

Beyin–Davranış İlişkisini Anlamak: Nörogörüntüleme, Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Perspektifi

Understanding the Brain–Behavior Relationship: A Neuroimaging, Electrophysiology, and Neuromodulation Perspective

Bernis Sütçübaşı

¹Acıbadem Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
¹Acıbadem University, Faculty of Human and Social Sciences, Department of Psychology, Istanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş: Bu derleme, nöropsikolojide beyin–davranış ilişkisini anlamaya yönelik başlıca yöntemleri bütüncül bir çerçevede ele almaktadır. Tarihsel olarak lokalize beyin hasarlarının incelenmesiyle başlayan yaklaşım, günümüzde yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme, elektrofizyolojik ölçümler ve invazif olmayan beyin uyarımı tekniklerinin katkısıyla önemli ölçüde genişlemiştir. Yapısal nörogörüntüleme, afazi ve diğer bilişsel bozukluklarda lezyonların konum ve yaygınlığını belirleyerek, bilişsel işlevlerin nöroanatomik temellerini aydınlatmaya olanak tanır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) dinlenim ve görev koşullarında aktivite gösteren bölgeleri yüksek uzamsal çözünürlükle haritalayan bir tekniktir; hızlı sekanslar, standart ön işleme ve istatistiksel yazılımlar ile desteklenmektedir. Bununla birlikte hareket artefaktlarına yüksek duyarlılık, hemodinamik yanıtın gecikmesi ve sınırlı zamansal çözünürlük yöntemin başlıca kısıtlılıklarını oluşturur. Elektrofizyolojik yöntemler ise nöral aktiviteyi doğrudan ve milisaniye düzeyinde kaydederek bilişsel süreçlerin zamanlamasını yüksek doğrulukla ortaya koyar. fMRG ile birlikte kullanıldığında uzamsal ve zamansal bilgiyi tamamlayıcı biçimde bütünleyerek beyin işlevlerinin çok boyutlu ve daha güvenilir bir karakterizasyonunu sağlarlar. İnvazif olmayan beyin uyarımı, kortikal uyarılabilirliği modüle ederek beyin ve davranış ilişkisinde nedensel çıkarımlar yapılmasına olanak tanır ve klinik uygulamalarda (ör. depresyon tedavisi, inme rehabilitasyonu) hedefe yönelik müdahaleleri mümkün kılar.

Sonuç: Lezyon çalışmaları, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve nöromodülasyonun bir arada ve yöntemsel olarak titiz biçimde kullanımı, beynin dinamik ve bütünlük işleyişinin çok boyutlu biçimde anlaşılmasına güçlü bir temel sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nöropsikoloji, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji, invazif olmayan beyin uyarımı, beyin hasarı.

ABSTRACT

Introduction: This review provides a comprehensive overview of the principal methods used to investigate the brain–behavior relationship in neuropsychology. Historically, this approach originated with the examination of localized brain lesions and has since expanded considerably through the integration of structural and functional neuroimaging, electrophysiological measurements, and non-invasive brain stimulation techniques. Structural neuroimaging enables the identification of lesion location and extent in conditions such as aphasia and other cognitive disorders, thereby elucidating the neuroanatomical foundations of cognitive functions. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that maps brain regions activated during resting state and task conditions with high spatial resolution, supported by fast imaging sequences, standardized preprocessing pipelines, and robust statistical software. However, its main limitations include high sensitivity to motion artifacts, the hemodynamic response delay, and restricted temporal resolution. Electrophysiological methods, in contrast, record neural activity directly with millisecond precision, providing detailed insights into the temporal dynamics of cognitive processes. When combined with fMRI, they allow for the complementary integration of spatial and temporal information, offering a multidimensional and more reliable characterization of brain function. Non-invasive brain stimulation techniques modulate cortical excitability, enabling causal inferences about the relationship between brain and behavior, while also supporting targeted interventions in clinical contexts such as depression treatment and stroke rehabilitation.

Conclusion: The combined and methodologically rigorous use of lesion studies, neuroimaging, electrophysiology, and neuromodulation provides a powerful foundation for understanding the brain’s dynamic and integrated functioning in a multidimensional manner.

Keywords: Neuropsychology, neuroimaging, electrophysiology, non-invasive brain stimulation, brain injury.

Cite this article as: Sütçübaşı B. Beyin–Davranış İlişkisini Anlamak: Nörogörüntüleme, Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Perspektifi. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):88–98. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1822888>.

Giriş

Bu makalede, beyin yapısı ile işlevi arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılan yöntemlerin geniş bir yelpazesi tanıtılacaktır. Nöropsikoloji; psikiyatriden nörolojiye, farmakolojiden psikolojiye kadar uzanan geniş bir disiplindir ve bu nedenle araştırma yöntemleri de oldukça çeşitlidir. Alanın erken dönemlerinde beyin hasarı olan hastalarla yürütülen çalışmalar ve elektrofizyolojik yöntemler daha yaygınken, son yıllarda in vivo nörogörüntüleme tekniklerindeki hızlı ilerlemeler bu alanı dönüştürmüştür. Bu gelişmeler, beyin bölgeleri ile bilişsel süreçler arasındaki ilişkilerin, “sağlıklı” ya da “normal” bireylerde görev sırasındaki beyin aktivitesinin incelenmesi yoluyla araştırılmasına imkân tanımış; böylece alana önemli katkılar sağlamıştır. Sonuç olarak, beyin işlevlerini anlamaya yönelik araçların çeşitliliği artmış ve beyindeki işlevsel değişimleri daha derinlemesine kavramamıza olanak doğmuştur. Nöropsikoloji, keskin ve tek bir deneyle teoriyi kökten değiştiren bulguların nadir olduğu bir alandır. Çoğu zaman araştırmacılar, farklı yaklaşımlardan elde edilen sonuçları bir araya getirerek önce kavramsal çerçeveler, ardından da teoriler geliştirirler. Beyin ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemek için çeşitli yöntemler kullanılmakta; bu sayede beyin hasarı, uyarılması, etkinliği ve anatomisi ile davranış arasındaki karmaşık bağlantılar anlaşılabilir. Başlıca yöntemler şunlardır:

- Lokalize beyin hasarı bulunan vakaların incelenmesi,
- Cerrahi müdahale geçirmiş bireylerin değerlendirilmesi,
- Sağlıklı bireyler üzerinde yürütülen deneysel psikoloji çalışmaları,
- Elektrofizyolojik yöntemlerle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi,
- İnvazif olmayan beyin uyarımı yöntemleriyle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi,
- Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme yöntemleriyle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi.

Bu yöntemler, beyindeki yapısal ve işlevsel değişiklikleri anlamak için önemli araştırma alanları olmuştur, nöropsikoloji alanında büyük katkılar sağlamış ve halen aktif olarak kullanılmaktadır. Beyin hastalıklarının tanısı ve tedavisi, beyin aktivitesinin ölçülmesi ve beyin uyarımı gibi alanlarda bu yöntemlerin kullanımı, nöropsikoloji alanında önemli sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır.

Beyin Hasarları

Henüz elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme yöntemlerinin geliştirilmediği nöropsikolojinin erken yıllarında, beyin ve davranış ilişkisini açıklamaya yardımcı olan en ilginç sonuçlar lokalize beyin hasarları aracılığıyla elde edilmiştir. Bu alanın en erken örneklerinden biri 1861 yılında, Fransız nörolog Paul Broca tarafından, konuşma yetisinin motor bileşenlerini kaybetmiş bir hastanın vefatının ardından sol frontal korteksinin

bir bölümünde hasar olduğunu keşfetmesiyle gerçekleşmiştir (1). Benzer şekilde, diğer konuşma kaybı olan hastalarda da sonradan Broca olarak adlandırılan bölgede ve çevresinde hasar gözlenmiştir. Broca bölgesinin keşfi, bölgenin işlevlerinin tam olarak keşfedilmesi için daha fazla araştırma gerekmesine rağmen, beyin bölgelerinin farklı işlevlere sahip olduğunu gösteren bir devrim niteliği taşımaktadır.

Beyin dokusu, tümör çıkarılması gibi tıbbi nedenlerle veya kazalar sonucu da zarar görebilir. Örneğin, korpus kallozumda yaratılan lezyonlar epilepsi tedavisi için kullanılan yöntemlerden biridir. Demiryolu işçisi olarak çalışan Phineas Gage’in, patlama sonucu prefrontal korteksinin büyük bir kısmının demir bir çubuk tarafından hasarlanması, prefrontal korteksin işlevlerini anlamamıza önemli bir katkı sağlamıştır. O zamanlardan günümüze, beyin hasarlarıyla ilişkili birçok davranış bozukluğu rapor edilmiştir, örneğin yüzleri tanıyamama (propagnozi), hareketi algılayamama (akinetopsi), dikkatin görme alanının bir kısmına yönlendirilememesi (yarımekansal ihmal), motivasyon ve duygu eksikliği (apati), bellek bozuklukları (amnezi) gibi davranışsal değişiklikler bunlar içerisinde sayılabilir.

Beyin hasarlarının etkisi derindir ve beynin bir bölümünde hasar olduğunda zihnimizin bir parçasını kaybetmiş gibi hissederiz. Beyin ve davranış ilişkisine işaret eden en çarpıcı bulgular çoğunlukla beyin hasarı olan insanlardan elde edilmesine rağmen, bu bilgilerin önemli sınırlılıkları vardır. Öncelikle, çok az sayıda hastada yalnızca tek bir beyin bölgesini etkileyen izole lezyon bulunur. Ayrıca her bireyin beyin hasarı modeli birbirinden farklıdır, hasarın etkilerinin davranışsal telafisi hastalar arasında farklar gösterebilmektedir ve hasarların davranış ile ilişkisini genellemek zordur. Bu sınırlılıkları aşmak için, beyin hasarı çalışmalarının daha kontrollü ve yaygın bir versiyonu laboratuvar hayvanlarında lokalize lezyonların oluşturulmasına dayanır. Araştırmacılar, hedeflenen beyin bölgesini çıkarmak (ablasyon) ya da o bölgede lezyon oluşturmak amacıyla stereotaktik aygıtlar kullanarak elektrotları beyne hassas bir şekilde yerleştirirler. Tütün beynine ait stereotaktik atlaslardan yararlanılır; kafatasındaki uzamsal koordinatlara göre elektrot hedef bölgeye yönlendirilir. Bu işlem için deney hayvanı anestezi altında tutulur, kafatasına küçük bir delik açılır, elektrot hedefe konumlandırılır ve yeterli şiddette elektrik akımı uygulanarak lezyon oluşturulur. Deneyin sonunda, hayvanın beyni çıkarılır; doku kesitleri boyanarak lezyonun gerçek konumu histolojik olarak doğrulanır. Böylece, belirli beyin bölgelerinin işlevleri nedensel olarak sınanabilir ve beyin-davranış ilişkisi daha güvenilir bir biçimde çözümlenebilir. Örneğin, araştırmacılar hipotalamusun işlevlerini anlamak için bu bölgenin belirli kısımlarında lezyonlar oluşturarak yeme ve içme davranışındaki değişimleri inceleyebilirler. Elektriksel lezyon oluşturma, uygulandığı bölgedeki nöron gövdelerine ve bu bölgeden geçen aksonlara zarar veren invazif bir tekniktir. Günümüzde ise, daha az invazif ve daha seçici yöntemler tercih edilmektedir. Örneğin, aksonları etkilemeden nöronları kalıcı

olarak ortadan kaldıran ya da geçici olarak işlevsizleştiren kimyasal enjeksiyonlar kullanılabilir. Ayrıca, belirli sinaps tiplerini hedef alarak geçişi bloke eden kimyasal ajanlar da devreleri seçici biçimde devre dışı bırakmak için uygulanabilir. Bunun yanı sıra, genetik yaklaşımlar aracılığıyla hedef genlerde düzenleme yaparak belirli hücre tiplerinin ya da reseptörlerin işlevini modüle etmek de mümkündür.

Daha kontrollü bir araştırma ortamı sağlamalarına rağmen, hayvanlarla yapılan çalışma sonuçlarının doğrudan insanlara uygulanabilirliğinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bu nedenle, hayvan deneylerinden elde edilen sonuçların insanlar üzerindeki etkilerini anlamak için insan deneyleri ve klinik çalışmaların da önemli olduğunu unutmamak gerekir.

Elektrofizyolojik Yöntemler

Elektrofizyolojik yöntemler, sinir sisteminin elektriksel etkinliğini doğrudan ölçen ve beyin- davranış ilişkisini yüksek zaman çözünürlüğüyle incelememize olanak veren teknikler bütünüdür. Bu yöntemler, hücre düzeyinden tüm beyin ölçeğine kadar farklı mekânsal çözünürlüklerde veri sağlar. Başlıca elektrofizyolojik teknikler arasında kafa derisinden yüzey ölçümleri yapan elektroensefalografi (EEG), manyetik alan temelli ölçümler sunan magnetoensefalografi (MEG), beyin sapı ve kortikal işitsel / görsel / somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, tek nöron ve çoklu birim kayıtları (single-unit/ multi-unit), alan potansiyelleri (LFP), intrakraniyal EEG (iEEG; ör. ECoG ve derin elektrot kayıtları), beyin sapı potansiyelleri ve elektrookülografi (EOG) gibi yardımcı kayıtlar yer alır.

Beyin Aktivitesinin Elektriksel Kaydı: Elektroensefalogram (EEG)

Beynin işleyişini incelemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri, nöronların elektriksel aktivitesinin kaydedildiği elektroensefalogramdır (EEG). EEG, kafa derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla serebral korteksin yüzeyine dik uzanan piramidal nöronların senkronize postsinaptik potansiyellerin kafa yüzeyinden kaydedilmesine dayanır. 1924'te Avusturyalı psikiyatrist Hans Berger, metal elektrotlar kullanarak insan beyninin elektriksel aktivitesinin kaydedilebileceğini göstermiş ve yöntemin öncülüğünü yapmıştır (2).

EEG, düşük uzamsal çözünürlüğüne karşın, yüksek zamansal çözünürlüğü, nöral aktiviteyi doğrudan ve invazif olmayan bir şekilde kaydetmeye imkan sağlaması, kullanım kolaylığı ve görece düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Klinik uygulamalarda epilepsi tanısı ve uykuya ilişkili bozuklukların saptanmasında temel bir araçtır. Araştırma alanında ise bilişsel işlevlerin ve bu işlevlerin nöral temellerinin incelenmesinde, olaya ilişkin potansiyeller (OİP), salınım bantları (delta, teta, alfa, beta, gamma), bağlantısallık ve kaynak kestirimi analizleriyle önemli katkılar sunar.

Beyindeki elektriksel aktivite, meninksler, beyin omurilik sıvısı, kan, kafatası ve kafa derisi gibi farklı dokulardan geçerek pasif biçimde elektrotlara iletilir, bu nedenle elektriksel aktiviteyi kafa yüzeyinden kaydetmek mümkündür. Tarihsel olarak kafa derisinin hemen altına yerleştirilen küçük iğne elektrotlar kullanılmışken, günümüzde iletken jel veya tuzlu çözelti ile kullanılan yüzey elektrotları aynı ölçüde etkili ve daha konforludur. Elektrotlar aracılığıyla kaydedilen voltajlar, beyindeki milyonlarca nöronun senkronize etkinliğinin toplamını yansıtır. Bu nedenle, uzamsal dağılımı anlamak için farklı konumlara yerleştirilmiş çok sayıda kanal eşzamanlı olarak kaydedilir. Bununla birlikte, derindeki subkortikal yapıların aktivitesini EEG ile değerlendirmek güçtür; çünkü elektriksel sinyal beyin sıvısı, zarlar, kafatası ve deri boyunca ilerlerken belirgin biçimde zayıflar ve yayılır. Ayrıca, yüzey elektrotlarına referans oluşturmak üzere başın elektriksel olarak görece “sessiz” bölgelerine referans elektrotlar yerleştirilir; yaygın yerleşimler arasında kulak arkasındaki mastoid çıkıntılar (A1, A2) ve kulak memesi bulunur.

Elektriksel aktivite, serebral korteksin hemen altındaki nöral yapılar tarafından üretilir ve bu üretimde en olası kaynak, korteksin 5. ve 6. tabakalarında yoğun olarak bulunan piramidal nöronlardır. Piramidal nöronlar, konik hücre gövdeleri ve geniş dentritik yapılarıyla korteksin tüm bölgelerinde yaygındır; kortikal nöronların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu nedenle EEG sinyali büyük ölçüde piramidal nöronların postsinaptik potansiyellerine dayanır. Özellikle bu hücrelerin apikal dendritlerinin birbirine paralel ve korteks yüzeyine dik hizalanmış olması, çok sayıda nöronun benzer yönde ve eşzamanlı etkinliği sonucunda yüzeyde ölçülebilir potansiyel değişimleri yaratır (4). Paralel bir dizilime sahip olmayan diğer hücre tiplerinin EEG'ye katkısı ise görece sınırlıdır. Tek tek nöronların elektriksel katkısı ise çok küçüktür; elektrotlar tarafından saptanabilir genlikte bir sinyal elde edebilmek için binlerce, hatta yüz binlerce nöronun fazda (senkron) etkinlik göstermesi gerekir. Bu nedenle her bir elektrot, geniş bir nöronal dendrit topluluğunun toplam elektriksel aktivitesini ölçer. EEG'yi, İstanbul'un üzerine yerleştirilmiş bir mikrofona trafik yoğunluğunu tek tek araçları ayırt etmeden, toplam gürültü düzeyinden kestirmeye benzetmek mümkündür.

Kayıtlanan ham EEG sinyali tipik olarak mikrovolt (μV) mertebesinde ve ortam gürültüsüne karşı oldukça kırılgandır. Bu sinyal, kayıt sistemine entegre yüksek giriş empedanslı, düşük gürültülü diferansiyel yükselteçlerle büyütülür. Ardından sinyal, analog-sayısal çeviriciyle örneklenir (ör. 250–1000 Hz veya daha yüksek), dijital olarak işlenir ve grafik kaydedicide ya da bilgisayar ekranında dalga biçimleri halinde görüntülenir. Böylece yüzeyden elde edilen zayıf potansiyeller, yorumlanabilir ve analiz edilebilir bir formata dönüştürülür.

EEG, fMRG'ye kıyasla katılımcı konforu açısından daha esnek bir ölçüm ortamı sunmasına karşın, hareket ve fizyolojik

kaynaklı artefaktlara karşı yüksek düzeyde duyarlıdır. Özellikle baş hareketleri ile elektrot-deri temasındaki küçük değişimler, sinyal genliğini ve spektral özellikleri belirgin biçimde bozabilmektedir. Göz kırpması ve göz küresi hareketleri (sakkadlar) kaynaklı artefaktların izlenebilmesi için elektro-okülogram (EOG) kaydı, yüz ve çene kaslarından kaynaklanan kas aktivitesinin değerlendirilmesi için ise elektromiyogram (EMG) kaydı alınması önerilmektedir. Bu bağlamda, veri toplama sürecinde katılımcı hareketlerinin mümkün olduğunca azaltılması ve elektrot empedansının uygun düzeyde tutulması kritik önem taşımaktadır. Analiz aşamasında ise bağımsız bileşen analizi, yarı otomatik artefakt tespit yöntemleri ve gürültülü denemelerin ayıklanması gibi düzeltme yaklaşımlarının titizlikle uygulanması, elde edilen EEG bulgularının güvenilirliği ve geçerliliğinin sağlanması açısından vazgeçilmezdir.

Beynin elektriksel aktivitesi polarite, genlik ve frekans açısından farklılık gösterir. Genlik genellikle 5–100 μ V aralığındadır ve nöral toplulukların senkronize aktivitesinin gücünü yansıtır. EEG, esas olarak 1–100 Hz bandındaki salınımları kaydeder. Nöral toplulukların eşzamanlı etkinliği tipik olarak delta (0,1–4 Hz), teta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz), beta (13–30 Hz) ve gama (30–80+ Hz) frekans bantlarında gözlemlenir. Süregiden EEG aktivitesi, fetal dönemde nöral dokunun oluşumuyla başlar; derin koma ve cerrahi anestezi düzeyleri dışında, beyin ölümü gerçekleşene kadar kesintisiz sürer. Bununla birlikte uyku evreleri, anestezi derinliği ve epilepsi gibi nörolojik durumlar bu paternleri belirgin biçimde değiştirir. Patolojik durumlarda, örneğin epilepside, çok sayıda nöronun aynı anda deşarj olması, EEG’de “ani voltaj yükselmesi” olarak görülen diken (spike) dalgalarını oluşturur.

EEG, yalnızca süregiden aktiviteyi değil, bir uyarana ya da olaya verilen zaman kilitli yanıtları da kaydedebilir. Süregiden arka plan aktivitesi, uyarana özgü sinyalleri maskeleyebildiğinden, katılımcılara (ör. duygusal içerikli fotoğraflar) çok sayıda deneme sunulur; her uyarandan sonraki 1–3 saniyelik EEG segmentleri alınır ve ortalamaları hesaplanır. Bu ortalama alma işlemiyle rastgele arka plan gürültüsü sıfıra yaklaşırken, uyarana özgü küçük yanıtlar belirginleşir. Uyarandan sonra yaklaşık ilk 600 ms içinde gözlenen bir dizi pozitif ve negatif voltaj değişikliği “olaya ilişkin potansiyeller” (OİP; event-related potentials) olarak adlandırılır (4).

OİP’ler; genlik, polarite, latans (uyarandan sonra ortaya çıkış zamanı) ve topografik dağılım gibi özelliklere göre analiz edilir. Genlik artışı, sinyal büyüklüğündeki artışı ifade eder ve tipik olarak 2–20 μ V arasında değişir. Genlik ölçümü için iki yaygın yöntem vardır:

- Tepe genliği: İlgili zaman penceresindeki en yüksek (pozitif/negatif) tepe değerinin ölçülmesi,
- Ortalama genlik: Zaman penceresi boyunca genlik değerlerinin ortalamasının alınması.

Belirgin tepe noktaları olan bileşenlerde sıklıkla tepe genliği, zamana yayılmış ve plato benzeri yanıtlar için ise ortalama genlik yaklaşımı tercih edilir.

OİP bileşenleri, polarite ve latans temelinde adlandırılır; polariteyi ifade eden harfin (P/N) yanına, bileşenin uyarandan sonra ortalama ortaya çıkış süresi milisaniye cinsinden eklenir (ör. P300, N200). Polarite farklılaşmasının; unipolar kayıtlarda, elektrik akımının referans elektrota göre ölçüm elektroduna doğru (pozitif) ya da uzaklaşacak biçimde (negatif) yönlendiğiyle ilişkili olduğu varsayılmaktadır. OİP bileşenlerinde saptanan sistematik değişimler, bağımlılık ve şizofreni gibi klinik tablolarla ilişkilendirilmekte; hem sağlıklı hem de klinik örneklemelerde bilişsel mekanizmaları keşfetmek için güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır.

EEG sinyali ritmik salınımlardan oluşur; bu salınımlar hem uyarana olmaksızın gözlemlenebilir hem de bir uyarana sonrasında özgün değişimler gösterebilir. Uyarana bağlı olarak frekans, genlik ve fazda ortaya çıkan düzenli değişimler “Olaya İlişkin Salınımlar” (OİS) olarak adlandırılır. OİS’ler; duysal uyarılar, motor etkinlik ve bilişsel görevler gibi çok çeşitli süreçlerle tetiklenebilir. Farklı nöral toplulukların kendi aralarında veya birbirleriyle kurdukları iletişim, farklı frekans bantlarında ritmik potansiyel değişimlerine yol açar (5). Ritmik etkinliğin genliği, katılan birimlerin sayısını ve senkronizasyon derecesini yansıtırken; faz bilgisi ise nöron popülasyonunun anlık uyarılabilirliğini (aksiyon potansiyeli üretme olasılığını) yansıtır. Frekanstaki değişimler, genellikle etkileşime giren nöral sistemlerin ölçeği ve dinamiğine işaret ederken; genlikteki değişimler, göreve katılım derecesiyle ilişkilidir (6). Ritmik salınımların genliğinde gözlenen düşüş, frekansın artmasıyla birlikte desenkronizasyonu; genlikteki yükselme ise frekansın azalmasıyla birlikte senkronizasyonu ifade eder. Bu senkronizasyon/desenkronizasyon örüntüleri, dikkat, bellek ve algı gibi bilişsel süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla salınımların ne zaman ortaya çıktığı, ne kadar sürdüğü, hangi uyarandan önce/sonra meydana geldiği, genliği ve topografik dağılımı gibi özellikler, bilişsel süreçlere ilişkin bilgi edinmede kullanılmaktadır.

Son yıllarda gelişmiş kayıt donanımları ve analiz yöntemleri, EEG’nin sinyal kalitesi ile kaynak kestirimini belirgin biçimde iyileştirmiştir. Yüksek yoğunluklu elektrot dizilerinin (örneğin 128–256 kanallı sistemler) kullanımı, beyin aktivitesinin daha ayrıntılı uzamsal örüntülerle kaydedilmesine olanak tanımaktadır. Bu gelişmeler, bireye özgü kafa modelleriyle desteklenen ters problem (inverse problem) çözümleriyle birleştirildiğinde, araştırmacıların belirli bilişsel görevlerle ilişkili nöral ağları daha yüksek uzamsal çözünürlükle haritalayabilmesine imkan tanımaktadır. Bunun yanında, EEG verilerinin yorum gücü gelişmiş analitik yaklaşımlarla önemli ölçüde artmıştır. Zaman-frekans çözümlemesi, fonksiyonel bağlantısallık ölçütleri (örneğin koherans, faz-kilitlenme değeri, Granger nedenselliği)

ve faz-genlik etkileşimi gibi analiz yöntemleri, ortaya çıkan osilatuar işaretlerin (OİS) nörofizyolojik anlamlandırılmasını güçlendirmektedir. Bu yaklaşımlar sayesinde, EEG yalnızca yüzeysel sinyallerin kaydedilmesinden ibaret bir teknik olmaktan çıkarak, beyin ağ dinamiklerinin ve bilişsel süreçlerin zamansal yönlerinin incelenmesinde yüksek çözünürlüklü bir araştırma aracına dönüşmüştür.

Beyin Aktivitesinin Manyetik Kaydı: Magnetoensefalogram (MEG)

Magnetoensefalografi (MEG), beyinde doğal olarak ortaya çıkan senkronize elektriksel akımların oluşturduğu manyetik alanları kaydederek beyin işlevlerinin invazif olmayan bir biçimde ölçülmesini sağlayan gelişmiş bir nörogörüntüleme tekniğidir. Özellikle serebral kortekste yüzeye dik biçimde hizalanan piramidal nöron tabakalarının oluşturduğu manyetik alanlar, MEG sensörleri tarafından milisaniye ölçeğinde kaydedilebilir. Bu sinyaller, matematiksel modellerle çözümlenerek üç boyutlu ve yüksek zamansal çözünürlüklü beyin aktivitesi haritaları oluşturulmasını sağlar.

MEG, olaya ilişkin manyetik yanıtları ölçer ve elektriksel olarak kaydedilen OİP'lere benzer bilgiler sunar, ancak manyetik alan kafa ve cilt dokularının elektriksel iletkenlik farklarından daha az etkilenmesi nedeniyle uzamsal doğruluk açısından EEG'ye göre üstünlük sağlar. Bu özellik, MEG'i hem temel bilişsel süreçlerin araştırılmasında hem de klinik uygulamalarda, örneğin epileptik odakların lokalizasyonu, tümör veya lezyon cerrahisi öncesi işlevsel alanların belirlenmesi, duysal ve motor korteks haritalama, ya da nörogeribildirim (neurofeedback) çalışmaları gibi alanlarda değerli kılar (7).

Araştırma düzeyinde MEG'in en önemli kullanım alanı, bilişsel süreçlerin zamanlamasını hassas biçimde inceleyebilmesidir. MEG, uyaranlara verilen yanıtları yaklaşık 1-10 milisaniye zaman çözünürlüğüyle yakalayabilmektedir. Ayrıca, MEG birincil işitsel, somatosensoriyel ve motor alanlardan kaynaklanan sinyalleri oldukça güvenilir biçimde lokalize edebilir. Günümüzde karmaşık bilişsel görevlerde, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve MEG verilerinin birleştirilmesi hem yüksek uzamsal hem de yüksek zamansal hassasiyet sağlayan multimodal beyin haritalama yaklaşımlarına olanak tanımaktadır.

EEG gibi MEG de nöronal aktivitenin doğrudan ölçümünü sunar; ancak manyetik alanların dokulardan geçerken daha az bozulmaya uğraması, MEG'in uzamsal çözünürlük açısından EEG'ye göre belirgin bir avantaj sağlamasına yol açar. Ancak her iki teknik de yüzeye yakın yapıları incelemek için daha uygundur (7). Buna karşın, yüksek donanım maliyeti ve manyetik olarak yalıtılmış odalar gerektirmesi, MEG'in yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Yine de, MEG ile MRG'nin birlikte kullanımı (örneğin MRG kaynak lokalizasyonu için anatomik referans sağlarken, MEG'in zamansal dinamikleri sunması) bu

yönteme duyulan ilgiyi artırmakta; dolayısıyla nöropsikoloji ve bilişsel sinirbilim araştırmalarında MEG'in kullanım sıklığının artması beklenmektedir.

Beyin Uyarımı Yöntemleri

Yukarıda bahsedilen ölçüm tekniklerinin dışında, invazif olmayan beyin uyarımı (İOBU) yöntemleri, beyin devrelerini nedensel olarak sınamak ve modüle etmek için kullanılır. Başlıca İOBU yaklaşımları arasında transkraniyal manyetik uyarım (TMU), transkraniyal doğru akım uyarımı (tDAU), transkraniyal alternatif akım uyarımı (tAAU) yer alır. Bu teknikler, kortikal uyarılabilirliği kısa ya da uzun süreli olarak artırıp azaltabilir; tek başına ya da EEG/MEG ile birlikte eşzamanlı uygulanarak (ör. TMU-EEG) hem mekanizmaların aydınlatılmasına hem de nedensel çıkarımlara olanak tanır. Böylece, yalnızca aktiviteyi “ölçen” yöntemler değil, aynı zamanda aktiviteyi “değiştiren” araçlar da araştırmacıların yöntem repertuarına dahil olur. Bu araçlar; invaziflik düzeyi, uzamsal-zamansal çözünürlük, sinyalin kaynağı ve yorumlanabilirlik açısından farklılık gösterir ve çoğu zaman birbiriyle tamamlayıcı biçimde kullanılır.

Son yıllarda, İOBU yöntemlerinin beyinde oluşturduğu elektrik alanlarının mekânsal dağılımını ve yoğunluğunu nicel olarak tahmin etmek amacıyla hesaplamalı modelleme yaklaşımları yaygın biçimde kullanılmaktadır. SimNIBS, COMETS ve ROAST gibi yazılımlar; gerek bireye özgü anatomik MRG verileri gerekse standart beyin şablonları (template) üzerinden elektrik alan simülasyonları gerçekleştirerek, uyarımın hedef ve komşu beyin bölgeleri üzerindeki dağılımını ve şiddetini nicel olarak modellemeye ve görselleştirmeye olanak tanımaktadır (8-10). Bu tür modelleme çalışmaları, uyarım protokollerinin (elektrot montajı, akım yoğunluğu, uyarım süresi gibi parametrelerin) kişiselleştirilmesine, hedef bölgenin daha seçici biçimde uyarılmasına ve elde edilen davranışsal ya da klinik etkilerin nöroanatomik temellerinin daha doğru yorumlanmasına önemli katkılar sağlamaktadır (11). Ayrıca, bu modeller, bireyler arası anatomik farklılıkların uyarım etkinliği üzerindeki etkisini değerlendirmeye ve deneysel sonuçların tekrarlanabilirliğini artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine de olanak vermektedir.

Transkraniyal Manyetik Uyarım

Fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri, beyin etkinliği ile davranış arasındaki ilişkilere dair önemli ipuçları sunsa da, elde edilen sinyallerin gözlenen davranış veya hastalıkla nedensel olarak mı, yoksa yalnızca ilişkisel olarak mı bağlantılı olduğunu belirlemek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, beyindeki belirli bölgelerin invazif olmayan yöntemlerle doğrudan uyarılması ve buna bağlı davranışsal değişikliklerin incelenmesi, nöropsikolojik araştırmalarda nedensellik ilkesinin sınanabilmesi açısından önemli bir ilerleme sağlamıştır. Bu bağlamda, transkraniyal manyetik uyarım (TMU; transcranial magnetic stimulation) teknolojisi büyük bir yenilik olarak öne

çıkmiştir. TMU, kafatasının dışına yerleştirilen elektromıknatıslar aracılığıyla beyin dokusunda kısa süreli, güçlü manyetik alanlar yaratır ve bu alanlar, kortekste nöronlarda zayıf elektriksel akımlar oluşturarak nöronal aktiviteyi geçici olarak artırabilir veya baskılayabilir (12). Başlangıçta depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde terapötik amaçlarla geliştirilen bu yöntem, kısa süreli bir “sanal lezyon” etkisi yaratabilmesi sayesinde beyin işlevlerini doğrudan test etmek için güçlü bir araştırma aracı haline gelmiştir (13).

TMU, korteksin farklı alanlarını invazif olmayan ve fokal biçimde uyarmaya olanak sağlar. Uyarım için kafa üzerine küçük bir bobin yerleştirilir; bobinden geçirilen hızlı bir elektrik akımı, 2–3 Tesla gücünde bir manyetik alan oluşturur. Bu manyetik alan kafatasından kolaylıkla geçerek yüzeyel korteks bölgelerinde (yaklaşık 5 cm derinliğe kadar) kısa süreli bir elektrik akımı indükler (14). Kullanılan bobinin şekli ve konumu, uyarımın odağını ve etki alanını belirler; örneğin, kelebek veya sekiz şekilli bobinler, ortada kesişen iki sarım döngüsünden oluşur ve manyetik alan kesişme noktasında maksimumdur. TMU’nun etkileri yalnızca uyarılan kortikal bölgeyle sınırlı değildir. Elektriksel uyarım, transinaptik bağlantılar yoluyla ilişkili ağlarda da aktivite değişikliklerine neden olabilir. Bu geniş ölçekli etkiler, beyin hormonlarındaki değişimler, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinde gözlenen bağlantısallık farklılıkları veya davranışsal modülasyonlar üzerinden gösterilmiştir (12, 15).

TMU, uygulama şekline ve amacına göre farklı türlere ayrılır. Tek darbeli TMU (Single-pulse), kortekse tek bir manyetik darbe uygulayarak motor kortekste motor uyarılmış potansiyeller (MEP) gibi doğrudan yanıtları veya bilişsel görevler sırasında zamanlamaya duyarlı etkileşimleri incelemek için kullanılır. Eşleştirilmiş darbeli TMU (Paired-pulse) ise, farklı zaman aralıklarıyla uygulanan iki darbe ile kortikal uyarılabilirliği ve inhibitör/eksitator devrelerin işlevini değerlendirir. Tekrarlayıcı TMU (tTMU), belirli bir frekansta ardışık darbeler uygulayarak nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik plastisiteyi uzun süreli olarak modüle etmeyi hedefler ve beyin ağ bağlantısallığı üzerinde kalıcı etkiler oluşturabilir (16). Yüksek frekanslı (≥ 5 Hz) tTMU uyarımı genellikle nöronal uyarılabilirliği ve aktivasyonu artırma eğilimindeyken, düşük frekanslı (≤ 1 Hz) tTMU, kortikal etkinliği baskılayarak “sanal lezyon” etkisi oluşturur (17). tTMU’nun etkileri birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir ve bu süre boyunca nöronal uyarılabilirliği modüle eder. Son olarak, teta patlaması uyarımı (Theta Burst Stimulation, TBS), tTMU’nun daha kısa süreli ve yoğun bir varyantıdır ve aralıklı (iTBS) veya sürekli (cTBS) paternlerde uygulanarak kortikal uyarılabilirliği hızlı ve etkili bir şekilde değiştirebilir. Bu farklı TMU türleri, araştırmacılara ve klinisyenlere beyin işlevlerini ve patolojilerini çeşitli açılardan inceleme ve müdahale etme imkanı sunar. Araştırmacıların belirli bir bölgenin geçici olarak devre dışı bırakılması veya uyarılması yoluyla davranış üzerindeki etkisini test etmelerine olanak tanır. Örneğin, sağlıklı

bireylerde sağ parietal korteksin aktivitesinin geçici olarak baskılanmasıyla, yarı mekânsal ihmal sendromuna benzer davranışsal etkiler oluşturmak mümkündür (18).

Bununla birlikte, TMU’nun güvenliği ve sınırları dikkate alınmalıdır. Epilepsi veya nörolojik anormalliklere sahip bireylerde kontrolsüz nöronal deşarj riskleri nedeniyle dikkatli uygulanması gerekir. Ayrıca, TMU’nun fiziği gereği, uyarılabilirlik kortikal yüzeye yakın bölgelerle sınırlıdır ve derin yapılar (ör. hippokampus, bazal ganglionlar) doğrudan hedeflenemez. Tüm bu sınırlamalara rağmen, TMU, beyin işlevlerinin nedensel olarak incelenmesini sağlayan benzersiz teknikler arasında yer almaktadır. Davranışsal ölçümler, fonksiyonel nörogörüntüleme (ör. fMRG, EEG, MEG) ve nöromodülasyon teknikleriyle birlikte kullanıldığında, TMU beyin-davranış ilişkisinin çözülmesinde güçlü bir deneysel köprü sunar.

Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU)

Beyin dokusunun elektriksel olarak uyarılması, beyin işlevlerinin keşfinde kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Bu yaklaşımın temelleri, beyin cerrahı Wilder Penfield’in 20. yüzyılın ortalarında gerçekleştirdiği öncü çalışmalara dayanır. Penfield, epilepsi cerrahisi geçiren hastalarda beyin operasyonları sırasında korteksin belirli bölgelerine düşük düzeyde elektrik akımı uygulayarak, hangi alanların motor hareketleri veya duyuusal deneyimleri kontrol ettiğini belirlemiştir. Beyinde ağrı reseptörleri olmadığı için ameliyatlar genellikle hastanın uyanık olduğu bir süreçte gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, birincil motor ve somatosensoriyel korteksin topografik haritasının, yani “motor homunkulus”un tanımlanmasını sağlamıştır (19). Bu tarihsel kökenden yola çıkarak geliştirilen transkraniyal doğru akım uyarımı (tDAU; transcranial direct current stimulation), beyin aktivitesini elektriksel olarak modüle eden invazif olmayan bir nöromodülasyon tekniğidir (20). tDAU ilk olarak 1960’larda hayvan deneylerinde uygulanmış (21), 2000’li yıllarda ise insan motor korteksinde kortikal uyarılabilirliği değiştirebildiği gösterilmiştir (22). Bu bulgular, tDAU’nun hem temel sinirbilim araştırmalarında hem de klinik nöromodülasyon uygulamalarında kullanılmasının önünü açmıştır.

tDAU, kafa derisine yerleştirilen iki elektrot (anot ve katot) aracılığıyla 1–4 mA arasında düşük düzeyde sabit elektrik akımı uygulanması esasına dayanır (22). Akım, görev yaptığı bölgedeki kortikal nöronların membran potansiyelini hafifçe değiştirerek nöronal uyarılabilirliği modüle eder; doğrudan aksiyon potansiyeli oluşturmaz (23). Genellikle, anodal uyarım nöronları depolarize ederek uyarılabilirliği artırır, katodal uyarım ise hiperpolarizasyonla nöronal aktiviteyi azaltır (24). Uyarım süresi, yoğunluğu ve elektrot boyutu, tDAU’nun etkilerinin büyüklüğünü ve yönünü belirleyen temel etkenlerdir. Örneğin, 5–13 dakika boyunca uygulanan anodal uyarımın etkisinin 1–2 saat sürebildiği, 9 dakikalık katodal uyarımın ise yaklaşık 1 saatlik baskılayıcı etki oluşturduğu bildirilmiştir (25).

Ancak uyarım süresi uzadıkça bu etki doğrusal olmayabilir; örneğin, 26 dakikalık anodal uyarımın paradoksal olarak nöronal aktiviteyi baskılayabildiği bulunmuştur (26). Nörokimyasal düzeyde yapılan çalışmalar, tDAU'nun etkilerinin glutamat ve GABA sistemleri üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. Anodal uyarımın GABA düzeylerini azalttığı, katodal uyarımın ise glutamat salınımını baskıladığı bildirilmiştir (27, 28). Bu bulgular, tDAU'nun sinaptik plastisiteyi etkileyebildiğini ve tekrarlı uygulamalarla uzun süreli potansiyasyon (LTP) veya depresyon (LTD) benzeri etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

tDAU'nun popülerliği, uygulama kolaylığı, düşük maliyeti, taşınabilirliği, güvenli oluşu ve olumlu klinik sonuçlarla giderek artmaktadır. Günümüzde tDAU; öğrenme, dikkat, bellek, karar verme gibi bilişsel süreçlerin yanı sıra depresyon, anksiyete, inme sonrası rehabilitasyon, kronik ağrı ve şizofreni gibi klinik durumlarda da kullanılmaktadır. Sonuç olarak, tDAU beynin elektriksel aktivitesini doğrudan modüle edebilme kapasitesi sayesinde, hem bilişsel süreçlerin nedensel olarak incelenmesinde hem de klinik müdahalelerde önemli bir araç haline gelmiştir. Gelecekte, uygun uyarım parametrelerinin kişiye özgü biçimde optimize edilmesiyle, tDAU'nun beyin işlevlerinin hedefe yönelik olarak şekillendirilmesinde çok daha güçlü bir potansiyel sunması beklenmektedir.

Radyolojik Yöntemler

Beynin Yapısının İncelenmesi: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1970'li yılların başında modern nörogörüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, nöropsikoloji alanında bir dönüm noktası oluşturmuş ve lezyon-davranış yaklaşımını kökten değiştirmiştir. 1973'te bilgisayarlı tomografi (BT) teknolojisinin, ardından kısa bir süre sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin klinik kullanıma girmesi, beyin yapısının ayrıntılı biçimde incelenmesine ve bilişsel-davranışsal bozuklukların anatomik temellerinin çözülmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemler, "kara kutu" olarak nitelendirilen beyin iç yapısına doğrudan bakabilme ve zaman içindeki yapısal değişimleri izleyebilme imkânı sunarak nöropsikolojik araştırmalara büyük katkı sağlamıştır.

BT (bilgisayarlı aksiyal tomografi), düşük dozlu X-ışınlarını kullanarak beynin kesitsel görüntülerini oluşturan bir yapısal görüntüleme yöntemidir. Kafatası farklı açılardan taranır ve elde edilen görüntüler bilgisayar tarafından birleştirilerek üç boyutlu bir beyin haritası oluşturulur. BT, kanama, tümör, kist veya travmatik lezyon gibi yapısal bozuklukların yerini ve boyutunu belirlemede oldukça etkilidir. Ancak, X-ışınlarının iyonize radyasyon içermesi ve yumuşak dokular arasındaki kontrastın sınırlı olması nedeniyle sağlıklı bireylerde kullanım alanı kısıtlıdır. Kontrast maddelerin (boyaların) enjeksiyonu bu sınırlılığı kısmen giderebilmektedir.

BT'ye alternatif olarak geliştirilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), iyonize radyasyon içermeyen, yani invazif olmayan bir yöntemdir ve beynin yüksek çözünürlüklü yapısal görüntülerini elde etmeye olanak tanır. MRG, güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları aracılığıyla görüntü oluşturur. Süperiletken mıknatıslar tarafından oluşturulan manyetik alan, vücut dokularındaki hidrojen atomlarının protonlarını hizalar. Hidrojen atomunun insan vücudunda en yaygın bulunan element olması, hidrojen atomunu görüntüleme için en uygun aday yapmaktadır. Bunun yanı sıra, yüklü çekirdekleri hareket eden atomlar manyetik alan oluşturdıkları için görüntüleme için uygun bir adaydır. Çekirdekteki nötron ve protonların toplamı kütle numarasını ifade eder. Bir çekirdeğin kütle numarası tek olduğunda, "spin" olarak adlandırılan dönüşler birbirini götürmez ve çekirdek kendi eksenini etrafında döner. Hidrojen atomunun çekirdeklerinin kütle numarası tek sayı olduğundan ve her çekirdek en az bir pozitif yüklü proton içerdiğinden elektromanyetik indüksiyon kanunları nedeniyle hareket eden dengesiz bir yük, kendi çevresinde bir manyetik alan oluşturur. Manyetik alanın yönü ve boyutu manyetik moment olarak adlandırılır ve ok şeklinde ifade edilir. Okun uzunluğu manyetik momentin büyüklüğünü, okun yönü ise manyetik momentin hizalanma yönünü temsil etmektedir. Çekirdeğin toplam manyetik momenti, çekirdekteki protonların tüm manyetik momentlerinin vektörel toplamıdır.

Normal bir ortamda, hidrojen atomlarının manyetik momentleri rastgele yönlere işaret eder ve genel bir manyetik etki oluşturmaz. Ancak, bu spinler güçlü bir harici manyetik alana (B_0) maruz kaldığında, manyetik momentleri bu alanın yönüne paralel veya anti-paralel olacak şekilde hizalanır. Bu duruma hizalanma (alignment) denir. Aynı zamanda, harici manyetik alan, hidrojen atomlarının çekirdeklerinin manyetik momentlerine bir tork uygulayarak ikincil bir dönme hareketine neden olur. Bu dönme hareketine yalpalama (precession), manyetik momentlerin dış manyetik alan etrafında dönme hızına yalpalama frekansı (precessional frequency) adı verilir. Bu frekans, spinlerin manyetik momentlerinin ne kadar hızlı ilerlediğini ifade eder ve MRG'de megahertz (MHz) cinsinden ölçülür; elektromanyetik spektrumdaki radyo dalgalarının frekans aralığına karşılık gelir. Faz, spinlerin manyetik momentlerinin zaman içindeki göreceli konumunu ifade eder. Normal bir ortamda spinlerin manyetik momentlerinin fazları birbirinden farklıdır. Ancak spinlerin manyetik momentleri ile aynı frekansta bir radyo frekansı (RF) darbesi uygulandığında rezonans durumu indüklenir. Rezonans, tüm spinlerin manyetik momentlerinin fazda senkronize bir şekilde yalpalamasına neden olur. RF uyarım darbesi kaldırıldığında, spinlerin manyetik momentlerinin fazları bozulmaya başlar (de-fazlama), bu da alıcı bobinde indüklenen sinyalin azalmasına yol açar. Bu sinyal azalmasına serbest indüksiyon bozunması (free induction decay) denir.

Beyindeki farklı doku tipleri (örneğin gri madde, beyaz madde, beyin omurilik sıvısı), farklı proton konsantrasyonlarına ve

manyetik özellikleri etkileyen farklı kimyasal ortamlara sahiptir. Bu dokusal farklılıklar, RF darbesi kaldırıldıktan sonra spinlerin manyetik momentlerinin orijinal hizalanmalarına geri dönme hızlarını (T1 ve T2 gevşeme zamanları) etkiler. Bu nedenle, farklı dokular farklı sinyal yoğunlukları üretir ve bu veriler bilgisayar yardımıyla işlenerek, beyin ayrıntılı yapılarını gösteren yüksek kontrastlı görüntüler oluşturulur. MRG görüntüleri, beyin yapılarının sagittal (yan), koronal (ön) veya transvers (yatay) düzlemlerde ardışık kesitler halinde incelenmesini sağlar. MRG'nin BT'ye göre en önemli avantajı, görüntülerin çok daha yüksek çözünürlüklü olması ve sağlıklı bireyleri iyonize radyasyona maruz bırakmamasıdır.

Yapısal nörogörüntüleme teknikleri, beyin anatomisini yüksek çözünürlükte haritalayarak bilişsel süreçlerin temelinde yer alan nöral yapılara ilişkin ayrıntılı incelemeler yapılmasına olanak tanır. Örneğin, afazi sendromlarının BT ile incelenmesi, klasik afazi sınıflandırmalarının yeniden değerlendirilmesine ve lezyon-afazi ilişkilerinin otopsi temelli bulgulardan daha doğru biçimde ortaya konmasına yol açmıştır (29-31). Bu çalışmalar, daha önce tartışmalı kabul edilen subkortikal ve talamik afazilerin varlığını destekleyen güçlü kanıtlar sunmuştur (32, 33). Yapısal nörogörüntüleme, yalnızca dil işlevlerinin serebral temsiline değil; aynı zamanda bellek, görsel-motor beceriler, praksi ve yürütücü işlevler gibi geniş bir bilişsel yelpazenin nöroanatomik temellerine de ışık tutmaktadır (34). Örneğin, hippokampus ve temporal lob bölgelerindeki yapısal özelliklerin incelenmesi, bellek oluşumu ve geri çağırma süreçlerinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır.

Son yıllarda yapısal nörogörüntüleme alanındaki teknolojik gelişmeler, nöropsikolojik araştırmaların doğruluğunu, duyarlılığını ve genellenebilirliğini büyük ölçüde artırmıştır. Bu teknikler, beyin-davranış ilişkilerinin daha bütüncül biçimde anlaşılmasını sağlarken, bilişsel bozuklukların nöral temellerini de belirlemeye olanak verir. Elde edilen bilgiler; klinik tanı, tedavi planlaması ve nörorehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Beynin Fonksiyonunun İncelenmesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Beynin işlevsel organizasyonunu anlama çabaları, serebral kan akışındaki değişiklikleri ölçen tekniklerin geliştirilmesiyle yüzyılı aşkın bir süredir nörobilim alanında merkezi bir araştırma odağı olmuştur. Bu yaklaşımın temelleri, William James'in *Psikolojinin İlkeleri* (1890) adlı eserinde İtalyan fizyolog Angelo Mosso'nun (1881) çalışmalarına atıfta bulunmasına dayanır; Mosso, beyin ameliyatı geçirmiş ve beyin lezyonu bulunan hastalarda insan korteksinin aktivitesini kaydetmiştir (35). Mosso, bilişsel faaliyetler sırasında beyin kan akışının bölgesel olarak arttığını gözlemleyerek, nöronal aktivite ile hemodinamik değişiklikler arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlamıştır (36). Ancak bu erken bulgular, 20. yüzyılın ilk yarısında metodolojik sınırlılıklar nedeniyle uzun süre dikkate

alınmamıştır. Modern fonksiyonel nörogörüntüleme çağı, 20. yüzyılın sonlarında pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single-photon emission computed tomography: SPECT) tekniklerinin geliştirilmesiyle başlamıştır. Bu yöntemleri izleyen dönemde, iyonize radyasyon gerektirmeyen, güvenli ve yüksek çözünürlüklü bir alternatif olarak Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ortaya çıkmıştır. fMRG, hem nöropsikolojik araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda beyindeki aktivitenin zamanlamasını ve uzamsal konumunu belirlemek için yaygın biçimde kullanılmaktadır.

fMRG, yüksek uzamsal çözünürlüğü (yaklaşık 1-3 mm), tekrarlanan ölçümler sırasında güvenli kullanımı ve bilişsel görevlerle eş zamanlı veri toplayabilmesi nedeniyle fonksiyonel beyin araştırmalarında devrim yaratmıştır. Tipik bir fMRG protokolünde, bir katılımcı 10 dakikalık bir oturum boyunca taranırken, cihaz her 2-3 saniyede bir tüm beyin hacmini tarayabilir. Bu sayede tek bir oturumda yüzlerce beyin aktivitesi görüntüsü elde edilerek, zaman içinde aktivasyon paternlerinin nasıl değiştiği incelenebilir. Araştırmalarda, katılımcılara bilişsel, duysal veya motor görevler sunularak belirli zihinsel süreçlerle ilişkili aktivasyon bölgeleri haritalanır. Elde edilen veriler, beyin işlevsel organizasyonu hakkında detaylı bilgiler sağlar; örneğin dil, bellek, dikkat, karar verme ve motor planlama süreçlerine ait nöral ağlar fMRG sayesinde doğrudan gözlemlenebilir. Ayrıca fMRG, beyin hasarı, inme, tümör, epilepsi, Alzheimer hastalığı gibi klinik durumlarda beyin işlevlerindeki değişiklikleri izlemek için tanıs ve prognostik bir araç olarak da kullanılmaktadır.

fMRG yönteminin temel prensibi, nöronal aktiviteye eşlik eden kan akışındaki değişiklikleri, oksijen taşınmasında görev alan hemoglobinin manyetik özelliklerini kullanarak görüntülemeye dayanır. Bu teknik, kanın oksijenlenme düzeyine bağlı (KOSB; Blood Oxygen Level-Dependent; BOLD) sinyalin, radyo dalgaları ve güçlü manyetik alanlar aracılığıyla tespit edilmesini sağlar. Sinyalin kaynağı, oksihemoglobin (HbO) ve deoksihemoglobin (HbR) arasındaki manyetik duyarlılık farkıdır. Hemoglobin, demir içeriği nedeniyle oksijeni taşıyan bir moleküldür; ancak bu iki form arasında belirgin manyetik farklılıklar bulunur.

- Oksihemoglobin, demirin manyetik özelliklerini bastıracağı için diyamanyetik bir moleküldür ve MR sinyaliyle daha az etkileşime girer, bu da daha yüksek sinyal yoğunluğuna neden olur.
- Deoksihemoglobin ise paramanyetiktir; çevresinde manyetik alan heterojenliği oluşturur ve bu durum MR sinyalinin azalmasına yol açar.

Denlenme durumunda, kılcıl damarlardaki kan akışı nispeten dengededir ve venöz kanda oksihemoglobin ile deoksihemoglobin oranları birbirine yakındır. Ancak bir beyin bölgesi aktif hale geldiğinde, metabolik aktivite ve dolayısıyla oksijen talebi artar.

Bu talebe yanıt olarak serebral damar sistemi, o bölgeye daha fazla oksijenle zenginleştirilmiş kan gönderir. Artan kan akışı, oksijen tüketimindeki artışı fazlasıyla karşılar; böylece o bölgede deoksihemoglobin oranı azalır, oksihemoglobin oranı artar. Bu süreç, nöral aktivitenin başlamasından yaklaşık iki saniye sonra belirginleşir. 4–6. saniyeler civarında sinyal artışı zirveye ulaşır, ardından yaklaşık 10–12. saniyede dinlenme düzeyine geri döner. Deoksihemoglobin paramanyetik özellikte olduğu için yerel manyetik alanı bozarak MR sinyalini zayıflatır; buna karşılık, oksihemoglobinin diyamanyetik yapısı bu etkiyi ortadan kaldırır. Sonuç olarak, aktivasyon fazında deoksihemoglobinin konsantrasyonunun azalması manyetik homojenliği artırır ve fMRG sinyalinde geçici bir artışa (pozitif BOLD tepkisi) yol açar. Başka bir deyişle, oksijenin kendisi endojen bir kontrast ajanı olarak işlev görür. Kan akışı, kan hacmi ve oksijenlenme düzeyindeki bu dinamik değişimlerin bütününe hemodinamik tepki (hemodynamic response) denir. 1890’lardan beri hemodinamik tepkinin nöral aktiviteye eşlik ettiği kabul edilmektedir (37).

Beyin aktivitesi sırasında, belirli bir görevin yerine getirilmesi esnasında serebral korteksin ilgili bölgeleri etkinleşir ve bu bölgelerde kan akışı ile oksijenlenme düzeyi artar. Ancak KOSB sinyali oldukça hızlı ve kısa süreli değişkenlik gösterdiğinden, bu geçici etkilerin yakalanabilmesi için eko düzlemsel görüntüleme (echo planar imaging) veya hızlı gradyan eko (fast gradient echo) gibi yüksek zaman çözünürlüklü hızlı görüntüleme sekansları kullanılmaktadır. fMRG’de tek bir vokselde (üç boyutlu piksel birimi) zaman içinde kaydedilen sinyal, yalnızca nöral aktivitenin bir yansıması değildir; aynı zamanda tarayıcı kaynaklı artefaktlar, fizyolojik gürültüler (ör. kalp atışı, solunum), ve rastgele beyin aktivitesi gibi faktörlerden de etkilenir. Bu istenmeyen sinyaller, gerçek sinyalin genliğiyle karşılaştırılabilecek düzeyde yüksek olabileceğinden, istatistiksel güvenilirliği artırmak için uyarılar genellikle birçok kez tekrarlanır. Bu tekrarlamalar sayesinde, ilgisiz sinyaller ortalama sıfıra yaklaşırken, göreve özgü nöral yanıt baskın hale gelir (38). Elde edilen ham fMRG verileri, analiz öncesinde çok aşamalı bir ön işleme sürecinden geçirilir. Bu aşamalar genellikle:

- Zamanlama düzeltmesi (slice timing correction),
- Hareket düzeltme (realignment),
- Anatomik görüntüye eşleştirme (coregistration),
- Standart beyin atlasına hizalama (spatial normalization),
- Gürültü giderme ve uzamsal yumuşatma (smoothing) adımlarını içerir.

Ön işleme aşamaları, farklı bireylerin beyin görüntülerini uzamsal olarak karşılaştırılabilir hale getirir ve sinyalin gürültüden arındırılmasını sağlar. Analiz aşamasında, fMRG verileri hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmalarla değerlendirilebilir. Analiz sonunda, belirli bir istatistiksel eşik üzerinde aktivasyon gösteren bölgeler belirlenir ve bu bölgeler anatomik MRG görüntüleri üzerine renk haritaları şeklinde bindirilerek görselleştirilir.

fMRG verilerinin işlenmesi ve analizi için uluslararası alanda en yaygın kullanılan yazılım paketleri:

- **SPM (Statistical Parametric Mapping):** Karl Friston ve arkadaşları tarafından geliştirilen, MATLAB tabanlı kapsamlı bir istatistiksel analiz aracıdır (39).
- **CONN:** SPM altyapısı kullanarak fonksiyonel bağlantısallık (functional connectivity) analizleri yapılmasına olanak tanır (40).
- **FSL (FMRIB Software Library):** Oxford Üniversitesi’nde geliştirilen, ön işleme, modelleme, istatistiksel analiz ve görselleştirme bileşenlerini içeren geniş kapsamlı bir yazılım paketidir (41).

Tüm araştırma yöntemlerinde olduğu gibi, fMRG tekniğinin de bazı metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Nörogörüntüleme çalışmaları bazen beyindeki belirli bir “ilgi alanı” (region of interest) ile sınırlı olabilmekte ve önceden belirlenmiş nöroanatomik hipotezlere dayanabilmektedir. İlgi alanı temelli yaklaşımlar, araştırma odağını daraltarak diğer potansiyel beyin bölgelerinin işlevsel katkılarının göz ardı edilmesine yol açabilmektedir. fMRG’nin bir diğer önemli sınırlılığı, milimetre düzeyindeki uzamsal çözünürlüğüne bağlı olarak hareket kaynaklı gürültülere yüksek derecede duyarlı olmasıdır. Katılımcıların fark edilemeyecek kadar küçük baş hareketleri bile fonksiyonel ölçümleri önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Nitekim önceki çalışmalar, özellikle fonksiyonel bağlantısallık analizlerinin kafa hareketlerinden etkilendiğini ortaya koymuştur (42, 43). Bu nedenle, hareketten kaynaklanan artefaktların tespiti ve düzeltilmesi, fMRG veri ön işleme süreçlerinin kritik bir bileşenidir. Son yıllarda geliştirilen gelişmiş görüntü eşleme algoritmaları ve fonksiyonel aykırı gözlem temizleme (scrubbing) yöntemleri, bu sorunun etkilerini önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olmaktadır (44). Ayrıca, orbitofrontal ve inferior temporal lob gibi bölgelerde, komşu anatomik yapıların (örneğin sinüslerin) oluşturduğu manyetik alan bozulmaları nedeniyle sinyal kayıpları yaşanabilmektedir. Bu tür artefaktların etkisini azaltmak amacıyla fizyolojik ölçümlerle eşzamanlı fMRG kaydı yapılması önerilmektedir. Bazı laboratuvarlarda ise, EMG ve EOG gibi ek fizyolojik kayıtlar kullanılarak bu gürültülerin etkisi istatistiksel olarak modellenmekte veya veri ön işleme aşamasında elimine edilmektedir.

fMRG’nin bir diğer temel kısıtlılığı, ölçümlerin hemodinamik yanıtla dayanması nedeniyle zamansal çözünürlüğünün sınırlı olmasıdır. Hemodinamik yanıtın birkaç saniyelik gecikme ile ortaya çıkması, yöntemin nöronal aktiviteyi doğrudan ve milisaniye düzeyinde ölçememesine neden olmaktadır. Bu durum MRG’nin PET’e göre daha yüksek zamansal çözünürlüğü olmasına rağmen, EEG veya MEG gibi elektriksel aktiviteye dayalı yöntemlerle karşılaştırıldığında zamansal doğruluk açısından dezavantajlı olmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, sınırlı zamansal çözünürlük, nöral aktivitedeki gecikmeli değişimlerin istatistiksel olarak belirlenemeyeceği anlamına gelmez. Örneğin,

bazı çalışmalar, uyaran sunumları arasında yalnızca 500 ms gibi kısa aralıklar olduğunda dahi önemli fonksiyonel tepkilerin tespit edilebildiğini göstermiştir (45).

fMRG yöntemiyle test edilebilecek hipotezler genel olarak üç temel başlık altında ele alınabilir: (i) bilişsel teorilerin test edilmesi, (ii) fonksiyonel uzmanlaşma, ve (iii) fonksiyonel entegrasyon.

i. Bilişsel teorilerin test edilmesi: fMRG, bilişsel nörobilimde geliştirilen teorik modellerin doğrulanması için güçlü bir araçtır. Bu yaklaşım, bilişsel süreçlerin altında yatan temel mekanizmaları ampirik olarak sınamak amacıyla fonksiyonel görüntüleme verilerini kullanır. Örneğin, fMRG çalışmaları aracılığıyla, belirli beyin bölgelerinin duygu işleme süreçlerinde nasıl rol oynadığı ve duygu işlemenin diğer bilişsel süreçlerle (örneğin dikkat, bellek veya karar verme) nasıl etkileşime girdiği araştırılabilmektedir. Bu tür teorik doğrulama çalışmaları, bilişsel işlevlerin nöroanatomik haritalamasına katkı sağlamakta ve mevcut bilişsel modellerin biyolojik temellerine ışık tutmaktadır.

ii. Fonksiyonel uzmanlaşma: Beyinde belirli bilişsel süreçlere özgü olarak organize olmuş fonksiyonel modüllerin var olduğu varsayımına dayanır. Bu modüller, özgül bilişsel görevlerin gerçekleştirilmesinde belirli beyin bölgelerinin uzmanlaşmış bir biçimde görev aldığını öne sürer. fMRG çalışmaları, bu modüler yapıyı inceleyerek bilişsel süreçlerin beyinde nasıl temsil edildiğini ve bu süreçler arasındaki sistematik farklılıkları ortaya koymayı amaçlar. Böylece, dikkat, dil, bellek veya duygusal değerlendirme gibi bilişsel işlevlerin nöral temelleri daha ayrıntılı biçimde tanımlanabilir.

iii. Fonksiyonel entegrasyon: Bilişsel süreçlerin yalnızca ayırık beyin bölgelerinin faaliyetleriyle değil, aynı zamanda bu bölgeler arasındaki etkileşimlerle de belirlendiği kabul edilmektedir. Fonksiyonel entegrasyon kavramı, farklı beyin alanları arasındaki koordinasyonu ve bilgi akışını inceleyen araştırma yaklaşımını ifade eder. fMRG bu bağlamda, beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallık örüntülerini analiz etmek için kapsamlı bir biçimde kullanılmaktadır. Fonksiyonel bağlantısallık, ayırık beyin bölgeleri arasında gözlenen ortak aktivasyon örüntülerinin veya zamansal korelasyonların incelenmesiyle tanımlanır (46, 47). Bu ölçümler hem dinlenme durumu verilerinden hem de görev temelli MRG kayıtlarından elde edilebilir. Bireyler arası fonksiyonel bağlantısallık değişimleri, bilişsel performanstaki bireysel farklılıkların yanı sıra psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların erken teşhisi ve tedavisinde değerli biyobelirteçler sunabilmektedir. Ayrıca, fonksiyonel entegrasyonun incelenmesi, beynin dinamik ve bütünlük çalışmaları prensiplerinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

Sonuç

Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemler hem nöropsikolojik araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda

beyin işlevleri ve yapıları hakkında önemli bilgi sağlayan güçlü araçlardır. Bu teknolojiler, beyin işlevlerinin anlaşılmasında, beyin hasarlarının ve patolojik süreçlerin saptanmasında ve nörolojik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarla elde edilen bilgiler, beyin işleyişini doğrudan bilişsel süreçlerin deneyimi sırasında anlamamıza yardımcı olmakta ve diğer tekniklerle (örneğin, beyin lezyonları veya bireylerden yetişkinlerden elde edilen davranışsal veriler) elde edilen paradoksal bulguları uzlaştırmada yardımcı olmaktadır.

Bununla birlikte, bu yöntemlerin uygulaması ve veri analizi süreci bazı metodolojik ve pratik zorlukları da beraberinde getirir. Özellikle EEG ve fMRG verilerinin analizi yüksek düzeyde teknik uzmanlık, istatistiksel bilgi ve dikkatli yorumlama gerektiren karmaşık bir süreçtir. Analiz yöntemleri sürekli olarak gelişmekte olup, doğru istatistiksel yaklaşımların seçimi ve veri kalitesinin titizlikle değerlendirilmesi, güvenilir sonuçlara ulaşmanın temel koşullarıdır. Ayrıca, nörogörüntüleme teknolojileri genellikle yüksek maliyet gerektirdiğinden, çalışmalarda kaynakların verimli kullanımı ve deneysel tasarımın iyi planlanması da büyük önem taşır. Sonuç olarak, nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemlerin güçlü ve sınırlı yönlerinin dikkate alınarak, bunların diğer performans ölçümleri ve bilişsel değerlendirme yöntemleriyle bütünleştirilmesi, beyin-davranış ilişkisini daha kapsamlı ve bütüncül bir biçimde anlamayı mümkün kılmaktadır. Bu çok yönlü ve disiplinler arası yaklaşım hem temel nörobilim araştırmaları hem de klinik uygulamalar açısından gelecekteki çalışmalar için önemli bir yön göstermektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - BS; Tasarım - BS; Denetleme - BS; Analiz ve Yorum - BS; Literatür Taraması - BS; Yazıyı Yazan - BS; Eleştirel İnceleme - BS

Kaynaklar

1. Cantalupo C, Hopkins WD. Asymmetric Broca's area in great apes. *Nature*. 2001;414(6863):505. <https://doi.org/10.1038/35107134>
2. Brazier, MAB. The historical development of neurophysiology. *American Physiological Society*, Washington DC, 1959.
3. Regan D. A high frequency mechanism which underlies visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968;25(3):231-7. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90020-5)
4. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965;150(3700):1187-8. <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>
5. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):169-95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
6. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S, Gruber W, Freunberger R. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(7):1003-16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.03.005>
7. Cohen D, Cuffin BN. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;56(1):38-51. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90005-6)

8. Saturnino GB, Madsen KH, Thielscher A. Electric field simulations for transcranial brain stimulation using SimNIBS 2.1. *Brain Stimul.* 2019 Jan-Feb;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.009>
9. Lee JH, Kim DW, Kim DY, Chung SJ, Kim K, Im CH. COMETS2: an advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci Methods.* 2017 Jan 15;277:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.008>
10. Huang Y, Datta A, Bikson M, Parra LC. Realistic volumetric-approach to simulate transcranial electric stimulation—ROAST—a fully automated open-source pipeline. *J Neural Eng.* 2019 Oct 1;16(5):056006. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab208d>
11. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage.* 2015 May 15;109:140-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>
12. George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):373–82. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.4.373>
13. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):838–44. <https://doi.org/10.1038/nn.3422>
14. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology.* 1990;40(4):666. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.4.666>
15. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol.* 1998;33(6):336–40.
16. Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *Eur J Neurosci.* 2012;35(6):805–25. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08035.x>
17. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1093–102. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1093>
18. Hilgetag CC, Théoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced “virtual lesions” of human parietal cortex. *Nat Neurosci.* 2001;4(9):953–7.
19. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. New York: Macmillan; 1950.
20. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.021>
21. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—a review of current data and future implications. *Neuropsychologia.* 2010;48(10):2789–810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
22. Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport.* 2001;12(16):3553–5.
23. Modolo J, Denoyer Y, Wendling F, Benquet P. Physiological effects of low-magnitude electric fields on brain activity: advances from in vitro, in vivo and in silico models. *Curr Opin Biomed Eng.* 2018;8:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.09.006>
24. Kuo MF, Nitsche MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci.* 2012;43(3):192–9. <https://doi.org/10.1177/1550059412444975>
25. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003;553(1):293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
26. Monte-Silva K, Kuo MF, Henthaller S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6(3):424–32. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
27. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry.* 2012;3:110. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00110>
28. Stagg CJ, O’Shea J, Kincses ZT, Woolrich M, Matthews PM, Johansen-Berg H. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci.* 2009;30(7):1412–23. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06937.x>
29. Damasio H, Damasio A, Hamsher K, Varney N. CT scan correlates of aphasia and allied disorders. *Neurology.* 1979;29(4):572.
30. Kertesz A, Harlock W, Coates R. Computer tomographic localization, lesion size, and prognosis in aphasia and nonverbal impairment. *Brain Lang.* 1979;8(1):34–50. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(79\)90038-5](https://doi.org/10.1016/0093-934X(79)90038-5)
31. Mazzocchi F, Vignolo LA. Localisation of lesions in aphasia: clinical-CT scan correlations in stroke patients. *Cortex.* 1979;15(4):627–53. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(79\)80051-9](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(79)80051-9)
32. Cappa SF, Vignolo LA. “Transcortical” features of aphasia following left thalamic hemorrhage. *Cortex.* 1979;15(1):121–9. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(79\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(79)80012-X)
33. Damasio AR, Damasio H, Rizzo M, Varney N, Gersh F. Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Arch Neurol.* 1982;39(1):15–20. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510130017003>
34. Damasio AR. The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Comput.* 1989;1(1):123–32. <https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.1.123>
35. James W. The principles of psychology. Vol. II. New York: Henry Holt and Company; 1890.
36. Mosso A. Concerning the circulation of the blood in the human brain. Leipzig: Verlag von Viet & Company; 1881.
37. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol.* 1890;11(1-2):85–108. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>
38. Huettel SA. Event-related fMRI in cognition. *Neuroimage.* 2012;62(2):1152–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.113>
39. Friston K. A short history of SPM. In: Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. London: Elsevier/Academic Press; 2007. p. 3–9.
40. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125–41. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
41. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage.* 2009;45(1 Suppl):S173–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>
42. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage.* 2012;59(3):2142–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
43. Van Dijk KR, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage.* 2012;59(1):431–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.044>
44. Mazaika PK, Hoeff F, Glover GH, Reiss AL. Methods and software for fMRI analysis of clinical subjects. *Neuroimage.* 2009;47 Suppl 1:S58.
45. Buckner RL, Bandettini PA, O’Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14878–83. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14878>
46. Biswal BB, Hyde JS. Contour-based registration technique to differentiate between task-activated and head motion-induced signal variations in fMRI. *Magn Reson Med.* 1997;38(3):470–6. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380315>
47. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 1997 Jun-Aug;10(4-5):165-70. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7)