. *Nesne*, 8(17), 270-283.
DOI: 10.7816/nesne-08-17-08

Anahtar kelimeler

Serebellum, basal ganglia, hipokampus, işlevsel özelleşme, nöronal saat

Keywords

Cerebellum, basal ganglia, hippocampus, functional specialization, neuronal clock

Öz

Bilişsel psikoloji ve sinirbilimin temel kuramlarından biri olan işlevsel özelleşme, beyin yapılarının belirli duyuşsal, duygusal, bilişsel ve motor görevleri yerine getirmek üzere oluştuğunu belirtir. Buna göre serebellum beynimizin hassas motor koordinasyon, basal ganglia istemsel hareket ve motivasyon, hipokampus ise deklaratif bellek ve mekânsal yön bulma merkezidir. Genel hatlarıyla geçerliliğini koruyan bu yaklaşım, her bir beyin yapısının katkı sunduğu diğer işlevler göz önünde bulundurulduğunda eksik kalmaktadır. Sinirbilimde özellikle son yıllarda, beyin bölgelerinin kendilerine atfedilen esas görevleri dışındaki işlevlerini ortaya çıkaran detaylı çalışmalar yapılmaktadır. Klasik işlevsel özelleşme anlayışının ötesine geçen bu çalışmalar ile beyin bölgeleri, birden çok işlevde rol alabilmelerini sağlayan hesaplama kabiliyetleri üzerinden değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu anlayışa göre, esasen bir dizilim üretici olan beynimizdeki birçok yapı, farklı zihinsel ve davranışsal süreçlere katkı sunabilen birer zamansal düzenleme makinesi veya nöronal saat olarak çalışır. Bu derleme, sinirbilime gittikçe egemen olan bu yeni paradigmanın tarihsel gelişimini ve temel çalışma ilkelerini incelemektedir. Nöronal saat olgusunun temelinde yatan beyin salınımları, nöronal hesaplamalara sağladıkları zamansal çerçeve bakımından ele alınmaktadır. Farklı frekans bantlarında beyin salınımlarının egemen olduğu serebellum, basal ganglia ve hipokampus, farklı zamansal çözünürlük gerektiren çeşitli işlevler için genel çözümler üreten nöronal saatler olarak incelenmektedir.

A New Look At Functional Specialization: Neuronal Clocks

Abstract

Functional specialization, a core theory in neuroscience, states that brain structures have emerged to carry out specific sensory, affective, cognitive and motor functions. For instance, the cerebellum, basal ganglia and hippocampus respectively regulate fine motor coordination, voluntary action and motivation, and declarative memory and navigation. This generally-accepted approach provides only a partial explanation when we consider all the other functions that require these brain structures. Neuroscientific research has growingly focused on these other functions of individual brain regions in recent years. Going beyond a classical understanding of functional specialization, brain regions are now studied concerning their computational capabilities that allow them to contribute to several different tasks. According to this view, subregions of the brain constitute temporal organization machines, or neuronal clocks, that contribute to various cognitive and behavioral processes. This review portrays the historical foundations and working principles of this new paradigm increasingly dominating contemporary neuroscience. Brain oscillations that underlie the concept of neuronal clock are studied with regards to the temporal framework they provide for neuronal computations. The cerebellum, basal ganglia and hippocampus, dominated by oscillations at different frequency ranges, are examined as neuronal clocks that provide generic solutions for various functions requiring different temporal resolutions.

Makale Bilgisi

Geliş tarihi: 9 Mart 2020

Düzeltilme tarihi: 10 Temmuz 2020

Kabul tarihi: 30 Temmuz 2020

DOI: 10.7816/nesne-08-17-08

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, gunes.unal(at)boun.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3013-0271

² Dr. Öğr. Üyesi, Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, inci.ayhan(at)boun.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5726-1119

Bilişsel psikoloji ve sinirbilimin temel kuramlarından bir tanesi işlevsel özelleşmedir. Bu terim, beyinde her bir işlevin, o işlev için uzmanlaşmış belirli bir bölge veya bölgeler tarafından yerine getirilmesini ifade eder. Genel hatlarıyla kabul gören bu olgu, beyin yapılarının birbirinden bağımsız birçok işleve katkı sundukları düşünüldüğünde yetersiz kalmaktadır. Evrimsel süreçte beyin yapılarının tek bir işlevle sınırlı kalmadığı, birçok farklı bilişsel ve davranışsal sürece katkı sunabilecek içsel mekanizmalar geliştirdikleri anlaşılmaktadır. Bu derleme, beyin yapılarının işlevsel çeşitliliğinin altında yatan zamansal düzenleme mekanizmasını incelemektedir. Nöronal saat olarak bilinen bu mekanizma, bir beyin yapısının temel görevi ve çıktısının, belirli aralıkta bir zamansal çözünürlük oluşturmak olduğunu ifade eder. Derleme ilk aşamada, işlevsel özelleşme ve bunun bilişsel bilimdeki karşılığı olan modülerite kavramlarını açıklayacaktır. Beyin yapılarının işlevsel çeşitliliğini açıklamakta yetersiz kalan bu kuramlar yerine, çağdaş sinirbilimin sistemsel bakış açısına değinilecektir. Bu çerçevede nöronal çıktı kavramı ve beyin salınımları (osilasyonları) ele alınacak ve nöronal saat kavramının mekanizması açıklanacaktır. Derleme, görece iyi bilinen üç beyin yapısına odaklanacak, serebellum, basal ganglia ve hipokampusu farklı zamansal çözünürlüklerde nöronal saatler olarak inceleyecektir.

İşlevsel özelleşme, deneysel sinirbilimin kurucularından kabul edilen Fransız bilimci Jean Pierre Flourens'in (Yıldırım ve Sarıcioglu, 2007) deneysel ablasyon (veya lezyon) çalışmalarıyla anlaşılmaya başlanmıştır (Flourens, 1824). Flourens ile aynı dönemlerde, 19. Yüzyılın başlarında ortaya çıkan ve kişilik özelliklerinin kafatasının morfolojik yapısı ile ilişkili olduğu düşüncesiyle oluşturulan frenoloji de, bugün işlevsel özelleşme olarak ifade ettiğimiz olguya dayanmaktadır (Parker Jones, Alfaro-Almagro ve Jbabdi, 2018; Simpson, 2005). İlginç biçimde deneysel lezyon yöntemini geliştiren Flourens, Francis Gall ve Johann Spurzheim'in frenolojisine, beyin fonksiyonlarının lokalize olamayacağı, yani beyinde belirli bir bölgeye dayandırılmayacağı gerekçesiyle karşı çıkmıştır. Davranışsal sinirbilimin temel yöntemini icat eden Flourens, Charles Darwin'in evrim teorisini de eleştirmiş ve beynin modüler yapısını oluşturan temel süreci de sorgulamamıştır (Henry, 1999).

Bugün, beyin fonksiyonlarının modüler yapısı genel kabul görmekte ve sinirbilimin temel varsayımlarından birini oluşturmaktadır. Buna göre, bilişsel süreçler, duygular ve davranışlar, farklı beyin yapılarına veya bu yapıların birbirleriyle kurdukları bağlantılara ve alt sistemlere atfedilir. Bunun iyi bilinen örneklerinden biri dil kullanımı ve konuşma yetisidir. Hemisferik asimetri olgusunun anlaşılmasında başat rol oynayan dil kullanımı, cinsiyet farkı görülmeksizin sağlıklı insanlarda yaklaşık %96, her iki elini farklı oranlarda kullanan (ambidekster) bireylerde %85, solaklarda ise %73 oranında sol hemisfere atfedilir (Knecht ve diğerleri, 2000). Dilsel yetilerin beyindeki temsili, işlevsel özelleşmenin güzel bir örneğini oluşturan hemisferik asimetrinin ötesine geçmektedir. Konuşma yetisinin, çeşitli birleştirme (asosiyasyon) korteksleri ile beraber, frontal korteksteki Broca bölgesi (Brodmann Alanı 44 ve 45); dil algısının ise temporal korteksteki Wernicke bölgesi (Brodmann Alanı 22) tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir.

Carl Wernicke'nin de öngördüğü biçimde (Gage ve Hickok, 2005), günümüz sinirbiliminde belirli bir kortikal alan, çekirdek veya birkaç bölgeden oluşan alt sistemlere atfedilmeyen psikolojik süreç kalmamıştır. Serebral korteksin lobları, isimlerini anatomik konumlarından almalarına karşın, işlevsel farklılıkları ile anlam kazanırlar. Örneğin, oksipital lob temel olarak görme duyusu ve algısı ile ilgili kortikal sistemi oluşturur (Zeki ve diğerleri, 1991). Homojen bir sitoarkitektonik yapıya sahip olmayan görsel korteks, kendi içinde görme duyusunun farklı özellikleri için uzmanlaşmış alt bölgelerden oluşur. Böylece nesnelerin genel biçimi, detayları, renkleri ve hareketleri farklı devrelerce kodlanır (Zeki ve diğerleri, 1991).

İşlevsel özelleşme duyu ve algı sistemlerinin ötesinde, beynin sinaptik olarak iç kısımlarına ilerleyen tüm duygusal ve bilişsel süreçler için benzer biçimde geçerlidir. Genel hatları ile duygular ve özellikle geçmişe dönük korkular amigdala kompleksine (LeDoux, 2000); geleceğe dönük korkular, yani kaygı, uzatılmış amigdala olarak da bilinen Stria Terminalis Yatak Çekirdeğine (Lebow ve Chen, 2016); motivasyon, hareket ve motor öğrenme basal ganglia ve ilişkili dopaminerjik yapılara (Groenewegen, 2003); denge serebelluma (Stoodley ve Schmähmann, 2009); deklaratif bellek ve mekânsal öğrenme hipokampusu de içine alan medial temporal loba (Ünal, 2019) atfedilir. Birkaç çekirdeğe veya dar bir kortikal alana sıkıştırılamayan bilincin ise, genel olarak serebral korteks, yani talamo-kortikal bağlantılar ve bunları modüle eden beyin sapı merkezleri tarafından oluşturulduğu anlaşılmaktadır (Merker, 2007).

Farklı bilişsel, duygusal ve davranışsal işlevlerin ayrışması, deneysel lezyon çalışmalarıyla ortaya çıkan fonksiyonel nöroanatomi ile görece yeni bir alan olan ve beyin görüntüleme yöntemlerine dayanan bilişsel sinirbilimin temelini oluşturur. İşlevsel özelleşme ayrıca, evrimsel psikoloji ve bilişsel bilimin temel teorilerinden biri olan bilişsel modülerite kavramının da (Coltheart, 1999; Fodor, 1983) altyapısını oluşturmaktadır (Mahon ve Cantlon, 2011). Buna göre, evrimsel süreç ile ortaya çıkan farklı bilişsel modüller, beynin farklı bölgeleri ve devreleri tarafından kodlanır (Fodor, 1983). İlk aşamada basit görünen bu eşleştirme, evrimsel süreçlerin organizmanın her yapısı için her zaman aynı yönde ve hızda gerçekleşmediği düşünüldüğünde gücünü yitirmektedir (Barrett ve Kurzban, 2006). Evrimsel süreçte belirli bir işlev için oluşmuş mevcut bir nöronal sistem, yeni ortaya çıkan ihtiyaçları karşılamak için kullanılabilir. Dahası, bilincin tüm serebral korteks tarafından oluşturulması gibi, görece yeni olgular, gittikçe daha geniş çaplı devreler tarafından kodlanmaktadır. Mevcut beyin yapılarının ve nöronal devrelerin yeni görevler için (de) kullanımı, nöral yeniden kullanım olarak bilinir (Anderson, 2010).

Serebellumun, yukarıda değinilen görevinin ötesinde birbirinden oldukça farklı işlevlerinin olması, çok katmanlı evrimsel süreçlerin klasik modülerite kavramı ile açıklanamamasına bir örnektir. Serebellumun hareketle ve dengeyle ilgili olmayan işlevleri gittikçe daha iyi anlaşılmıştır (Strick, Dum ve Fiez, 2009). Serebellum, dilsel yetiler ve belirli afazi tipleriyle (Marien ve diğerleri, 2014), duygularla (Strata, 2015), kaygı bozukluklarıyla (Moreno-Rius, 2018) ve otizmle (Wang, Kloth ve Badura, 2014) ilişkilendirilmiştir. Serebellar lezyonlar ve semptomları çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla bir aradalık (komorbidite) göstermektedir (Bodranghien ve diğerleri, 2016; Schmähmann, 2019).

Tüm bu farklı süreçlerde rol alan serebellar devreler, tek bir bilişsel veya davranışsal olgu için evrilmiş bir sistem oluşturmaz, genel bir amacı olan bir “nöronal makine” olarak çalışır (Eccles, Ito ve Szentágothai, 1967; Ito, 2006). Milisaniye düzeyinde zamansal çözünürlüğe sahip bu makinenin, yukarıda sıralanan süreçlere benzer katkılar sunduğu anlaşılmaktadır. Sinaptik girdileri, hücre tipleri, içsel bağlantıları ve aksonal çıktıları görece iyi çalışılmış; kısacası anatomik ve elektrofizyolojik özellikleri bakımından iyi bilinen serebellum, hedeflediği çeşitli beyin yapılarına milisaniyelik girdiler sağlamaktadır. Birbirinden görece bağımsız işlevlere zamansal çerçeve oluşturan bir diğer yapı ise basal ganglia sistemidir. Bu çekirdekler bütünü, yaklaşık 10-100 milisaniyelik süreçleri destekleyecek nöronal çıktısıyla, hem beynin ödül ve motivasyon sisteminin hem de motor öğrenme süreçlerinin temelini oluşturmaktadır. Benzer biçimde, hem deklaratif bellek süreçlerini yöneten hem de geometrik düzlemde yolumuzu bulmamızı sağlayan hipokampal devrelerin de genel bir nöronal çıktısı olmalıdır. Hipokampus temel olarak bir bellek edinim yapısı ise, mekânsal yön bulmayı nasıl belirlemektedir? Yaklaşık 100 milisaniyelik çözünürlüğe sahip bir nöronal saat olan hipokampus, hem bellek hem de yön bulma süreçleri için gerekli zamansal çerçeveyi sağlayabilmektedir. Görüldüğü üzere tek bir nöronal yapı, birbirinden görece bağımsız, ancak

benzer zamansal çözünürlük gerektiren birçok süreçte rol alabilmekte ve böylece zengin bir işlevsel dağarcığa sahip olabilmektedir (Park ve Friston, 2013).

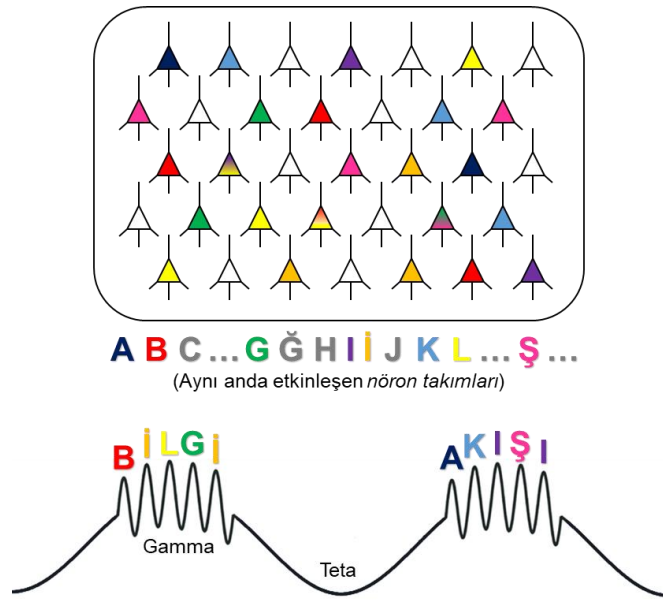
Nöronal Sistemlerin Çıktısı ve Beyin Salınımları

Bir beyin yapısının, sınırlı nöronal hesaplamalar ve çıktılar ile çok çeşitli süreçlerde rol alabilmesi, nöronal yapının “çıktı”sından ne anlaşıldığı ile ilişkilidir. Farklı tip nöronların birbirleriyle kurdukları bağlantılardan oluşan herhangi bir devrenin işlevsel çıktısı, belirli bir bilgiyi kodlaması olarak belirtilebilir. Ancak sistemsel açıdan bir nöronal devrenin temel çıktısı, başka bölgelere gönderdiği nöronal sinyal veya aksiyon potansiyeli dizilimlerini ifade eder (Buzsaki, 2010; Silver, 2010). Belirli bir devrenin oluşturduğu bu elektrofizyolojik kod, çeşitli bilişsel ve davranışsal süreçleri destekleyebilir. Bu nedenle yukarıda ifade edilen beyin yapılarının temel nöronal çıktıları, bu yapıların birbirinden farklı süreçlerde rol almalarını sağlayan genel bir bilgi dizilimi olmalıdır (Buzsaki, 2010; Buzsaki ve Tingley, 2018). Örneğin serebellumun, motor, bilişsel veya duygusal herhangi bir süreçteki temel nöronal çıktısı, belirgin bir enformasyonun/bilginin 3 hangi aralıkla/ne zaman kodlanacağını belirlemesi; bir diğer deyişle bilgi dizilimidir (Kazantsev, Nekorkin, Makarenko ve Llinás, 2004). Bu bakımdan serebellum, “beynin motor koordinasyon ve denge merkezi” olmanın ötesinde, hassas ve yüksek çözünürlüklü bir dizilim üretici (sekans jeneratörü) olarak çalışır (Khilkevich, Zambrano, Richards ve Mauk, 2018; Shadmehr, 2018). Birçok beyin yapısında görüldüğü üzere, sinyal diziliminin belirli aralıklarla (belirli bir frekans bandında) kendini tekrar etmesi ise salınım veya osilasyon olarak nitelendirilir (Buzsaki, 2006).

Çeşitli nöron tiplerinin senkronize etkinliğinin elektrofizyolojik yansıması olan beyin salınımları, belirli frekans bantlarında birçok beyin bölgesinde ortaya çıkmakta ve çok çeşitli bilişsel ve davranışsal süreçlerle güçlü bir ilişki göstermektedir (Buzsaki, 2006). Burada iki önemli nokta unutulmamalıdır. Aşağıda açıklanan beyin yapılarının zamansal çözünürlükleri lokal salınımlarla birebir ilintili olmayabilir (Andres ve Darbin, 2018). Örneğin, belirli bir beyin yapısına teta frekans bandında (en geniş hali ile 6-12 Hz) bir salınımın egemen oluşu, o bölgenin çeşitli bilişsel işlevler ve davranışlar için elverişli kıldığı zamansal çözünürlüğün teta frekansının tek bir fazına denk geleceği (60 sn./6-12 = 100-200 milisaniye) anlamına gelmez. Beyin yapısının nöronal çıktısının zamansal çözünürlüğünü belirleyen başka fizyolojik süreçler de vardır. Ayrıca, aşağıda incelenen beyin yapılarının bilişsel ve davranışsal işlevleri sadece hangi çözünürlükte zamanlama sağladıklarına bağlı değildir. Burada önemli olan sistemsel girdi, bir diğer ifade ile söz konusu beyin yapısına hangi diğer bölgelerin bilgi gönderdiğidir. Aşağıda sıralanan beyin yapılarının her birinde, farklı frekans bantlarında birden fazla salınım bulunmaktadır ve bu salınımların çeşitli bilişsel ve davranışsal süreçlerle farklı seviyelerde ilişkili olduğu bilinmektedir (Buzsaki, 2006).

Her bir beyin salınımı, o yapıdaki nöronal hesaplamalar ve ortaya çıkan bilgi dizilimi ki buna nöral sözdizim veya nöral sentaks da denebilir, için gerekli zamansal çerçeveyi sağlar (Buzsaki, 2010; Buzsaki ve Watson, 2012; Fries, 2005). Senkronize etkinliğin elektrofizyolojik bir yansıması olan salınımlar, belirli bir sıra içinde etkinleşen farklı nöron takımlarından (İng. cell assembly) oluşur. Bu bakımdan beyin salınımları, tanım itibari ile nöronal bilginin bir zamansal düzen içinde, “anlamli” bir hal alarak aktarılmasının göstergesidir. Bu durum, çok kabaca aşağıdaki şekilde gösterilebilir: Belirli bir bölgedeki nöron takımları teta-gamma dalgası sırasında, bilginin anlamli hale geldiğini belirtmek için kullanılan “bilgi akışı” tümcesini oluşturacak şekilde sırayla etkinleşmektedir (Şekil 1).

³ “Enformasyon” ve “bilgi” farklı olguları tanımlamaktadır. Enformasyon, bilginin öncülü olabileceği gibi, bilgiye katkı sunmayan “yanlış” öğeler de içerebilir. Yazımı sadeleştirmek adına bu derlemede, Türkçe’de özgün bir karşılığı olmayan enformasyon kelimesi de “bilgi” şeklinde ifade edilmiştir.



Şekil 1.

Beyin salınımları nöronal bilgi akışını düzenler. Dikdörtgen alan içinde aynı anda etkinleşen ve bir nöronal takım oluşturan nöronlar aynı renkte gösterilmiştir. Her bir nöron takımı, aynı renkteki harf ile ifade edilmiştir. İki renk barındıran nöronlar, bir nöronun birden fazla nöronal takımın parçası olabileceğine işaret etmektedir. Şeklin altında gösterilen tetra-gamma dalgası ile nöronal takımlar anlamlı bir sıra oluşturacak biçimde senkronize olmaktadır. Nöron takımlarının (farklı renkteki harfler) sırası gamma salınımı ile; birden fazla nöron takımının bilgi akışı içindeki genel sıralaması ise teta salınımı ile ayrılmaktadır (bu şekil şu yayınlardan üretilmiştir: Buzsaki ve Moser, 2013; J. Lisman, 2005; Turi, Alekseichuk ve Paulus, 2018).

Görüldüğü üzere, içsel salıngaç (osilatör) dinamiklerine bağlı olarak her beyin yapısının nöronal çıktısı, belirli bir zamansal çözünürlüğe sahiptir ve beyin yapısının katkı sunduğu bilişsel ve davranışsal süreçleri bu çözünürlük belirler. Bu bakımdan aşağıda incelenen beyin yapılarının her biri, oluşturduğu zihinsel ve davranışsal süreçler için gerekli zamansal çerçeveyi sağlayan bir nöronal saat olarak görülebilir. Nöronal saat olarak ifade edilen olgu, beyin yapılarının bir saat gibi sürekli ritmik bir biçimde çalışmasının gözlemlenmesi değil, işlevlerinin bir saat gibi olmasıdır (Tsao ve diğerleri, 2018). Saat kullanan bir insanın gününü dakika dakika planlayabilmesi gibi, beyin de içerdiği nöronal saatlerden aldığı girdilerle, farklı düzeylerde zamansal çözünürlük gerektiren çeşitli hesaplamalar yapabilmektedir.

Memeli beyinde saat benzetmesi yaygın olarak hipotalamustaki suprakiasmatik çekirdek (SCN) için kullanılır (Hastings, Maywood ve Brancaccio, 2018; Tataroğlu, Aksoy, Yılmaz ve Canbeyli, 2004). Günlük (sirkadyen) ritmimizi belirleyen SCN, vücudumuzun temel biyolojik saati olarak tanımlanır ve işlevselliği, periyod genleri olarak bilinen belirli genlerin ritmik ifadesine (ekspresyonuna) dayanır (Hastings ve diğerleri, 2018). Bir kol saatinin, ritim üreten sisteme göre quartz, otomatik veya mekanik olarak tanımlanması gibi, SCN de genetik bir saattir. Serebellum, basal ganglia ve hipokampusun zamansal çözünürlükleri ise, ritmik olarak ortaya çıkan belirli genlere değil, bu yapıların içsel sinaptik organizasyonlarına ve nöronal iletişimlerine bağlıdır. Bu bakımdan, SCN çekirdeğinin genetik bir saat olması gibi, ritmik çıktıları nöronal ağ/devre düzeyindeki senkronize etkinliğin ürünü olan serebellum, basal ganglia ve hipokampus da birer nöronal saattir.

Serebellum: ≈1-10 Milisaniyelik Saat

Motor koordinasyon başta olmak üzere rol aldığı davranışsal süreçlerdeki hassas zamanlama ihtiyacı göz önünde bulundurulduğunda, serebellumun yüksek zamansal çözünürlüklü bir içsel saat olduğu anlaşılmaktadır (R B Ivry, 1996; Yamazaki ve Tanaka, 2005). Milisaniyeleri sayabilen bu nöronal saat, hassas sinyal dizilimleri üretebilmektedir ve bu genel nöronal çıktı, yaklaşık 30 yıl önce öngörüldüğü üzere (bkz. Keele ve Ivry, 1990), yukarıda değinilen çeşitli işlevlerde kullanılmaktadır. Serebellum, dengede durmak, karmaşık motor hareketleri düzenli ve hızlı bir şekilde icra edebilmek ve çevreden gelen duyuşal girdilerle bu motor hareketleri hızlı bir biçimde, otomatik olarak birleştirebilmek için gereklidir (Richard B Ivry, Spencer, Zelaznik ve Diedrichsen, 2002). Bir müzik aleti çalmak, aletten çıkan sesleri dokunma duyusu ile birleştirirken çeşitli motor hareketleri düzenli bir biçimde uygulamak, intakt (zarar görmemiş) serebellar devreler gerektirir.

Serebellumun görece iyi bilinen içsel nöronal bağlantıları ve sinaptik iletim altyapısı, motor hareket koordinasyonu ve sensorimotor birleştirme için gerekli milisaniyelik düzenlemeleri sağlamaktadır (D'Angelo ve De Zeeuw, 2009; R B Ivry, 1996). Serebellar sinaptik plastisitenin (çevresel girdilere göre nöronal bağlantıların yapısının ve böylece iletim hızının değişimi) hızı, serebellumun rol aldığı davranışlar için gerekli zamanlama ile örtüşmektedir (Suvrathan, Payne ve Raymond, 2016). Inferior olive çekirdeğinden serebellumun ana tip hücrelerine uzanan ve olivo-serebellar devreyi (Llinas, 2014) oluşturan nöronlar, yaklaşık 10 Hz oranında bir eşik altı salınım (dingin membran/zar voltajının aksiyon potansiyeli oluşturmayacak biçimde artıp düşmesi) göstermektedir (Ashe ve Bushara, 2014). Bu bakımdan, serebellumun iki ana girdisinden biri olan tırmanıcı lifleri oluşturan oliver nöronların her biri yaklaşık (1000 ms/10 Hz) 100 milisaniyelik bir zamansal çözünürlüğe sahiptir. Bu, sadece nöronun çözünürlüğünü ifade eder. Birden çok sayıda nöron senkronize bir biçimde etkinleştğinde ortaya çıkan ağ (İng. network) salınımlarının çözünürlüğü, tekil nöronların çözünürlüğüne oranla belirgin biçimde yüksektir (Haider ve McCormick, 2009). Zira serebellar korteksin en belirgin salınımı, yüksek gamma veya çok yüksek frekanslı salınımlar olarak bilinen 200 Hz ve üstü beyin dalgalarıdır ki yukarıdaki hesaplama (1000 ms/200 Hz) bu en az 5 milisaniyelik bir zamansal çözünürlüğe denk düşer (Middleton ve diğerleri, 2008). Olivo-serebellar devrenin oluşturduğu ve milisaniye düzeyinde motor koordinasyon sağlayan salınımların fazı, nöronal girdileri sayesinde işlevsel ihtiyaca göre genliğini ve frekansını muhafaza ederek değişmekte ve sisteme farklı davranışlar için gerekli esnekliği sağlamaktadır (Kazantsev ve diğerleri, 2004). Sonuçta, serebellumun nöronal hesaplaması/çıktısı ve asli işlevi, milisaniye düzeyinde zamanlama üretmesidir (R B Ivry ve Keele, 1989; Ohyama, Nores, Murphy ve Mauk, 2003).

Basal Ganglia: ≈10-100 Milisaniyelik Saat

Basal ganglia, istemsel motor hareketler, işlemsel (prosedürel) öğrenme ve alışkanlık kazanma için gerekli çekirdekler bütünüdür (Groenewegen, 2003; Haber, Adler ve Bergman, 2012). İlk bakışta serebellum gibi bir motor bölge olarak ortaya çıkan basal ganglia devreleri, duygularla yakından ilişkilidir ve beynin ödül ve motivasyon sisteminin de merkezinde yer almaktadır. Basal ganglianın motor koordinasyon dışındaki temel işlevleri, tıpkı serebellum için olduğu gibi, fonksiyonel beyin görüntülemesi kullanan klinik ve deneysel çalışmalarla daha iyi anlaşılmaktadır (Andres ve Darbin, 2018; Florio ve diğerleri, 2018). Basal ganglianın motor koordinasyona ilaveten, işler bellek, dikkat, ritim duygusu ve konuşma algısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Kotz, Schwartze ve Schmidt-Kassow, 2009).

Basal ganglia çekirdeklerinin dilsel yetiler ve özellikle konuşma algısı ile ilgili olduğu görece eski bir kuramdır (Damasio, 1983). Bunun nedeni, iskemik inme ile oluşabilen ve subkortikal afazi olarak adlandırılan konuşma bozukluklarında basal ganglia lezyonlarının tespit edilmiş olmasıdır (Nadeau ve Crosson, 1997). Basal ganglianın motor eylem ve koordinasyon dışındaki görevleri, ritim ve konuşma algısı gibi fonolojik-işitsel süreçlerle sınırlı değildir. Basal ganglia, prefrontal devrelerce düzenlenen dikkat aktarımı (İng. attention shift), işler bellek ve karar verme süreçleri ile doğrudan ilişkilidir. Frontal korteksten basal ganglia çekirdeklerini hedefleyen fronto-striatal yolağın patolojisi, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Chudasama ve Robbins, 2006). Bu bulgular ışığında, basal ganglia devrelerinin ürettiği nöronal çıktının sadece motor işlevlerde kullanılmadığı anlaşılmıştır. Ann M. Graybiel 1997 yılında basal gangliayı, sinirbilim literatüründe iyi bilinen merkezi model/şablon üreticisi (İng. central pattern generator) kavramını temel alarak, bilişsel şablon üreticisi olarak tanımlamıştır (Graybiel, 1997).

Bilişsel yetilerin ötesinde, kaba motor becerilerin edinimi ve sergilenmesi bile (birkaç milisaniye olmasa da) onar milisaniyelik bir çözünürlüğe ihtiyaç duyar. Basal ganglianın sadece motor hareketlerin zamanlamasını değil, bunların kinestetik duyu dâhil olmak üzere duyu sistemleriyle koordinasyonunu da yürüttüğü anlaşılmaktadır (Yin, 2014). Dolayısıyla motor hareketler gibi çevresel girdileri de zamansal olarak kodlayan basal ganglia, uyaran-tepki öğrenmesi, alışkanlık edinimi ve gözlemsel öğrenme için gereklidir (Packard ve Knowlton, 2002). Basal ganglia atrofisinin görüldüğü Parkinson ve Huntington hastaları, 100 milisaniye ve üzeri bellek gerektiren gözlemsel öğrenme testlerini yapamamaktadır (Cope, Grube, Singh, Burn ve Griffiths, 2014; Smith, Harper, Gittings ve Abernethy, 2007).

Yukarıdaki klinik deneylerin (Cope ve diğerleri, 2014; Smith ve diğerleri, 2007) aksine 2008 yılında yapılan bir çalışma, Parkinson hastalarının 30-120 sn. aralığındaki zamanlama testlerini yapamadığını; fakat 250-2000 milisaniye aralığındaki testlerde kontrol grubu ile benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur (Jones, Malone, Dirnberger, Edwards ve Jahanshahi, 2008). Farklı zaman aralıklarında farklı sonuçlar gözlemlenmesinin iki nedeni olabilir. Öncelikle, yukarıda değinildiği üzere, bir beyin yapısının görevleri sadece hangi çözünürlükte zamanlama ürettiğine bağlı değildir. Esas belirleyici sistemsel girdi, yani diğer yapılardan kendisine ulaşan bilgi dizinleridir. Dolayısıyla hastalara verilen zamanlama testinin hangi bilişsel alanlarla (İng. cognitive domain) ilişkili olduğu önemlidir. Basal ganglia veya başka bir beyin yapısı, nöronal sisteminin ürettiği zamansal çözünürlük içinde kalan her bilişsel süreçte rol almaz. Az sayıda basal ganglia lezyon vakasının yaklaşık 100 milisaniyelik algı/tepki gerektiren testleri yapabilmesini sağlayan bir diğer neden ise, bu testler için gerekli nöronal hesaplamanın serebellum tarafından telafi edilmesi olabilir (Martinu ve Monchi, 2013; Palmer, Ng, Abugharbieh, Eigenraam ve McKeown, 2009). Aralarında monosinaptik (doğrudan) bağlantılar bulunmasa da, basal ganglia ile serebellum arasında kortikal bağlantıları üzerinden bir iş bölümü olduğu anlaşılmaktadır. Serebellum milisaniye seviyesindeki bilgiyi kodlarken basal ganglia, benzer sensorimotor veya bilişsel işlevlerin görece daha yavaş veya daha az zamansal çözünürlük gerektiren (yüzlerce milisaniyeden saniyelere kadar) kısmını gerçekleştirmektedir (R B Ivry, 1996; Jahanshahi, Jones, Dirnberger ve Frith, 2006).

Hipokampus: ≈>100 Milisaniyelik Saat

Deklaratif bellek edinimi ve pekiştirmesi için gerekli olan hipokampus, hem yapısal hem de işlevsel bakımdan yoğun olarak çalışılan bir beyin yapısıdır. Üç ila dört hücre tabakasına sahip bu eski kortikal bölge, arkeokorteks olarak bilinir ve daha sonra oluşmuş 5-6 katmanlı neokorteksin altında yer alır (Ünal, 2019). İlginç biçimde, hipokampus deklaratif bellek oluşumu için gerekli iken; bu belleğin malzemesi, yani

“deklare” edilen dilsel öğeler (kelimeler), neokortekste yer alan Wernicke ve Broca bölgelerince oluşturulur. Dil gelişimi evrimsel süreçte daha geç ortaya çıkan neokortekste kodlanırken, dilsel öğelerin oluşturduğu anlamsal bellek daha eski bir bölge olan hipokampusta kodlanmaktadır. Bu çelişkinin cevabı hipokampusun asli işlevinde yatmaktadır.

Hipokampus, korteksten gelen çeşitli bilgileri birleştiren ve ortaya anlamlı bütünler çıkaran bir haritalama merkezidir (Ünal, 2019). Bu haritalama sürecinde dilsel öğeler anlamsal belleği oluştururken, zamansal bilginin de eklenmesi ile ortaya anısal (epizodik) bellek çıkar. Bu bakımdan hipokampus, esas itibarıyla uzamsal ve zamansal veriyi birlikte kodlayan bir bölgedir (Buzsaki ve Llinas, 2017; Buzsaki ve Tingley, 2018). Bu zamansal kodlamanın çözünürlüğü, bir diğer değişle hipokampal saatin hassasiyeti, uyaranlar arasında zaman farkının olduğu izli koşullama deneylerinde ortaya çıkmaktadır. Normal şartlarda amigdala devrelerince düzenlenen korku koşullaması veya serebellar göz kırpma koşullaması, izli koşullamada hipokampuse de ihtiyaç duyar. Bu durum, tersten izli koşullamalar için de geçerlidir (Quinn, Oommen, Morrison ve Fanselow, 2002). Koşullu uyaran ve koşulsuz uyaran arasındaki zamansal boşluğun giderilmesiyle, hipokampusun işlevi ortadan kalkmakta ve koşullama tekrar gerçekleşmektedir. Hipokampus izli koşullama sırasında, örtüşmeyen iki uyaran arasında zamansal bitişiklik (İng. contiguity) oluşturmaktadır (Bangasser, Waxler, Santollo ve Shors, 2006). İzli koşullama deneyleri hipokampusun “doldurduğu” zamansal aralığı tespit etmek için güzel bir model oluşturmaktadır. Hipokampal hasarı olan amnezi hastaları, göz kırpma koşullamasında uyaranlar arasındaki boşluk 1000 ms’den 500 ms’ye düştüğünde daha kötü performans göstermektedir (Clark ve Thompson, 2009). Hayvanlarda yapılan belirli deneylerde ise 100 ms’nin altındaki zamansal boşluklar, hipokampal lezyon gruplarında belirgin bir tepki farkı yaratmamaktadır (Beylin ve diğerleri, 2001).

Hipokampusun içsel nöronal bağlantıları ve salınımları da ortaya çıkardıkları zamansal sistem bakımından ilgi çeken bir çalışma konusudur. Frekansı tam olarak bilinen bir salıngaç sistemin, herhangi bir süre sonra hangi fazda olacağı kesin olarak hesaplanabilir ve salınının geleceği bütünüyle öngörülebilir. Bu olgu yukarıda değinilen beyin salınımları için de geçerlidir (Buzsaki, 2006). Şekil 1’de temsil edilen ve bir arada gözlemlenebilen teta ve gamma dalgaları da, hipokampusun yukarıda açıklanan uzamsal ve zamansal haritalama işlevinin yansımalarıdır (Buzsaki ve Moser, 2013; Dragoi ve Buzsaki, 2006; J. Lisman, 2005; J. E. Lisman ve Jensen, 2013). Medial temporal lob genelinde de gözlemlenen bu salınımlar, çeşitli nöronal bilgilerin sistematik bir biçimde birleştirilerek rhinal korteks üzerinden hipokampuse aktarılmasını ifade eder (Ünal, 2019; Ünal, Apergis-Schoute ve Pare, 2012; Ünal, Pare, Smith ve Pare, 2013). Hipokampal hesaplamaların çözünürlüğünü belirleyen diğer nöronal girdi ise basal ön beyin nöromodülatör sistemleridir (Smythe, Colom ve Bland, 1992; Ünal ve diğerleri, 2018; Ünal, Joshi, Viney, Kis ve Somogyi, 2015).

Hipokampusta 1971 keşfedilen ve 2014 yılında Nobel Ödülü verilen yer (belirleme) hücreleri, geniş bir alanda sadece tek bir bölgede etkinleşen, dolayısıyla sabit bir konumu kodlayan ana tip nöronlardır (O’Keefe ve Dostrovsky, 1971). Beynimizin küresel konumlama sistemini (GPS) oluşturan bu nöronlar uzamsal (mekânsal) kodlamalar yapar. Tıpkı bu nöronlar gibi, hipokampus ayrıca zamana yayılan bir etkinliğin belirli bir anında etkinleşen ve böylece zamanda sabit bir noktayı kodlayan hücreler de barındırır (Eichenbaum, 2014; Lusk, Petter, MacDonald ve Meck, 2016). Zaman hücreleri olarak bilinen bu nöronlar, yer belirleme hücreleri ile birlikte anısal bellek edinimi ve pekiştirmesini sağlar. Çeşitli olayların anlamlı bir sıraya sokulmasından oluşan anısal bellek, tanım itibarıyla düşük çözünürlüklü bir zamansal haritalama olgusudur. Tahmin edileceği üzere, zaman hücreleri sadece hipokampuse özgü değildir. Belirli bir süreye

yayılan bir etkinlikte sabit noktaları kodlayan bu tip nöronlar, bu derlemede incelenen diğer nöronal saatlerde, serebellum ve basal gangliada da keşfedilmiştir (Lusk ve diğerleri, 2016).

Sonuç

İşlevsel özelleşme, hem deneysel ablasyon çalışmaları hem de kinik vaka gözlemleriyle sayısız kez sınanmış ve genel kabul görmüş bir kuramdır. Bu bakımdan, beyin salınımları ve (sinaptik) plastisite gibi, sinirbilim paradigmasının temelini oluşturan ve artık sorgulanmayan kuramlardan, bir diğer deyişle olgulardandır. Ancak sinirbilimde son yıllarda geliştirilen ve hücre alt gruplarını seçici olarak kontrol etmeye yarayan optogenetik, kemogenetik gibi yöntemler, klasik ablasyon çalışmalarının yerini almıştır. Beyin bölgelerinin homojen yapıda nöronlardan ve tek tip devrelerden oluşmadığını öne çıkaran bu teknolojik gelişmeler, sinirbilim paradigmasını önemli ölçüde değiştirmektedir. Günümüz davranışsal/sistem sinirbilimi, beyin bölgelerinin genel görevlerini anlamamanın ötesinde, bu bölgelerdeki belirgin nöronal devreleri ayırt etmeyi ve bu devreleri işlevsel olarak ayırtırmayı hedefler. Bu çabaların sonucunda elde edilen yeni bilgiler, beyin bölgelerinin belirli işlevleri gerçekleştirmek için oluştuğunu belirten işlevsel özelleşmenin eksik bir kuram olduğuna işaret etmektedir. Bunun en güzel örneği, hipokampusun hem deklaratif bellek edinimi, hem de bundan görece çok farklı bir yeti olan mekânsal yön bulma için gerekli olmasıdır.

Hipokampusun birbirinden görece bağımsız iki farklı bilişsel süreç için özelleşmesinin altında sinir sistemimizin evrimsel düzlemde değişen gerekliliklere “ekonomik” bir biçimde adapte olması yatmaktadır. Hipokampus gibi belirli bir iş için oluşmuş yapıların, yeni ortaya çıkan başka ihtiyaçları da karşılayacak biçimde değiştiği tahmin edilmektedir. Bu bakımdan bir organizmanın, uzvun, organ veya beyin bölgesinin evrimsel geçmişini, sadece bugünün çevresel şartları ve gereklilikleri ile değerlendirmek ve bugünün ihtiyaçları doğrultusunda işlevsel bir isimlendirme yapmak uygun değildir. Bugün kullanılan bir bilişsel yeti, örneğin deklaratif bellek oluşturma, geçmişte var olmayabilir ve ilk aşamada mekânsal yön bulma için ortaya çıkmış bir sistem (hipokampus), sahip olduğu içsel dinamikleri bu yeni ihtiyacı karşılamak için de kullanmaya başlayabilir. Bu bakımdan beyin bölgelerinin temel işlevlerini, ortaya çıkardıkları bilişsel ve davranışsal sonuçlar (bellek edinimi, yön bulma vb.) üzerinden değil, sahip oldukları mekanizmaların temel hesaplama kabiliyetleri ve nöronal çıktıları üzerinden değerlendirmek gerekir. Esasen bir dizilim üretici olan beynimizin alt sistemlerini, çeşitli duysal, duygusal, bilişsel ve motor işlevlere katkı sunan zamansal mekanizmaları üzerinden tanımlayabiliriz. Sırasıyla motor koordinasyon, istemsel motor hareketler ve deklaratif bellek için gerekli olan serebellum, basal ganglia ve hipokampus; farklı zamansal çözünürlüklerde genel çözümler üreten nöronal saatlerdir.

Gelecekte icra edilecek, hayvan modelleri kullanan deneysel psikoloji ve davranışsal sinirbilim çalışmalarını bu doğrultuda tasarlamak önemlidir. Hücre tipi, dolayısıyla nöronal devre seçiciliği olan güncel yöntemler, alt çekirdekler ve bölgeler hedeflenerek kullanılmalı ve beyin yapılarının bilindik işlevlerinin dışındaki katkıları araştırılmalıdır. Günümüz beyin araştırmalarında dorsal hipokampusu veya bir basal ganglia çekirdeğini bütünsel olarak lezyonlamanın anlamı kalmamıştır. Zira her bir beyin yapısı, birbirlerine zıt işlevi olan nöronlar ve bunların oluşturduğu alt devreler barındırmaktadır. Bu alt devreleri işlevsel olarak ortaya çıkarmak esastır. Gelecek çalışmalarda uygulanabilecek bir diğer yöntem, davranışsal test çeşitliliğinin artırılmasıdır. İncelen beyin yapısının zamansal çözünürlüğüne gereksinim duyan bilişsel ve davranışsal süreçler incelenmeli ve bu beyin yapısıyla ilişkili olduğu öngörülen süreçler de sınanmalıdır. Örneğin, serebellar devrelere veya basal ganglia alt çekirdeklerine odaklanan bir davranış çalışması, deney hayvanlarını sadece ilgili motor testlerle sınınamamalıdır. Bu nöronal saatlerin çözünürlüğüne ihtiyaç duyan

ve görece ilgisiz bellek ve duygudurum testleri de uygulanmalıdır. Çağdaş sinirbilim beyin yapılarını ve alt devrelerini, görünürdeki görevlerinin ötesinde, çeşitli işlevlere katkı sunan zamansal mekanizmaları ile ele almaktadır. Sistemsel çıktıya odaklanan nöronal saat kavramı, sinirbiliminin kurucu kuramlarından işlevsel özelleşmeye yeni bir bakış getirmektedir.

Kaynaklar

- Anderson, M. L. (2010). Neural reuse: a fundamental organizational principle of the brain. *The Behavioral and brain sciences*, 33(4), 245–313. doi:10.1017/S0140525X10000853
- Andres, D. S. ve Darbin, O. (2018). Complex Dynamics in the Basal Ganglia: Health and Disease Beyond the Motor System. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 30(2), 101–114. doi:10.1176/appi.neuropsych.17020039
- Ashe, J. ve Bushara, K. (2014). The olivo-cerebellar system as a neural clock. *Advances in experimental medicine and biology*, 829, 155–165. doi:10.1007/978-1-4939-1782-2_9
- Bangasser, D. A., Waxler, D. E., Santollo, J. ve Shors, T. J. (2006). Trace conditioning and the hippocampus: the importance of contiguity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(34), 8702–8706. doi:10.1523/JNEUROSCI.1742-06.2006
- Barrett, H. C. ve Kurzban, R. (2006). Modularity in cognition: framing the debate. *Psychological review*, 113(3), 628–647. doi:10.1037/0033-295X.113.3.628
- Beylin, A. V., Gandhi, C. C., Wood, G. E., Talk, A. C., Matzel, L. D. ve Shors, T. J. (2001). The role of the hippocampus in trace conditioning: temporal discontinuity or task difficulty? *Neurobiology of learning and memory*, 76(3), 447–461. doi:10.1006/nlme.2001.4039
- Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E. D., Manto, M., ... van Dun, K. (2016). Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum (London, England)*, 15(3), 369–391. doi:10.1007/s12311-015-0687-3
- Buzsaki, G. (2010). Neural syntax: cell assemblies, synapsembles, and readers. *Neuron*, 68(3), 362–385. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.023
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. *Rhythms of the brain*. New York, NY, US: Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001
- Buzsaki, G. ve Llinas, R. (2017). Space and time in the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6362), 482–485. doi:10.1126/science.aan8869
- Buzsaki, G. ve Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature neuroscience*, 16(2), 130–138. doi:10.1038/nn.3304
- Buzsaki, G. ve Tingley, D. (2018). Space and Time: The Hippocampus as a Sequence Generator. *Trends in cognitive sciences*, 22(10), 853–869. doi:10.1016/j.tics.2018.07.006
- Buzsaki, G. ve Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 14(4), 345–367.
- Chudasama, Y. ve Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological psychology*, 73(1), 19–38. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.01.005
- Clark, R. E. ve Thompson, R. F. (2009). Procedural Learning: Classical Conditioning. L. R. B. T.-E. of N. Squire (Ed.), (ss. 1097–1105). Oxford: Academic Press. doi:https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00780-4
- Coltheart. (1999). Modularity and cognition. *Trends in cognitive sciences*, 3(3), 115–120. doi:10.1016/s1364-6613(99)01289-9
- Cope, T. E., Grube, M., Singh, B., Burn, D. J. ve Griffiths, T. D. (2014). The basal ganglia in perceptual

- timing: timing performance in Multiple System Atrophy and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 52(100), 73–81. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.039
- D'Angelo, E. ve De Zeeuw, C. I. (2009). Timing and plasticity in the cerebellum: focus on the granular layer. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 30–40. doi:https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.007
- Damasio, A. R. (1983). Language and the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 6, 442–443. doi:https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90213-8
- Dragoi, G. ve Buzsaki, G. (2006). Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*, 50(1), 145–157. doi:10.1016/j.neuron.2006.02.023
- Eccles, J. C., Ito, M. ve Szentágothai, J. (1967). *The cerebellum as a neuronal machine. The cerebellum as a neuronal machine*. Oxford, England: Springer-Verlag. doi:10.1007/978-3-662-13147-3
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(11), 732–744. doi:10.1038/nrn3827
- Florio, T. M., Scarnati, E., Rosa, I., Di Censo, D., Ranieri, B., Cimini, A., ... Alecci, M. (2018). The Basal Ganglia: More than just a switching device. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(8), 677–684. doi:10.1111/cns.12987
- Flourens, P. (1824). *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés. The human brain and spinal cord*. Paris: Crevot.
- Fodor, J. A. (1983). *The Modularity of Mind* (C. 94). MIT Press.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474–480. doi:10.1016/j.tics.2005.08.011
- Gage, N. ve Hickok, G. (2005). Multiregional cell assemblies, temporal binding and the representation of conceptual knowledge in cortex: a modern theory by a “classical” neurologist, Carl Wernicke. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 41(6), 823–832. doi:10.1016/s0010-9452(08)70301-0
- Graybiel, A. M. (1997). The Basal Ganglia and Cognitive Pattern Generators. *Schizophrenia Bulletin*, 23(3), 459–469. doi:10.1093/schbul/23.3.459
- Groenewegen, H. J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural plasticity*, 10(1–2), 107–120. doi:10.1155/NP.2003.107
- Haber, S. N., Adler, A. ve Bergman, H. (2012). Chapter 20 - The Basal Ganglia. J. K. Mai ve G. B. T.-T. H. N. S. (Third E. Paxinos (Ed.), (ss. 678–738). San Diego: Academic Press. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374236-0.10020-3
- Haider, B. ve McCormick, D. A. (2009). Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*, 62(2), 171–189. doi:10.1016/j.neuron.2009.04.008
- Hastings, M. H., Maywood, E. S. ve Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(8), 453–469. doi:10.1038/s41583-018-0026-z
- Henry, F. G. (1999). Anti-Darwinism in France: science and the myth of nation. *Nineteenth-century French studies*, 27(3–4), 290–304.
- Ito, M. (2006). Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Progress in neurobiology*, 78(3–5), 272–303. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.02.006
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6), 851–857. doi:10.1016/S0959-4388(96)80037-7
- Ivry, R. B. ve Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 136–152. doi:10.1162/jocn.1989.1.2.136
- Ivry, Richard B, Spencer, R. M., Zelaznik, H. N. ve Diedrichsen, J. (2002). The cerebellum and event

- timing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, 302–317. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb07576.x
- Jahanshahi, M., Jones, C. R. G., Dirnberger, G. ve Frith, C. D. (2006). The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *Journal of Neuroscience*, 26(47), 12266–12273. doi:10.1523/JNEUROSCI.2540-06.2006
- Jones, C. R. G., Malone, T. J. L., Dirnberger, G., Edwards, M. ve Jahanshahi, M. (2008). Basal ganglia, dopamine and temporal processing: performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 68(1), 30–41. doi:10.1016/j.bandc.2008.02.121
- Kazantsev, V. B., Nekorkin, V. I., Makarenko, V. I. ve Llinás, R. (2004). Self-referential phase reset based on inferior olive oscillator dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52), 18183 LP – 18188. doi:10.1073/pnas.0407900101
- Keele, S. W. ve Ivry, R. (1990). Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? A timing hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 111–179. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb48897.x
- Khilkevich, A., Zambrano, J., Richards, M.-M. ve Mauk, M. D. (2018). Cerebellar implementation of movement sequences through feedback. *eLife*, 7. doi:10.7554/eLife.37443
- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., ... Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain : a journal of neurology*, 123 Pt 12, 2512–2518. doi:10.1093/brain/123.12.2512
- Kotz, S. A., Schwartze, M. ve Schmidt-Kassow, M. (2009). Non-motor basal ganglia functions: A review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex*, 45(8), 982–990. doi:https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.010
- Lebow, M. A. ve Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 21(4), 450–463. doi:10.1038/mp.2016.1
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*, 23, 155–184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Lisman, J. (2005). The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus*, 15(7), 913–922. doi:10.1002/hipo.20121
- Lisman, J. E. ve Jensen, O. (2013). The θ - γ neural code. *Neuron*, 77(6), 1002–1016. doi:10.1016/j.neuron.2013.03.007
- Llinas, R. (2014). The olivo-cerebellar system: a key to understanding the functional significance of intrinsic oscillatory brain properties. *Frontiers in Neural Circuits*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00096 adresinden erişildi.
- Lusk, N. A., Petter, E. A., MacDonald, C. J. ve Meck, W. H. (2016). Cerebellar, hippocampal, and striatal time cells. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 186–192. doi:https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.020
- Mahon, B. Z. ve Cantlon, J. F. (2011). The specialization of function: cognitive and neural perspectives. *Cognitive neuropsychology*, 28(3–4), 147–155. doi:10.1080/02643294.2011.633504
- Marien, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C. H. S., Beaton, A., Desmond, J., ... Ziegler, W. (2014). Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum (London, England)*, 13(3), 386–410. doi:10.1007/s12311-013-0540-5
- Martinu, K. ve Monchi, O. (2013). Cortico-basal ganglia and cortico-cerebellar circuits in Parkinson's disease: Pathophysiology or compensation? *Behavioral Neuroscience*. Monchi, Oury: Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4545 Queen-Mary Street, Room 6804, Montreal, PQ, Canada, H3W 1W5, oury.monchi@umontreal.ca: American Psychological

Association. doi:10.1037/a0031226

- Merker, B. (2007). Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. *The Behavioral and brain sciences*, 30(1), 63–134. doi:10.1017/S0140525X07000891
- Middleton, S. J., Racca, C., Cunningham, M. O., Traub, R. D., Monyer, H., Knöpfel, T., ... Whittington, M. A. (2008). High-frequency network oscillations in cerebellar cortex. *Neuron*, 58(5), 763–774. doi:10.1016/j.neuron.2008.03.030
- Moreno-Rius, J. (2018). The cerebellum in fear and anxiety-related disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 85, 23–32. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.04.002
- Nadeau, S. E. ve Crosson, B. (1997). Subcortical aphasia. *Brain and language*, 58(3), 323–355. doi:10.1006/brln.1997.1707
- O’Keefe, J. ve Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34(1), 171–175. doi:10.1016/0006-8993(71)90358-1
- Ohyama, T., Nores, W. L., Murphy, M. ve Mauk, M. D. (2003). What the cerebellum computes. *Trends in Neurosciences*, 26(4), 222–227. doi:https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00054-7
- Packard, M. G. ve Knowlton, B. J. (2002). Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 563–593. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937
- Palmer, S. J., Ng, B., Abugharbieh, R., Eigenraam, L. ve McKeown, M. J. (2009). Motor reserve and novel area recruitment: amplitude and spatial characteristics of compensation in Parkinson’s disease. *European Journal of Neuroscience*, 29(11), 2187–2196. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06753.x
- Park, H.-J. ve Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6158), 1238411. doi:10.1126/science.1238411
- Parker Jones, O., Alfaro-Almagro, F. ve Jbabdi, S. (2018). An empirical, 21st century evaluation of phrenology. *Cortex*, 106, 26–35. doi:https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.04.011
- Quinn, J. J., Oommen, S. S., Morrison, G. E. ve Fanselow, M. S. (2002). Post-training excitotoxic lesions of the dorsal hippocampus attenuate forward trace, backward trace, and delay fear conditioning in a temporally specific manner. *Hippocampus*, 12(4), 495–504. doi:10.1002/hipo.10029
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience letters*, 688, 62–75. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.005
- Shadmehr, R. (2018). How the cerebellum learns to build a sequence. *eLife*, 7, e40660. doi:10.7554/eLife.40660
- Silver, R. A. (2010). Neuronal arithmetic. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(7), 474–489. doi:10.1038/nrn2864
- Simpson, D. (2005). Phrenology and the neurosciences: contributions of F. J. Gall and J. G. Spurzheim. *ANZ journal of surgery*, 75(6), 475–482. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03426.x
- Smith, J. G., Harper, D. N., Gittings, D. ve Abernethy, D. (2007). The effect of Parkinson’s disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain and Cognition*, 64(2), 130–143. doi:10.1016/j.bandc.2007.01.005
- Smythe, J. W., Colom, L. V ve Bland, B. H. (1992). The extrinsic modulation of hippocampal theta depends on the coactivation of cholinergic and GABA-ergic medial septal inputs. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 16(3), 289–308. doi:10.1016/s0149-7634(05)80203-9
- Stoodley, C. J. ve Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), 489–501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- Strata, P. (2015). The emotional cerebellum. *Cerebellum (London, England)*, 14(5), 570–577.

doi:10.1007/s12311-015-0649-9

- Strick, P. L., Dum, R. P. ve Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual review of neuroscience*, 32, 413–434. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606
- Suvrathan, A., Payne, H. L. ve Raymond, J. L. (2016). Timing Rules for Synaptic Plasticity Matched to Behavioral Function. *Neuron*, 92(5), 959–967. doi:10.1016/j.neuron.2016.10.022
- Tataroğlu, Ö., Aksoy, A., Yilmaz, A. ve Canbeyli, R. (2004). Effect of lesioning the suprachiasmatic nuclei on behavioral despair in rats. *Brain Research*, 1001(1–2), 118–124. doi:10.1016/j.brainres.2003.11.063
- Tsao, A., Sugar, J., Lu, L., Wang, C., Knierim, J. J., Moser, M.-B. ve Moser, E. I. (2018). Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex. *Nature*, 561(7721), 57–62. doi:10.1038/s41586-018-0459-6
- Turi, Z., Alekseichuk, I. ve Paulus, W. (2018). On ways to overcome the magical capacity limit of working memory. *PLoS biology*, 16(4), e2005867–e2005867. doi:10.1371/journal.pbio.2005867
- Ünal, G. (2019). The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory. *J Ankara Univ Fac Med*, 72, 13–23.
- Unal, G., Apergis-Schoute, J. ve Pare, D. (2012). Associative properties of the perirhinal network. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(6), 1318–1332. doi:10.1093/cercor/bhr212
- Unal, G., Crump, M. G., Viney, T. J., Eltes, T., Katona, L., Klausberger, T. ve Somogyi, P. (2018). Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain structure & function*, 223(5), 2409–2432. doi:10.1007/s00429-018-1626-0
- Unal, G., Joshi, A., Viney, T. J., Kis, V. ve Somogyi, P. (2015). Synaptic Targets of Medial Septal Projections in the Hippocampus and Extrahippocampal Cortices of the Mouse. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(48), 15812–15826. doi:10.1523/JNEUROSCI.2639-15.2015
- Unal, G., Pare, J.-F., Smith, Y. ve Pare, D. (2013). Differential connectivity of short- vs. long-range extrinsic and intrinsic cortical inputs to perirhinal neurons. *The Journal of comparative neurology*, 521(11), 2538–2550. doi:10.1002/cne.23297
- Wang, S. S.-H., Kloth, A. D. ve Badura, A. (2014). The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron*, 83(3), 518–532. doi:10.1016/j.neuron.2014.07.016
- Yamazaki, T. ve Tanaka, S. (2005). Neural modeling of an internal clock. *Neural computation*, 17(5), 1032–1058. doi:10.1162/0899766053491850
- Yildirim, F. B. ve Sarikcioglu, L. (2007). Marie Jean Pierre Flourens (1794-1867): An extraordinary scientist of his time. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(8), 852. doi:10.1136/jnnp.2007.118380
- Yin, H. H. (2014). Action, time and the basal ganglia. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 369(1637), 20120473. doi:10.1098/rstb.2012.0473
- Zeki, S., Watson, J. D., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C. ve Frackowiak, R. S. (1991). A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 11(3), 641–649.